

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
Centro de Ciências Médicas
Pós-Graduação em Neurologia

HEBERT WILSON SANTOS CABRAL

**AVALIAÇÃO DE INSTRUMENTOS NEUROPSICOLÓGICOS PARA
DETECÇÃO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação Strictu Sensu em Neurologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Neurologia. Área de Concentração: Neurologia do Comportamento.

Orientador: **PROF. DR. SERGIO LUIS SCHMIDT**

Co-orientador: **PROF. DR. RENATO LIRIO MORELATO**

Niterói / 2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

C331 Cabral, Hebert Wilson Santos
Avaliação de instrumentos neuropsicológicos
para detecção precoce da doença de Alzheimer /
Hebert Wilson Santos Cabral. - Niterói: [s.n.],
2009.

141 f.:il., 30 cm.

Tese (Doutorado em Neurologia) -
Universidade Federal Fluminense, 2009.

1. Doença de Alzheimer. 2. Demência -
Diagnóstico precoce. 3. Idoso-Neuropsicologia.
I.Título.

CDD 618.898

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
Centro de Ciências Médicas
Pós-Graduação em Neurologia

HEBERT WILSON SANTOS CABRAL

**AVALIAÇÃO DE INSTRUMENTOS NEUROPSICOLÓGICOS PARA
DETECÇÃO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação Strictu Sensu em Neurologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Neurologia. Área de Concentração: Neurologia do Comportamento.

Aprovada em 27 de Outubro de 2009.

Banca Examinadora:

.....
Prof. Dr. Osvaldo José Moreira do Nascimento
Universidade Federal Fluminense

.....
Prof. Dr. Pedro Ferreira Moreira Filho
Universidade Federal Fluminense

.....
Prof. Dr. Jano Alves de Souza
Universidade Federal Fluminense

.....
Prof. Dr. Renan Barros Domingues
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

.....
Profª. Dra. Vilma Duarte Câmara
Universidade Federal Fluminense

Dedico aos meus pais (*WILSON e ANGELA*), tão importantes, aos meus irmãos (*ERIC e RENATO*), aos meus familiares, à minha esposa, *JAMILE*, por todo amor dedicação, e ao meu já encomendado e tão esperado filho *MATEUS*. Com tamanha importância, estendo a dedicação aos professores *DR. SERGIO LUIS SCHMIDT, DR. RENATO LÍRIO MORELATO, DRA. VILMA DUARTE CÂMARA, DR. OSVALDO JOSÉ MOREIRA DO NASCIMENTO e DR. MARCOS RAIMUNDO FREITAS* que, sobretudo, acreditaram, participaram e concretizaram o presente trabalho.

AGRADECIMENTO

A todos que citei em minha dedicatória, ao *PROF. DR. CARLOS MUSSO*, a *DRA. YOLANDA*, a *SRA. MARLUCI GUIMARÃES*, aos amigos *DR. GUSTAVO QUINAMO* e *DRA. FERNANDA MAYRINK* que, com toda competência, contribuíram na organização, revisão e apoio, e aos meus alunos e pacientes. Destaco o quanto foram e são importantes em minha vida profissional. Espero que suas participações possam ser cada vez mais efetivas e que este seja um dos inúmeros trabalhos a se realizar em minha vida. Suas importâncias transcendem aquilo que julgo de suas obrigações. Obrigado!

RESUMO

O crescimento da população mundial de idosos, acompanhado da elevada prevalência de transtornos cognitivos, fornecem a base racional para a necessidade do desenvolvimento de linhas de pesquisa que contemplem os fatores preditivos da doença de Alzheimer, sobretudo, com instrumentos neuropsicológicos simples e adequados às realidades sociais e demográficas locais. O risco de desenvolvimento de demência tem sido associado aos portadores de transtorno cognitivo leve (TCL), alentando a importância de acompanhamentos longitudinais na busca da base preditiva da doença de Alzheimer. O objetivo do presente trabalho foi estudar e acompanhar, durante 24 meses, idosos diagnosticados clinicamente como portadores de TCL, analisando as taxas de conversão e possíveis preditores da demência, como a idade, a escolaridade e o desempenho em instrumentos de rastreio neuropsicológicos, como o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e Testes Computadorizados de Atenção (TCA) e Memória (TCM). O TCA é um exame que independe da escolaridade e mensura omissões e erros de respostas, tempos e variabilidades de reação motora, entretanto, o TCM avalia a memória recente auditiva e visual, praxia, orientação temporal e espacial, além da memória remota. O estudo foi dividido em duas etapas: seleção preliminar da amostra e acompanhamento longitudinal. Na primeira, os pacientes foram alocados em dois grupos (normais: Controle e TCL) e, ao final da segunda, constituíram-se três (Controle, TCL e TCL convertidos para demência - TCL^D). Nas análises estatísticas, foram utilizados: teste *qui-quadrado*; teste *t*; *Anovas*; frequências da conversão; regressão logística (*Stepwise*); cálculos de sensibilidades, especificidades, valores preditivos, falsos resultados e acurácias globais. Buscando a predição da conversão, nas comparações e análises, foram utilizados os dados mensurados no início do estudo. Foram avaliados 562 idosos, dentre eles 104 indivíduos constituíram a amostra inicial, sendo 49 TCL e 55 Controles. Completaram o seguimento deste estudo, após 2 anos, 66 indivíduos alocados em 35 Controles, 23 TCL e 8 TCL^D. Os TCL e TCL^D não apresentaram diferenças nas variáveis: gênero, idade e escolaridade e no MEEM e TCA. Entretanto, os escores totais do TCM, a memória recente auditiva e a praxia foram capazes de discriminar os TCL que converteram. O percentual de progressão para demência dos TCL em 12 e 24 meses foi de 17,1% e 25,8%, respectivamente, e os TCL com menor tempo de estudo predominaram na conversão, após o 1 ano. As análises por regressão indicaram que os escores totais do TCM foram significantes na predição dos TCL que poderão converter em 24 meses e os modelos com mais variáveis combinadas apresentaram acurácia global de 86,2%. Os percentuais de progressões dos TCL para demência aproximam-se de outras pesquisas, mas variam nos estudos da literatura. A escolaridade elevada pode conferir maior reserva cognitiva, ao contrário daqueles com baixa escolaridade, fato que pode justificar as diferenças na rapidez da progressão. O TCM foi capaz de discriminar os TCL que converteram para demência. A identificação dos parâmetros memória recente auditiva e praxia do TCM poderá auxiliar na elaboração de baterias computadorizadas mais simples, de breve execução, e com valores preditivos adequados para o rastreio cognitivo.

Palavras-Chave: Demência. Alzheimer. Cognição. Neuropsicologia. Diagnóstico. Preditores.

ABSTRACT

The growth of world's elderly population, together with the high prevalence of cognitive disorders, justifies the need to develop lines of research that address the predictors of Alzheimer's disease, especially with neuropsychological tests appropriate to the social realities and demographic locations. The risk of developing dementia has been linked to patients with mild cognitive impairment (MCI), encouraging the importance of longitudinal follow in search of the prediction. The aim of this study was to investigate and follow up for 24 months patients clinically diagnosed as having MCI, analyzing conversion rates and possible predictors of dementia, such as age, education and performance on neuropsychological screening tests, such as the Mini Mental State Examination (MMSE) and Computerized Tests of Attention (TCA) and Memory (TCM). The TCA is a test that doesn't depend on educational level and measures omissions, errors, reaction time and variability of reaction time. The TCM evaluates recent memory for auditory and visual stimuli, praxis, orientation in time and space, besides the remote memory. The study was divided into two stages: preliminary selection of the sample and longitudinal follow-up. At first, patients were divided into two groups (Control and MCI) and at the end, three (Control, MCI and MCI converted to dementia - MCI^D). In the statistical analysis was performed using chi-square, t test, Anova, frequency conversion, and logistic regression (stepwise), calculations of sensitivities, specificities, predictive values, false results and overall accuracies. Seeking the prediction of conversion in the comparisons and analysis, we used data measured from baseline. We evaluated 562 elderly patients, between them 104 individuals formed the initial sample (49 MCI and 55 controls). Completed follow-up study, after 2 years, 66 individuals placed in 35 controls, 23 MCI and 8 MCI^D. The MCI and MCI^D showed no differences in the variables: Gender, Age and Education and the MMSE and TCA. However, the total scores of TCM and its parameters (recent memory for auditory stimuli and praxis) were able to discriminate the MCI that converted to dementia. The rate of progression of MCI to dementia at the first 12 months was 17.1% and in 24 months was 25.8%, and MCI with lower educational level prevailed in the conversion after 1 year. The regression analysis indicated that the total scores of TCM were significant in predicting that MCI may convert in 24 months and the models with more variables combined showed overall accuracy of 86.2%. The percentage of progression of MCI to dementia was similar to some other researches. The higher level of education can provide greater cognitive reserve to the individual, as opposed to those with lower educational level, which may explain the differences in the speed of progression. The instrument TCM was able to discriminate patients with MCI who converted to dementia. The identification of the parameters of TCM (recent memory for auditory stimuli and praxis) can assist in the development of a computerized battery of TCM with simpler application, shorter execution time, and predictive values appropriate for screening cognitive impairment.

Keywords: Dementia. Alzheimer. Cognition. Neuropsychology. Diagnosis. Predictors.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|------|--|----|
| 1. | INTRODUÇÃO | 13 |
| 2. | TRANSTORNO COGNITIVO LEVE | 21 |
| 2.1 | ASPECTOS GERAIS | 21 |
| 2.2 | O TERMO TRANSTORNO COGNITIVO LEVE | 22 |
| 2.3 | RELAÇÃO COM A DEMÊNCIA | 23 |
| 2.4 | CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS | 26 |
| 2.5 | CLASSIFICAÇÕES | 30 |
| 2.6 | NEUROPATOLOGIA | 32 |
| 2.7 | PREVALÊNCIA | 33 |
| 2.8 | ESTUDOS LONGITUDINAIS | 34 |
| 2.9 | RELAÇÃO COM A IDADE | 35 |
| 2.10 | RELAÇÃO COM A ESCOLARIDADE | 37 |
| 2.11 | FERRAMENTAS DIAGNÓSTICAS E ALTERAÇÕES SUGESTIVAS | 41 |
| 2.12 | PROPOSTAS FUTURAS | 62 |
| 3. | OBJETIVOS | 63 |
| 3.1 | OBJETIVO GERAL | 63 |
| 3.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 63 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 4. | PACIENTES E MÉTODOS | 64 |
| 4.1 | CÁLCULO DA AMOSTRA | 64 |
| 4.2 | SELEÇÃO DA AMOSTRA | 64 |
| 4.3 | METODOLOGIA | 67 |
| 4.4 | ANÁLISES ESTATÍSTICAS | 72 |
| 5. | RESULTADOS | 74 |
| 5.1 | ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS GRUPOS | 74 |
| 5.2 | COMPARAÇÃO DOS DESEMPENHOS NOS INSTRUMENTOS | 78 |
| 5.3 | ANÁLISES DOS PERCENTUAIS DE CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA | 83 |
| 5.4 | RELAÇÃO DA ESCOLARIDADE E CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA | 84 |
| 5.5 | MODELOS DE PREDITORES PROPOSTOS PELA REGRESSÃO LOGÍSTICA | 85 |
| 5.6 | COMPARAÇÃO DAS ACURÁCIAS DOS MODELOS PROPOSTOS PELA RL | 91 |
| 6. | DISCUSSÃO | 94 |
| 6.1 | ANÁLISES DO ESTUDO | 94 |
| 6.2 | ANÁLISES DOS GRUPOS | 99 |
| 6.3 | O DESEMPENHO NOS INSTRUMENTOS MEEM, TCA E TCM | 103 |
| 6.4 | CONVERSÃO PARA A DEMÊNCIA | 110 |
| 6.5 | ESCOLARIDADE E A PROGRESSÃO PARA DEMÊNCIA | 111 |
| 6.6 | ANÁLISES DOS PREDITORES DO GRUPO TCL ^D | 114 |
| 6.7 | ACURÁCIA DOS MODELOS PROPOSTOS PELA REGRESSÃO LOGÍSTICA | 116 |
| 7. | CONCLUSÕES | 120 |
| 8. | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 121 |
| 9. | ANEXOS | 136 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------------------|--|
| ACL | - alterações cognitivas leves |
| ADAS-Cog | - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale |
| AIVD | - atividades instrumentais da vida diária |
| Anova | - análise de variância |
| AVD | - atividade de vida diária |
| CDR | - escore clínico de demência |
| CID 10 | - Código Internacional de Doenças |
| DA | - doença de Alzheimer |
| DESCRIPA | - Development of Screening Guidelines and Clinical Criteria for Predementia AD |
| DRS | - dementia rating scale |
| EEG | - eletroencefalograma |
| IAC | - índice anual de conversão |
| MCI | - mild cognitive impairment |
| MEEM | - mini exame do estado mental |
| OTE | - orientação temporal e espacial |
| PET | - tomografia por emissão de fóton |
| RL | - regressão logística |
| RM | - ressonância magnética |
| SPET | - tomografia por emissão de fóton único |
| TCA | - teste computadorizado de atenção visual |
| TCC | - tomografia computadorizada cerebral |
| TCE | - traumatismo crânio-encefálico |
| TCL | - transtorno cognitivo leve |
| TCL ^D | - TCL que converteram para demência |
| TCM | - teste computadorizado de memória |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|----|--|----|
| 1 | Características sócio-demográficas dos grupos: TCL ^D , TCL e Controle acompanhados após 24 meses | 75 |
| 2 | Comparação das médias e Idade e Anos de Estudo dos grupos: TCL ^D , TCL e Controle acompanhados após 24 meses | 77 |
| 3 | Comparação de desempenho da pontuação total do MEEM dos pacientes TCL ^D e TCL, que foram acompanhados | 79 |
| 4 | Comparação de desempenho nos parâmetros do TCA dos pacientes TCL ^D e TCL, que foram acompanhados | 79 |
| 5 | Comparação de desempenho no TCM dos pacientes TCL ^D e TCL, que foram acompanhados | 81 |
| 6 | Comparação de desempenho nos parâmetros do TCM dos pacientes TCL ^D e TCL, que foram acompanhados | 81 |
| 7 | Modelo multivariado de RL, através da inclusão simultânea dos parâmetros: Idade, Anos de Estudo, MEEM, TCA (RO, RI, TR, VR) e TCM Soma | 86 |
| 8 | Comparação entre a classificação dos TCL e TCL ^D , por observação clínica, após 24 meses e a classificação dos pacientes nos grupos pelo modelo de RL representado na tabela 7 | 87 |
| 9 | Modelo Stepwise A proposto por análises multivariadas de RL, através da inclusão parâmetro por parâmetro Idade, Anos de Estudo, MEEM, TCA (RO, RI, TR, VR) e TCM Soma | 88 |
| 10 | Comparação entre a classificação dos TCL e TCL ^D , por observação clínica, após 24 meses e a classificação dos pacientes nos grupos pelo modelo de RL representado na tabela 9 (Stepwise A) | 89 |
| 11 | Modelo Stepwise B proposto por análises multivariadas de RL, através da inclusão parâmetro por parâmetro Idade, Anos de Estudo, MEEM, TCA (RO, RI, TR, VR) e TCM Soma | 90 |
| 12 | Comparação entre a classificação dos TCL e TCL ^D , por observação clínica, após 24 meses e a classificação dos pacientes nos grupos pelo modelo de RL representado na tabela 7 (Stepwise B) | 91 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|---|---|----|
| 1 | Percentual de conversão dos TCL para demência que realizaram acompanhamento clínico em 12 e 24 meses | 84 |
| 2 | Número de pacientes TCL que realizaram acompanhamento clínico estratificados em faixas de Anos de Estudo que converteram para a Demência em 12 e 24 meses | 85 |
| 3 | Comparação das sensibilidades, especificidades e valores preditivos positivos e valores preditivos negativos dos modelos de RL | 92 |
| 4 | Comparação Acurácias Globais dos modelos de RL | 93 |

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um fenômeno biológico que não deve ser considerado doença por acometer toda população, muito embora inúmeras doenças crônico-degenerativas estejam associadas ao envelhecimento. Diante da imperiosidade em conservar as funções vitais do indivíduo, órgãos essenciais como cérebro, fígado, rins, coração, durante o envelhecimento e expostos a constantes sobrecargas, carecem de eficiência na manutenção da vida. Com o objetivo de compensar as funções, alguns órgãos são mais utilizados, apresentando um desgaste mais elevado, por maiores avarias sofridas, podendo ocasionar a perda de quase um terço da massa celular total, o que, certamente, compromete seu funcionamento e de todos os sistemas interligados a ele. As mudanças fisiológicas, como o funcionamento orgânico, apresentam, no envelhecimento, um declínio importante. Contudo, em algumas atividades, como a visão, a audição, a cognição, o comportamento, o sistema simpático, a tolerância à glicose, a pressão sistólica, a função pulmonar, a função imunológica e a massa óssea, existem alterações consideráveis no envelhecimento, mas aspectos individuais necessitam ser lembrados (JECKEL-NETO e CUNHA, 2002).

O sistema nervoso central é um dos sistemas mais comprometidos no envelhecimento, principalmente o cérebro, que promove, dentre outros, o comprometimento de sensações, movimentos, funções psíquicas, como a cognição e outras funções relevantes. Em meio aos diversos distúrbios da cognição no envelhecimento cerebral, o mais freqüente é o da memória, chamado de “esquecimento”, em que, via de regra, determinados processamentos (tipos de memória) podem modificar-se, acometendo certas atividades antes realizadas com presteza, o que fortalece a relevância da cognição na execução das atividades de vida diária (FOUSSARD-BLANPIN, MOREAU e NSABIYUMVA, 1996; LEVY e MENDONÇA, 2000). Dessa forma, o comprometimento nervoso abrange a percepção iminente de dependência física e psíquica, ocasionada pelas disfunções nervosas, destacando-se, sobretudo, a demência (LEVY e MENDONÇA, 2000; CANÇADO e HORTA, 2002).

O envelhecimento cerebral não permite aferir a existência de uma coerência para o seu desenvolvimento, pois há pacientes que apresentam quadros demenciais relevantes,

embora não haja mudanças anatômicas que o explique, a medida que outros pacientes, com avarias importantes, conservam quadros de normalidade por extensos períodos. Apesar da literatura apresentar discordâncias anatômicas e funcionais, o conhecimento das conseqüências do envelhecimento cerebral é essencial, a exemplo das alterações ponderais do cérebro, das alterações anatômicas regionais do cérebro, dos achados histológicos e das alterações de neurotransmissores e enzimas correlacionadas. (CANÇADO e HORTA, 2002; CABRAL, CÂMARA e BOECHAT, 2003a)

Como dito, as conseqüências do envelhecimento nas funções cognitivas são extremamente relevantes, e a memória está, certamente, dentre as mais comprometidas nos quadros demenciais, como o Alzheimer. Há outras funções cognitivas que também podem apresentar declínio no envelhecimento e evidenciam-se mais no estágio demencial, que envolve declínio lento e progressivo de diversas funções cognitivas, como atenção, linguagem, função executiva, habilidade de realizar tarefas motoras, cálculos, funções visuo-espaciais, visão, leitura e pensamento (CÂMARA, 1994). Vale lembrar que as assimetrias cerebrais não estão relacionadas com as alterações das funções cognitivas (LENT e SCHMIDT, 1993; SCHMIDT, 1994).

Diversas terminações foram utilizadas e muitas classificações foram sugeridas para caracterizar idosos com queixas de memória que não se encaixavam nos critérios de demência. Pode-se mencionar, dentre esses termos, os de Crook et al. (1986), “alterações de memória associadas à idade”; Levy (1994), “declínio cognitivo associado ao envelhecimento”; Christensen et al. (1995), “transtorno cognitivo leve” (TCL); Petersen et al. (1999), “alteração cognitiva leve” (ACL); Código Internacional de Doenças (CID 10, 2000), TCL; e MKSAP 12 (2002), “déficit cognitivo leve”. Mas torna-se importante ressaltar que a literatura internacional utiliza o termo MCI (Mild Cognitive Impairment) para caracterizar esses idosos.

Verifica-se que, apesar da existência de muitos termos diferentes, eles são utilizados reiteradamente para caracterizar a mesma doença, pois não existe consenso da patologia. A denominação ACL aproxima-se mais do conceito da doença, que compromete a memória em virtude de mudanças estruturais e relaciona-se com as regiões entorrinais, hipocampo e lobos temporais mesiais, abarcando as regiões cerebrais “alteradas” na transcorrência da doença (CANINEU e BASTOS, 2002). Porém, o presente estudo também fará opção pelo termo TCL, visto que o mesmo é utilizado pelo CID 10 (2000). A designação TCL, via de regra, refere-se a “indivíduos idosos não-demenciados, portadores de um leve

déficit cognitivo que se expressa em alterações de memória” (FLICKER, FERRIS e REISBERG, 1991).

As queixa de memória, déficit de memória indicado por testes, funções cognitivas gerais normais, atividades funcionais (sócio-ocupacionais) intactas e ausência de critérios de demência, avaliação cognitiva, principalmente através do uso de testes psicométricos (neuropsicológicos), testes laboratoriais e diagnóstico por imagem (estudo da neurofisiologia) são critérios diagnósticos para o TCL propostos por autores, como Petersen et al. (1999), que melhor associam o transtorno e sua evolução para a demência.

É condizente esperar que uma moléstia que afete a memória tenha relação com a demência. Estudos apontam um padrão geral de progressão clínica e maior risco de desenvolvimento de demência, cujos autores deduzem que extensos períodos de observação podem ser indispensáveis para detectar progressão e que as definições dos critérios de classificação são imprescindíveis. (FLICKER, FERRIS e REISBERG, 1991; TIERNEY et al., 1996; DEVANAND et al., 1997; BOWEN et al., 1997; PETERSEN et al., 1999; DALY et al., 2000)

Mitchell e Shiri-Feshki (2008), em recente revisão, analisou 15 estudos longitudinais de longa duração (5 anos ou mais) e comparou-os com resultados de pesquisas com períodos de observação mais curtos, cujo foco estava na conversão anual dos portadores de TCL. Os autores referem que foram identificados seis estudos clínicos de longa duração e nove estudos populacionais, conduzidos, respectivamente, nos diversos centros especializados e na comunidade. Nessa comparação, a média de conversão anual foi de 4,2%. Afirmam, ainda, que em estudos inferiores a 5 anos, como o presente, a média acumulada de progressão para demência ao ano foi 31,4%, concluindo que as taxas de progressão diminuem nas pesquisas com observações temporais mais longas, e que variações entre 10% e 15% sugerem ser válidas exclusivamente nos exemplos clínicos monitorados por períodos curtos de observação. Os mesmos autores mencionam que a seleção de idosos com déficit cognitivo (transtorno de memória subjetivo) tende a apresentar índices de conversão mais elevados e que o tipo de amostragem e a heterogeneidade do TCL, juntamente com o tempo de observação, podem explicar as variações.

É importante ressaltar que, segundo Panza et al. (2005), em estudos populacionais, 20% a 25% da amostra acompanhada podem apresentar função cognitiva normal com o passar do seguimento. Esse achado é condizente com outro estudo de Mitchell e Shiri-Feshki (2009).

Os elementos preditivos ou marcadores que auxiliam no diagnóstico do TCL têm sido utilizados em muitos estudos, apresentando resultados no uso de técnicas de neuroimagem funcional em demências (DE SANTI et al., 2001; WOLF et al., 2003; KARAS et al., 2004; SCHMIDT et al., 2008; IBANEZ e DEIBER, 2009; WANG et al., 2009); de avaliações por eletroencefalograma (EEG) (KOENING et al., 2005; GIANNAKOPOULOS et al., 2009); de diversos biomarcadores (proteína Beta Amilóide, proteína TAU e TAU hiperfosforilada), como publicado na revisão de Diniz, Pinto Junior e Forlenza (2008); de idade, como nas menções de Kawas e Katzman (1999) e Visser e Verhey (2007); de anos de estudo (escolaridade), como apontado na revisão de Caamaño-Isorna, Corral e Montes-Martínez (2006); e, por fim, do desempenho em uma série de instrumentos para avaliação cognitiva (RAPP e REISCHIES, 2005; NG et al., 2007; ASHENDORF et al., 2008; ROZZINI et al., 2008; KAUFER et al., 2008; CHUNG e MAN, 2009).

O risco de desenvolvimento de demência tem sido relacionado à idade, à escolaridade ao desempenho em instrumentos de rastreamento cognitivo, como pode ser visto nos estudos de Kawas e Katzman (1999), Visser e Verhey (2007), Caamaño-Isorna, Corral, Montes-Martínez (2006), Rapp e Reischies (2005), Ng et al. (2007), Ashendorf et al. (2008) e Rozzini et al. (2008).

No que tange a escolaridade e estudos com técnicas de ressonância funcional – PET (tomografia por emissão de fóton), em pacientes portadores de TCL, como de Garibotto et al. (2008), os autores afirmam que a escolaridade mais elevada pode estar relacionada a uma patologia cerebral mais severa, sugerindo que a reserva funcional disfarça as manifestações clínicas. Ainda com relação à escolaridade, na meta-análise realizada por Caamaño-Isorna, Corral e Montes-Martínez (2006), os autores analisaram estudos observacionais através da revisão sistemática e selecionaram 19 estudos, sendo 13 por coorte e seis casos controle. Os resultados demonstraram que a baixa escolaridade pode ser um fator de risco para demência, principalmente para doença de Alzheimer (DA). Entretanto, a literatura não é unânime em afirmar que a baixa escolaridade pode ser um fator de risco para a progressão dos pacientes para demência (FLEISHER et al., 2007).

Segundo Paradise, Cooper e Livingston (2009), em recente revisão sistemática da literatura, pelo princípio da reserva cognitiva, a escolaridade retarda o início da síndrome demencial na DA. Dessa forma, os pacientes com níveis mais altos de escolaridade têm maior capacidade de armazenamento de informações cognitivas, o que justifica as diferenças nas

observações, por terceiros, das manifestações clínicas nesses pacientes, quando confrontados com outros de menor escolaridade.

Em pesquisa realizada por Twamley, Ropacki e Bondi (2006), 73 dos 91 artigos publicados a partir de abril de 2005 e revisados pelos autores nessa pesquisa tratavam-se de mudanças neuropsicológicas no período pré-clínico da DA, o que fortalece a importância de que os resultados do desempenho cognitivo sejam analisados anteriormente à conversão, buscando, mormente, distinguir os pacientes que progrediram para demência daqueles que não progrediram, como realizado por Rozzini, et al. (2008). Nos estudos revisados pelos autores, os domínios mais consistentes associados ao estado pré-clínico da DA foram a atenção (71% dos estudos), o aprendizado verbal e a memória (57% e 50%, respectivamente), a função executiva (44%), a velocidade do processamento (43%) e a linguagem (33%). Vale ressaltar que os autores afirmam que a atenção, conquanto não seja frequentemente avaliada nos estudos revisados (somente em 10%), uma vez que sempre foi associada ao início tardio das demências, deve compor as baterias de avaliação, conjuntamente com as habituais testagens de memória, visto que, em todos dos estudos analisados, esse domínio cognitivo discriminou os casos avaliados dos grupos controle.

Verifica-se que a relevância de pesquisas que relacionam a acurácia diagnóstica de instrumentos neuropsicológicos nos portadores de TCL tem sido enormemente enfatizada pela literatura. (LOEWENSTEIN et al., 2000; ARTERO e RITCHIE, 2003; DE JAGER et al., 2003; RAPP e REISCHIES, 2005; DEVANAND, LIU e TABERT, 2008; INOUE et al., 2009; RABIN, PARE e SAYKIN, 2009). Serão necessários, porém, estudos que também indiquem propedêuticas diagnósticas, que empreguem testes neuropsicológicos mais práticos, com facilidade de operacionalização, sensibilidade, especificidade, padronização e validade, que possam colaborar para contribuir no diagnóstico do TCL e, especialmente, sejam úteis para determinar um fator preditivo do quadro demencial (BERTOLUCCI, 2000). O uso de instrumentos neuropsicológicos, segundo Canineu e Bastos (2002), é ferramenta acessória de extrema utilidade para identificar pacientes portadores de queixas cognitivas e se faz indispensável na identificação das queixas e no acompanhamento delas. Para avaliar as queixas cognitivas são utilizados diversos instrumentos, como o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN, FOLSTEIN e MCHUGH, 1975), CDR (HUGHES et al., 1982), CERAD (MORRIS et al., 1989), Teste do Relógio (SUNDERLAND et al., 1989), Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R) (WECHSLER, 1981), Escalas de Depressão

Geriátrica: GDS (BRINK, 1986), além de escalas comportamentais e outros instrumentos de rastreio (VIEIRA e KOENG, 2002).

A avaliação das funções cognitivas também é desempenhada com o uso de baterias de testes neuropsicológicos computadorizados, além dos testes tradicionalmente utilizados, como os já mencionados. A inclusão de testes computadorizados na atividade neuropsicológica acarreta em inúmeros benefícios, como uma maior precisão da mensuração do tempo de resposta do examinando, a ausência de erros por parte do examinador com relação à contagem de acertos e a possibilidade de criação automática de relatórios (SCHMIDT e MANHÃES, 2000a,b; 2001a,b). No laboratório de Neurofisiologia e Avaliação Neurocomportamental da Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ, os testes computadorizados de avaliação neuropsicológica são comumente utilizados. Esse laboratório dedica-se à pesquisas neuropsicológicas, confirmada pelas inúmeras participações em congressos no Brasil e no exterior (SCHMIDT e HOFKE, 1989; PANICH, SNYDER e SCHMIDT, 1994; SCHMIDT et al., 1996, 1999; CARVALHO e SCHMIDT, 2001; CARVALHO, MANHÃES e SCHMIDT, 2001a,b; SCHMIDT, CARVALHO e MANHÃES, 2002; SCHMIDT et al., 2003a,b; CABRAL et al., 2003a,b,c; SCHMIDT et al., 2004; CABRAL, 2004; CABRAL et al., 2004a,b; BATISTA et al., 2005; CABRAL et al., 2005a,b,c,d; CARDOSO et al., 2005; LEMOS et al., 2005a,b; BATISTA et al., 2006; CABRAL, SCHMIDT e MORELATO, 2006; CABRAL et al., 2006a,b,c,d; CABRAL et al., 2007) e pelas publicações em revistas internacionais indexadas (SCHMIDT et al., 2000a,b; SCHMIDT et al., 2008). Nessas pesquisas, além de instrumentos computadorizados desenvolvidos no país, foram utilizados também testes tradicionais, traduzidos e normatizados (SCHMIDT e SOUZA, 1999; SCHMIDT, MANHÃES e DÁQUER, 1999; SCHMIDT e OLIVEIRA, 1999), que podem avaliar, dentre outros, os declínios de memória precoces do TCL (BOECHAT, 2007).

Nesse mesmo sentido, os autores Inoue et al. (2009) enfatizam a necessidade e a utilidade da implementação de baterias computadorizadas para rastreio na população geral, assim como Cole e Tak (2006) descrevem a utilização de testes computadorizados para avaliar a capacidade atencional em pacientes portadores da DA, reforçando sua facilidade de aplicação e melhora da motivação, além de Twamley, Ropacki e Bondi (2006) e Rapp e Reischies (2005), reforçarem a importância da aplicação de testes atencionais em pacientes pré-demenciados.

A utilização de testagens atencionais, conjuntamente com as habituais avaliações de memória realizadas em pacientes portadores de queixas cognitivas, determinam a inclusão de variáveis adicionais que podem, via de regra, elevar a acurácia e ser uma excelente forma de identificação dos indivíduos com maior probabilidade de progredir para demência, como enfatizado por Rabin, Paré e Saykin (2009), que acompanharam pacientes portadores de TCL.

No âmbito geral, as pesquisas diagnósticas com pacientes TCL, segundo Chons e Sahadevan (2005), têm sido realizadas em duas linhas básicas fundamentais, a saber, coortes transversais, que objetivam os fatores que são mais eficazes na distinção dos portadores de TCL dos sujeitos normais (controles), e seguimentos longitudinais, que visam à investigação de fatores preditores da progressão para a demência e que são úteis para os clínicos.

Trabalhos que buscavam discriminar os pacientes portadores de TCL de sujeitos normais têm sido referenciados pela literatura, como acenado por Gauthier et al. (2006) e ressaltado nos recentes estudos de Economou et al. (2007), Wadley et al. (2008), Rodriguez, Rabadán-Juncos e Mayo (2008), Rabin, Paré e Saykin (2009) e Chung e Man (2009).

Em estudos de acompanhamento longitudinal, os pesquisadores Mitchell e Shiri-Feshki (2009), recentemente revisaram e avaliaram 41 estudos populacionais e clínicos para quantificar os riscos de desenvolvimento de demência em portadores de TCL. Em outro estudo, Rodriguez, Rabadán-Juncos e Mayo (2008), promoveram o recrutamento de 42 sujeitos e compararam o desempenho entre pacientes TCL e sujeitos controles normais, através de instrumentos neuropsicológicos. Após 12 meses, 22 pacientes concluíram as avaliações, dos quais 11 eram portadores de TCL e 11 compunham os sujeitos controle normais. Rozzini et al. (2008) também seguiu 98 pacientes durante o mesmo tempo de observação. Já Rapp e Reischies (2005), seguiram 187 indivíduos em 4 anos de estudo longitudinal. Outros autores, como Devanand, Liu e Tabert (2008), acompanharam 148 indivíduos em intervalos regulares de 6 meses, por um período de 3 anos.

Pesquisas com acompanhamentos mais longos, no entanto, têm sido publicadas, como a de Luck et al. (2008), que avaliou 980 indivíduos como parte do LEIPZIG (Longitudinal Study of the Aged - LEILA 75+), em intervalos regulares, por um período de 6 anos, através de entrevistas clínicas e testes cognitivos. Visser e Verhey (2007), em 5 anos de observação, referem uma amostra seguida de 320 sujeitos. Outros estudos ainda em curso, como o projeto DESCRIPA (“Development of Screening Guidelines and Clinical Criteria for Predementia AD”), gerido pelo Consórcio Europeu de DA (European Alzheimer's Disease Consortium) e mencionado no trabalho de Visser et al. (2008), apresentaram propostas

similares de seguimento mais longo, com amostra de 881 indivíduos, cujo objetivo era desenvolver um critério clínico para a pré-demência da DA.

Em 2003, foi iniciado o projeto do presente estudo de investigação de pacientes portadores de TCL, detectados clinicamente por dois médicos e submetidos a três instrumentos de avaliação cognitiva (MEEM e em Testes Computadorizados de Atenção – TCA e Memória - TCM), cujas sensibilidades, especificidades e valores preditivos foram sistematicamente testados nesses portadores, objetivando avaliar o poder de discriminação dos instrumentos. Foram avaliados 562 idosos, sendo a amostra preliminar constituída de 104 indivíduos com idade superior a 65 anos. Todos os sujeitos foram selecionados em uma comunidade de idosos que freqüentam o ambulatório de geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Os pacientes com comprometimento cognitivo, mas sem nenhuma deterioração nas habilidades funcionais, foram classificados como portadores de TCL sem demência. Foram considerados pacientes controles normais aqueles que não apresentavam queixas cognitivas, por auto-informação, ou confirmação de cuidadores. O TCM apresentou boa sensibilidade e as análises de regressão logística (RL) identificaram o instrumento como bom preditor do TCL. Outra variável que foi significativa como preditor foi a escolaridade, porém, a introdução dessa variável não aumentou o poder preditivo do TCM, que foi o melhor dos preditores. O estudo corroborou a hipótese de que o uso de baterias computadorizadas é superior ao MEEM na discriminação de pacientes portadores, ou não, de comprometimento cognitivo, pois fornece uma estimativa mais estável dos déficits cognitivos. No entanto, foi sugerido, como proposta futura, o seguimento dos indivíduos alocados nos grupos de pacientes portadores de TCL e controles normais, a fim de que pudessem ser acompanhados no tempo, para detecção preditiva da DA (CABRAL, 2004).

O presente estudo de acompanhamento proposto procurou, sobretudo, um alinhamento com as necessidades referenciadas pela literatura, no que se refere ao seguimento seriado de idosos com risco de conversão para demência, às análises de possíveis efeitos sócio-demográficos, à importância da avaliação clínica dos portadores de queixas cognitivas e a utilização de baterias de testagens computadorizadas para avaliações cognitivas adequadas, adaptadas ao nosso meio e acuradas para, sobretudo, contribuir com achados da base preditiva da DA.

2. TRANSTORNO COGNITIVO LEVE

2.1 ASPECTOS GERAIS

As repercussões do envelhecimento nas funções cognitivas são importantíssimas, uma vez que, em quadros patológicos, estão associadas a uma diminuição da capacidade funcional, podendo levar o indivíduo à impossibilidade de executar atividades cotidianas, gerando limitações e dependências (ROSA et al, 2003).

Os déficits de cognição estão presentes em uma série de doenças ou síndromes que se apresentam no paciente idoso com alta prevalência e contribuem para uma grande mortalidade nessa fase. O declínio global e gradual da cognição sugere que o processo de envelhecimento normal está relacionado a disfunções neurológicas. Entretanto, firmar os limites entre a senectude e a senilidade são os objetivos de vários estudos, como “O Esquecimento Sensorial Benigno” ou ESB (CUNHA e GUIMARÃES, 1989), o “Envelhecimento Cerebral. O problema dos limites entre o normal e o patológico”, publicado por Damasceno (1999), “Os aspectos neurológicos do envelhecimento normal” (LEVY e MENDONÇA, 2000), o “Envelhecimento Cerebral” (CANÇADO e HORTA, 2002) e TCL (CANINEU e BASTOS, 2002).

As descrições sobre perdas cognitivas, déficits, distúrbios ou alterações cognitivas têm sido foco de muitos estudos atuais, mas mesmo em tempos anteriores, sua menção era lembrada, conforme Cunha e Guimarães (1989). Em quase todos os estudos, os objetivos eram frisar as diferenças entre o patológico e a normalidade, orientando as peculiaridades de cada, mas mostrando a necessidade de estudos e reuniões, como os realizados por Petersen (1995), Petersen et al. (1999, 2001), Gauthier et al. (2006), Petersen (2007).

As alterações cognitivas que se relacionam à memória, principalmente a nomes, telefones e objetos guardados, são aquelas que mais levam pacientes ao atendimento médico, principalmente pela possibilidade de envelhecimento patológico. Dentre os atributos relacionados à memória, a inteligência exerce um papel primordial na produção intelectual,

relacionando-se a inúmeras atividades, como hábitos saudáveis, modo de vida e tantos outros tão fortemente ligados à natureza humana. A importância do conhecimento da cognição e de suas alterações foi descrita por vários autores, como os citados no parágrafo anterior, sendo objeto de discussões e consensos (PETERSEN et al., 2001; GAZZANIGA, IVRY e MANGUN, 2006; KNUDSEN, 2007). A diferenciação dos idosos normais e daqueles que têm início de demência pode parecer difícil, levando-se em consideração vários fatores que atuam na cognição, como o próprio envelhecimento, a escolaridade, o uso de drogas, as comorbidades e outros (NITRINI, 1999; DAMASCENO, 1999; BERTOLUCCI, 2000; MKSAP 12, 2002; ANSTEY e LOW, 2004; VAN GERVER, MEYER e JOLLES, 2007).

A tentativa de criar o envelhecimento saudável, bem sucedido, e de diagnosticar precocemente o envelhecimento cognitivo patológico cria a necessidade de discutir conceitos, como o TCL ou ACL, principalmente pelas dificuldades de ordem clínica e psicométricas, adequadas ao diagnóstico do TCL, e pela observação que alguns desses pacientes podem evoluir para o quadro demencial, sendo, então, um preditor de síndromes demenciais (CANINEU e BASTOS, 2002; PETERSEN, 2007; VISSER et al., 2008).

2.2 O TERMO TRANSTORNO COGNITIVO LEVE

As alterações cognitivas possuem uma grande amplitude, por isso, várias classificações e diferentes termos para apontar idosos com queixas de memória que não preenchiam os critérios para demência vêm sendo propostas (PETERSEN et al., 2001). A preocupação em estabelecer as diferenças entre o declínio normal do envelhecimento e o patológico foi descrita por Kral, (1962), que introduziu o termo TCL. Diferentes autores utilizam outros termos como: “alterações de memória associadas à idade” (CROOK et al., 1986); “declínio cognitivo associado ao envelhecimento” (LEVY, 1994); TCL (CHRISTENSEN et al., 1995); “declínio da memória associado à idade” (FOUSSARD-BLANPIN, MOREAU e NSABIYUMVA, 1996; CROOK e LARRABEE, 1998); ACL (PETERSEN et al., 1999); “distúrbio cognitivo leve” (GREEN, 2001); e “prejuízo cognitivo leve” (CEFALU e GROSSBERG, 2002).

Duas outras publicações utilizam definições diferentes para o distúrbio. O MKSAP 12, (2002), cita: o “déficit cognitivo leve”, que se refere à “síndrome na qual estão presentes esquecimentos na ausência de disfunção em outro domínio cognitivo”, e outro:

ACL, que se referem a indivíduos idosos, não-demenciados, portadores de um leve déficit cognitivo, que se expressa em alterações de memória (CANINEU e BASTOS, 2002). Para ampliar as inúmeras citações, a classificação internacional de doenças (CID-10, 2000) teve incorporado o termo TCL, e define seus critérios como “deterioração cognitiva, que precede, acompanha ou sucede transtorno cerebral ou somático, não estando especificamente relacionado ao envelhecimento”. Por último, pode-se perceber que as alterações ou transtornos não estão relacionados ao envelhecimento e formam uma entidade patológica à parte (MKSAP 12, 2002).

No entanto, para Cefalu e Grossberg (2002), tais alterações podem representar um pródromo para a DA ou ser causado por medicações, estados depressivos agudos, danos vasculares, distúrbios metabólicos, toxicidade a metais pesados e álcool, deficiências vitamínicas, lesões expansivas centrais, distúrbios tireoidianos e doenças neurológicas, como Parkinson.

Verifica-se que a multiplicação de termos é freqüentemente usada para caracterizar a mesma entidade, o que ocorre por não existir consenso da patologia. Segundo Canineu e Bastos (2002), o termo ACL foi considerado mais adequado, pois mostra-se mais próximo ao conceito da doença que afeta a memória, e não o cérebro, mantendo os demais aspectos da cognição preservados. Portanto, é uma alteração de memória, que tem relação com as regiões entorrinais, hipocampo e lobos temporais mesiais, que compreendem regiões cerebrais envolvidas no processamento dessa função, e que se encontram “alteradas” no decurso da doença. Em contrapartida, a literatura internacional tem utilizado a sigla MCI para descrever e caracterizar a entidade (PETERSEN, 2001; FORSTL, LAUTENSCHLAGER e BICKEL, 2003; ROSENBERG, JOHNSTON e LYKETSOS, 2006; PETERSEN, 2007), enquanto o CID 10 usa a expressão TCL (CID 10, 2000). Para uma melhor uniformização de terminologias utilizar-se-á, na presente revisão, a sigla TCL.

2.3 RELAÇÃO COM A DEMÊNCIA

Como o transtorno de memória é uma das principais características do TCL, era de se esperar que essa doença tivesse relação com a demência. Porém, esse “termo”, como visto anteriormente, refere-se a um grupo de doenças com etiologias bastante distintas que necessitam de investigação e caracterização diagnóstica. É provável que novas indagações

sejam feitas em aspectos relevantes do TCL, principalmente à medida que novos estudos longitudinais forem criados e apresentados à sociedade científica mundial (ALBERT e BLACKER, 2006; ROSENBERG, JOHNSTON e LYKETSOS, 2006; PETERSEN, 2007; LUCK et al. 2008; RODRIGUEZ, RABADÁN-JUNCOS e MAYO, 2008; MITCHELL e SHIRI-FESHKI, 2009).

É importante também lembrar que, segundo MKSAP 12, (2002), a anamnese do paciente e dos familiares, o exame físico e neurológico do paciente com suspeita de declínio cognitivo, o uso de procedimentos laboratoriais (hemograma completo, VHS, teste de função tireoidiana, VDRL, Elisa para HIV, uréia e creatinina, função hepática, vitamina B12 e folato, sódio, potássio, cálcio e magnésio) e a neuroimagem (tomografia computadorizada do crânio sem contraste ou ressonância magnética (RM) do crânio com e sem contraste, com vistas sagitais, axiais, coronais) são os exames auxiliares mínimos para a investigação de pacientes com déficit cognitivo. Para Damasceno, (1999), os passos mais importantes para a avaliação são uma anamnese cuidadosa, bom exame físico e neurológico, avaliação neuropsicológica e psicocomportamental abrangente, combinações técnicas de RM de região entorrinal-hipocampal e técnicas funcionais, como SPET (Tomografia por Emissão de Fóton Único), e o acompanhamento longitudinal com períodos de 3 a 6 meses.

São necessários, entretanto, consensos para definições de conceitos e das metodologias de investigações empregadas na avaliação dos portadores desse estado intermediário, entre o normal e a demência, para projetar estratégias futuras, que possam impedir o comprometimento cognitivo progressivo da memória (LUIS et al., 2003; ROSENBERG, JOHNSTON e LYKETSOS, 2006; GAUTHIER et al., 2006; VISSER et al., 2008). Vale ressaltar que a memória recente é afetada na DA, mas outros distúrbios da cognição também alteram-se, o que não ocorre no TCL. Apesar dos sintomas serem, em parte, diferentes, parece existir uma relação do TCL com as demências, mostrando uma maior possibilidade de desenvolvimento dessas nos portadores de TCL (MKSAP 12, 2002; TWAMLEY, ROPACKI e BONDI, 2006).

Segundo Petersen et al. (2001), vários estudos longitudinais têm mostrado o padrão de conversão anual dos pacientes portadores de TCL para demência e afirma que longos períodos de observação podem ser necessários para detectar a progressão da doença. Dentre eles, tem-se os trabalhos de: Flicker, Ferris e Reisberg (1991), Masur et al. (1994), Tobiansky et al. (1995), Cooper, Bickel e Schaufele (1996), Tierney et al. (1996), Devanand et al. (1997), Daly et al. (2000), Meyer et al. (2002), Busse et al. (2003), Ritchie (2004),

Ganguli et al. (2004), Grundman et al. (2004), Petersen et al. (2005), Geslani et al. (2005), Panza et al. (2005) e Gauthier et al. (2006), que mostram um padrão geral de progressão clínica e maior risco de desenvolvimento de demência ou Alzheimer, além de não saberem se o tratamento será benéfico na TCL, como é na DA.

Os autores Meyer et al. (2002), acompanharam 291 pacientes por 2,9 anos, e 25,1% desenvolveram Alzheimer (8,36% ao ano de conversão). Em outro estudo, foi utilizada por Busse et al. (2003) uma amostra populacional de 1045 indivíduos sem demência, em que os identificados como portadores de TCL obtiveram, ao longo de 2,6 anos, taxas de 1,15% a 18,1% por ano, dependendo da classificação. Fleisher et al. (2007) acompanharam 539 indivíduos com TCL por um período de 36 meses em um ensaio randomizado e, ao final do estudo, a taxa de progressão do TCL para a DA foi de 16% ao ano.

Mais recentemente, uma pesquisa de revisão quantitativa realizado por Mitchell e Shiri-Feshki, (2008), avaliou 15 estudos de longa duração (5 anos ou mais) e comparou-os com os resultados daqueles que utilizaram períodos menores de observação, cujo foco estava no índice de conversão anual do TCL para demência. Esse estudo identificou 6 trabalhos clínicos de longa duração, conduzidos em centros especializados, e 9 estudos populacionais de longa duração, conduzidos na comunidade. Depois de completado todo o segmento dos estudos, a média do índice anual de conversão (IAC) para demência foi de 4,2%. Esse índice foi menor do que o relatado pelos estudos de acompanhamento inferiores a 5 anos de duração, cuja média acumulada foi de 31,4%. A proporção de conversão para demência (DA) reduz com períodos maiores de observação, sugerindo que o risco de progressão diminui dependendo do tempo de seguimento. Os autores concluíram que o IAC de 10 a 15% parece permanecer verdadeiro somente nos exemplos clínicos monitorados por um pequeno período de observação. O recrutamento de indivíduos idosos de centros especializados, particularmente envolvendo aqueles que apresentam dificuldades cognitivas (transtorno de memória subjetivo), irá tender a favor de índices de conversão mais altos. Nos primeiros anos de acompanhamento, muitos daqueles pacientes com perfil de maior risco tenderão a progredir, abandonar o estudo ou morrer, deixando um grupo de indivíduos menos vulneráveis. Entretanto, uma relação temporal inversa é manifestada naqueles que terminam o período longo de acompanhamento, sugerindo o envolvimento de outros fatores, como tipo de amostragem ou a própria heterogeneidade conceitual do TCL.

Ainda os mesmos autores, em 2009, avaliaram 41 estudos para quantificar o risco de desenvolvimento de demência em indivíduos TCL. Para evitar a heterogeneidade clínica,

os estudos populacionais e clínicos foram analisados separadamente. Utilizando a definição de TCL e ajustando para o tamanho da amostra, os índices de conversão anual para DA e demência vascular foram de, respectivamente, 9,6%, 8,1% e 1,9% nos estudos clínicos e de 4,9%, 6,8% e 1,6% nos estudos populacionais. De acordo com esse estudo o índice de conversão ajustado é de 5 a 10% ao ano.

Os estudos apresentam taxas de conversão anual que variam de 6% a 25 %, com a maioria oscilando entre 12% a 15 %. As diferenças ocorrem devido à origem do estudo e de critérios como idade, educação, critérios diagnósticos e ferramentas para caracterização do mesmo, sendo necessários estudos com metodologias adequadas, de simples aplicação, que também mostrem as diferenças do TCL para os distúrbios clínicos da DA, na denominada fase pré-clínica da doença, em que os déficits cognitivos não são tão aparentes (LEVEY et al., 2006; ALBERT e BLACKER, 2006; ROSENBERG, JOHNSTON e LYKETSOS, 2006; PETERSEN, 2007).

Pode-se perceber que o TCL parece ser um forte risco ao desenvolvimento da DA, principalmente quando são observados os percentuais de conversão apresentados nos trabalhos (SAYKIN e WISHART, 2003; LEVEY et al., 2006; GAUTHIER et al., 2006).

2.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

É de grande importância a definição do conjunto de sinais, sintomas e alterações clínicas que compõem o quadro de uma doença, a fim de se estabelecer o correto diagnóstico e orientar a conduta e a terapêutica adequadas. A esta definição denomina-se critério diagnóstico. A definição destes critérios para o diagnóstico do TCL, entretanto, parece não ter uma uniformidade entre os autores, mas aspectos relacionados à memória tendem a ser comum a vários critérios apontados. Abaixo, serão abordados alguns critérios diagnósticos do TCL, selecionados conforme a importância e uniformidade, propostos por Petersen et al. (1999), CID 10 (2000), Green (2001), MKSAP 12, (2002) e Visser et al. 2008.

Inicialmente, alguns critérios foram propostos para caracterizar o declínio cognitivo associado à idade. Crook e Larrabee, (1988), para o diagnóstico das “alterações de memória associadas à idade”, abreviada em inglês - AAMI (Age-Associated Memory Impairment), utilizaram os seguintes critérios: a) Desordens de memória a partir dos 50 anos, cuja deteriorização precede meses de evolução ao exame; b). Ausência de depressão,

ansiedade e demência, confirmadas por escalas, como o MEEM (Mini Mental State Examination - MMSE) de Folstein, Folstein e Mchugh, (1975); c) Integridade intelectual e vocabulário preservado em testes como: Weschsler Adult Intelligence Scale - WAIS (WECHSLER, 1981); d) Distúrbio de memória recente, com um desvio-padrão abaixo dos controles normais de jovens em testes individuais como: Teste de Benton (WMS - Weschsler Memory Scale), sub-testes 4, 6, 7 e 9 (WECHSLER, 1981). O critério em questão utiliza jovens como controles e, portanto, está relacionado ao envelhecimento cognitivo.

Para Petersen et al. (1999), os critérios sugeridos para o diagnóstico das ACL foram: a) Queixa de memória, preferivelmente confirmada por um informante; b) Déficit de memória indicado por testes (com desempenho de aproximadamente 1,5 desvio padrão abaixo da média de controles normais da mesma idade); c) Funções cognitivas gerais normais; d) Atividades funcionais (sócio-ocupacionais) intactas; e) Ausência de demência. No entanto, estes critérios foram revistos recentemente, como será mencionado na seqüência (PETERSEN et al. 2007).

O CID 10 (2000), que usa o termo TCL, utiliza o código F06.7 e aponta as seguintes características para o diagnóstico: “transtorno caracterizado por uma alteração da memória, por dificuldades de aprendizado e por uma redução da capacidade de concentrar-se numa tarefa além de breves períodos. Ocorre, freqüentemente, uma forte sensação de fadiga mental quando tenta executar tarefas mentais e um aprendizado novo é percebido ser subjetivamente difícil, mesmo se objetivamente bem realizado. Nenhum desses sintomas é de tal gravidade que possa conduzir ao diagnóstico, quer de demência (F00-F03), quer de delirium (F05). Esse diagnóstico deverá ser feito apenas quando houver uma associação com um transtorno físico especificado, e não deverá ser feito caso haja presença de qualquer transtorno mental ou de comportamento classificados em (F10-F99). O transtorno pode preceder, acompanhar ou seguir-se a uma ampla variedade de infecções e de transtornos físicos, tanto cerebrais como sistêmicos, não havendo, entretanto, a necessidade de evidência direta de comprometimento cerebral. O diagnóstico diferencial com a síndrome pós-encefálica (F07.1) e com a síndrome pós-traumática (F07.2) é feita com base na sua etiologia diferente, na restrição maior da amplitude dos sintomas geralmente mais leves e, freqüentemente, na menor duração”.

Os Códigos F06.7, F00-F03, F05, F10-F99, F07.1, F07.2 são utilizados no Código Internacional de Doenças – CID para caracterizar entidades clínicas, após uma

normatização internacional. As orientações contidas no CID 10 (2000), que estão vinculadas à descrição anterior são:

- a) F00-F03: “a demência é uma síndrome devido a uma doença cerebral, usualmente de natureza crônica ou progressiva, na qual há comprometimento de numerosas funções corticais superiores, tais como a memória, o pensamento, a orientação, a compreensão, o cálculo, a capacidade de aprendizagem, a linguagem e o julgamento. A síndrome não se acompanha de uma obnubilação da consciência”;
- b) F05: “síndrome cerebral orgânica sem etiologia específica, caracterizada pela presença simultânea de perturbações da consciência e da atenção, da percepção, do pensamento, da memória, do comportamento psicomotor, das emoções e do ritmo vigília-sono. A duração é variável e a gravidade oscila de formas leves a formas muito graves”;
- c) F10-F99: “inclui: transtornos do desenvolvimento psicológico e exclui sintomas, sinais e outros achados clínicos e laboratoriais anormais não classificados em outra parte”;
- d) F07.1 e F07.2: “alteração da personalidade e do comportamento que poderia constituir um transtorno residual ou concomitante de uma doença, uma lesão, ou uma disfunção cerebral”.

Segundo Green, (2001), TCL “não é uma entidade diagnóstica”, o que vai de encontro com Forstl, Lautenschlager e Bickel (2003), mas apresenta critérios formais que podem ser apresentados, como: a) Queixa de memória ou problema corroborado por um informante; b) Distúrbio de memória no teste de estado mental ou psicométrico; c) Função cognitiva normal, só com comprometimento da memória; d) Atividades de vida diária normais para a idade; e) Não preenche os critérios diagnósticos de DA ou outras demências. Contudo, alguns autores anteriores à publicação de Green (2001) já tentavam mostrar os critérios diagnósticos, utilizando conceitos como “idosos não demenciados portadores de um leve déficit cognitivo que se expressa em alterações de memória” (APA, 1994).

O MKSAP 12, (2002) apresenta o MCI “déficit cognitivo leve”, com os seguintes critérios diagnósticos: a) Evidências históricas e clínicas de déficit de memória, com todos os outros domínios preservados; b) O Mini Mental State Examination – MMSE (FOLSTEIN, FOLSTEIN e MCHUGH, 1975), não consegue lembrar todas as três palavras (memória de evocação) e pontuação total usualmente entre 25 e 28 pontos nos primeiros três anos dos sintomas; c) Achados de atrofia hipocampal bilateral.

Diferentemente dos critérios anteriores, atualmente, está em andamento o projeto DESCRIPA, conduzido pelo Consórcio Europeu da DA (European Alzheimer's Disease Consortium), que tem como objetivo desenvolver um critério clínico para a pré-demência da DA. É um tipo de estudo de coorte prospectivo, em que indivíduos não dementes serão acompanhados durante 2-3 anos por meio de reavaliações anuais. O critério de inclusão foi um encaminhamento para clínica de memória devido a um transtorno cognitivo e idade de 55 anos ou mais. O critério de exclusão foi a demência, de acordo com o critério DSM-IV (Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition), alto risco familiar entre indivíduos normais, história de esquizofrenia, desordens bipolares ou desordens psiquiátricas recorrentes e qualquer desordem somática, psiquiátrica ou neurológica que possa ter causado o transtorno cognitivo. Não foi aplicado um ponto de corte, uma vez que se pretendia incluir indivíduos que não eram dementes de acordo com o julgamento clínico, mesmo existindo a possibilidade dos limites para o diagnóstico para demência variarem entre os centros. 881 indivíduos consentiram em participar do estudo e apresentaram uma média de idade de 70,3 anos e 10,4 anos de escolaridade. A média de pontuação no MEEM foi de 27,4 (VISSER et al., 2008).

Partindo da diversidade de critérios de classificação para o TCL, o estudo de Visser e Verhey (2007) observou que a acurácia preditiva do TCL para doenças de Alzheimer depende da definição de TCL utilizado. Todas essas pequenas divergências acabam por resultar em estudos com conclusões divergentes e ressaltam a importância de uma uniformidade no critério diagnóstico.

É notório que os critérios de classificação sofrem modificações peculiares e individuais, que, às vezes, são relatadas e integradas às grandes mudanças científicas da atualidade. Nem por isso deve-se esperar critérios fidedignos, com alta acurácia diagnóstica, para implantação de modelos de operacionalização diagnóstica, que visam à identificação precoce e possível intervenção terapêutica adequada nos portadores de TCL (CABRAL, CÂMARA e BOECHAT, 2003; CABRAL, 2004). Segundo Canineu e Bastos (2002), é fundamental a identificação dos possíveis casos de TCL, seja por qualquer indicativo diagnóstico citado, pois, somente assim, pode-se discutir a confiabilidade desses critérios e verificar as respostas de uma estratégia terapêutica que interfiram no padrão de conversão desses pacientes para a DA (FLEISHER et al., 2007).

Em contrapartida, as queixas de memória são relatadas intensamente por idosos normais, porém, alguns são portadores de alterações cognitivas que apresentam critérios diagnósticos sem consenso. Esses devem ser exaustivamente investigados, uma vez que o

diagnóstico do TCL pode levar a uma predição da demência de Alzheimer (GAUTHIER et al., 2006; ROSENBERG, JOHNSTON e LYKETSOS, 2006).

A investigação vai de encontro às diferenças de critérios, mas, ao analisar o conjunto, pode-se verificar que existem em comum: o déficit de memória - indicado preferencialmente por um informante, outros domínios cognitivos não afetados, não influência nas atividades de vida diária, ausência de critérios para demência e avaliação neuropsicológica abaixo do padrão de normalidade para idade. São necessários, portanto, estudos e consensos diagnósticos de entidades, como o TCL, para a utilização das avaliações clínicas criteriosas, baseadas em evidências científicas (CABRAL, CÂMARA e BOECHAT, 2003a; CABRAL, 2004; PETERSEN, 2006; FLEISHER et al., 2007).

2.5 CLASSIFICAÇÕES

Originalmente, o diagnóstico de TCL exigia a presença de transtorno de memória (preferivelmente confirmado por um informante), transtorno de memória objetivo para a idade, funções cognitivas globais preservadas, atividades funcionais normais e ausência de demência. Existem agora vários subtipos clínicos de TCL, além do tipo memória caracterizado anteriormente, que englobam declínios em outros domínios cognitivos, tanto isolados quanto em combinação com a memória. Esses subtipos provam a heterogeneidade da natureza do TCL com diversas causas que levam aos mesmos sintomas (CHONG e SAHADEVAN, 2005; PETERSEN, 2007).

Publicações internacionais de conceitos atuais discutidos em conferências têm sugerido subclassificações para o TCL (no inglês: MCI – Mild Cognitive Impairment), que utilizam os domínios cognitivos alterados para a classificação. No estudo LEILA (Leipzig Longitudinal Study of the Aged), foram propostas as classificações não validadas: TCL – com comprometimento da memória (MCI – amnesic), TCL – com comprometimento de múltiplos domínios (MCI - multiple domains slightly impaired) e TCL – com comprometimento de um domínio cognitivo (linguagem, visuo-espacial), mas sem comprometimento da memória (MCI – single nonmemory domain), que foram baseadas na heterogeneidade de termos utilizados para classificação (CHONG e SAHADEVAN, 2005, ALBERT e BLACKER, 2006; LEVEY et al., 2006; SMALL, GAGNON e ROBINSON, 2007; PETERSEN, 2007).

Para verificar a validade preditiva e a prevalência dessas classificações foram analisados 1045 pacientes sem demência em estudo longitudinal de 3 anos, que utilizou testes neuropsicológicos para avaliação da cognição. Foi observado pelos autores que a prevalência das subclassificações no grupo era de 1 a 15%, dependendo do subgrupo, e que a taxa de progressão do TCL variou de 10 a 55% em 2,6 anos de acompanhamento, também dependendo do subgrupo. Todos, exceto o TCL com comprometimento de múltiplos domínios, prediziam a demência. O uso de critérios modificados estava associado ao aumento da sensibilidade e à diminuição da especificidade diagnóstica preditiva. Portanto, os autores concluíram que os critérios modificados devem ser empregados, quando for requerida uma maior sensibilidade, e que os critérios originais seriam utilizados para o emprego de situações que exijam alta especificidade diagnóstica (BUSSE et al., 2003).

Segundo vários autores (LEVEY et al., 2006; ALBERT e BLACKER, 2006; ROSENBERG, JOHNSTON e LYKETSOS, 2006; PETERSEN, 2007), o maior risco de desenvolvimento de demência estava nos portadores de comprometimento puro da memória, em que os exames detectaram alterações hipocampais, e que uma análise cuidadosa dos pacientes deve ser utilizada. Sarazin e Dubois, (2002), questionaram se o diagnóstico poderia ser feito nessa fase e comentaram que, quando identificado o TCL com comprometimento puro da memória, poder-se-ia denominar o diagnóstico como Síndrome Hipocampal da Amnésia. Para Laurent, Thomas, Anterion (2002), existe o TCL que sofrera conversão para DA e o não relacionado à DA, sendo que os mesmos consideram o uso de marcadores biológicos e imagem como forma de diferenciar as classificações. Outra classificação determina estados que antecedem o TCL (pré-TCL), ainda não definidos e considerado pródromo do TCL (Honig e Mayeux, 2001), confirmando a citação que o TCL foi sugerido como um estado precoce da DA (ALBERT et al., 2002).

Em geral, o diagnóstico de TCL do tipo amnésico de uma etiologia possivelmente degenerativa é mais provável de evoluir para DA (PETERSEN, 2007; LEVEY et al., 2006; ALBERT e BLACKER, 2006; ROSENBERG, JOHNSTON e LYKETSOS, 2006). O estudo recente de Visser e Verhey (2008) observou que a acurácia preditiva do TCL depende da idade e da definição utilizada, sendo que uma boa acurácia somente foi confirmada nos indivíduos de 70-85 anos que preenchem a definição de TCL amnésico. Apesar disso, é importante ressaltar que nem todos os pacientes com TCL amnésico evoluem para DA, podendo permanecer nesse estado ou reverter para normal (PETERSEN, 2007; LEVEY et al., 2006; ALBERT e BLACKER, 2006; ROSENBERG, JOHNSTON e LYKETSOS, 2006).

2.6 NEUROPATHOLOGIA

As mudanças neuropatológicas da DA iniciam bem antes da doença se tornar clinicamente aparente. As alterações observadas são os emaranhados neurofibrilares, deposição da proteína beta amiloide, placas senis, perda sináptica, degeneração neuronal e outras, como os corpos de Hirano, perda de neurônios colinérgicos, em especial dos localizados no núcleo basal de Meynert, diminuição da atividade da acetilcolina transferase, dentre outros. Estudos mostraram que os portadores de TCL continham emaranhados neurofibrilares e deposição da proteína beta amiloide no neocórtex, como apresentado na DA, e que outras regiões estavam preservadas. Os emaranhados neurofibrilares são mais numerosos nas regiões temporais mediais, que estão associadas à memória, em pacientes não demenciados, mas as placas amilóides tiveram distribuição variável entre os indivíduos (MORRIS e TRICE, 2001; LOPEZ e DEKOSKY, 2003; GUILLOZET et al., 2003; JOSHI e MORLEY, 2006; BLENNOW, LEON e ZETTERBERG, 2006; LUCK et al., 2008; SMALL et al., 2009).

A neuroimagem tem determinado os padrões de distribuição e densidade dessas alterações, além do valor de sua predição (BORRONI, et al., 2003; WANG et al., 2009; SMALL et al., 2009). Segundo Meyer et al. (2002), a doença microvascular subcortical mimetiza o TCL, manifestando déficits cognitivos de memória similares durante o TCL e identificando a relação do componente circulatório na gênese do processo. No entanto, os processos neuropatológicos que levam à evolução das lesões são complexos, desconhecidos, mas os cientistas fizeram avanços significativos na compreensão das manifestações clínicas e neurobiológicas da DA (LOPEZ e DEKOSKY, 2003; BLENNOW, LEON e ZETTERBERG, 2006; ROE et al., (2007). Os achados estimam que a neurodegeneração e o transtorno em múltiplos domínios cognitivos têm início 20 - 30 anos antes do diagnóstico da DA (BACKMAN et al., 2004; BLENNOW, LEON e ZETTERBERG, 2006). Durante essa fase pré-clínica, a quantidade de placas senis no neocórtex e entrelaçados neurofibrilares nas regiões dos lobos temporais mediais aumenta e, em certo momento, os primeiros sintomas aparecem, tendo início a fase clínica, freqüentemente designada como TCL (BLENNOW, LEON e ZETTERBERG, 2006).

2.7 PREVALÊNCIA

A frequência do TCL na população tem sido demonstrada em vários estudos. A ocorrência em um grupo de pessoas suecas foi descrita por Wahlund, Pihlstrand, Jonhagen (2003), que usou os critérios similares aos utilizados por Petersen et al. (1999), em muitas publicações. Foram avaliados 402 pacientes que consultaram uma clínica de memória durante 3 anos. No primeiro ano, identificou-se que 37% dos pacientes portavam TCL e que, durante a continuação de 3 anos, 11% mostraram melhora cognitiva, 54% permaneceram estáveis, sem nenhum declínio ou melhora cognitiva, e 35% tiveram deteriorização e foram diagnosticados como portadores de demência. Os autores concluíram que o TCL é um conceito heterogêneo e que os resultados dependem das definições da entidade e da população estudada.

Aumentando a discussão, o trabalho de Fisk, Merry e Rockwood, (2003), verificou que a definição do TCL afeta a prevalência, mas não os resultados. Nesse estudo de acompanhamento de 5 anos, os autores examinaram 1790 pacientes canadenses, com idade superior a 65 anos, de ambos os sexos, utilizando definições diferentes para o TCL. A prevalência variou de 1,03% da população a 3,02%, e o aumento do percentual foi obtido quando, nos critérios, foram eliminadas as queixas subjetivas de memória e atividades instrumentais intactas. Os resultados dos 5 anos de acompanhamento nas várias definições mostraram que o risco de morte, institucionalização e demência não eram significantes, e que a maioria, independente da classificação proposta, desenvolveu a demência do tipo Alzheimer, além de um em cada três não terem TCL após 5 anos. Os autores concluíram que as exigências de queixas de memória com atividades instrumentais intactas podem ser desnecessárias em amostras baseadas em população, que os critérios identificam os indivíduos com risco aumentado na população e que a potencial melhora dos portadores de TCL precisa ser reconhecida.

O estudo de Luck et al. (2008), avaliou 980 indivíduos participantes do LEILA 75+, por meio de entrevista clínica e testes cognitivos, em intervalos regulares, por um período de 6 anos, com o objetivo de avaliar os índices de prevalência e conversão, os riscos relativos e os dados de sensibilidade e especificidade do TCL para o desenvolvimento de demência. Foi observada uma prevalência de 19,3% pelo critério original.

Estudos têm utilizado seleção de amostras populacionais baseadas simplesmente na presença de queixas de memória e encontrando risco para o desenvolvimento da DA nos portadores de TCL, contrariando vários dos detalhados critérios propostos e, assim, mudando a prevalência (BORRONI et al., 2003). No entanto, Tabert et al. (2002), identificaram a importância de avaliar as queixas, mas utilizando cuidadores, e não somente os doentes, pois, quando as queixas eram reportadas pelos não doentes, a conversão para DA era significativamente maior, o que foi justificado pela perda da capacidade de percepção própria do doente. O estudo de Tschanz et al. (2006), também enfatiza a importância do julgamento do clínico, integrando as informações do paciente e do cuidador na avaliação do déficit funcional.

No trabalho de Busse et al. (2003), foi estudada uma amostra populacional de 1045 indivíduos sem demência, em que a prevalência dos identificados como portadores de TCL foi de 1 a 15%, pois foram utilizados subgrupos da classificação do TCL. Ikeda e Shigenobu, (2003), também estudaram o TCL com subclassificações diferentes das utilizadas pelos autores anteriores, em 1156 indivíduos com mais de 65 anos de uma comunidade. Utilizando avaliação na moradia, as estimativas de prevalência foram de 1,7% a 5,3%. Os autores concluíram que a pesquisa obteve dados inconsistentes e que um consenso de critérios operacionais deve ser estabelecido para o estudo da prevalência do TCL em comunidades.

Conforme observado, a distribuição dos pacientes portadores do TCL na população geral tem encontrado dificuldades de mensuração, pois vai de encontro à necessidade da padronização dos critérios diagnósticos nos estudos realizados, à divergência na classificação de autores e ao tipo de amostra utilizada.

2.8 ESTUDOS LONGITUDINAIS

As pesquisas longitudinais com TCL têm como objetivo principal buscar fatores de base de um grupo de pacientes TCL que melhor predizem a conversão para demência (CHONG e SAHADEVAN, 2005; RAPP e REICHIES, 2005; VISSER e VERHEY, 2007; ROZZINI et al., 2008; RODRIGUEZ, RABADÁN-JUNCOS e MAYO, 2008).

O estudo de Rozzini et al. (2008), acompanhou 98 pacientes pelo período de 1 ano, avaliando a conversão para DA e a capacidade de testes neuropsicológicos predizerem essa conversão. Similarmente, o estudo de Rodriguez, Rabadán-Juncos e Mayo, (2008),

acompanhou 42 indivíduos, pelo mesmo período de 12 meses e demonstra uma redução da amostra, ao final do estudo, para 22 indivíduos. Devanand et al. (2008), acompanharam 148 pacientes com TCL em intervalos de 6 meses, por um período de 3 anos, com o objetivo de observar os marcadores precoces que predizem a conversão do TCL para DA.

Ainda têm sido apresentados estudos com períodos maiores de acompanhamento, como o de Rapp e Reichies, (2005), que acompanhou 187 indivíduos durante 4 anos, o de Verhey (2007), que objetivou investigar a acurácia preditiva de quatro definições comuns de TCL para DA, durante 5 anos, o de Mitchell e Shiri-Feshki, (2008), que avaliou 15 estudos com duração de 5 anos ou mais de acompanhamento e comparou-os com resultados de estudos que utilizaram um tempo menor de observação, cujo foco estava no índice de conversão, o de Luck et al. (2008), que realizou acompanhamento de 6 anos, com o objetivo de avaliar os índices de prevalência e conversão, riscos relativos e dados de sensibilidade e especificidade do TCL para o desenvolvimento de demência e o projeto DESCRIPA, conduzido pelo Consórcio Europeu de DA, ainda em andamento e citado anteriormente, que apresenta a mesma proposta de acompanhamento longitudinal (VISSER et al., 2008).

Esses vários estudos reforçam a importância de mais pesquisas com acompanhamentos mais longos e a grande valia de se firmar os preditores para o TCL, bem como de sua conversão.

2.9 RELAÇÃO COM A IDADE

Com o envelhecimento normal, ocorrem diversas alterações anatômicas e funcionais que podem contribuir para a perda da cognição. A teoria da malha neural descreve que ocorre perda sináptica com a idade, o que poderia comprometer o desempenho de determinadas funções (POE et al., 2000; KNUDSEN, 2007). Na histopatologia, os limites entre o normal e o patológico são também imprecisos, daí a necessidade de estabelecer critérios consensuais (tipo de coloração, número de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares por milímetro quadrado de tecido extraído de determinadas regiões cerebrais), levando-se em conta a idade do paciente. Com o avançar da idade, particularmente após a sexta década, acelera-se o processo de atrofia cerebral, com dilatação de sulcos e ventrículos, perda de neurônios, presença de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, depósitos de proteína beta amiloide e degeneração granulovacuolar, que aparecem precocemente nas

regiões temporais mediais e espalham-se por todo o neocórtex (KATZMAN et al., 1988; POE et al., 2000; NETTO, 2002).

O envelhecimento normal do cérebro pode ser acompanhado de alterações mentais sobrepostas às de uma demência incipiente, levando a problemas de diagnóstico diferencial, especialmente com a DA. O padrão de deterioração da memória no idoso normal assemelha-se ao encontrado nas fases iniciais da demência, ou seja, declínio da memória operacional maior que o da remota. O aprendizado de situações ou informações novas, a evocação retardada, a repetição de números em ordem direta e a realização de tarefas rotineiras e automatizadas mantêm-se relativamente intactas. As dificuldades relacionadas à idade são maiores para a memória episódica do que para a memória semântica e pioram em ordem decrescente, na seguinte seqüência: memória prospectiva (lembrar de lembrar), evocação livre, evocação baseada em pistas contextuais, memória de reconhecimento, reaprendizado e memória de procedimentos. O envelhecimento afeta, sobretudo, a memória prospectiva e a evocação livre e retardada de material verbal apreendido, preservando sua lembrança baseada em pistas contextuais (p.ex., à base de imagens visuais) (CRAIK, 1990; GAZZANIGA, IVRY e MANGUN, 2006).

O envelhecimento normal deixa relativamente intactos o vocabulário e o processamento sintático, enquanto altera a lembrança de palavras (na conversação e em testes de fluência verbal), aparecendo, então, raras parafasias semânticas. No nível discursivo, pode-se perceber dificuldades narrativas (especialmente com interferências, sumarização e interpretação moral de histórias) e omissão de informações sobre a “situação” de história, omissão de passos essenciais durante a descrição de procedimentos e, na conversação, dificuldade de compreensão, falta de clareza do enunciado, “parafasias narrativas” e problemas com inferências e pressuposições. Estudos longitudinais utilizando recontagem e interpretações de histórias mostraram variação individual da “amnésia”, dependendo de variáveis, como o tamanho e a complexidade da história, alterações do humor, problemas de família, doenças passageiras, efeito colateral de medicamentos, entusiasmo, familiaridade ou interesse com a história e efeito da prática e aprendizado (HUGHES et al., 1982; ROTH et al., 1986; BADDELEY e WILSON, 1994; ANSTEY e LOW, 2004).

Levy e Mendonça, (2000), destacam que eventos recentes são mais facilmente lembrados do que os antigos, a recordação da informação aprendida é particularmente afetada, a memória imediata é normal (repetir número de telefone), a percepção visuo-espacial é diminuída, bem como tarefas que exijam capacidade motora e a capacidade de aprendizado

não é comprometida, porém, está lentificada e com poucos estudos enfocando a capacidade de atenção no idoso.

No que tange ao TCL, Kawas e Katzman (1999) afirmam que a idade avançada é o fator de risco isolado mais importante para desenvolvimento da DA, com aumento exponencial na prevalência da doença em indivíduos entre 65 e 85 anos.

O estudo de Visser e Verhey (2008) observou, durante um período de acompanhamento de 5 anos, em uma amostra composta por 320 indivíduos, com média de idade de 59,4 anos, dos quais 59% eram homens e a escolaridade média foi de 10,7 anos, que a acurácia preditiva do TCL para a DA depende da idade e da definição de TCL utilizado. Uma boa acurácia preditiva com valor preditivo positivo acima de 80% somente são observados em indivíduos de 70-85 anos que preenchem a definição de TCL.

2.10 RELAÇÃO COM A ESCOLARIDADE

Como relatado anteriormente, durante o processo de envelhecimento, ocorre um declínio na memória. No entanto, além do envelhecimento normal do organismo, pode haver outros fatores que exerçam influência sobre este processo.

A influência da escolaridade na memória é destaque em vários trabalhos, como o de Crum, (1993) e Mungas (1996, apud BERTOLUCCI et al., 1994), que utilizou o MEEM de Folstein, Folstein e Mchugh, (1975). A análise dos dados obtidos na população indicou que a escolaridade influenciava nos testes, portanto, alguns pacientes com escores inferiores não apresentavam declínio de memória, mas, sim, escolaridade baixa. Outro fator relevante era que, nos indivíduos de escolaridade alta, os escores atingiam o máximo, mesmo que baterias mais amplas demonstrassem comprometimento de algum domínio cognitivo, fato que pode estar relacionado com a hipótese da reserva cognitiva. O armazenamento maior de informação no decorrer da vida e a utilização de estratégias para armazenamento da informação e processamento poderiam justificar as diferenças nos desempenhos em indivíduos de escolaridade diferente (BERTOLUCCI et al., 1994; HERRERA, CARAMELLI e NITRINI, 1998; CARAMELLI e NITRINI, 2000; BERTOLUCCI, 2000; HERRERA et al., 2002; BRUCKI et al., 2003; GARIBOTTO et al., 2008; YASSUDA et al., 2009).

Em um estudo do tipo meta-análise realizado por Caamaño-Isorna et al. (2006), avaliou estudos observacionais a partir de outubro de 2005, por meio de revisão sistemática. Foram incluídos na meta-análise 19 estudos, sendo 13 estudos de coorte e 6 casos controle. Os autores observaram que a baixa escolaridade pode ser um fator de risco para a demência, especialmente para a DA. Em contrapartida, em pacientes com a DA patologicamente mais avançada, o desempenho no MEEM não apresenta diferença significativa relacionada à escolaridade (KOEPSELL et al., 2008).

Vários estudos têm demonstrado que níveis mais altos de escolaridade levam a uma reserva cognitiva que retarda o início dos sintomas cognitivos da demência. Porém, uma vez que iniciam, refletem uma neuropatologia já avançada, com uma evolução mais rápida da demência. Roselli et al. (2009), avaliaram a influência da escolaridade na pontuação do MEEM com o passar do tempo em 162 indivíduos com DA, bem como a interação da escolaridade com condições clínicas (idade, gênero, diabetes, hipertensão arterial e terapia com inibidor de acetilcolinesterase). Os mesmos observaram um índice de progressão geral de 0,24 pontos no MEEM por mês. Pacientes com escolaridade maior ou igual a 8 anos demonstraram um declínio cognitivo mais rápido, oferecendo, assim, um suporte para o modelo da hipótese de reserva cognitiva.

Bruandet et al. (2008), em um estudo de corte com 670 pacientes com DA, acompanhados por 3,5 anos no centro de memória “Lille-Bailleul”, também testaram a hipótese de que uma alta escolaridade é associada a um declínio cognitivo mais rápido e a uma menor sobrevivência. Os pacientes foram divididos em três grupos, conforme o nível de escolaridade: baixo, intermediário e alto. A função cognitiva foi medida com o MEEM e com o Mattis Dementia Rating Scale (DRS, desenvolvida por MATTIS, 1988). A sobrevivência foi analisada pelo modelo de regressão de Cox (análises de sobrevivência). As análises foram ajustadas para idade, gênero, tratamento com inibidor de colinesterase, diabetes, hipertensão, lesão vascular visível na RM níveis de base do DRS e do MEEM. O estudo demonstrou que os pacientes com maior escolaridade apresentaram um declínio cognitivo mais rápido do que os com menor escolaridade, porém, com índices de mortalidade semelhantes, corroborando mais uma vez com a hipótese de reserva cognitiva.

O estudo de Paradise, Cooper e Livingston, (2009), demonstrou, através de revisão sistemática da literatura, que a escolaridade retarda o início da síndrome demencial na DA, pelo mesmo princípio de reserva cognitiva. Ainda na mesma linha, o estudo de Roe et al. (2007), demonstrou que indivíduos com uma maior reserva cognitiva, refletida pelos anos de

escolaridade, são mais capazes de conviver com a patologia cerebral da DA sem déficits observáveis na cognição.

O estudo de Wilson et al. (2009), acompanhou mais de 6000 idosos residentes de uma comunidade ao sul de Chicago com entrevistas em intervalos de aproximadamente 3 anos, durante 14 anos. A entrevista consistiu na aplicação de testes de função cognitiva breves, dos quais foi derivada uma medida de cognição global previamente estabelecida. Em uma análise preliminar, o nível de escolaridade mais alto estava relacionado com um maior nível cognitivo, porém, não houve associação linear entre escolaridade e padrão de mudança na função cognitiva. Na análise subsequente, considerando a não linearidade na escolaridade e sua relação com o declínio cognitivo, o padrão deste para níveis de escolaridade altos ou medianos foi aumentando levemente, durante os primeiros anos de seguimento, no entanto, diminuiu sutilmente nos últimos anos, em comparação com baixos níveis de escolaridade. O desempenho cognitivo melhorou com a aplicação repetida dos testes, entretanto, não houve evidência de que os efeitos do reteste estavam relacionados à escolaridade ou atenuado pela associação da escolaridade com a mudança cognitiva. Os resultados desse estudo sugerem que a escolaridade é fortemente associada ao nível de função cognitiva e, não, ao padrão de declínio cognitivo, e que a associação deles primariamente indica para uma correlação entre escolaridade e risco de demência em idosos.

Analisando a hipótese da reserva cognitiva, o estudo de Garibotto et al. (2008), teve como objetivo avaliar o impacto da escolaridade e ocupação no metabolismo de glicose cerebral, medida através do PET (Tomografia por Emissão de Pósitron), em indivíduos TCL amnésico e em uma amostra de sujeitos com provável DA. No estudo, foram avaliados 242 pacientes com provável DA, 71 TCL amnésico e 144 controles. Durante o acompanhamento, 21 pacientes com TCL amnésico evoluíram para DA. A análise de regressão foi realizada considerando os parâmetros escolaridade e ocupação como variáveis independentes e o metabolismo de glicose (PET) como variável dependente, ajustando para os dados demográficos, nível cognitivo global e pontuação neuropsicológica. A análise dos dados demonstrou uma associação significativa entre alta escolaridade/ocupação e baixo metabolismo de glicose na região temporoparietal posterior do córtex e *precuneus* nos pacientes com provável DA e nos TCL amnésico que converteram, o que não aconteceu nos indivíduos TCL amnésico e controles. Isso significa que, quando submetidos a uma avaliação diagnóstica com PET, os indivíduos com provável DA e os TCL amnésico que converteram e que tem alta escolaridade/ocupação possuem, para um transtorno cognitivo comparável, uma

redução mais severa no metabolismo da glicose cerebral do que aqueles com baixa escolaridade/ocupação. Esse estudo sugere que a escolaridade e a ocupação podem ser representadas pela reserva funcional cerebral, reduzindo a severidade e retardando a expressão clínica da patologia da DA. Os resultados em TCL amnésicos que converteram sugerem que a reserva funcional já está sendo utilizada na fase pré-demência da DA.

Em contrapartida, a baixa escolaridade parece estar associada ao aumento do risco de demência e DA. Indivíduos com baixa escolaridade possuem estilo de vida menos saudável e maiores riscos cardiovasculares, mas é incerto o quanto isso afeta a associação entre escolaridade e demência. Essa dúvida foi objeto do estudo de Ngandu et al. (2007). Após o acompanhamento de 21 anos, 1449 indivíduos (72% da amostra inicial) com idade entre 65 e 79 anos participaram de uma reavaliação em 1998. Comparados com indivíduos com escolaridade formal de 5 anos ou menos, aqueles com 6 a 8 anos de escolaridade tiveram razão de chance de 0,57 e aqueles com 9 anos de escolaridade ou mais tiveram razão de chance de 0,16 para demência. Os autores concluíram que a associação entre baixa escolaridade e a demência provavelmente não é explicada pelo estilo de vida não saudável dos indivíduos com menor escolaridade comparados com aqueles com maior escolaridade. Esses últimos devem possuir uma boa reserva cognitiva que pode postergar as manifestações clínicas da demência e o estilo de vida não saudável pode contribuir independentemente para a depleção dessa reserva ou influenciar diretamente o desenvolvimento do processo patológico.

Apesar de vários estudos demonstrarem um efeito da escolaridade no desenvolvimento do TCL, principalmente baseados na hipótese da reserva cognitiva, no estudo de Fleisher et al. (2007), a escolaridade não foi um preditor significativo de progressão do TCL para a DA.

2.11 FERRAMENTAS DIAGNÓSTICAS E ALTERAÇÕES SUGESTIVAS

Muitas das pesquisas mais atuais focam a identificação de alterações sugestivas do TCL e, somadas ao conhecimento existente, poderão propor, no futuro, melhores ferramentas para caracterização diagnóstica e avaliação do sucesso terapêutico de drogas nos doentes (LUIS et al., 2003; PETERSEN, 2007).

Os estudos diagnósticos de alterações sugestivas do TCL têm sido realizados em inúmeras áreas de pesquisa relacionadas ao envelhecimento, com implementação de variadas técnicas, merecendo destaque as que utilizam ferramentas diagnósticas: clínicas, citogenéticas, líquóricas, sangüíneas, inflamatórias, eletro-encefalográficas, neuroimagem e neuropsicológicas. Essas ferramentas diagnósticas e suas alterações, que sugerem a identificação dos portadores do TCL, serão descritas a seguir.

2.11.1 Clínicas

O diagnóstico do TCL, segundo Petersen et al. (1999), é baseado em observações excepcionalmente clínicas, podendo ser auxiliado por outras ferramentas. As queixas de memória, normalmente, são as causas da procura do atendimento clínico, entretanto, muitas vezes, os pacientes não são capazes de avaliar suas próprias funções cognitivas. Quando as queixas de memória são propriamente descritas, estão mais relacionadas a traços de personalidade e depressão do que ao declínio cognitivo e, portanto, deve ser perguntado ao paciente como está sua memória, comparada com o desempenho no passado, e, não, como está atualmente (CANINEU e BASTOS, 2002). O diagnóstico pode ser facilitado pelo informante ou cuidador, que auxiliam na identificação de déficits funcionais ou cognitivos, sendo o relato dos mesmos de maior confiabilidade que o auto-relato do próprio paciente, como mostrado por Carr et al. (2000), Cole e Tak (2006), Devanand, Liu e Tabert (2008) e Chung e Man (2009).

Os autores Tabert et al. (2002), confirmaram as descrições de Carr et al. (2000), avaliando a validade preditiva das queixas de déficits funcionais quando referidos pelo próprio cuidador e pelo portador de TCL para o diagnóstico de DA. Em ambos os trabalhos foram utilizados instrumentos neuropsicológicos para correlação com as queixas. O trabalho de Tabert et al. (2002), identificou que o número de queixas reportadas pelo próprio paciente foi maior entre os portadores de TCL, quando comparadas aos controles. As queixas reportadas ou não pelos doentes foram significativamente mais comuns entre os pacientes que converteram para a DA, e nesses últimos, mais queixas foram relatadas por um informante, mostrando uma predição significativa para o desenvolvimento da doença. Dentre as conclusões dos autores, tem-se que as queixas devem ser obtidas não somente pelos doentes, mas também pelos cuidadores, em que o valor preditivo foi identificado e tange um diagnóstico precoce da DA.

Corroborando com os autores acima, Tschanz et al. (2006), relatam que, na avaliação dos déficits funcionais de indivíduos TCL, o julgamento de um clínico, integrando as informações do paciente e do cuidador, é essencial. Ao contrário do transtorno cognitivo, que pode ser avaliado por testes neuropsicológicos, o julgamento do quanto a função ocupacional e social do paciente é preservada não permite ser operacionalizada por um simples instrumento. Estudos longitudinais têm demonstrado que o julgamento do clínico é surpreendentemente válido, acurado e preditivo no prognóstico.

Fundamentado no julgamento clínico, o projeto DESCRIPA (VISSER et al., 2008), já citado anteriormente, está em andamento e tem como objetivo desenvolver um critério clínico para a pré-demência de Alzheimer.

Outros trabalhos, no entanto, têm utilizado seleção de amostras populacionais baseadas simplesmente na presença de queixas de memória e encontrado risco para o desenvolvimento da DA nos portadores de TCL, contrariando vários dos detalhados critérios propostos, que exigem a corroboração de um informante ou cuidador (BORRONI et al., 2003, VISSER e VERHEY, 2007).

2.11.2 Citogenéticas

O uso de biomarcadores das lesões neuropatológicas constitui uma das ferramentas mais promissoras para um diagnóstico acurado do TCL e de pacientes com DA precoce (IBANEZ e DEIBER, 2009).

Estudos genéticos em indivíduos portadores de TCL têm demonstrado que os portadores do Alelo E4 (cromossomo 19) da apolipoproteína E (APOE4) apresentam maior risco de desenvolvimento de DA, sendo esse genótipo um dos melhores preditores de conversão para a demência (HULSTAERT et al., 1999; RELIGA et al., 2003). Algumas mutações que predisõem a DA foram estudadas em famílias suecas que pudessem servir como modelo para o TCL. Foram estudadas quatro famílias, sendo duas relacionadas a mutações do gene precursor da proteína amilóide, e duas com mutações no gene da presenilina 1 (PS1) (cromossomo 14). Os sintomas clínicos e funcionais foram avaliados por exames neuropsicológicos, neuroimagem e líquido cérebro-espinhal (em que foram medidas as concentrações da proteína TAU e Beta Amilóide). Os autores concluíram que os exames clínicos dos indivíduos relativamente novos, portadores de mutações para a DA, não revelaram nenhuma anormalidade antes do início clínico da demência (ALMKVIST et al.,

2003). Segundo Chong e Sahadevan, (2005), embora o Alelo 4 da apolipoproteína E tenha sido associado a um fator de risco, em estudos prospectivos ele não prediz consistentemente a DA entre pacientes com TCL.

Placas amilóides senis e emaranhados neurofibrilares de proteína TAU são marcadores neuropatológicos da DA que se acumulam no cérebro de pessoas sem demência, anos antes de desenvolverem a doença. A Tomografia por Emissão de Pósitron (PET) demonstra um aumento da impregnação cerebral em pacientes com DA, comparados com controles cognitivamente intactos. Um estudo clínico de corte transversal de Small et al. (2009), investigou o quanto os conhecidos fatores de risco para a DA e demência, como nível do transtorno cognitivo, idade avançada, apolipoproteína E4 (APOE), história familiar de demência e baixa escolaridade são associados à impregnação com FDDNP-PET. Foram avaliados 76 voluntários, com idade média de 67 anos, sem demência, incluindo 36 com TCL. Dos 72 indivíduos com dados genéticos, 34 possuíam o APOE4. O estudo mediu o sinal FDDNP-PET nas regiões cerebrais de interesse, incluindo medial e lateral temporal, cíngulo posterior, parietal e frontal. Para todas as regiões estudadas, o nível cognitivo estava significativamente associado ao aumento da impregnação por FDDNP e a idade avançada estava associada ao aumento da impregnação na região temporal lateral. Os indivíduos com APOE4 demonstraram à impregnação na região frontal do que os sem APOE4. No grupo TCL, a idade estava associada à maior impregnação na região temporal medial e lateral, e os portadores APOE4 tiveram maior impregnação na região temporal medial que os não portadores. Os autores concluíram que o nível do transtorno cognitivo, a idade avançada e a condição de portador da APOE4 estão associados a um aumento da coloração cerebral por FDDNP-PET em pessoas sem demência, consistente com estudos prévios clínicos e post-mortem que associam esses fatores de risco a acúmulos de placas amilóides, emaranhados e proteína TAU. Estratificar os indivíduos dos grupos de acordo com APOE4, idade e nível cognitivo pode ser uma estratégia informativa nas tentativas clínicas utilizando FDDNP-PET.

Um estudo com RM funcional demonstrou que pessoas com TCL que provavelmente desenvolverão Alzheimer recrutam uma larga extensão do giro parahipocampal direito na fase de codificação na testagem da memória, o que reflete a resposta compensatória à patologia da DA (DICKERSON et al., 2002).

2.11.3 Liquóricas

A pesquisa por biomarcadores como entidade diagnóstica para identificação de pacientes no estágio pré-demência é uma área que está em rápido crescimento. Em vista da baixa especificidade alcançada com o critério diagnóstico baseado na clínica, incluindo aqueles para TCL, informações dos biomarcadores irão adicionar precisão ao planejamento do diagnóstico da demência incipiente, particularmente da DA (DINIZ et al., 2008).

As análises líquóricas têm relacionado a presença de proteína TAU e do peptídeo Beta Amilóide (A Beta 1-42) nos pacientes portadores de TCL com a predição da doença. Os autores Riemenschneider et al. (2002), investigaram o potencial de predição de Alzheimer em 28 pacientes portadores de TCL, medindo os níveis líquóricos de TAU e A Beta 1-42 no líquido cefalorraquiano (LCR), durante 18 meses. Nos pacientes que evoluíram para DA, o nível de A Beta 1-42 foi significativamente menor, e foi identificada uma elevação da proteína TAU, mas sem significância. Buerger et al. (2002), estudaram a correlação dos níveis de proteína TAU hiperfosforilada (p-TAU 231) com a progressão do declínio cognitivo em 77 pacientes com TCL e observaram que o aumento da p-TAU no líquido é um potencial fator de risco para deteriorização cognitiva. Os aspectos líquóricos citados nesses estudos anteriores foram confirmados no trabalho de Andreasen et al. (2003), em que, nos 44 pacientes com TCL, foram avaliadas as concentração de proteína TAU total (marcador da degeneração neuronal), proteína TAU fosforilada (possível marcador dos emaranhados neurofibrilares) e proteína A Beta 1-42 (possível marcador das placas senis). Os valores da proteína TAU foram mais elevados, enquanto a proteína A Beta 1-42 foi diminuída, fato também observado nos estudos de Buerger et al. (2002) e Riemenschneider et al. (2002). A conclusão é que esses marcadores são anormais antes do início clínico da demência e serão importantes na avaliação dos efeitos potenciais de drogas que alterem a progressão da DA (ANDREASEN et al., 2003), confirmando suas experimentações realizadas em estudo anterior, publicado em 1999 (ANDREASEN et al., 1999).

Achados líquóricos que avaliaram o estresse oxidativo no TCL e sua predição da DA, foram descritos por estudo dos níveis de isoprostano 8,12-iso-iPF (2alfa) – VI, um específico marcador da peroxidação lipídica que está aumentado nessa doença. Esse marcador foi encontrado com níveis significativamente maiores no plasma, urina e líquido, quando comparado aos controles normais. Os autores sugerem que os danos cerebrais oxidativos se manifestam antes dos sintomas clínicos da demência, e a medição do marcador pode

identificar um subgrupo de pacientes com TCL que apresentam a peroxidação lipídica, exibindo risco aumentado de progressão para o Alzheimer (PRATICO et al., 2002).

As análises de substâncias inflamatórias no LCR foram apresentadas por Mufson et al. (2003). Os autores analisaram os valores das substâncias inflamatórias: interleucinas 1beta (IL 1 beta), fator de necrose tumoral alfa (TNFalfa), fator de necrose tumoral beta (TNFbeta), citocinas inflamatórias e outros marcadores, como a proteína TAU e a proteína A Beta 1-42, em 56 pacientes portadores de TCL e 25 controles normais, utilizando o teste de ELISA. Os resultados identificaram um aumento da proteína TAU e TNFalfa, além da diminuição do TNFbeta e da proteína A Beta 1-42, mostrando que substâncias inflamatórias sofrem variações no TCL, podendo vir a ser um marcador precoce da patogênese da doença.

Diniz et al. (2008), realizaram uma revisão de literatura e meta-análise das publicações mais relevantes sobre o papel dos biomarcadores líquóricos na identificação de pacientes com provável DA nos estágios pré-demência. Foram incluídos 16 estudos na revisão sistemática, dos quais cinco foram apropriados para meta-análise. Eles compararam as diferenças de média padrão (SMD) de A Beta 1-42 (TAU total (T- TAU) e TAU fosforilada (P- TAU) para 130, 169 e 123 pacientes com TCL que converteram para DA e 142, 157 e 130 controles, respectivamente. Eles concluíram que quando é feito um diagnóstico clínico de TCL, baixos níveis de líquóricos A Beta 1-42 associados com altos níveis de T- TAU e P- TAU, auxiliam a prever a conversão para a DA, quando comparados com indivíduos controle.

2.11.4 Sangüíneas

Outros trabalhos utilizaram o nível de proteína beta amilóide em plaquetas como biomarcador preditivo da DA nos pacientes com TCL, em que foi observada uma queda significativa, quando comparada aos controles, concluindo que a medição poderá ser útil na identificação pré-clínica da doença (PADOVANI et al., 2002). Conforme descrito, Pratico et al. (2002), demonstraram que níveis de isoprostano 8,12-iso-iPF (2alfa) – VI, um específico marcador da peroxidação lipídica, estavam elevados no plasma e podiam exibir um risco aumentado de progressão para a DA.

2.11.5 Eletro-encefalográficas

Segundo Giannakopoulos et al. (2009), o EEG é um instrumento facilmente acessível e de baixo custo que pode ser uma ferramenta particularmente poderosa para identificação de mudanças funcionais súbitas que precedem os déficits metabólicos ou estruturais no TCL progressivo. A maioria dos estudos prévios nesta área avalia as diferenças quantitativas no EEG entre controles saudáveis, indivíduos TCL e indivíduos com DA, levando a dados contraditórios. Em termos de conversão do TCL para Alzheimer, alguns estudos longitudinais propõem vários parâmetros quantitativos EEG para uma distinção inicial entre TCL em progressão daqueles estáveis. Entretanto, comparações de corte transversal revelam uma sobreposição substancial nos parâmetros entre pacientes TCL e indivíduos controle. Diferenças metodológicas, incluindo definição clínica variável dos casos TCL, e diferenças substanciais entre os indivíduos dentro do grupo TCL, podem explicar parcialmente essa discrepância. Mais importante, medidas EEG quando os indivíduos não apresentam queixas cognitivas em ambos os estudos, tanto nos de corte transversal quanto os longitudinais, tem demonstrado sensibilidade limitada e geralmente não produz diferenças significantes entre os grupos nos parâmetros do EEG. Como a evolução da DA é caracterizada por uma progressiva perda da conectividade funcional dentro das áreas neocorticais de associação, a análise do EEG dinâmico, que torna possível a investigação funcional dos circuitos neocorticais pode representar um método mais sensível para identificar alterações precoces nos circuitos neuronais preditivos do desenvolvimento da DA entre os casos TCL. Os autores referidos salientam a importância de pesquisas com o objetivo descobrir de um preditor precoce e individual para o declínio cognitivo em idosos saudáveis controle.

Estudos longitudinais anteriores utilizando EEG dinâmica para prever a DA entre pessoas com TCL demonstram uma diminuição da atividade alfa e beta e um aumento da atividade teta, com uma acurácia de 85% (JELIC et al., 2000). Os achados de perda da sincronização da onda beta nesses pacientes têm sido relatados e foram correlacionados a pontuações mais baixas no MEEM (STAM et al., 2003). Outros achados em EEG quantitativos (QEEG) foram descritos (KOENING et al., 2005) em estudo de revisão, em que as ondas alfa e beta estavam baixas, a teta alta, e era observado um retardo da frequência média nos portadores de TCL (WOLF et al., 2003).

2.11.6 Neuroimagem

Outra ferramenta que tem sido muito utilizada nos estudos com relação ao TCL é a avaliação por neuroimagem, que tem identificado alterações nesses pacientes. Exames de tomografia computadorizada cerebral (TCC), técnicas de ressonância nuclear magnética cerebral (RMC), PET e SPET têm sido descritos em vários trabalhos e, principalmente, sugerindo o potencial das medidas volumétricas de alguns desses exames no diagnóstico preditivo da DA (WOLF et al., 2003), bem como em outras síndromes demenciais (SCHMIDT et al., 2008).

A TCC evidenciou, segundo Krasuski et al. (1998), uma atrofia do lobo temporal medial esquerdo, mas a maioria dos estudos destaca o valor da RMC, PET e SPET nas análises das alterações do TCL, sendo as duas últimas citadas as mais usadas em estudos que avaliaram as desordens degenerativas (WOLF et al., 2003).

A utilização de técnicas diversas de RMC identificou que o sinal mais sensível para discriminar a DA do TCL é o volume hipocampal, e que repetições comparativas posteriores fizeram-se necessárias para separar os controles dos portadores de TCL (KANTARCI et al., 2002). A atrofia hipocampal em RMC foi confirmada como risco de desenvolvimento de Alzheimer por Grundman et al. (2002). De Santi et al. (2001), usaram a RMC e a PET para analisar o comportamento metabólico cerebral através do metabolismo glicídico (MG). Esse estudo também observou as reduções volumétricas em áreas cerebrais, como hipocampo e lobo temporal, em pacientes portadores de TCL e DA, comparando-os com um grupo de idosos sem queixas (controles). Perceberam que o metabolismo glicídico e o volume hipocampal são mais acurados para diferenciar pacientes normais e TCL, e ambas as modalidades de imagem identificaram que a redução no neocórtex temporal melhor separa o TCL da DA. Afirmaram, ainda, que as medições do metabolismo têm mais acurácia diagnóstica do que as medidas volumétricas, e que, no TCL, há mudanças no hipocampo antes de alterações significantes no neocórtex, além das últimas melhor caracterizarem a DA. Outros estudos sugerem que um pequeno volume hipocampal já prediz a DA em indivíduos com TCL.

Outros autores, como Arnaiz et al. (2001), identificaram uma redução significativa do metabolismo glicídico por PET na região temporoparietal esquerda, sendo de valor preditivo para a DA. Esse menor metabolismo temporal foi também demonstrado por

De Leon et al. (2001), porém, com redução também em hipocampo e região entorrinal, utilizando, na avaliação, o PET.

No que tange as ferramentas de neuroimagem, estudos demonstram que a medida do coeficiente de difusão hipocampal com imagem ponderada de difusão melhora a predição do desenvolvimento da doença (KANTARCI et al., 2005). Para Schetens, Hodges, (2004), 84,8% dos pacientes com TCL que desenvolveram DA foram identificados pelo uso da combinação da análise do fluxo sanguíneo cerebral regional do cíngulo, complexo amígdala-hipocampo e tálamo, pela emissão de fóton. Mais autores demonstraram que uma diminuição do fluxo sanguíneo regional cerebral nas regiões frontal esquerda e posterior esquerda do giro do cíngulo parece ser similarmente preditiva (CABRANES et al., 2004), bem como um hipometabolismo cerebral na região temporoparietal esquerda (ARNAIZ et al., 2001) e na região temporal superior direita (CHETELAT et al., 2003)

No estudo de revisão de Wolf et al. (2003), sobre o papel da neuroimagem no TCL, foram destacados que os exames mais usados em pesquisas ligadas ao TCL eram a RMC, a PET e a SPET. Dentre os estudos relevantes avaliados, foram identificadas variações consideráveis nas características demográficas e clínicas. Entretanto, reduções significativas no hipocampo e córtex entorrinal foram encontradas, mas suas medidas não poderão ser consideradas individualmente como de valor preditivo na DA. Mudanças típicas na evolução do TCL não foram evidenciadas, e o SPET evidenciou redução do fluxo sanguíneo e do metabolismo da glicose em áreas temporoparietais, hipocampo e giro posterior do cíngulo. Os autores concluem que as técnicas de imagem são ferramentas com grande potencial futuro e que estudos longitudinais maiores de acompanhamento clínico são necessários para estabelecer uso rotineiro.

Estudos longitudinais (DETOLEDO-MORRELL, et al., 2004; JACK et al., 2003; VISSER et al., 2002) corroboram com a afirmação de que a diminuição no volume do córtex entorrinal e do hipocampo podem predizer quais pacientes com TCL podem desenvolver a DA. Porém, segundo Dickerson et al. (2002), a atrofia do córtex entorrinal pode ser um melhor preditor de progressão para o Alzheimer do que a perda do volume hipocampal, embora os resultados de outros estudos tenham sido menos claros.

Um estudo de Qiu et al. (2009), avaliou a deformação da superfície de sete estruturas (amígdala, hipocampo, tálamo, caudado, putâmen, globo pálido, corpo e corno temporal do ventrículo lateral) em 383 volumes de imagem de RM, baseado em pesquisas localizadas através Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, disponível publicamente

para identificar anormalidades na forma específica das regiões no TCL e da DA. Os achados revelam que as alterações para dentro da superfície são mais proeminentes no segmento hipocampal anterior e no complexo basolateral da amígdala; as deformações para fora da superfície mais pronunciadas ocorrem no ventrículo lateral; as deformações mais leves para dentro da superfície ocorrem nos aspectos antero-laterais e ventro-laterais do tálamo, sem evidência de deformação regional específica no putâmen ou globo pálido. Apesar das localizações das formas de deformações no TCL e na DA estarem primariamente dentro da região temporal medial, análises suportam que variação de componentes distintos de forma correlacionada podem ajudar na predição da conversão futura do TCL.

Um estudo recente realizado por Wang et al. (2009), acompanhou 58 indivíduos com TCL memória e 20 idosos normais controle através de testes neuropsicológicos e RM anuais, com o objetivo de observar padrões de declínio cognitivo com os volumes do hipocampo e amígdala. Comparando, os denominados neste estudo, como TCL estáveis (TCL-S) e aqueles com envelhecimento normal, o TCL progressivo (TCL-P) apresentou um maior índice de declínio anual da cognição e do volume hipocampal. A análise de RL demonstrou que esse resultado estava associado à conversão para DA. Além disso, o estudo demonstrou que índices de atrofia hipocampal acelerados podem ser uma apresentação precoce e importante do TCL.

Em fim, a análise da RM baseadas na forma e funcionamento provê uma oportunidade de detectar mudanças volumétricas regionais específicas que podem distinguir TCL e DA de indivíduos idosos saudáveis controle e prever uma conversão futura para a síndrome demencial.

2.11.7 Neuropsicológicas

Apesar da importância já relatada do diagnóstico clínico e dos relatos do paciente e acompanhante, é aconselhável que a avaliação cognitiva seja composta por testes neuropsicológicos que quantifiquem o desempenho dos pacientes, com aplicações relativamente breves, cujas principais vantagens sejam permitir a comparação com o desempenho de controles normais e acompanhar evolutivamente os doentes. Através das avaliações neuropsicológicas, pode-se identificar e detectar as funções prejudicadas e o comprometimento de outras antes que se agravem. Os testes utilizados para a avaliação neuropsicológica devem conter provas consideradas sensíveis na detecção de distúrbios

freqüentes na maioria dos quadros de declínio cognitivo demencial, como: memória, atenção linguagem, orientação e planejamento percepto-motor (CÂMARA, 1994; NITRINI, 1999; TWAMLEY, 2006).

Instrumentos de avaliação neuropsicológica

A fim de melhor compreensão, serão apresentadas algumas ferramentas ou instrumentos de avaliação neuropsicológica inicialmente e, posteriormente, estudos neuropsicológicos em pacientes portadores de TCL.

Segundo Almeida (2001), os instrumentos utilizados com a finalidade específica de auxiliar o clínico na avaliação de pacientes com declínio cognitivo, ou simplesmente escalas, podem ser distribuídos em quatro sessões ou áreas diferentes, que são as escalas para avaliação cognitiva, escalas para avaliação do desempenho em atividades da vida diária, escalas para avaliação de alterações psicopatológicas e escalas para determinação da gravidade da demência.

- Escalas para avaliação cognitiva

As escalas CAMCOG (ROTH et al., 1986), escala de Blessed para Demência (BLESSED et al. 1968), escala para avaliação da DA - ADAS-cog (MOHS, 1996), e o MEEM (FOLSTEIN et al., 1975) são exemplos de instrumentos utilizados com a finalidade específica de avaliar as condições intelectuais de paciente com suspeita de demência. Dentre elas, o MEEM é, seguramente, a escala utilizada de forma mais ampla para avaliação da cognição, o que confirma a grande popularidade do instrumento (BERTOLUCCI, 2000; ALMEIDA, 2001; RODRIGUEZ, RABADAN-JUNCOS e MAYO, 2008; ROZZINI et al., 2008). Representa um teste simples, que dura de 5 a 10 minutos, cuja pontuação varia de 0 a 30, mas que não substitui baterias e avaliações neuropsicológicas completas que avaliam a orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), memória de fixação (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), memória de evocação (3 pontos), linguagem (8 pontos) e praxia visual construtiva (1 ponto). A mensuração do déficit de memória pelo MEEM deve ser bastante cuidadosa, pois é altamente influenciada por fatores, como idade e escolaridade, mostrando uma ampla margem de erros que permitem a ocorrência de falsos positivos e negativos (BERTOLUCCI, 2000; CANINEU e BASTOS, 2002; ROSENBERG, JOHNSTON

e LYKETSOS, 2006; BRUCKI et al., 2003; CABRAL, 2004; TWAMLEY, ROPACKI e BONDI, 2006).

No Brasil, o MEEM foi traduzido por Bertolucci et al. (1994), que observaram que o escore total do MEEM dependia do nível educacional dos 530 indivíduos avaliados na triagem médica de um hospital-escola de São Paulo. Eles propuseram a utilização de pontos de cortes diferenciados, de acordo com a escolaridade para o diagnóstico genérico de "declínio cognitivo", sendo que os pontos de corte sugeridos foram de 13 para analfabetos, 18 para escolaridade baixa/média e 26 para alta escolaridade. O desenho desse estudo não permite, porém, estabelecer, de forma clara, o real valor do MEEM como adjuvante do diagnóstico específico de demência na prática clínica, devido a três pontos: a) não foi possível determinar se alguns dos 530 indivíduos avaliados na triagem apresentavam quadro demencial; b) 70 dos 94 pacientes utilizados como controle de declínio cognitivo apresentavam diagnóstico de *delirium*, e não de demência; c) a maioria dos entrevistados era jovem (idade inferior a 60 anos) e tinha, portanto, baixo risco de apresentar quadro clínico de demência. Os autores concluíram que é necessário utilizar pontos de corte diferenciados no MEEM para idosos sem e com instrução escolar que estejam sendo avaliados quanto à presença de um possível quadro demencial (ALMEIDA, 2001).

Em estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, no Estado de São Paulo, os autores Herrera, Caramelli e Nitrini, (1998), pesquisaram 1660 indivíduos entre 65 e 98 anos de idade, dos quais 59% eram mulheres e 41% eram homens, com ponto de corte de 19 para analfabetos, 23 para os de escolaridade de 1 a 3 anos, 24 para os de 4 a 7 anos e 28 para os de escolaridade igual ou superior a 8 anos. Em outra publicação de Caramelli e Nitrini, (2000), os autores sugerem os cortes de 18 pontos para analfabetos, 21 para os de escolaridade de 1 a 3 anos, 24 para os de 4 a 7 anos e 26 para os de escolaridade com mais de 7 anos. Os autores Brucki et al. (2003), utilizando estratificações de diferentes escolaridades, estudaram 433 pacientes e consideraram os valores médios de 20 pontos para analfabetos, 25 para os de escolaridade de 1 a 4 anos, 26,5 para os de 5 a 8 anos, 28 para os de escolaridade de 9 a 11 e 29 para os com mais de 11 anos. As diferenças entre as pontuações apresentadas nos cortes propostos devem-se ao número de indivíduos avaliados por cada autor, a metodologia utilizada para seleção da amostra, a formação dos grupos avaliados e as diferenças na estratificação da escolaridade nos grupos.

Além da já estudada influência da escolaridade no MEEM, o estudo de Ng et al, (2007), teve como objetivo avaliar as diferenças étnicas no desempenho do teste na

discriminação entre idosos asiáticos dementes e não dementes. O estudo avaliou 1092 e os resultados demonstraram diferença significativa nas médias do MEEM entre as etnias asiáticas, mas somente entre aqueles sem escolaridade, fato que não ocorreu entre os de escolaridade mais alta. Essas diferenças que persistiram mesmo após o ajuste para as diferenças sociodemográficas, de saúde e variáveis comportamentais. Os autores concluíram que a não equivalência étnica no desempenho do MEEM deve ser levada em consideração na avaliação da demência em asiáticos com menor escolaridade, e os conhecimentos relacionados à função cognitiva não explicam suficientemente essas diferenças.

A utilização de testes simples em breves períodos, como o do desenho do relógio, pode ser oportuno, mas apresenta restrições ligadas à limitação da avaliação do funcionamento cognitivo, além da escolaridade também ter que ser considerada (CANINEU e BASTOS, 2002). Uma boa opção são as baterias de testes neuropsicológicos que reúnem testes de memória verbal, não verbal, flexibilidade mental, praxia, nomeação, fluência verbal, orientação visuo-espacial e raciocínio abstrato, pois têm se mostrado eficazes na identificação de pacientes com disfunção cognitiva (LAURENT, THOMAS e ANTERION, 2002).

Além dos testes tradicionalmente utilizados, é possível avaliar as funções cognitivas com o uso de baterias de testes neuropsicológicos computadorizados, sendo essas globais, pois avaliam memória, atenção e fornecem uma probabilidade do paciente ter o diagnóstico clínico de quadros demenciais. A introdução de testes computadorizados na prática neuropsicológica tem trazido inúmeras vantagens, tais como objetividade, precisão na análise dos dados com gráficos, maior precisão da mensuração do tempo de resposta do examinando, ausência de erros por parte do examinador com relação à contagem de acertos e possibilidade de criação automática de relatórios, além de permitir que o examinador se concentre na observação de variáveis qualitativas de desempenho durante a aplicação (COLE e TAK, 2006; INOUE et al., 2009).

Instrumentos computadorizados, como o TCM, podem avaliar a memória, e outros, como o TCA, podem avaliar objetivamente a atenção a estímulos visuais, identificando diferentes e importantes domínios cognitivos. O TCM avalia a memória recente a estímulos verbais e visuo-espaciais, a memória de curto prazo requerendo, ainda, integração visuo-motora, a memória remota e a orientação temporal e espacial (OTE). O TCA avalia a atenção visual central, impulsividade motora, tempo de reação visual e variabilidade do tempo de reação visual, não dependente da linguagem, da discriminação direita e esquerda e, principalmente, do efeito da prática (aprendizado) (SCHMIDT e MANHÃES, 2001a,b;

SCHMIDT et al., 2004; CABRAL, 2004; CABRAL et al., 2004a,b; BATISTA et al., 2005; CABRAL et al., 2005a,b,c,d; CARDOSO et al., 2005; CABRAL, SCHMIDT e MORELATO, 2006; CABRAL et al., 2006a,b,c,d; CABRAL et al., 2007).

- Escalas para avaliação do desempenho em atividades da vida diária

As atividades básicas da vida diária (AVD) representam funções fundamentais para uma vida independente, tais como vestir-se e tomar banho. Atividades instrumentais da vida diária (AIVD) são mais complexas, tais como utilizar o telefone, cuidar dos afazeres domésticos e controlar as finanças. Há, no entanto, escalas especificamente criadas para avaliar a capacidade funcional do paciente, como o "Índice de Barthel", o "Índice de Katz" e o "Questionário Multidimensional para Avaliação Funcional". O "Índice de Katz para Atividades da Vida Diária" (AVD) aborda áreas como banho, capacidade para vestir-se, usar o banheiro, locomoção, continência e alimentação. Há três escores possíveis para cada um dos itens, de acordo com o nível de dependência do paciente: independente, necessita de assistência e dependente. Essas escalas, apesar de amplamente utilizadas, ainda não receberam uma validação adequada para uso em nosso meio (ALMEIDA, 2001; WADLEY et al., 2008).

- Escalas para avaliação de alterações psicopatológicas

São justamente os distúrbios de comportamento que causam maior estresse ao paciente e são os responsáveis por seu cuidado. A "Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease - BEHAVE-AD" é uma escala de 25 itens, que mede distúrbios comportamentais em sete categorias diferentes: ideação paranóide e delirante, alucinações, distúrbios da atividade, agressividade, distúrbios do ritmo circadiano, distúrbios afetivos e ansiedades e fobias. A "Listagem Revisada dos Problemas com a Memória e Comportamento" (RMBPC) é outra escala amplamente utilizada para a investigação de distúrbios do comportamento entre pacientes demenciados, sendo composta por 24 itens. A vantagem dessa escala reside no fato de permitir a investigação simultânea da presença de distúrbios do comportamento no paciente e, também, do impacto que esses distúrbios têm sobre quem cuida do paciente (ALMEIDA, 2001).

- Escalas para determinação da gravidade da demência

Ao longo dos últimos anos, diversas escalas foram desenvolvidas com a finalidade específica de investigar a gravidade da demência. Um exemplo é a "Escala de Estadiamento Funcional" (FAST), que é composta de sete níveis funcionais, que são distribuídos em ordem crescente de gravidade, de acordo com a capacidade cognitiva e funcional do paciente. Os níveis 6 e 7 incluem diversos subníveis, os quais são, também, distribuídos em ordem crescente de gravidade. Outra escala amplamente utilizada para avaliar a gravidade do quadro demencial, que permite uma avaliação global sem cortes para o desempenho populacional, é o "Escore Clínico da Demência" (Clinical Dementia Rating – CDR). A escala tem como objetivo avaliar o nível de comprometimento em seis categorias funcionais: memória, orientação, juízo e resolução de problemas, assuntos comunitários, atividades domésticas e hobbies e cuidado pessoal. Instrumentos, como o CDR (HUGHES et al., 1982), são ferramentas bastante úteis na identificação de indivíduos com demência, pois podem dar um parâmetro sócio-ocupacional e funcional do paciente sem influência da escolaridade. O CDR é uma escala de gravidade de 5 pontos: quando o CDR é igual a 0, o indivíduo é normal, quando o valor é 0,5, é questionável, indicando possivelmente o TCL e, quando os escores são superiores, indicam escalas progressivas de demência (ALMEIDA, 2001; CANINEU e BASTOS, 2002; VIEIRA e KOENG, 2002; GRUNDMAN et al., 2004; FLEISHER et al., 2007).

Estudos com instrumentos de avaliação neuropsicológica

Dentre os sinais e sintomas do TCL, encontram-se as alterações neuropsicológicas, que podem ser avaliadas por instrumentos neuropsicológicos apropriados, com potencial capacidade de diferenciar os pacientes, mas que podem como mencionado anteriormente, dentre outros, sofrer influência da habilidade intelectual e, conseqüentemente, da escolaridade (BERTOLUCCI, 2000; ARTERO e RITCHIE, 2003; BRUCKI et al., 2003; NG et al., 2007).

As funções cognitivas que, se rebaixadas, relacionam a predição da DA são a aprendizagem, o raciocínio abstrato, memória lógica, pensamento categórico e destreza visuomotor-espacial, sendo essas as mais importantes na discriminação com pacientes normais (DAMASCENO, 1999). A literatura tem mostrado trabalhos utilizando instrumentos

neuropsicológicos e alguns deles descreveram alterações encontradas em testes como o MEEM nos portadores do TCL.

O MEEM apresentou-se com pontuação total usualmente entre 25 e 28 pontos, nos primeiros três anos dos sintomas de queixas de memória e com não lembrança de todas as três palavras (memória de evocação) (MKSAP 12, 2002). Esses pontos de corte, porém, utilizaram amostras de pacientes diferentes das encontradas no Brasil, onde a escolaridade é menor e os escores têm que ser adaptados (BERTOLUCCI et al., 1994; HERRERA, CAMELLI e NITRINI, 1998; CAMELLI e NITRINI 2000; BERTOLUCCI, 2000; BRUCKI et al., 2003). Os resultados de estudos que compararam o desempenho dos portadores de TCL em testes neuropsicológicos diferentes, como o MEEM e o teste abreviado do estado mental (do inglês: Short Test of Mental Status - STMS), identificaram que o último era mais sensível do que o primeiro na discriminação dos pacientes normais dos portadores de TCL (TANG-WAI et al., 2003).

Rozzini et al. (2008), avaliaram a utilidade da Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) no rastreamento de pacientes com risco de desenvolver DA entre indivíduos com TCL amnésico. 98 pacientes foram acompanhados em um período de um ano, no qual 44 (44,9%) progrediram para DA, enquanto 54 (55,1%) não converteram. Inicialmente, o desempenho cognitivo foi mais impactado no MEEM e na bateria neuropsicológica nos indivíduos que progrediram. Quando testados com a ADAS-Cog subscale (MOHS, 1996), os dois grupos de indivíduos, os que progrediram e os que não progrediram, foram significativamente diferentes, no que se refere à pontuação total, subitens memória e não memória. Considerando um ponto de corte de 9,5 para a pontuação total, ajustado para escolaridade, a ADAS-Cog subscale demonstrou uma boa capacidade de prever a conversão do TCL memória para DA, visto que os indivíduos que converteram apresentaram, inicialmente, um transtorno cognitivo mais significativo. O estudo concluiu que a ADAS-Cog subscale é um instrumento útil e simples para o rastreamento de pacientes que podem converter para DA no período de 12 meses.

Outro estudo que avaliou um instrumento de testagem para indivíduos TCL foi o de Ashendorf et al. (2008), que teve como objetivo fornecer dados padrões para os parâmetros tempo de execução do Trail Making Test (TMT - Army Individual Test Battery, 1994) e desempenho de erros, entre adultos idosos cognitivamente normais, e examinar os índices de erro do TMT, em associação com a pontuação do tempo para o diagnóstico da DA clínica e pré-clínica. Um montante de 526 indivíduos foi classificado em três grupos diagnósticos

através de um consenso multidisciplinar. Os resultados indicaram que houve diferença no desempenho dos três grupos no parâmetro tempo, bem como no índice de erro, demonstrando que esses parâmetros possuem utilidade clínica na avaliação individual referente ao diagnóstico de demência.

Além da utilização de instrumentos de rastreio isolados, análises mostraram a importância e a utilidade do uso de testes combinados no aumento do poder de discriminação da DA e no diagnóstico do TCL foram propostas por Xu et al. (2002), Devanand et al. (2008), Rabin et al. (2009).

Devanand et al. (2008), acompanharam 148 pacientes com TCL, em intervalos de 6 meses, por um período de 3 anos, e observaram quais os marcadores melhor prediziam a conversão nesse intervalo de tempo. Ao final do estudo, os autores concluíram que a combinação de cinco parâmetros foi capaz de prever fortemente a conversão para demência, além de ser marcadamente superior do que a combinação do resultado do MEEM com a idade. Os resultados anteriormente descritos, fortalecem a necessidade de implementação de baterias de testagem que possam avaliar mais domínios cognitivos, sobretudo, pela amplitude de manifestações que podem ser observadas e melhora da predição dos quadros demenciais.

Similarmente ao estudo anterior, Rabin et al. (2009), compararam os valores de classificação de testes de memória verbal mundialmente utilizados na distinção de indivíduos adultos saudáveis daqueles com TCL. O estudo concluiu que a testagem através de múltiplos testes pode prover um índice de maior sensibilidade para o diagnóstico inicial do TCL, e que a inclusão de variáveis adicionais pode aumentar de maneira geral a acurácia e deve representar uma ótima estratégia para identificar indivíduos que possuem maior probabilidade de evoluir para demência. Os autores descrevem, da mesma forma que Devanand et al. (2008), que a combinação de mensuradores administrados clinicamente levam a uma acurácia preditiva mais forte.

No que se referem a escalas de avaliação cognitiva, estudos experimentais em pacientes têm utilizado o CDR como ferramenta de avaliação neuropsicológica, mostrando sua presença em estudos relacionados ao TCL. Esse estudo experimental multicêntrico, denominado Memory Impairment Study (MIS), comparou 769 pacientes com TCL e 107 controles normais, e foi identificado, pela avaliação neuropsicológica, o comprometimento da memória nos portadores de TCL utilizando o CDR (GRUNDMAN et al., 2004).

Outros testes têm sido usados para avaliação das habilidades cognitivas em idosos, como testes de memória lógica e reprodução visual de sub-testes da escala Weschler de memória revisada, testes de aprendizagem áudio-verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVTL), testes para avaliações das funções executivas, como “Stroop” e Trail Making Test (controle de interferência), fluência verbal e “Wisconsin Cardis” (flexibilidade de pensamento), labirinto, cópia da figura complexa de Rey, cubos dos subteste da Escala de Weschler de inteligência (WAIS) e teste de organização visual de Hooper (planejamento percepto-motor) (VIEIRA e KOENG, 2002).

Em geral, os testes utilizados comumente na prática clínica avaliam domínios específicos e vários estudos buscam identificar quais são os domínios mais relacionados com o TCL (ARTERO e RITCHIE, 2003; ARNAIZ e ALMKVIST 2003; RAPP e REISCHIES, 2005; ARTERO et al., 2006; TWAMLEY, 2006; ECONOMOU et al., 2007; RODRÍGUEZ, RABADÁN-JUNCOS e MAYO, 2008; CHUNG e MAN, 2009)

Os autores Artero e Ritchie, (2003), verificaram a praticidade da aplicação de testes neuropsicológicos e quais deles são mais apropriados na detecção preditiva da DA em portadores de TCL. Identificaram que o exame que avaliasse a evocação verbal por estímulos auditivos, fluência verbal e construção visuo-espacial teria especificidade de 99% e sensibilidade de 73%, porém, a detecção do TCL não deveria ser exclusivamente por desempenho cognitivo, sendo necessárias avaliações de mudanças comportamentais, atividades de vida diária, identificação das queixas por familiares e estudos populacionais para determinar a exatidão dos achados.

Ainda na mesma linha, Rapp e Reischies, (2005), examinaram o valor preditivo da atenção e função executora na fase pré-clínica da DA na idade avançada. Os autores avaliaram o desempenho cognitivo de 187 indivíduos, inicialmente normais, participantes do Berlin Aging Study, uma amostra representativa de base comunitária dos cidadãos de Berlim, com idade entre 70 e 103 anos, por um período de 4 anos. Foram administrados, inicialmente, testes de atenção e função executora, e testes de função de aprendizado e evocação. O diagnóstico de DA foi feito de acordo com o critério NINCDS-ADRDA (provável DA) e, ao fim do estudo, 15 participantes haviam desenvolvido a doença. Os autores observaram que os testes de atenção e função executora melhor discriminaram os casos não convertidos daqueles que evoluíram para provável DA. Testes de atenção e função executora, juntos com testes de aprendizado e evocação, significativamente predizem a conversão para provável a DA, acima da idade, gênero e escolaridade.

Estudos prospectivos em pessoas com TCL têm demonstrado que a memória episódica (BONDI et al., 1995, 1999; DEJAEGER et al., 2003), aprendizado por associação pareado (NESTOR, SCHELTENS e HODGES, 2004), memória semântica (NESTOR, SCHELTENS e HODGES, 2004; DECARLI et al., 2004), processamento da atenção (AMIEVA et al., 2004) e velocidade mental podem consistentemente prever quais pacientes irão desenvolver a demência. Testes neuropsicológicos padronizados têm estabelecido que uma performance pobre nos testes de memória de evocação e função executora indicam um alto risco de progressão para demência (FLICKER, FERRIS e REISBERG, 1991; CHEN et al., 2000; Ritchie, 2001), particularmente memória de evocação, uma vez que sua medida foi um preditor altamente acurado para a progressão para o Alzheimer em estudos longitudinais de 2–10 anos de duração em amostras clínicas (ARTERO et al., 2003; TIERNEY et al., 1996) e em amostras epidemiológicas (BACKMAN, SMALL e FRATIGLIONI, 2001).

No mesmo sentido, em um estudo retrospectivo com pessoas com TCL que desenvolveram a DA, a memória verbal e visual, aprendizado associativo, vocabulário, função executora, atenção e outros testes verbais de inteligência geral são prejudicados em seu resultado de base, ou seja, antes da conversão para demência (GUARCH et al., 2004)

Na avaliação neuropsicológica de pacientes TCL, Kluger et al., (2008), questionaram a sensibilidade das avaliações motoras/psicomotoras variadas para o TCL. O estudo comparou a acurácia diagnóstica da avaliação motora com aquela obtida nos testes neuropsicológicos no rastreio de indivíduos idosos normais e TCL. Foi observado que, diferente do desempenho das medidas de testes cognitivos verbais, as pontuações dos testes motores parecem ser relativamente independentes da escolaridade, indicando que o uso de certos testes motores pode ser válido, particularmente, na identificação do TCL entre idosos com escolaridades variadas.

Dando continuidade a avaliação dos domínios cognitivos relacionados ao TCL, o estudo de Twamley, (2006), revisou 91 artigos publicados a partir de abril de 2005, dos quais 73 eram estudos sobre as mudanças neuropsicológicas no período pré-clínico da DA. Ele observou que os domínios mais consistentemente associados ao Alzheimer pré-clínico são atenção (71% dos estudos), aprendizado verbal e memória (57% e 50%), função executora (44%), velocidade de processamento (43%) e linguagem (33%). Observou também que as medidas globais da cognição estão menos associadas ao Alzheimer pré-clínico (demonstrado por 38% dos estudos) e que a atenção, embora não seja comumente avaliada, é sempre mais consistentemente associada ao desenvolvimento tardio da DA. Somente 10% dos estudos

longitudinais de caso-controle mensuraram atenção, porém todos eles demonstraram que este domínio cognitivo discrimina os casos dos controles.

O estudo de Economou et al. (2007), objetivou comparar as medidas de memória não episódica em três grupos distintos: TCL, DA leve e idosos saudáveis, além de observar quais medidas são independentes do nível de escolaridade nos grupos estudados. Os grupos foram comparados pelo desempenho em testes de memória não episódica, que avaliaram inteligência fluida, memória de trabalho, velocidade de processamento, fluência verbal e função visuo-perceptiva e motora. Os pacientes TCL amnésico foram selecionados por um critério clínico e o subgrupo foi selecionado baseado em um critério psicométrico. Análises multivariadas de covariância, controladas para os efeitos da idade, escolaridade e gênero, demonstraram que a inteligência fluida, memória de trabalho, velocidade de processamento, fluência semântica, função visuo-perceptiva e função motora complexa são significativamente piores no TCL do que no grupo controle. À exceção dos parâmetros inteligência fluida e função visuo-perceptiva, o grupo portador de DA leve teve pior desempenho em todos os outros parâmetros do que o grupo TCL. As análises foram confirmadas utilizando o grupo TCL derivado psicometricamente. Os autores concluíram que as medidas do desempenho das múltiplas memórias não episódicas estão alteradas nos estágios pré-clínicos da doença, indicando que um transtorno cognitivo amplo caracteriza esse estágio. As tarefas motoras complexas foram independentes da escolaridade nessa amostra e pode ter utilidade prática na detecção precoce da DA.

O estudo de Rodríguez, Rabadán-Juncos e Mayo, (2008), avaliou 42 indivíduos (52-89 anos) em um intervalo de 12 meses, observando as alterações nos domínios cognitivos por meio do MEEM e CAMCOG-R (ROTH et al., 1999). As pontuações das áreas cognitivas orientação, linguagem, memória, pensamento abstrato e função executora no CAMCOG-R confirmaram esses domínios como marcadores específicos para TCL. Esses resultados corroboram com o estudo longitudinal de Petersen, que observou que apenas um pouco mais da metade dos indivíduos diagnosticados como TCL teriam um déficit de predominantemente memória (ARTERO et al., 2006). Em outro estudo (FRUTOS-ALEGRIA, 2007), a maioria (79%) dos indivíduos diagnosticados como TCL teriam problemas de memória e de múltiplas funções cognitivas. Por outro lado, outras variáveis, dentro do CAMCOG-R, não apresentaram significância na diferenciação entre os grupos: atenção e cálculo, praxia e percepção (RODRÍGUEZ, RABADÁN-JUNCOS e MAYO, 2008). O rendimento dessas áreas poderia estar relacionado a outras variáveis, como apontam os estudos de Huppert,

(2000), de caráter longitudinal, que também utilizou o CAMCOG-R, e concluiu que uma maior deterioração na subescala de atenção e cálculo se relaciona fortemente ao ambiente e à classe social, e que uma maior deterioração na área da percepção se relaciona a uma maior idade.

Outros estudos também buscaram avaliar os domínios cognitivos que mais se associam ao TCL. Chung e Man, (2009), observaram o desempenho de 69 indivíduos idosos da comunidade com TCL e 86 adultos com cognição normal em uma auto-avaliação (Multifactoril Memory Questionnaire) e no desempenho objetivo de memória e função cognitiva (MEEM, Fuld Object Memory Evaluation, Digit Span Tests, Rivermead Behavioral Memory Test). Os autores concluíram que pessoas com TCL podem demonstrar sinais de diminuição da atenção em torno dos próprios transtornos súbitos de memória função cognitiva, como indicado por relato de informante e por testes neuropsicológicos.

Wahlund, Pihlstrand, Jonhagen, (2003), apontaram para a discussão se as atividades de vida diária (AVD) devem ser incluídas no diagnóstico do TCL e que, talvez, mudanças complexas nessas atividades devam ser consideradas. A revisão de Nygard (2003) confirma as descrições dos autores anteriores e, portanto, o uso de escalas de AVD que verifiquem a influência do comprometimento cognitivo nas atividades de vida diária precisa ser apresentada. Seguindo a mesma linha, Wadley et al. (2008), realizaram um estudo de corte transversal e comparação entre grupos com 50 participantes TCL e 59 cognitivamente normais, todos de um centro médico universitário. Os autores compararam os grupos nas dimensões velocidade e acurácia no desempenho das atividades instrumentais de vida diária (IADLs), utilizando a medida padronizada Timed IADL, que avalia cinco domínios funcionais comumente encontrados nas atividades cotidianas (uso do telefone, localizar informação nutricional em rótulos de alimentos, habilidades financeiras, compras no mercado, manejo de medicação). Ao longo dos domínios da Timed IADL, os indivíduos TCL demonstraram acurácia, quando comparados com os participantes cognitivamente normais, porém, levando um tempo significativamente maior para completar as atividades funcionais. Um desempenho mais lento foi demonstrado em cada domínio, exceto nas habilidades financeiras. Os autores sugeriram que a velocidade mais lenta no desempenho das tarefas é um importante componente e talvez um marcador precoce das medidas de função diária.

Uma estratégia que tem sido proposta para as avaliações neuropsicológicas são as testagens com ferramentas computadorizadas. O estudo de Cole e Tak, (2006), já citava a utilização de testes neuropsicológicos computadorizados para avaliação da atenção. Outros

autores selecionaram 30 voluntários sem queixas cognitivas e 15 portadores de queixas cognitivas, reportadas pelos respectivos cuidadores. Os pacientes portadores de queixas tiveram resultados inferiores aos voluntários normais, sendo possível diferenciar portadores de déficits predominante na memória, bem como na atenção por testes computadorizados (TCA e TCM). As análises estatísticas para os diversos parâmetros avaliados pelos testes computadorizados identificaram efeitos significativos (SCHMIDT et al., 2003a). Na amostragem anterior, foram incluídos sete idosos que preenchem critérios diagnósticos clínicos de demência, e foi identificada uma significativa capacidade de discriminação dos pacientes pelos testes computadorizados (SCHMIDT et al., 2003b).

A sensibilidade e a especificidade de testes neuropsicológicos no TCL também foram avaliadas nos trabalhos de Loewenstein et al. (2000) e De Jager et al. (2003), em que os últimos selecionaram 51 controles, 29 TCL e 60 portadores de DA possível ou provável, e utilizaram uma bateria de testes de memória, atenção, função executiva, velocidade de reação, percepção visual e habilidades visuo-espaciais. As comparações do desempenho do grupo TCL com controles normais identificaram efeito da idade e da instrução no desempenho, sendo esses efeitos ajustados para as mesmas. As análises mostraram uma relação inversa entre a velocidade de respostas a estímulos e o aumento da idade, bem como a presença de demência. A memória episódica e a função executiva diferenciaram os TCL dos portadores de DA. Os achados do estudo relacionados à flutuações das velocidades de respostas também foram identificados por Cabral et al. 2004, no entanto, identificou-se significância para os erros e omissões das respostas motoras.

Mais recentemente, Inoue et al. (2009), avaliaram a capacidade de uma nova bateria de testes computadorizados para o rastreio da DA. Foram testados 174 indivíduos, divididos em dois grupos: pacientes com DA e indivíduos normais, por meio de um teste computadorizado composto por 4 tarefas. As tarefas eram: teste de memória de três palavras, teste de orientação temporal, teste de percepção visuo-espacial tridimensional e teste de memória de evocação. Os resultados obtidos demonstraram, pela análise de covariância, que houve diferença significativa entre os dois grupos na pontuação total e em cada um dos testes, exceto para a percepção visuo-espacial tridimensional, utilizando um prisma triangular, e a análise pela curva ROC demonstrou sensibilidade de 96% e especificidade de 86%,

Anteriormente aos estudos de Cole e Tak, (2006) e Inoue et al. (2009), Cabral, 2004, apresentou trabalhos com os TCM e TCA, em idosos portadores de queixas cognitivas, com o objetivo de avaliar e identificar clinicamente o TCL, apontando as bases propedêuticas

diagnósticas preditivas futuras da DA. Neste estudo, foi observado nas análises por RL que o TCM e o parâmetro escolaridade podem ser preditores de quadros demências. Além disso, o instrumento TCA obteve a mesma acurácia do MEEM (70%), no entanto, é independente da escolaridade, fato de extrema importância no Brasil, onde parte da população é iletrada. Em conclusão, foi sugerido um acompanhamento longitudinal dos sujeitos, a fim de buscar as bases preditivas da DA.

2.12 PROPOSTAS FUTURAS

O TCL é um estado intermediário entre o envelhecimento normal e demência, em que são caracterizados déficits adquiridos sem declínio significativo das atividades de vida diária. Neuroimagem e testagem genética auxiliaram na identificação dos indivíduos com risco aumentado de desenvolvimento da DA, mas as mudanças cognitivas requerem instrumentos de pesquisa mais sensíveis e específicos. A heterogeneidade existente nas pesquisas que estudam a epidemiologia, as mudanças cognitivas e funcionais, as taxas de progressão da doença, os fatores de risco e as classificações da entidade criam a necessidade de uniformizar as medidas neuropsicológicas apropriadas para a pesquisa e sensíveis no diagnóstico do TCL, os métodos de confiança para determinar a progressão da doença e os instrumentos epidemiológicos da população para grupos específicos e culturas diferentes. Enfim, é preciso um consenso para que haja homogeneidade das definições e métodos para, no futuro, serem elaboradas estratégias terapêuticas eficazes (CABRAL, 2004).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar estudo longitudinal descritivo para monitoramento seriado de idosos classificados no estudo preliminar como controle e portadores de TCL, por diagnóstico clínico nos períodos de 12 e 24 meses, buscando variáveis ou parâmetros que melhor predizem os que convertem para DA.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever e Comparar o desempenho dos grupos TCL e TCL que converteram para Demência (TCL^D), 24 meses antes da conversão, nos instrumentos MEEM, TCA e TCM, verificando quais os parâmetros que melhor discriminam os grupos;
- b) Verificar o percentual de conversão para demência do grupo TCL, em 12 meses e em 24 meses;
- c) Estudar a relação entre os anos de escolaridade e a conversão do grupo TCL para a demência, em 12 e 24 meses;
- d) Verificar, através de modelo de RL, qual, ou quais, dos parâmetros (idade, anos de estudo, MEEM, TCA e TCM), melhor predizem a conversão para demência, entre os TCL, 24 meses antes da conversão;
- e) Calcular as sensibilidades, especificidades, valores preditivos, falsos resultados e acurácias globais para comparação dos modelos de RL propostos.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Inicialmente, o projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) e, no estudo, obteve-se o consentimento dos pacientes e cuidadores.

O presente estudo foi dividido em duas etapas: a) estudo preliminar para seleção da amostra e b) acompanhamento longitudinal durante 24 meses, sendo realizado com pacientes idosos (indivíduos com idade superior a 65 anos idade), de ambos os sexos atendidos no ambulatório de Geriatria do Hospital Escola da Santa Casa de Misericórdia de Vitória sob coordenação do professor Dr. Renato Lírio Morelato.

4.1 CÁLCULO DA AMOSTRA

Para o cálculo amostral utilizo-se um planejamento considerando uma prevalência de 12% para pacientes idosos, que procuram o atendimento com queixas de perda de memória ou esquecimento e com erro máximo de 6,5%. Aplicando a fórmula para populações infinitas, chegou-se a um tamanho amostral de no mínimo 94 pacientes. O tamanho da amostra tem uma confiança de 95% ($\alpha=0,05$) e poder do teste de 80%. Porém, a amostra final consideram-se apenas os sujeitos que completaram os 24 meses do estudo.

4.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA

O estudo foi dividido em duas etapas, cada uma com três fases, que serão apresentadas na seqüência e que foram denominadas de: estudo preliminar e acompanhamento longitudinal.

4.2.1 Estudo Preliminar para Seleção da Amostra

O projeto inicial do estudo preliminar para seleção da amostra de acompanhamento foi dividido em três fases (I, II e III).

Fase I – Identificação preliminar dos grupos por Anamnese

Foram selecionados, por avaliação clínica (anamnese), dois grupos de pacientes, sendo um primeiro grupo (grupo I – portadores de queixas) composto por pacientes idosos, que procuraram o ambulatório referindo queixas de perda de memória ou esquecimento, preferivelmente relatadas por um informante, e um segundo grupo (grupo II - controles normais), composto por pacientes idosos que não portavam queixas de memória ou esquecimento.

Fase II - Avaliação Clínica e Laboratorial

Visando à seleção de pessoas para os grupos, os pacientes selecionados na fase I foram submetidos a um protocolo de anamnese dirigida, que identificou a idade, sexo, escolaridade, presença de queixas referidas pelo paciente e /ou reportadas por um cuidador, presença de doenças (co-morbidades) ou uso de medicamentos que pudessem influenciar no desempenho cognitivo, história patológica pregressa de traumatismo crânio-encefálico (TCE) e história patológica pregressa de demência.

Para auxiliar a avaliação clínica, foram utilizados exames laboratoriais praticados rotineiramente no ambulatório, seja em prontuários ou impressos com data pregressa máxima de realização de seis meses (hemograma completo, VHS, EAS, EPF, glicemia em jejum, glicemia pós-prandial, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicerídeos, uréia, creatinina, TGO, TGP, TSH, T4 livre, ácido úrico, sangue oculto nas fezes, EEG e outros, conforme alterações dos anteriores).

Critérios de exclusão:

Foram excluídos pelas análises anteriores os pacientes portadores de déficit visual e auditivo importantes e de acidente vascular encefálico, hipertensão arterial grave, doenças neurológicas degenerativas, depressão maior, *delirium*, quadros tóxico-metabólicos e

infecciosos, medicamentos, que pudessem determinar declínio cognitivo importante, presença de história de TCE e diagnóstico prévio de demência (Anexo 1).

Fase III – Rastreio

Os pacientes selecionados na fase II foram agendados em dias específicos para a aplicação de instrumentos de rastreio, em que eram marcados aleatoriamente pacientes dos grupos I e II, respeitando, sempre que possível, uma divisão equivalente de pacientes. Nessa fase, foram identificados clinicamente os portadores de TCL (Grupos I) e os controles normais (Grupo II).

A avaliação com os instrumentos de rastreio foi iniciada com a aplicação do Escore Clínico de Demência (CDR), escala de Atividade de Vida Diária (AVD), MEEM, e posteriormente, os pacientes foram submetidos aos instrumentos neuropsicológicos computadorizados: teste computadorizado de atenção visual (TCA) e TCM.

4.2.2 Acompanhamento Longitudinal da Amostra do Estudo Preliminar

Os pacientes selecionados na amostra do “Estudo Preliminar” foram reavaliados em 12 e 24 meses utilizando as mesmas fases (Fases I, II e III), descritas anteriormente, com agendamento prévio nos devidos tempos para acompanhamento dos grupos durante 24 meses, inicialmente identificados clinicamente como portadores de TCL (Grupo I) e controles normais (Grupo II).

No seguimento das avaliações para o acompanhamento longitudinal de 2 anos, os portadores de TCL que preencheram critérios clínicos de demência foram denominados TCL^D e os demais mantidos como TCL e controles, portanto, alguns dos pacientes foram reclassificados constituindo um terceiro grupo III (TCL^D).

Os critérios para preenchimento demência utilizados, após a conclusão das fases I, II e III para a constituição do novo grupo TCL^D foram a presença de perda de memória de início lento e progressivo, confirmada por informante, acompanhada de comprometimento de outras funções cognitivas e dependência para as AVD. Os critérios de exclusão da fase II foram mantidos para os grupos acompanhados, excetuando o diagnóstico prévio e demência.

Todos os idosos dos grupos (controle, TCL e TCL^D) foram reavaliados nos instrumentos de rastreio na Fase III com a aplicação do CDR, AVD, MEEM, e,

posteriormente, os pacientes foram submetidos aos instrumentos neuropsicológicos computadorizados (TCA e TCM).

4.3 METODOLOGIA

Os pacientes alocados nos grupos (controle, TCL e TCL^D) foram acompanhados e avaliados pelos instrumentos de rastreio (CDR, AVD, MEEM e testes computadorizados – TCA e TCM)

4.3.1 Escore Clínico da Demência

O CDR (Clinical Dementia Rating) é um instrumento amplamente utilizado para avaliar a gravidade do quadro demencial e tem como objetivo avaliar o nível de comprometimento em seis categorias funcionais: memória, orientação, juízo e resolução de problemas, assuntos comunitários, atividades domésticas e *hobbies* e cuidado pessoal (Anexo 2). O CDR é eminentemente descritivo e cada uma das categorias pode ser graduada em cinco níveis distintos: (0) saudável, (0,5) questionável, (1) demência leve, (2) demência moderada e (3) demência grave (Anexo 2).

4.3.2 Atividades de Vida Diária

O "Índice de Katz para Atividades da Vida Diária" aborda áreas como banho, capacidade para vestir-se, usar o banheiro, locomoção, continência e alimentação (Anexo 3). Há três escores possíveis para cada um dos itens, de acordo com o nível de dependência do paciente: independente, necessita de assistência e dependente (Anexo 3).

4.3.3 Mini Exame do Estado Mental

O MEEM (MMSE, Minimental State Examination) é um instrumento utilizado com a finalidade de avaliar as condições intelectuais de paciente com suspeita de declínio cognitiva, sendo o teste mais usado para rastreio de demência em todo mundo. Representa um

teste simples, que dura de 5 a 10 minutos, cuja pontuação varia de 0 a 30, mas que não substitui baterias e avaliações neuropsicológicas completas (Anexo 4). É composto por diversas questões, tipicamente agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar "funções" cognitivas específicas: orientação para tempo (5 pontos), orientação para local (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). (Anexo 4)

4.3.4 Testes Computadorizados

No procedimento para a realização, foi necessária a adequação das condições ambientais para a obtenção de dados mais precisos nos testes computadorizados, como: o examinado foi posicionado diretamente em frente ao monitor do computador, sendo que nenhuma parte da tela esteve obstruída a ponto de que a luz ambiente pudesse interferir no que foi apresentado (verificou-se que a iluminação ambiente causava reflexos na tela, podendo prejudicar o desempenho da pessoa que estava sendo avaliada. O teclado foi, portanto, posicionado de modo a permitir uma utilização confortável e precisa pelo examinando); o teste foi realizado em um ambiente com baixo nível de ruído, onde somente o examinador e o examinado permaneceram no ambiente de teste durante a realização do mesmo. Com as condições ideais, realizou-se a amostra de ambos os testes de rastreo computadorizado, iniciando pelo TCA e, posteriormente, pelo TCM.

4.3.4.1 Equipamentos

O computador utilizado nas avaliações foi um portátil pessoal da marca Compaq Presário 1200 (número de série F020DCHH0106), tela matriz ativa 13 polegadas e sistema operacional Windows Milenium.

4.3.4.2 Software

Os softwares selecionados (TCM - versão 104 de 2001 e TCA Visual - versão 105 de 2001) são instrumentos de rastreo neuropsicológico computadorizados, de fácil utilização e aplicação simples, além de serem normatizados para a população brasileira através de

intensas pesquisas realizadas no Laboratório de Neurofisiologia e Avaliação Neurocomportamental da Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ.

O TCA é um instrumento de rastreamento neuropsicológico computadorizado da atenção visual, sendo um variante dos chamados testes de desempenho contínuo. Proposto para ser objetivo, não dependente da linguagem, da discriminação direita e esquerda e, principalmente, do efeito da prática (aprendizado). Uma de suas principais aplicações é a utilização em pessoas em que seja necessária uma avaliação objetiva da atenção concentrada e da impulsividade motora. O teste avalia a atenção visual central, impulsividade motora, tempo de reação visual e variabilidade do tempo de reação visual, através de cinco resultados numéricos (parâmetros).

O TCM é um instrumento de rastreamento neuropsicológico computadorizado da memória que avalia: a memória recente, utilizando estímulos verbais (teste da estória e teste das quatro palavras) e estímulos visuo-espaciais (teste dos cinco objetos e cinco locais), sendo o intervalo de tempo entre a apresentação do estímulo e da evocação da lembrança de cinco minutos; a memória de curto prazo através dos desenhos (teste dos nove desenhos), que requer, ainda, a integridade do lobo parietal para a realização da tarefa, ou seja, integração visuo-motora; a memória remota e a OTE, que são avaliadas por um questionário, em que as respostas apresentadas pelo examinado deverão ser comparadas com sua documentação. Os itens avaliados apresentaram sete resultados numéricos (parâmetros)

Os cinco parâmetros avaliados no TCA e os sete no TCM serão descritos minuciosamente.

Teste Computadorizado de Atenção Visual

O TCA foi iniciado e o avaliador preencheu uma ficha de informação que continha os seguintes dados individuais: nome, idade, sexo, identidade, instrução e mão utilizada nos testes. Na sequência, o teste foi iniciado por uma tela de apresentação, contendo dois quadros explicativos, em que o paciente é orientado na forma de execução, as imagens das figuras que serão apresentadas, os botões para controle do programa e a seleção do tempo de execução de quinze minutos. Antes de iniciar o teste, também foi explicado para o examinado o modo de funcionamento do teste e, para tanto, lido o texto escrito nos quadros explicativos. Ao final da leitura, o mesmo foi solicitado a identificar a estrela e o balão, apontando com o dedo para as respectivas figuras. O examinado foi informado que passaria

por uma sessão de treinamento antes de começar o teste e que deveria pressionar o teclado com a mão que utiliza para escrever, o mais rápido possível. O teste avaliou a concentração e teve um tempo de execução considerável, portanto, sendo alguns erros possíveis. Os pacientes que apresentaram erros no treinamento repetiram-no, até que os acertos acontecessem e, assim, o teste pudesse ser iniciado. Ao final do teste, os resultados foram gravados e foi apresentada uma ficha de resultados com cinco parâmetros avaliados: percentual de respostas corretas – RC (avaliou a atenção central a estímulos visuais), percentual de respostas omitidas - RO (avaliou a atenção central a estímulos visuais), percentual de respostas incorretas - RI (avaliou a impulsividade motora a estímulos visuais), o tempo médio de reação aos estímulos visuais em milissegundos - TR (avaliou a velocidade de reação motora a estímulos visuais) e a variabilidade do tempo de reação visual em milissegundos - VR (avaliou a capacidade de sustentar a atenção – concentração).

Teste Computadorizado de Memória

O TCM foi iniciado e o avaliador preencheu uma ficha de informação que continha os seguintes dados individuais: nome, idade, sexo e identidade. Na sequência, o volume do som foi ajustado, segundo necessidade do paciente, e o rastreo foi iniciado.

O teste foi dividido em duas etapas com quatro testes e um questionário ao final da última etapa, apresentados sempre na mesma ordem, onde cada tela de apresentação continha um quadro explicativo lido ao paciente, uma barra de comandos e botões para controle do programa.

Na primeira etapa, no teste I (que avaliou o desempenho da memória recente para estímulos auditivos – teste da estória), uma estória era reproduzida pelo computador, com aproximadamente 40 segundos de duração, em que o paciente foi informado que deveria prestar muita atenção para memorizá-la, pois, posteriormente, seria questionado do que se lembrava. No teste II (que avaliou o desempenho da memória recente para estímulos visuais e espaciais – teste dos cinco objetos e cinco locais), lhe foi apresentada na tela a imagem de uma cozinha com vários objetos em seu interior. Após um período de 8 segundos, o computador mudou cinco objetos de posição, movidos um de cada vez, e o examinado deveria memorizar os objetos que foram movimentados, bem como as posições para onde se deslocaram. No teste III (que avaliou o desempenho da memória recente para estímulos auditivos – teste das quatro palavras), o computador, utilizando as caixas de som, reproduziu quatro palavras, uma

de cada vez, com intervalo de 2 segundos entre elas, e o examinado deveria memorizá-las. No teste IV (que avaliou o desempenho da memória de curto prazo para estímulos visuais, exigindo ainda integridade da função visuo-motora – teste dos nove desenhos), o computador apresentou um botão no centro da tela em que estava escrito exemplo. Ao clicar esse botão, a primeira figura, que era utilizada como treinamento, foi apresentada na tela e permaneceu por 5 segundos. Após esse intervalo de tempo, a figura foi substituída por uma mensagem, que informava ao examinado que ele deveria desenhá-la, tendo 30 segundos para isso. Posteriormente, o botão foi reapresentado na tela e, ao clicá-lo, uma nova figura foi apresentada por 5 segundos. No total, 10 figuras foram mostradas (incluindo a de treinamento).

Na segunda etapa, o teste I identificou quantas idéias ele se lembrou da estória contada pelo computador na primeira etapa do teste I. No teste II, o examinado deveria lembrar os objetos movidos e as posições para onde os mesmos foram deslocados na primeira etapa do Teste II. Para isso, o computador apresentou na tela a imagem de cinco objetos, sendo que apenas um deles estava entre os que foram movidos na primeira etapa do teste. O examinado deveria selecionar o objeto que foi movido na cozinha e, caso a seleção tenha sido correta, o computador apresentaria, em seguida, a imagem da cozinha sem os objetos. Neste momento, o examinado deveria indicar, com o dedo, a posição para a qual o objeto selecionado foi deslocado. No teste III, o paciente deveria lembrar as palavras reproduzidas pelo computador na primeira etapa do teste III, e o examinador clicava no número que correspondia ao total de palavras que foram lembradas de forma correta pelo examinado. No teste IV, o examinador digitava os pontos obtidos pelo examinado em cada desenho que este realizou, segundo os critérios de avaliação: nota 0, quando houvesse fracasso ao lembrar; nota 1, quando reconhecível, porém, com grandes distorções ou rotações; nota 2, quando bom, mas com pequenos erros de integração, omissão ou adição; e nota 3, quando o estímulo fosse correto.

Posteriormente à segunda etapa, os pacientes responderam a um questionário (Anexo 5), que avaliou a memória remota (seis perguntas) e a OTE (seis perguntas), em que as respostas receberam a indicação de sim, para as corretas, e a de não, para as incorretas.

Finalmente, os resultados foram gravados e apresentados em um ficha com sete parâmetros avaliados: score do número de idéias lembradas da estória contada - IDÉIAS (memória verbal recente - estória); score do número de objetos movidos lembrados - OBJETOS (memória visuo-espacial recente); score do número de posições lembrados para

onde os objetos foram movidos - POSIÇÕES (memória visuo-espacial recente); escore do número de palavras lembradas - PALAVRAS (memória verbal recente - palavras); escore da somatória dos pontos dados às nove figuras apresentadas - PRAXIA (praxis e memória visual de curto prazo); escore do número de respostas corretas do questionário de memória remota - MR e número de respostas corretas do questionário de OTE. (Anexo 5)

Nas análises estatísticas foram considerados somente os dados obtidos daqueles idosos que completaram os 24 meses de acompanhamento.

4.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Realizou-se uma análise descritiva de variáveis sócio-demográficas Sexo, Idade e Anos de Estudo, do CDR e das AVD dos idosos seguidos, que completaram os 2 anos do estudo longitudinal classificados como sujeitos controle, pacientes TCL e pacientes TCL convertidos para demência (TCL^D). Foram realizadas análises descritivas dos desempenhos nos instrumentos: MEEM, TCA e TCM (com dados os obtidos 24 meses antes da reclassificação por avaliação clínica), entre os grupos (TCL e TCL^D) acompanhados no período de 24 meses. Para a comparação dos parâmetros qualitativos (sexo, idade e Anos de Estudo) nos grupos controle, TCL e TCL^D, utilizou-se o Teste Qui-quadrado e na comparação das médias de idade, dos anos de estudo dos mesmos grupos as análises de variância (*Anovas*). Para comparação do desempenho nos parâmetros dos instrumentos MEEM, TCA e TCM, 24 meses antes da conversão dos grupos TCL e TCL^D, foram realizados os Teste *t* de *Student*. No estudo da conversão dos pacientes TCL^D, foram calculadas as frequências relativas simples e quantificações numéricas dos pacientes, por anos de estudo, nos tempos de 12 e 24 meses. Foi utilizado modelo multivariado por RL para análises de variáveis ou parâmetros preditores da conversão do grupo TCL para TCL^D, 24 meses antes da conversão e, aplicadas duas metodologias de análise, sendo uma com entrada simultânea das variáveis ou parâmetros idade, anos de estudo, MEEM, TCA e TCM e outra parâmetro por parâmetro (método: “Stepwise”). Em todos os casos foram utilizando os dados de desempenho 24 meses antes da conversão. Para comparar os modelos gerados pela RL foram calculadas sensibilidades, especificidades, valores preditivos, probabilidade de falsos positivos e de falsos negativos e acurácia global dos modelos propostos pela equação da RL. Fixou-se um nível de significância em 0,05 para uma confiabilidade nos resultados encontrados, e o pacote

estatístico, SPSS – Social Package Statistical Science - versão 15.0 (2008) foi utilizado nessas análises.

5. RESULTADOS

Os resultados e as análises obtidos dos sujeitos acompanhados durante os 24 meses do estudo foram divididos em: estatística descritiva dos grupos; comparação do desempenho nos instrumentos; análises dos percentuais de conversão para demência; relação da escolaridade e conversão para demência; modelos de preditores propostos pela RL e comparação das acurácias dos modelos propostos pela RL.

5.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS GRUPOS

No estudo foram seguidos e perfizeram as avaliações, após os 12 primeiros meses, seis pacientes portadores de TCL^D, 35 portadores de TCL e 41 sujeitos normais (controle).

Na segunda etapa de retorno para continuidade das avaliações, após mais 12 meses de estudo, totalizaram oito os pacientes TCL^D, 23 os classificados no grupo TCL, e 35 no grupo controle.

Nas análises das características sócio-demográficas, foram utilizadas as descritivas dos seguintes parâmetros: gênero, idade e anos de estudo dos idosos, os quais completaram 2 anos de acompanhamento, e foram alocados em três grupos denominados de TCL^D, TCL e controle.

Os valores dos resultados com as análises descritivas dos grupos que completaram os 24 meses de estudo, as amostragens numéricas e de proporções dos parâmetros sócio-demográficos, bem como as comparações múltiplas realizadas entre os grupos, estão apresentadas na tabela 1, e serão descritas na seqüência.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas dos grupos: TCL^D, TCL e controle acompanhados após 24 meses

| Parâmetro | TCL ^D | | TCL | | controle | | Significância teste* |
|--------------------------|------------------|-------------------|--------|------|----------|------|----------------------|
| | N=8 | | N = 23 | | N = 35 | | |
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % | |
| Gênero | | | | | | | |
| Masculino | 2 | 13,3 | 2 | 20,0 | 10 | 66,7 | 0,381 |
| Feminino | 6 | 11,8 | 20 | 39,2 | 25 | 49,0 | |
| Faixa etária | | | | | | | |
| Até 74 anos | 5 | 11,1 | 17 | 37,8 | 23 | 51,1 | 0,754 |
| 75 e mais anos | 3 | 14,3 | 6 | 28,6 | 12 | 57,1 | |
| Anos de Estudo | | | | | | | |
| Nenhuma ** | 4 | 33,3 ^C | 6 | 50,0 | 2 | 16,7 | 0,034 |
| 1 a 3 anos de estudo | 1 | 4,3 | 9 | 39,1 | 13 | 56,5 | |
| 4 a 7 anos de estudo | 3 | 13,6 | 4 | 18,2 | 15 | 68,2 | |
| Mais de 7 anos de estudo | 0 | 0,0 | 4 | 44,4 | 5 | 55,6 | |

(*) Teste Qui-quadrado das proporções entre os grupos TCL^D, TCL e controle; (**) Diferença entre grupos.

(^C) O valor da proporção difere do controle para o parâmetro e/ou subdivisões na(s) linha (s); (N) número de observações.

Os dados contidos na tabela 1, relativos às características sócio-demográficas dos grupos acompanhados durante 24 meses, denotam que, para o gênero no parâmetro sexual masculino, 66,7% dos sujeitos compunham o grupo controle, ou seja, 10 indivíduos; 20,0% encartaram-se no grupo TCL, percentual este relativo a dois pacientes; e os outros 13,3% eram do grupo TCL^D, ou seja, dois pacientes.

Quanto ao sexo feminino, 49,0% integravam o grupo controle, totalizando 25 sujeitos; 39,2% eram do grupo TCL, o que corresponde a 20 pacientes, e os outros 11,8% relacionavam-se ao grupo TCL^D, relativos a seis pacientes.

Os valores de prova para o gênero importaram no valor “p” (valor de prova) = 0,381 para a significância do teste Qui-quadrado. Insta ressaltar que esse valor de 0,381 não foi significativo para diferenciação dos grupos controle, TCL e TCL^D, no parâmetro sexual.

No parâmetro etário (faixa etária), verificou-se que 51,1% dos sujeitos com faixa etária até 74 anos foram classificados no grupo controle, em um total de 23 sujeitos;

constatou-se que 37,8% eram integrantes do grupo TCL, ou seja, 17 pacientes; e que os outros 11,1% encartaram-se no grupo TCL^D, composto por cinco pacientes.

Quanto à faixa etária de 75 anos ou mais, 57,1% dos sujeitos compunham o grupo controle, ou seja, 12 sujeitos; 28,6% integravam o seguimento TCL, em um total de seis pacientes, e os outros 14,3% eram TCL^D, ou seja, três pacientes.

A análise dos dados do parâmetro etário importaram no valor de $p = 0,754$. Tal valor, referente à significância do Teste Qui-quadrado, também não foi capaz de diferenciar os grupos controle, TCL e TCL^D, especificamente, no parâmetro etário.

No que tange à análise do parâmetro escolar (anos de estudo), verificou-se que 16,7% dos sujeitos com nenhum ano de estudo caracterizavam-se como grupo controle, ou seja, dois sujeitos; 50,0% eram TCL, compondo seis pacientes; e os outros 33,3% eram integrantes do grupo TCL^D, em um total de quatro pacientes.

No que toca à faixa 1 a 3 anos de estudo, 56,5% dos sujeitos eram componentes do grupo controle, ou seja, 13 sujeitos; 39,1% eram pertinentes ao TCL, grupo que contém 9 pacientes; e os outros 4,3% compunham o grupo TCL^D, ou seja, um paciente.

Na faixa 4 a 7 anos de estudo, 68,2% eram controle, relativos a 15 sujeitos; 18,2% integravam o TCL, de um total de quatro pacientes; e os outros 13,6% eram TCL^D, ou seja, três pacientes.

Por fim, na faixa mais de 7 anos de estudo, cinco sujeitos foram classificados como grupo controle, caracterizando 55,6%; e outros 44,4% foram identificados como pertencentes ao TCL, ou seja, quatro pacientes, inexistindo indivíduos classificados no grupo TCL^D.

No parâmetro etário, os testes estatísticos para comparação dos grupos obtiveram o valor $p = 0,034$, o qual se mostra significativo para diferenciação dos pacientes controle, TCL e TCL^D, no que tange às faixas relativas aos anos de estudo.

Os instrumentos estatísticos, nos casos de verificação das diferenças, foram ajustados para todos os passos de comparação entre as faixas dos grupos estudados, utilizando-se, para tanto, a “correção de *Bonferroni*”.

Neste parâmetro (anos de estudo), os resultados demonstraram que o grupo controle difere do TCL^D para a faixa nenhum ano de estudo, mas não para os TCL, conforme observado na tabela 1, e identificado com a letra “C” sobrescrita na proporção.

Objetivando uma descrição complementar das características sócio-demográficas dos grupos acompanhados, a Tabela 2 apresenta as médias e desvios-padrões das variáveis mensuradas como anos de estudo e idade, com seus respectivos resultados e as significâncias das Anovas então utilizadas para comparação entre os três grupos (TCL^D, TCL e controle).

Tabela 2 - Comparação das médias e idade e anos de estudo dos grupos: TCL^D, TCL e controle acompanhados após 24 meses

| Parâmetro | TCL ^D | | TCL | | controle | | Significância do teste* |
|-----------------------|------------------|------|--------|------|----------|------|-------------------------|
| | N=8 | | N = 23 | | N = 35 | | |
| | Média | DP | Média | DP | Média | DP | |
| Anos de Estudo | 2,25 | 2,76 | 3,48 | 3,74 | 4,26 | 2,65 | 0,230 |
| Idade | 75,88 | 6,72 | 72,30 | 5,85 | 74,06 | 6,29 | 0,328 |

(*) Anovas (Análises de Variâncias entre as médias dos grupos TCL^D, TCL e controle); (DP) Desvio-Padrões da Média; (N) número de observações.

Na tabela 2 acima colacionada, observa-se que os sujeitos controle, no parâmetro anos de estudo, apresentaram uma média de 4,26 anos; para seu grupo, os pacientes TCL evidenciam uma média de 3,48; ao passo que a observação dos pacientes TCL^D denotou média de 2,25.

Quanto à idade, os sujeitos controle apresentaram média de 74,06 anos de idade; enquanto que os pacientes TCL obtiveram média de 72,30; e os pacientes TCL^D apresentaram média de 75,88.

Na análise de variância realizada pelas *Anovas*, verificou-se que os parâmetros relativos aos anos de estudo e idade não são significantes para diferenciação dos pacientes relativos aos grupos controle, TCL e TCL^D, uma vez que os valores “p” foram medidos em 0,230 e 0,328, respectivamente.

Ou seja, as *Anovas* realizadas para comparação das médias dos grupos controle, TCL e TCL^D, não demonstraram quaisquer diferenças entre estes grupos, os quais foram acompanhados nos 24 meses do estudo. Tais resultados reforçam a homogeneidade da amostra entre os grupos, especificamente, para os parâmetros sócio-demográficos ora analisados, o que demonstra que os grupos TCL e TCL^D são comparáveis entre si.

5.2 COMPARAÇÃO DOS DESEMPENHOS NOS INSTRUMENTOS

Os resultados dos desempenhos dos pacientes que completaram os 24 meses de estudo, nos instrumentos de rastreio utilizados no acompanhamento longitudinal da amostra selecionada no estudo preliminar, identificaram que todos os pacientes do grupo TCL^D apresentavam o Clinical Dementia Rating (CDR) igual a 1,0, enquanto os do grupo TCL obtiveram escores iguais a 0,5, e os do controle iguais a zero (0).

O índice de Katz mostrou que as atividades de vida diária estavam comprometidas no grupo TCL^D, e completamente intactas nos grupos TCL e controle.

Para as análises descritivas, e posterior comparação das médias de desempenho dos grupos TCL e TCL^D, não apenas nos escores totais do MEEM, como também nos parâmetros avaliados no TCA, tal como na soma dos parâmetros obtidos no TCM e, nos parâmetros isolados do TCM (idéias, objetos, posições, palavras, praxia, MR – Memória Remota, OTE), foram utilizados os dados obtidos nos devidos instrumentos, 24 meses antes da conversão.

Os resultados dos desempenhos dos pacientes TCL e TCL^D, dois anos antes da conversão nos instrumentos MEEM, TCA e TCM, serão apresentados nas tabelas 3, 4, 5 e 6, juntamente com os valores de significâncias dos Testes *t* de *Student* para comparação destes grupos.

5.2.1 Do Desempenho no MEEM entre os grupos TCL^D e TCL

Os dados obtidos nas análises, e as comparações realizadas entre os grupos para o instrumento MEEM, 24 meses antes da conversão, estão apresentados na tabela 3 e serão descritos na seqüência.

Tabela 3 - Comparação de desempenho da pontuação total do MEEM dos pacientes TCL^D e TCL, que foram acompanhados

| MEEM (24 Meses antes) | TCL ^D N = 8 | | TCL N = 23 | | Significância do teste* |
|--------------------------|---------------------------|------|---------------|------|----------------------------|
| | Média | DP | Média | DP | |
| | 19,75 | 4,71 | 22,65 | 4,48 | 0,131 |

(*) Teste *t* de *Student* (Comparação entre as médias dos grupos TCL^D e TCL); (**) Diferença entre grupos; (N) número de observações.

Conclui-se, pela observação da tabela 3, que os escores totais do MEEM, relativos aos pacientes TCL, apresentaram média de 22,65, enquanto que os atinentes aos pacientes TCL^D evidenciaram média de 19,75, cuja significância do teste foi de $p = 0,131$.

Na análise dos dados, verificou-se que esse parâmetro não foi significativa para diferenciar os pacientes TCL dos TCL^D. Ou seja, o Teste *t* de *Student*, realizado para comparação das médias dos grupos TCL e TCL^D, não demonstrou diferenças entre os grupos, os quais foram acompanhados nos 24 meses do estudo, sob a medida do parâmetro MEEM.

5.2.2 Do Desempenho no TCA entre os Grupos TCL^D e TCL

Os dados obtidos nas análises e comparações realizadas entre os grupos para o instrumento TCA (parâmetros: RO RI, TR e VR), procedidas 24 meses antes da conversão, estão apresentadas na tabela 4, e serão descritos abaixo.

Tabela 4 - Comparação de desempenho nos parâmetros do TCA dos pacientes TCL^D e TCL, que foram acompanhados

| Parâmetro do TCA *** (24 Meses antes) | TCL ^D N = 8 | | TCL N = 23 | | Significância do teste* |
|--|---------------------------|-------|---------------|-------|-------------------------|
| | Média | DP | Média | DP | |
| RO | 3,11 | 1,74 | 4,39 | 5,68 | 0,347 |
| RI | 10,91 | 5,50 | 8,33 | 9,28 | 0,467 |
| TR | 445,75 | 60,48 | 465,57 | 71,58 | 0,490 |
| VR | 139,25 | 39,19 | 149,87 | 76,84 | 0,713 |

(*) Teste *t* de *Student* (Comparação entre as médias dos grupos TCL^D e TCL); (**) Diferença entre grupos; (***) TCA: RO = Percentual de respostas omitidas; RI = Percentual de respostas incorretas; TR = Tempo médio de reação aos estímulos visuais; VR = Variabilidade do tempo de reação visual em milissegundos; (N) número de observações.

Na tabela 4, o parâmetro RO relativo aos pacientes TCL apresentou média de 4,39, e, nos pacientes TCL^D, média de 3,11, com significância do teste de $p = 0,347$.

Na análise dos dados, o valor acima consignado não foi significativa para diferenciar os pacientes TCL e TCL^D, ou seja, o Teste *t* de *Student*, realizado para comparação das médias dos grupos TCL e TCL^D, não demonstrou diferenças entre estes grupos.

Por sua vez, o parâmetro RI, relativo aos pacientes TCL, apresentou média de 8,33, ao passo que nos pacientes TCL^D obteve-se média de 10,91, com significância do teste de $p = 0,467$.

Na análise dos dados, o valor obtido não foi significativo para diferenciar os pacientes TCL e TCL^D, concluindo-se que o Teste *t* de *Student*, realizado para comparação das médias dos grupos TCL e TCL^D, não demonstrou diferenças, neste particular.

O parâmetro TR, nos pacientes TCL, apresentou média de 465,57, e aquele referente aos pacientes TCL^D evidenciou média de 445,75, com significância de $p = 0,490$, não sendo esta suficiente para diferenciar os pacientes TCL e TCL^D.

Nessa toada, o Teste *t* de *Student*, adotado para a comparação das médias dos grupos TCL e TCL^D, não evidenciou quaisquer diferenças entre estes grupos.

Por sua vez, o parâmetro VR, dos pacientes TCL, demonstrou média de 149,87, enquanto que os pacientes TCL^D evidenciaram uma média de 139,25, com significância do teste de $p = 0,713$.

Na análise pertinente a tal significância, constatou-se que esta, como as anteriores, não foi relevante para diferenciar os pacientes TCL e TCL^D, donde conclui-se que o Teste *t* de *Student* não evidenciou diferenças para as variáveis do TCA.

5.2.3 Do Desempenho no TCM entre os Grupos TCL^D e TCL

Os dados obtidos nas análises e comparações realizadas entre os grupos, para os escores totais do instrumento TCM - Soma colhidos 24 meses antes da conversão, estão apresentadas na tabela 5, ao passo que, na Tabela 6, estes são subdivididos nos parâmetros individuais do TCM (idéias, objetos, posições, palavras, praxia, memória remota – MR e OTE).

Tabela 5 - Comparação de desempenho no TCM dos pacientes TCL^D e TCL, que foram acompanhados

| TCM Soma** (24 Meses antes) | TCL ^D N = 8 | | TCL N = 23 | | Significância do teste* |
|--------------------------------|---------------------------|------|---------------|------|----------------------------|
| | Média | DP | Média | DP | |
| | 21,50 | 6,84 | 31,43 | 8,98 | 0,008 |

(*) Teste *t* de *Student* (Comparação entre as médias dos grupos TCL^D e TCL); (**) Diferença entre grupos; (N) número de observações.

Analisando-se os dados contidos na tabela 5, evidencia-se que o parâmetro TCM Soma, pertinente aos pacientes TCL, apresentou média de 31,43, enquanto que os pacientes TCL^D obtiveram média de 21,50, cuja significância do teste foi de $p = 0,008$.

O estudo dos dados consignou que esse parâmetro foi muito significativa para diferenciar os pacientes TCL e TCL^D, ou seja, constatou-se que o Teste *t* de *Student*, realizado para comparação das médias dos grupos TCL e TCL^D, demonstrou diferenças significantes entre estes grupos no período de estudo, constatando-se que o TCL difere do TCL^D, especificamente no parâmetro TCM Soma.

Tabela 6 - Comparação de desempenho nos parâmetros do TCM dos pacientes TCL^D e TCL, que foram acompanhados

| Parâmetro do TCM*** (24 Meses antes) | TCL ^D N = 8 | | TCL N = 23 | | Significância do teste* |
|---|---------------------------|------|---------------|------|-------------------------|
| | Média | DP | Média | DP | |
| Idéias** | 1,25 | 1,16 | 4,57 | 2,69 | 0,002 |
| Objetos | 2,13 | 1,12 | 2,96 | 1,33 | 0,126 |
| Posições | 1,13 | 1,12 | 1,74 | 1,42 | 0,279 |
| Palavras | 0,88 | 1,12 | 1,43 | 1,27 | 0,280 |
| Praxia ** | 6,63 | 3,11 | 10,13 | 4,37 | 0,044 |
| MR | 5,50 | 0,75 | 5,83 | 0,38 | 0,275 |
| OTE | 3,88 | 1,12 | 4,65 | 1,11 | 0,100 |

(*) Teste *T* de *Student* (Comparação entre as médias dos grupos TCL^D e TCL); (**) Diferença entre grupos; (***) TCM: MR = Memória remota; OTE = Orientação Temporal e Espacial; (N) número de observações.

Da leitura da tabela 6, observa-se que o parâmetro idéias, dos pacientes TCL, apresentou média de 4,57, enquanto que nos pacientes TCL^D tal média cai para 1,25, cuja significância do teste foi de $p = 0,002$.

Na análise dos dados obtidos, verificou-se que tal parâmetro se mostrou muito significativa para discriminar os pacientes TCL e TCL^D, evidenciando-se, mediante o Teste *t* de *Student*, diferenças significantes entre os grupos acompanhados, no que toca ao parâmetro Idéias.

No que tange ao parâmetro objetos, o desempenho dos pacientes TCL apresentou média de 2,96, ao passo que os pacientes TCL^D obtiveram média de 2,13, cuja significância foi de $p = 0,126$.

Tal constatação evidencia que o parâmetro em voga não foi capaz de diferenciar os pacientes TCL e TCL^D, concluindo-se que o Teste *t* de *Student* não demonstrou diferenças entre estes.

O parâmetro posições, pertinente aos pacientes TCL, apresentou média de 1,74, enquanto aquele atinente aos pacientes TCL^D obteve média de 1,13, cuja significância do teste foi de $p = 0,279$.

A análise de tais elementos evidencia que esse parâmetro não foi capaz de diferenciar os pacientes TCL e TCL^D, ou seja, o Teste *t* de *Student* realizado não demonstrou diferenças entre estes grupos, registrando-se os mesmos foram acompanhados nos 24 meses do estudo.

O parâmetro palavras evidenciou que os pacientes do grupo TCL apresentaram média de 1,43, e os pacientes do grupo TCL obtiveram média de 0,88, cuja significância do teste foi de $p = 0,280$.

Na análise dos dados, verificou-se que esse parâmetro não foi capaz para diferenciar os pacientes TCL e TCL^D, não evidenciando o Teste *t* de *Student* quaisquer diferenças entre estes grupos.

Por sua vez, o parâmetro praxia, nos pacientes TCL, apresentou média de 10,13, ao passo que nos pacientes TCL^D obteve-se a média de 6,63, cuja significância do teste foi de $p = 0,044$, concluindo-se que esse parâmetro foi significativo para discriminar os pacientes TCL e TCL^D.

O parâmetro classificado como MR, em resultados atinentes aos pacientes TCL, apresentou média de 5,83, e nos pacientes TCL^D obteve-se a média de 5,50, com significância de $p = 0,275$. Na análise dos dados, verificou-se que esse parâmetro não foi capaz de diferenciar os pacientes TCL e TCL^D.

O parâmetro OTE, pertinente aos pacientes TCL, apresentou média de 4,65, enquanto que, do estudo dos pacientes TCL^D, obteve-se a média de 3,88, cuja significância do teste foi de $p = 0,100$.

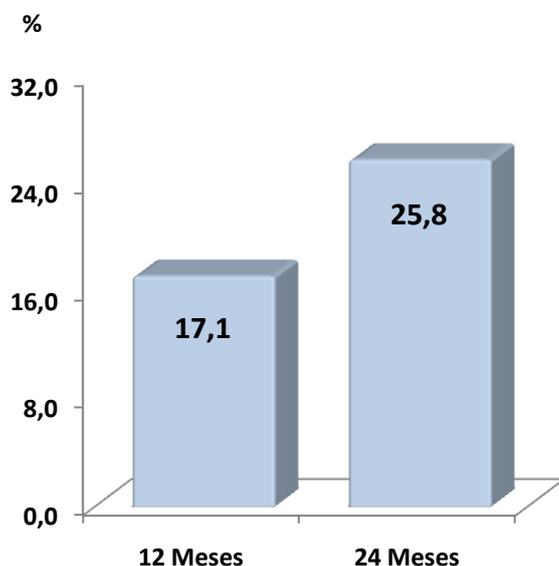
Na análise dos dados obtidos, verificou-se que esse parâmetro não é capaz de diferenciar os pacientes TCL e TCL^D, vez que o Teste *t* de *Student*, então realizado para comparação das médias dos grupos em comento não demonstrou diferenças entre estes.

5.3 ANÁLISES DOS PERCENTUAIS DE CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA

Os resultados das análises seriadas dos pacientes avaliados clinicamente, após 12 meses de pesquisa, revelaram que 17,1%, ou seja, seis dos 35 pacientes componentes do grupo TCL apresentaram conversão para demência, condizente esta com os critérios clínicos compatíveis com síndrome demencial, o que denota que a taxa de conversão para demência foi de 17,1%, no período avaliado.

No seguimento após 24 meses, os mesmos seis pacientes que evidenciaram inicial conversão à síndrome demencial foram reavaliados, confirmando a deteriorização cognitiva compatível com tal doença, ressaltando-se que outros dois sujeitos, originariamente classificados como TCL, converteram-se para TCL^D, totalizando em tal grupo oito pacientes, perfazendo, assim, conversão no percentual de 25,8%, conforme se constata no gráfico 1.

Gráfico 1 - Percentual de conversão dos TCL para demência que realizaram acompanhamento clínico em 12 e 24 meses



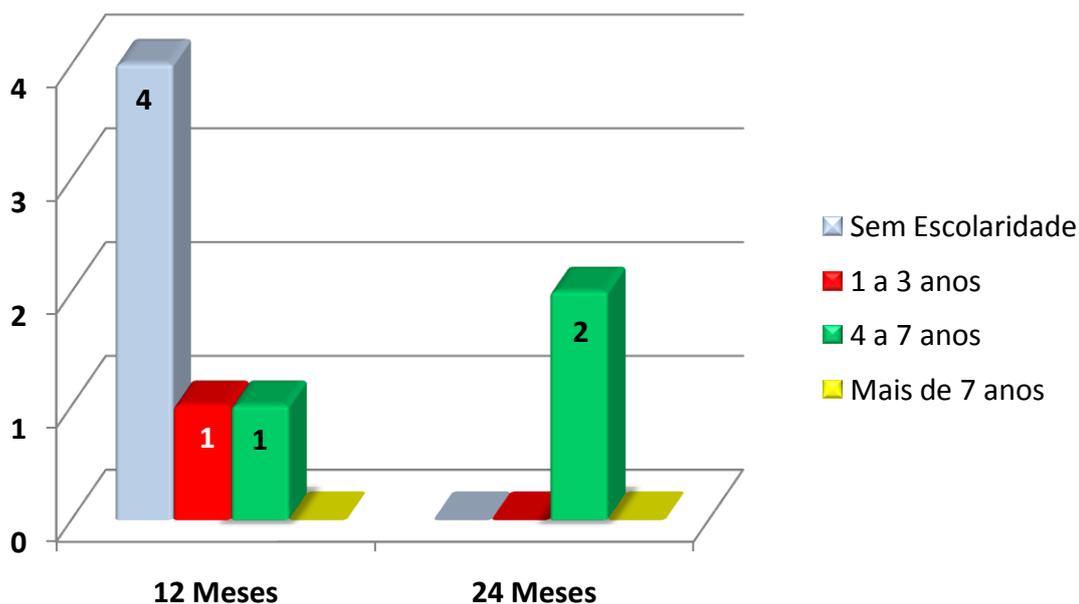
5.4 RELAÇÃO DA ESCOLARIDADE E CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA

Os resultados apontados no gráfico 2 demonstram que quatro dos seis pacientes alocados no grupo TCL, que então converteram para demência em 12 meses, não apresentavam quaisquer anos de estudo, volume de indivíduos este que corresponde a 66,8% da amostra de conversão.

De seu grupo, os outros dois pacientes TCL convertidos se dividem em um paciente correspondente a faixa de 1 a 3 anos (16,6%), e outro paciente (16,6%) na faixa que corresponde de 4 a 7 anos de estudo.

No seguimento de 24 meses, os dois pacientes TCL que converteram à demência apresentavam 4 a 7 anos de estudo. Os dados anteriores estão representados no gráfico 2.

Gráfico 2 - Número de pacientes TCL que realizaram acompanhamento clínico estratificados em faixas de anos de estudo que converteram para a demência em 12 e 24 meses



5.5 MODELOS DE PREDITORES PROPOSTOS PELA REGRESSÃO LOGÍSTICA

As análises multivariadas pelo modelo de RL utilizaram como variável dependente o grupo (TCL e TCL^D) e como variáveis independentes os co-fatores (idade, anos de estudo, MEEM, RO, RI, TR, VR e TCM soma).

A entrada dos dados na regressão foi realizada de duas formas, sendo que o primeiro método teve como princípio a entrada simultânea dos co-fatores (parâmetros) citados, ao passo que o segundo preocupou-se com a entrada parâmetro por parâmetro (passo a passo - método Stepwise), constituindo assim, duas formas de análises por meio da RL.

Registre-se que, em todos os casos, foram utilizados os dados obtidos nos instrumentos MEEM, TCA e TCM, dos pacientes TCL e TCL^D, 24 meses antes da conversão. Nas tabelas seguintes, serão utilizadas na diferenciação dos resultados das regressões as denominações de “RL com inclusão simultânea dos parâmetros” e “RL por modelo Stepwise”, de modo a caracterizar o método de entrada parâmetro por parâmetro.

5.5.1 Regressão Logística com Inclusão Simultânea dos Parâmetros

Os resultados da regressão estão representados na tabela 7, tendo sido os parâmetros inseridos simultaneamente, estando as respectivas análises do modelo descritas na seqüência.

Tabela 7 - Modelo multivariado de RL, através da inclusão simultânea dos parâmetros: idade, anos de estudo, MEEM, TCA* (RO, RI, TR, VR) e TCM Soma**

| Parâmetro | B* | Sig.* | OR* | IC* 95% - OR | |
|-------------------------|--------|-------|-------|--------------|-------|
| | | | | LI | LS |
| Idade | -0,120 | 0,319 | 0,887 | 0,700 | 1,123 |
| Anos de Estudo | -0,137 | 0,626 | 0,872 | 0,502 | 1,514 |
| MEEM – Pontuação | 0,107 | 0,637 | 1,113 | 0,713 | 1,739 |
| TCA - %RO | 0,304 | 0,331 | 1,356 | 0,734 | 2,503 |
| TCA - %RI | -0,093 | 0,640 | 0,911 | 0,617 | 1,346 |
| TCA – TR | -0,004 | 0,829 | 0,996 | 0,957 | 1,036 |
| TCA – VR | 0,012 | 0,699 | 1,012 | 0,954 | 1,073 |
| TCM Soma ** | 0,246 | 0,035 | 1,279 | 1,018 | 1,606 |
| Constante | 1,867 | 0,871 | 6,469 | | |

(*) B: Beta; Sig: Significância da regressão, OR: *odds ratio* ou Exponencial Beta-Razão de Chance; IC: Índice de confiança; (**) Diferença entre grupos; (***) TCA: RO = Percentual de respostas omitidas; RI = Percentual de respostas incorretas; TR = Tempo médio de reação aos estímulos visuais; VR = Variabilidade do tempo de reação visual em milissegundos.

Nas análises do modelo multivariado explicitado na tabela acima, procedidas mediante a entrada simultânea dos valores, os achados indicaram que o único dos parâmetros (Idade, Anos de Estudo, MEEM, RO, RI, TR, VR, TCM Soma) capaz de predizer, 24 meses antes, os TCL^D, foi o parâmetro TCM Soma, o qual possui o valor $p = 0,035$.

Na análise do modelo de regressão proposto na tabela acima, a razão de chance relativa à possibilidade de um TCL^D, quando o TCM Soma estiver alterado, é de 27, 9%.

Por sua vez, o resultado da variação da dependente grupo (TCL e TCL^D) em função dos co-fatores independentes (parâmetros) foi representado pelo R^2 , caracterizado, neste modelo, pelo valor de 0,576.

5.5.2 Classificação da RL com Inclusão Simultânea dos Parâmetros

O modelo proposto, então apresentado na tabela 7, foi classificado na tabela abaixo transcrita, onde a premissa objetivou a análise e a quantificação dos percentuais das classificações então atribuídas aos pacientes, através da avaliação clínica realizada dos grupos TCL, após 24 meses, e a predição do modelo de regressão elaborado.

Observe-se que o modelo preditivo foi obtido mediante a equação de regressão, a qual classifica o indivíduo à luz do resultado final desta, ressaltando-se que seu cálculo considera a verossimilhança dos critérios previamente estabelecidos para a classificação dos grupos TCL e TCL^D.

Tabela 8 - Comparação entre a classificação dos TCL e TCL^D, por observação clínica, após 24 meses e a classificação dos pacientes nos grupos pelo modelo de RL representado na tabela 7

| Grupo Classificado pela Observação Clínica (Após 24 meses) | Grupo Classificado pelo modelo de RL | | |
|--|--------------------------------------|-----------|-----------------------|
| | TCL ^D Nº | TCL Nº | % Classificação da RL |
| TCL ^D (N = 8) | 6 | 2 | 75,0 |
| TCL (N =23) | 1 | 22 | 95,7 |
| Classificação Geral | | | 90,3 |

(N) número de observações.

Na tabela acima colacionada, dos oito pacientes TCL^D classificados clinicamente como tal após 24 meses de pesquisa, seis foram classificados corretamente como TCL^D à luz do modelo de regressão, ao passo que dois não obtiveram tal confirmação. A classificação correta dos pacientes TCL^D, por observação clínica, totalizou 75% pelo modelo de RL, relacionando-se a um total de seis pacientes.

Por outro lado, dos 23 pacientes TCL, 22 foram classificados corretamente pelo modelo de regressão, e apenas um não obteve êxito confirmatório. A classificação correta dos pacientes, no grupo TCL, totalizou 95,7% pelo modelo de RL, ou seja, 22 pacientes.

Mediante tais dados, conclui-se que a classificação correta para os dois grupos foi de 90,3%, restando um percentual de classificação errônea de 9,7%.

5.5.3 Regressão Logística por Modelo Stepwise

Os resultados da regressão Stepwise estão representados na tabela 9 e 10, nas quais foram inseridos como parâmetros (co-fatores), um a um, para a elaboração da equação, a idade, anos de estudo, MEEM, TCA (RO, RI, TR, e VR) e o TCM soma.

Nesta modalidade são elaborados modelos com as variáveis significantes identificadas pela regressão, bem como combinações múltiplas entre os parâmetros, com a finalidade de melhorar o modelo proposto.

Nos resultados, foram propostos pela regressão dois modelos, ilustrados nas tabelas 9 e 10, os quais serão identificados, na seqüência, como RL por modelo Stepwise A e RL por modelo Stepwise B, respectivamente.

5.5.3.1 Modelo Stepwise A

Conforme será demonstrado na tabela 9 abaixo, no modelo A da regressão Stepwise, a única variável significativa para sua composição foi o TCM Soma.

Tabela 9 - Modelo Stepwise A proposto por análises multivariadas de RL, através da inclusão parâmetro por parâmetro idade, anos de estudo, MEEM, TCA* (RO, RI, TR, VR) e TCM Soma**

| Parâmetro | B* | Sig.* | OR* | IC* 95% - OR | |
|------------|--------|-------|-------|--------------|-------|
| | | | | LI | LS |
| TCM Soma** | 0,155 | 0,026 | 1,168 | 1,019 | 1,338 |
| Constante | -3,033 | 0,090 | 0,048 | | |

(*) B: Beta; Sig: Significância da regressão; OR: *odds ratio* ou Exponencial Beta-Razão de Chance; IC: Índice de confiança; (**) Diferença entre grupos; (***) TCA: RO = Percentual de respostas omitidas; RI = Percentual de respostas incorretas; TR = Tempo médio de reação aos estímulos visuais; VR = Variabilidade do tempo de reação visual em milissegundos.

Nas análises do modelo multivariado da tabela 9 (Stepwise A), estabelecido mediante a entrada parâmetro por parâmetro, os achados indicaram que o único parâmetro capaz de prever os TCL^D, 24 meses antes, foi o TCM Soma, com valor de $p = 0,026$.

Conclui-se da análise do modelo de regressão ora proposto, a razão de chance de um TCL^D, quando o TCM Soma estiver alterado, é de 16, 8%.

O resultado do cálculo da oscilação da variável dependente (grupo TCL e TCL^D) em função dos co-fatores independentes (parâmetros) foi representado pelo valor do R², quantificado, neste modelo, em 0,326.

5.5.3.2 Classificação do modelo de Regressão Logística Stepwise A

O modelo apresentado na tabela 9 foi classificado na tabela 10, tendo a premissa desta objetivado a análise e a quantificação dos percentuais de classificações corretas dos pacientes, através da avaliação clínica realizada dos grupos TCL, após 24 meses de estudo, e a predição da equação do modelo de regressão elaborado (Tabela 10).

Tabela 10 - Comparação entre a classificação dos TCL e TCL^D, por observação clínica, após 24 meses e a classificação dos pacientes nos grupos pelo modelo de RL representado na tabela 9 (Stepwise A)

| Grupo Classificado pela Observação Clínica (Após 24 meses) | Grupo Classificado pelo modelo de RL – Stepwise A: TCM e RO | | |
|--|--|-----|-----------------------|
| | TCL ^D | TCL | % Classificação da RL |
| | Nº | Nº | |
| TCL ^D (N = 8) | 3 | 5 | 37,5 |
| TCL (N = 23) | 1 | 22 | 95,7 |
| Classificação Geral | | | 80,6 |

(N) número de observações.

Na tabela 10, constata-se que, dos oito pacientes TCL^D, assim classificados clinicamente após 24 meses de acompanhamento, três foram mostraram-se corretamente classificados pelo modelo de regressão, e cinco não lograram tal intento, donde conclui-se que a classificação correta dos pacientes TCL totalizaram 37,5%.

Dos 23 pacientes TCL, classificados clinicamente, após 24 meses, 22 foram considerados corretos pelo modelo de regressão, apenas um não obtendo tal resultado. Assim, a classificação correta dos pacientes TCL totaliza 95,7% pelo modelo de RL, ou seja, 22 pacientes.

A classificação correta para os dois grupos foi de 80,6 %, restando um percentual de classificação errônea de 19,4 %

5.5.3.3 Modelo Stepwise B

No modelo B da regressão Stepwise, as variáveis utilizadas para sua composição foram o TCM e o RO, conforme observado na tabela 11, adiante detalhada.

Tabela 11 - Modelo Stepwise B proposto por análises multivariadas de RL, através da inclusão parâmetro por parâmetro idade, anos de estudo, MEEM, TCA* (RO, RI, TR, VR) e TCM Soma**

| Parâmetro | B | Sig. | OR | IC 95% - OR | |
|-----------|--------|-------|-------|-------------|-------|
| | | | | LI | LS |
| TCM Soma | 0,256 | 0,015 | 1,292 | 1,051 | 1,587 |
| RO | 0,288 | 0,161 | 1,334 | 0,974 | 1,827 |
| Constante | -6,633 | 0,024 | 0,001 | | |

(*) B: Beta; Sig: Significância da regressão; OR: *odds ratio* ou Exponencial Beta-Razão de Chance; IC: Índice de confiança; (**) Diferença entre grupos; (***) TCA: RO = Percentual de respostas omitidas; RI = Percentual de respostas incorretas; TR = Tempo médio de reação aos estímulos visuais; VR = Variabilidade do tempo de reação visual em milissegundos.

Nas análises do modelo multivariado contido na tabela 11 (Stepwise B), os achados indicaram que o único parâmetro capaz de prever, com 24 meses de antecedência, os TCL^D, foi o TCM Soma, o qual obteve valor de $p = 0,015$.

O RO não foi significativo (0,161), apesar disto, este parâmetro do TCA melhora o resultado do modelo quando comparado com o anterior Stepwise A, por isso, a inclusão do parâmetro RO na equação da regressão.

Na análise do modelo de regressão proposto na tabela acima, a razão de chance de um TCL^D, quando o TCM Soma estiver alterado, é de 29,2%.

O cálculo da oscilação da variável dependente (grupo TCL e TCL^D) em função dos co-fatores independentes (parâmetros) foi representado pelo valor do R^2 . Neste modelo (tabela 11) o valor de R^2 foi de 0,502.

5.5.3.4 Classificação do modelo de Regressão Logística Stepwise B

O modelo proposto apresentado na tabela 11 foi classificado na tabela 12, a seguir, onde a premissa objetiva a análise e a quantificação dos percentuais de classificações

corretas dos pacientes, através da avaliação clínica realizada dos grupos TCL após 24 meses, e a devida predição do modelo de regressão elaborado.

Tabela 12 - Comparação entre a classificação dos TCL e TCL^D, por observação clínica, após 24 meses e a classificação dos pacientes nos grupos pelo modelo de RL representado na tabela 7 (Stepwise B)

| Grupo Classificado pela Observação Clínica | Grupo Classificado pelo modelo de RL – Stepwise B: TCM e RO | | |
|--|---|-----|-----------------------|
| | TCL ^D | TCL | % Classificação da RL |
| | Nº | Nº | % |
| TCL ^D (N = 8) | 5 | 3 | 62,5 |
| TCL (N=23) | 2 | 21 | 91,3 |
| Classificação Geral | | | 83,9 |

(N) número de observações.

Nos termos expostos pela tabela 12, dos oito pacientes TCL^D classificados clinicamente, cinco foram avaliados como corretos pelo modelo de regressão, e apenas três classificaram-se como inadequados. A incorreta classificação dos pacientes TCL^D, por observação clínica, totalizou 62,5% pelo modelo de RL, ou seja, cinco pacientes. Dos 23 pacientes indicados como pertencentes ao grupo TCL, 21 foram classificados corretamente pelo modelo de regressão, e apenas dois não obtiveram a mesma definição.

Assim, conclui-se que a aplicação da equação demonstrou que a classificação correta dos pacientes TCL totalizaram 91,3% pelo modelo de RL, ou seja, 21 pacientes, e que a classificação correta para os dois grupos foi de 83,9%, restando um percentual de classificação errônea de 16,1%.

5.6 COMPARAÇÃO DAS ACURÁCIAS DOS MODELOS PROPOSTOS PELA RL

Os modelos propostos pela regressão foram três, à saber: RL com inclusão simultânea dos parâmetros (RL Entrada Simultânea), RL por modelo Stepwise A para a variável TCM Soma (RL Stepwise A TCM) e RL por modelo Stepwise B para as variáveis TCM Soma e RO (RL Stepwise B TCM e RO).

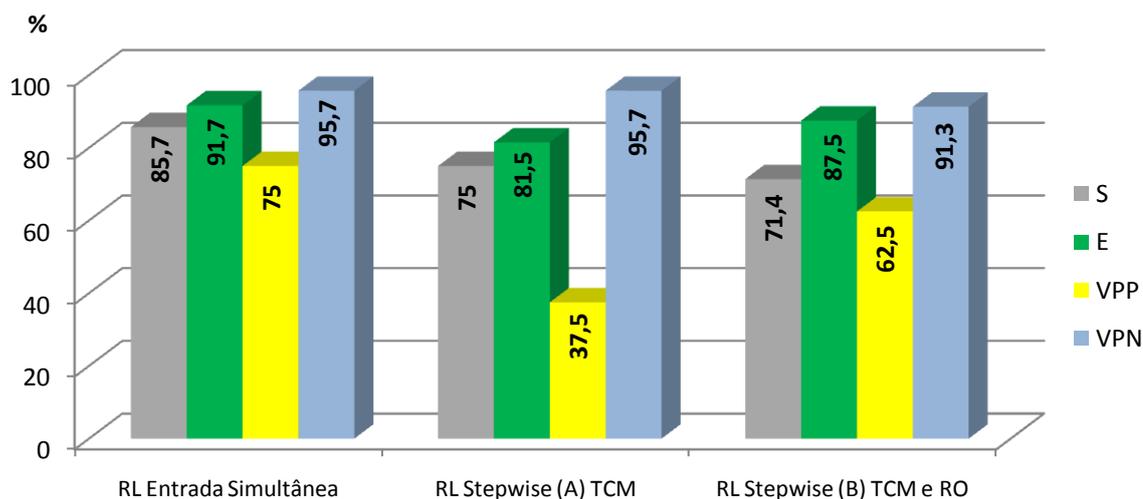
No modelo de regressão com inclusão simultânea dos parâmetros denominado como RL Entrada Simultânea, a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo, os falsos positivos e os falsos negativos, foram, respectivamente: 85,7%; 91,7%; 75,0%; 95,7%; 25,0%; e 4,3%.

No modelo de regressão com inclusão parâmetro por parâmetro cognominado como RL Stepwise A TCM, a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo, os falsos positivos e os falsos negativos, então obtidos, foram quantificados, respectivamente, em: 75,0%; 81,5%; 37,5%; 95,7%; 62,5% e 4,3%.

Por fim, no modelo de regressão com inclusão parâmetro por parâmetro nominado como RL Stepwise B TCM e RO, a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivo e negativo, falsos positivos e falsos negativos, foram, respectivamente: 71,4%; 87,5%; 62,5%; 91,3%; 37,5% e 8,7%.

Os resultados comparativos das sensibilidades, especificidades e valores preditivos dos três modelos estão representados no gráfico 3.

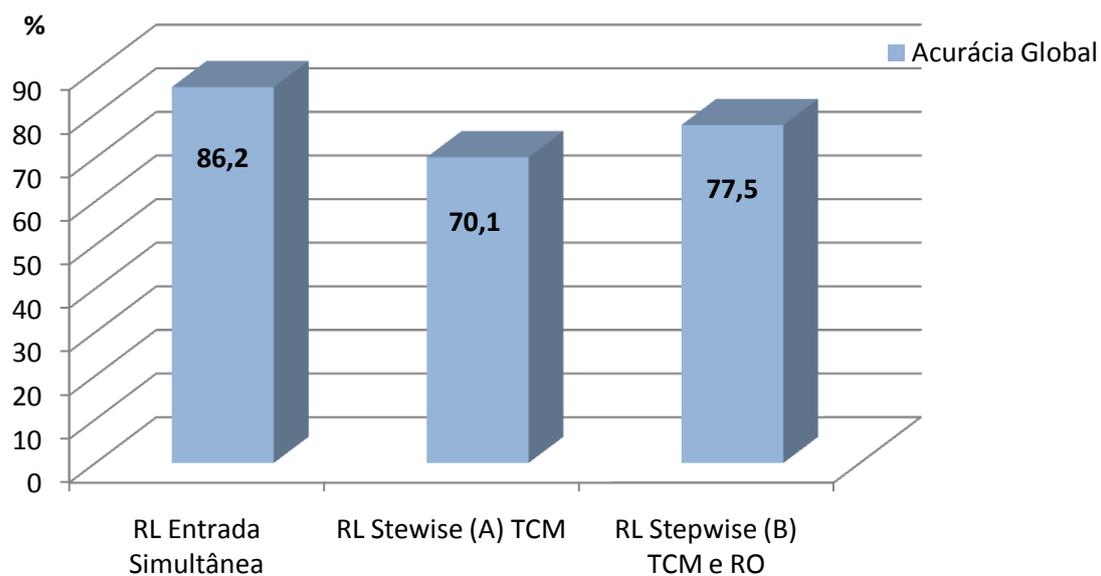
Gráfico 3 - Comparação das sensibilidades, especificidades e valores preditivos positivos e valores preditivos negativos dos modelos de RL



A acurácia global dos modelos foi calculada para comparação final dos modelos de RL com inclusão simultânea dos parâmetros (86,2%), RL por modelo Stepwise A para a variável TCM (70,1%) e RL por modelo Stepwise B para as

variáveis TCM e RO (77,5%), a partir dos resultados anteriores e estão representadas no gráfico 4.

Gráfico 4 - Comparação Acurácias Globais dos modelos de RL



6. DISCUSSÃO

6.1 ANÁLISES DO ESTUDO

O presente estudo foi dividido em duas etapas identificadas como: A) Estudo Preliminar para seleção da amostra e B) Acompanhamento Longitudinal do grupo amostral. A primeira foi concluída em maio de 2004 (Cabral, 2004) e a segunda, após o seguimento de 24 meses da amostra do estudo preliminar, cujos resultados serão discutidos na seqüência deste capítulo.

Na etapa A, foram avaliados 562 idosos e, selecionados para composição da amostra original do estudo preliminar, 104 indivíduos, que foram distribuídos, ao final das etapas, em 49 portadores de TCL, classificados por critérios clínicos, e 55 sujeitos normais, também considerados nos mesmos moldes anteriores e em conformidade com as descrições da metodologia deste estudo. Os dados obtidos no estudo preliminar foram apresentados e objeto de discussões nos trabalhos de Cabral (2004), Cabral et al. (2004b), Cabral et al. (2005a) e Cabral, Schmidt, Morelato (2006a,b,c).

Na etapa B, a amostragem do estudo preliminar, após a classificação inicial, foi acompanhada durante 2 anos, em intervalos seriados de 12 meses, nos quais os pacientes foram reavaliados clinicamente e nos instrumentos CDR, AVD, MEEM e no TCA e TCM. Nas avaliações realizadas, os pacientes TCL que preenchiam os critérios para demência foram reclassificados como TCL^D.

Em ambas as etapas, foram consideradas como variáveis sócio-demográficas a idade, o gênero e a escolaridade em anos de estudo, sendo-lhes aplicados os mesmos instrumentos citados anteriormente.

Foram seguidos e perfizeram as avaliações, após os 12 primeiros meses, seis pacientes portadores de TCL^D, 35 portadores de TCL e 41 sujeitos normais (controle).

Na segunda etapa de retorno para continuidade das avaliações, após mais 12 meses de estudo, totalizaram oito os pacientes TCL^D, 23 os classificados no grupo TCL e 35 no grupo controle.

Segundo Chong e Sahadevan, 2005, as pesquisas diagnósticas com pacientes TCL têm sido feitas em duas linhas básicas principais: coortes transversais, que buscam os fatores que melhor discriminam os portadores de TCL dos sujeitos normais (controles), e seguimentos longitudinais que, neste caso, objetivam a busca de fatores preditores da conversão para a demência e que são, sobretudo, muito úteis para os clínicos.

O delineamento deste estudo nas etapas A e B objetivou, dentre outros, a implementação de pesquisas diagnósticas clínicas em TCL, nos moldes mencionados por Chong e Sahadevan, 2005. A etapa A relacionou-se com a busca de fatores que distinguem os TCL de controles normais e a etapa B com a investigação da base preditiva da DA, através do estudo da conversão no tempo dos pacientes TCL e do desempenho em instrumentos de rastreio neuropsicológico, 2 anos antes da conversão. Similarmente, à parte dos objetivos, na etapa A e na etapa B pode-se referenciar respectivamente os trabalhos recentes de Rabin, Paré, Saykin (2009) e Devanand, Liu, Tabert (2008).

A literatura tem referenciado vários trabalhos que buscavam discriminar os TCL de normais, como citado por Gauthier et. al (2006) e observado nos estudos recentes de Economou et al. (2007); Wadley et al. (2008); Rodriguez, Rabadán-Juncos e Mayo (2008); Rabin, Paré e Saykin (2009) e Chung e Man (2009).

No que tange aos estudos de acompanhamento longitudinal, em revisão recente, os pesquisadores Mitchell e Shiri-Feshki (2009) avaliaram 41 estudos populacionais e clínicos para quantificar os riscos de desenvolvimento de demência em TCL. Rodriguez, Rabadán-Juncos e Mayo (2008) realizaram uma seleção de 42 sujeitos e a comparação de desempenho, em instrumentos neuropsicológicos, entre pacientes TCL e sujeitos controles normais. Após seguimento de 12 meses, 22 sujeitos completaram as avaliações, dos quais 11 eram pacientes TCL e 11 compunham os sujeitos controle normais. Da mesma forma, o estudo de Rozzini et. al (2008) acompanhou 98 pacientes durante o mesmo tempo de observação. Rapp e Reischies (2005), seguiram 187 indivíduos em 4 anos de estudo longitudinal. Já os autores Devanand, Liu e Tabert, (2008), acompanharam 148 indivíduos em intervalos regulares de 6 meses, por um período de 3 anos.

Em contrapartida, estudos com seguimentos mais longos têm sido apresentados, como o de Luck et al. (2008), que avaliou 980 indivíduos como parte do LEIPZIG (Longitudinal Study of the Aged - LEILA 75+), por meio de entrevista clínica e testes cognitivos, em intervalos regulares, por um período de 6 anos. Visser e Verhey (2007) referem uma amostra seguida de 320 sujeitos, com 5 anos de observação.

Outros estudos, ainda em andamento, como o projeto DESCRIPA, conduzido pelo Consórcio Europeu de DA (European Alzheimer's Disease Consortium), citado por Visser et al. (2008), apresentaram propostas semelhantes de acompanhamentos mais longos, neste caso, com amostra de 881 indivíduos, tendo como objetivo desenvolver um critério clínico para a pré-demência da DA.

O estudo acima referido é desenvolvido em coorte prospectivo, no qual indivíduos não dementes são acompanhados durante 2-3 anos, por meio de reavaliações anuais a cada 12 meses, semelhantes ao seguimento do presente estudo e ao proposto por Rodriguez, Rabadán-Juncos e Mayo (2008).

Ainda sobre o projeto conduzido pelo Consórcio Europeu de DA, o mesmo inseriu um novo critério de transtorno cognitivo da memória em pacientes com idades superiores ou iguais a 55 anos. A idade parece constituir um fator de risco para DA, mesmo em estudos epidemiológicos anteriores a este, como o de Kawas e Katzman (1999). O Projeto DESCRIPA utilizou os seguintes critérios de exclusão para o TCL: o diagnóstico de demência, em conformidade com o manual de desordens mentais (DSM-IV); desordens bipolares; história de esquizofrenia; desordens psiquiátricas recorrentes e desordens somáticas, psiquiátricas e neurológicas que pudessem justificar o transtorno do domínio cognitivo. Não estão sendo usados pontos de corte para classificação dos portadores de transtornos cognitivos, pois se pretende avaliar a impressão clínica, mesmo com a possibilidade de variação entre os centros participantes no projeto, segundo Visser et al. (2008).

Prosseguindo, fortalecendo a necessidade de avaliações periódicas, os autores Tschanz et al. (2006) mencionam que o julgamento clínico é acurado e preditivo no prognóstico dos pacientes TCL, e que as informações colhidas próximas ao cuidador são essenciais em entrevistas clínicas, fato também observado por Chung e Man (2009) e Cole e Tak (2006), assim como no presente estudo.

Chong e Sahadevan (2005), relatam que os critérios diagnósticos iniciais para o TCL exigiam a presença de um transtorno de memória, preferencialmente confirmado por um informante, ora denominados cuidadores, como apontado por Tschanz et al. (2006), transtornos de memória objetivos para idade, funções cognitivas globais e funcionais preservadas e ausência de demência. No entanto, a elaboração dos vários subtipos clínicos do TCL, descritos por Petersen et al. (2001), além do tipo memória, provam a heterogeneidade da natureza do TCL com diversas amplitudes causais que levam a sintomas idênticos em vários indivíduos. Em relação aos subtipos de TCL mencionados anteriormente, e ao critério clínico para avaliação dos portadores de declínio cognitivo, os pesquisadores Economou et al. (2007) utilizaram a abordagem clínica para seleção da amostra e os testes psicométricos para definição do subtipo, em virtude dos domínios alterados.

Os idosos acompanhados durante os 2 anos de seguimento desta pesquisa, na etapa B, foram avaliados utilizando-se critérios clínicos, conforme foi descrito na metodologia estabelecida, e, posteriormente, classificados como sujeitos normais (controle), portadores de TCL e TCL^D.

Parte das linhas de pesquisa do presente trabalho assemelha-se à proposta do projeto DESCRIPA de Visser et al. (2008), com a utilização de um julgamento clínico que não emprega cortes na classificação dos indivíduos para a identificação objetiva do declínio de memória. Os critérios de exclusão foram próximos, porém, com o acompanhamento longitudinal de 2 anos em idosos com mais de 65 anos e amostra inferior, sendo, portanto, semelhante a outras pesquisas citadas anteriormente, no que se refere ao acompanhamento temporal de 24 meses.

O seguimento longitudinal dos pacientes buscou a base preditiva da DA na amostra selecionada preliminarmente e, para isso, foi realizado o estudo da conversão do grupo TCL em TDL^D, ou seja, dos pacientes TCL que converteram para a Demência. Estudou-se, ainda, o desempenho dos indivíduos em instrumentos de avaliação cognitiva computadorizada, ou não, 24 meses antes da conversão.

Estudos semelhantes, relativos a seguimentos de conversão para demência, também foram realizados por Ritchie (2004), Rapp e Reischies (2005), Petersen et al. (2005), Fleisher et al. (2007), Rozzini et al. (2008) e outros revisados por Gauthier et al. (2006).

No que se refere a elementos preditivos ou marcadores, eles têm sido abordados em uma grande variedade de estudos com TCL, apresentando resultados da utilização de

técnicas de neuroimagem funcional em demências (DE SANTI et al., 2001; WOLF et al., 2003; KARAS et al., 2004; SCHMIDT et al., 2008; IBANEZ e DEIBER 2009; WANG et al. 2009); avaliações por EEG (KOENIG et al., 2005; GIANNAKOPOULOS et al., 2009); diversos biomarcadores (proteína Beta Amilóide, proteína TAU e TAU hiperfosforilada), como publicado na revisão de Diniz, Pinto Junior e Forlenza (2008); idade, como nas menções de Kawas e Katzman (1999) e Visser e Verhey (2007); anos de estudo (escolaridade), como apontado na revisão de Caamaño-Isorna, Corral e Montes-Martínez (2006) e, por fim, do desempenho em uma série de instrumentos para avaliação cognitiva (RAPP e REISCHIES, 2005; NG et al., 2007; ASHENDORF et al., 2008; ROZZINI et al., 2008; KAUFER et al., 2008; CHUNG e MAN, 2009).

Mais recentemente, citações empregando sistemas computadorizados no rastreamento e mensuração do desempenho das funções cognitivas têm sido mencionadas para a avaliação de portadores de queixas cognitivas, sujeitos idosos normais e portadores de quadros demenciais. Os autores Inoue et al. (2009) destacam a necessidade e a utilidade da implementação de baterias computadorizadas para rastreamento na população geral. Cole e Tak (2006) relatam o uso de testes computadorizados para avaliar a atenção em pacientes com DA, reforçando sua facilidade de aplicação, bem como melhora da motivação, diminuindo a percepção entre os indivíduos de que o processo de testagem é algo ameaçador. Em todas as etapas do presente estudo foram utilizados, além de instrumentos tradicionalmente utilizados, como MEEM (FOLSTEIN, FOLSTEIN e MCHUGH, 1975), CDR (HUGHES et al., 1982) e AVD (Índice de KATZ et al., 1963), os exames computadorizados de atenção (TCA, desenvolvido por SCMIDT e MANHÃES, 2001a) e de memória (TCM, desenvolvido por SCMIDT e MANHÃES, 2001b).

O estudo de acompanhamento realizado buscou, sobretudo, um alinhamento com as necessidades referenciadas pela literatura internacional, no que se refere ao seguimento seriado anual de idosos com risco de conversão para demência; análises de efeitos sócio-demográficos; a importância do julgamento clínico dos portadores de queixas cognitivas e o desenvolvimento de baterias de testagens computadorizadas para avaliações cognitivas adequadas, adaptadas ao nosso meio e acuradas para, sobretudo, contribuir com achados da base preditiva da DA (LUIS et al., 2003; CABRAL, 2004; TSCHANZ et al., 2006; FLEISHER et al., 2007; VISSER et al., 2008; MITCHELL e SHIRI-FESHKI, 2008, 2009; INOUE, M. et al., 2009).

Os perfis sócio-demográficos dos grupos, o desempenho nos instrumentos de avaliação cognitiva utilizados, as taxas de conversão, o estudo da relação escolaridade e conversão para a demência, as análises dos preditores do grupo TCL^D e as acurácias das variáveis ou parâmetros analisados neste estudo serão abordados na seqüência deste capítulo.

6.2 ANÁLISES DOS GRUPOS

Como referido anteriormente, iniciaram o estudo preliminar 104 idosos. No entanto, somente 66 indivíduos completaram todas as fases do estudo de acompanhamento de 24 meses, sendo oito pacientes portadores de TCL^D, 23 portadores de TCL e 35 sujeitos normais (controle).

As perdas amostrais são comuns em estudos longitudinais, como observado no trabalho de Rodriguez, Rabadán-Juncos e Mayo (2008), em que, dos 42 sujeitos acompanhados, 22 concluíram os 12 primeiros meses de observação. As reduções das amostras nos seguimentos de pacientes foram citadas no trabalho de Mitchell e Shiri-Feshki (2008), que, ao analisar 15 estudos longitudinais, identificaram a possibilidade de desenvolvimento de doenças, abandono não esclarecido e morte dos pacientes como algumas causas de redução das amostras.

Dentre as justificativas encontradas para o declínio amostral do presente estudo, 21,05% ocorreram por dificuldades no contato com os indivíduos acompanhados (mudanças de telefone, endereço, cidades, bairros e outras causas que impediram a localização e convocação), 15,78% por desistência (não interesse do paciente em participar do seguimento, familiar ou cuidador não concordante com as avaliações, falta de tempo, dificuldades de ordem econômica, em virtude dos custos de passagem de ônibus para realização das avaliações), 34,21% apresentaram falta nas consultas marcadas e em remarcações, 5,26% foi informado o falecimento por atendente, 13,15% tiveram preenchimento dos critérios de exclusão da etapa, 2,63% não referiram explicações (paciente não quis referir o motivo) e 7,89% apresentaram outras justificativas.

Nas análises das frequências das características sócio-demográficas, dos 66 indivíduos acompanhados nos 2 anos, alocados em pacientes TCL^D, TCL e sujeitos controles normais nos parâmetros gênero (masculino e feminino), faixa etária (até 74 anos e 75 anos ou mais) e anos de estudo (nenhum, 1 a 3 anos de estudo, 4 a 7 anos de estudo e mais de 7 anos

de estudo), não foram observadas diferenças entre os grupos controle, TCL e TCL^D para as variáveis gênero e idade em faixas (até 74 anos e 75 anos ou mais), pois os valores de prova não apresentam significância para discriminar os grupos.

A homogeneidade dos grupos para os parâmetros foi evidenciada no estudo de Rodriguez, Rabadán-Juncos e Mayo (2008), e também observada nos relatos de Chung e Man (2009), Economou et al. (2007), sendo que, nesta última pesquisa, os sujeitos foram comparados no desempenho em testes cognitivos, e os autores consideraram importante a homogeneidade das amostras em medidas de mensuração por testes cognitivos.

Já para os anos de estudo em faixas (nenhuma, 1 a 3 anos de estudo, 4 a 7 anos de estudo e mais de 7 anos de estudo), foram observadas diferenças entre os mesmos grupos na amostra. As comparações entre as proporções das colunas para as faixas de anos de estudo demonstraram que os pacientes sem anos de estudo do grupo TCL^D diferem para os sujeitos controle, mas não para os pacientes TCL.

Vale ressaltar, entretanto, que, apesar da comparação entre as proporções ter demonstrado significância, os resultados devem ser cuidadosamente interpretados, pois alguns itens apresentaram contagem e frequências reduzidas, fato apontado pelo programa estatístico SPSS – Social Package Statistical Science - versão 15.0 (2008).

Não obstante os resultados anteriores de significâncias nas proporções, nas *Anovas* das médias de anos de estudo e idade, esses parâmetros não apresentaram valores de prova suficientes para discriminar os grupos TCL^D, TCL e controle. A idade média dos grupos foi de 75,80, 72,30 e 74,60, e as médias em anos de estudo foram de 2,25, 3,48 e 4,26, respectivamente, para os indivíduos dos grupos citados anteriormente.

Nas descrições de Visser e Verhey (2007) foi encontrada uma média de escolaridade de 10,7 anos de estudo dos sujeitos acompanhados, com predomínio de 59% do gênero masculino, fato que não foi observado no presente estudo, que continha 23% de homens. A preponderância do gênero feminino (81,8%) foi evidenciada no estudo de Rodriguez, Rabadán-Juncos e Mayo (2008), com média de escolaridade dos indivíduos de 7,4 anos. Em contrapartida, Chung e Man (2009) descrevem uma média de idade de 79 anos para os TCL e 77 anos para os sujeitos controles normais, com as respectivas médias de escolaridade de 2,8 e 3,6 anos, portanto, próximas as encontradas neste estudo.

Em linhas gerais, os citados estudos de acompanhamento de indivíduos apresentam um predomínio do gênero feminino, com médias de idade variando entre 70 e 80

anos, mas com escolaridade em anos de estudo mais elevadas daquelas esperadas no Brasil, onde parte dos idosos é iletrada.

No que se refere às características sócio-demográficas - gênero, faixa etária e escolaridade em anos de estudo, não houve diferenças significativas entre os percentuais e as médias dos pacientes dos grupos TCL e TCL^D, fato que identifica a homogeneidade da amostra nesses parâmetros. Os grupos foram pesquisados nos 2 anos de estudo mediante avaliações clínicas e submetidos a escalas e instrumentos de rastreio, como CDR e AVD, além do MEEM, TCA e TCM.

A pontuação dos pacientes na escala CDR dentro do grupo TCL foi 0,5 e, em contraste com o grupo controle, todos não apresentavam demência (CDR = 0). Já os valores de CDR dos TCL^D foram de 1,0. Os valores 0,5 no grupo com queixas identificam, segundo Almeida (2001), um diagnóstico questionável e a possibilidade dos pacientes serem portadores do TCL (CANINEU e BASTOS, 2002; FLEISHER et al., 2007). A ausência de pontuação confirma a normalidade do grupo controle do estudo, sendo respaldado por trabalhos, como o de Grundman et al. (2004), e a pontuação 1,0 aponta para quadro de demência inicial ou leve (FLEISHER et al., 2007).

A avaliação das AVD identificou que todas as amostras dos grupos TCL e controle mantinham intactas as atividades avaliadas pelo índice de Katz, fato não ocorrido com o TCL^D. A ausência do comprometimento das atividades de vida diária nos grupos fortalece a normalidade do grupo controle e auxilia na classificação do grupo com TCL, que exige, dentre outros, a integridade das atividades de vida diária (Critérios de PETERSEN et al., 2001, 2005, 2006, 2007; GREEN, 2001). Outros autores, como Wahlund, Pihlstrand e Jonhagen, (2003), Nygard (2003), Wadley et al. (2008) e Jefferson et al. (2008) discutem se as escalas de AVD devem ser incluídas nos critérios diagnósticos do TCL.

Estudos mais recentes, como o de Tschanz et al. (2006), descreveram que os portadores de TCL não apresentam déficits funcionais significantes e que a presença dos mesmos sugere a presença de quadros demenciais. Ainda em relação aos mesmos autores, o julgamento clínico, com pesquisas dos comprometimentos funcionais, associado a informações de um cuidador, é essencial e, ao contrário das avaliações cognitivas, que podem ser rastreadas por testes neuropsicológicos, a avaliação clínica com abordagem social e ocupacional em vários estudos longitudinais é demonstrada como acurada e válida nas investigações de pacientes com queixas cognitivas.

Em 2008, foi publicado pelos pesquisadores Wadley et al. uma comparação do desempenho dos sujeitos em atividades instrumentais de vida diária (uso de telefone, informações em rótulos de alimentos, habilidades financeiras, compras no mercado e manejo de medicamentos) entre 59 indivíduos controles normais e 50 pacientes TCL.

Os resultados demonstraram um desempenho mais lentificado nos TCL, exceto nas habilidades financeiras, o que pode ser um marcador precoce das medidas de funções diárias de pacientes com risco de progressão para demência. Constatou-se, ainda, a presença de CDR igual a 0 (zero), sem comprometimento das atividades de vida diária na avaliação das AVD nos 35 sujeitos controles; o CDR igual nos 0,5 e AVD intactas nos 35 TCL, bem como o CDR igual a 1,0 (um) com comprometimento das atividades de vida diária nos 8 TCL^D, resultados que sugerem que a avaliação clínica realizada para alocação dos indivíduos nos grupos foi adequada para separá-los.

A partir dos resultados, os grupos eram os normais sem queixas de memória, com CDR normal e AVD intactas; os TCL com queixas de memória, CDR questionável e AVD intactas e, por fim, os TCL^D com queixas de memória, CDR indicando demência leve e AVD comprometidas.

Fundamentado na homogeneidade da amostragem, que evita possíveis efeitos relacionados ao gênero, idade e escolaridade, puderam ser realizadas as comparações de desempenho no MEEM e nos TCA e TCM.

As limitações ficam restritas ao tamanho amostral, devendo ser destacado que existem diferenças percentuais de pessoas sem nenhuma escolaridade entre os grupos TCL^D e controle, mas não para as médias de escolaridade dos grupos TCL^D, TCL e controle.

Nas análises subseqüentes, provavelmente, os achados mencionados não exerceram influência, pois foram abordados e comparados, unicamente, os grupos TCL e TCL^D (homogêneos nas análises estatísticas para gênero, idade e anos de estudo) que completaram os 2 anos de seguimento. Buscou-se, assim, relações preditivas para a conversão dos TCL para a DA, justificando, por isso, a não inclusão dos sujeitos controle normais.

Os grupos com TCL e TCL^D, portanto, eram homogêneos para as variáveis sócio-demográficas, e a utilização dos instrumentos CDR e AVD corroborou para a formação dos grupos.

É importante destacar que a redução numérica dos indivíduos no tempo de seguimento pode ter sido provocada pela estratificação dos sujeitos, pela amostragem inicial

restrita, pela elaboração de um novo grupo dentro dos TCL, cognominado TCL^D, e pelas perdas amostrais relatadas.

Na seqüência, serão discutidas as comparações de desempenhos dos grupos TCL e TCL^D nos instrumentos MEEM, TCA e TCM, 24 meses antes da conversão, para discriminar as diferenças daqueles que convertem para a demência.

6.3 O DESEMPENHO NOS INSTRUMENTOS MEEM, TCA E TCM

Instrumentos neuropsicológicos de rastreio das diversas funções cognitivas em pacientes portadores de TCL têm sido amplamente utilizados, principalmente, na busca da identificação e diferenciação dos pacientes portadores de TCL para indivíduos idosos normais (CHONG e SAHADEVAN, 2005; ROZZINI et. al, 2008; ASHENDORF et al., 2008; RODRIGUEZ, RABADÁN-JUNCOS e MAYO, 2008; WADLEY et al., 2008; KAUFER et al, 2008). Em outros estudos de desempenho cognitivo com instrumentos, utilizou-se, na comparação com os grupos TCL e controle, pacientes portadores de quadros demenciais (ECONOMOU et. al, 2007).

No estudo realizado por Twamley, Ropacki e Bondi (2006), foram revisados 91 artigos publicados a partir de abril de 2005, dos quais 73 eram sobre mudanças neuropsicológicas no período pré-clínico da DA. Tal identificação reforça a necessidade de analisar os resultados do desempenho cognitivo antes da conversão, mas, sobretudo, buscando diferenciar os pacientes que converteram para demência daqueles que não converteram, como alentado e realizado por Rozzini, et al. (2008).

Nas análises de Twamley, Ropacki e Bondi (2006), os domínios mais consistentes associados ao estado pré-clínico da DA nos estudo revisados foram a atenção (71% dos estudos), o aprendizado verbal e a memória (57% e 50%, respectivamente), a função executiva (44%), a velocidade do processamento (43%) e a linguagem (33%). Além disso, os autores citam que a atenção, embora não seja comumente avaliada (10% dos estudos revisados), pois sempre foi associada ao início tardio das demências, deve compor as baterias de avaliação, juntamente com as habituais testagens de memória, uma vez que, em 100% dos estudos avaliados, este domínio cognitivo discriminou os casos analisados dos grupos controle.

Nas análises dos resultados de desempenho nos instrumentos MEEM, TCA e TCM, foram utilizados os dados obtidos 24 meses antes da conversão para, assim, poder verificar qual (is) discrimina (m) os pacientes TCL dos TCL^D. Para isso, foi utilizado o teste *t* de *Student* na comparação das médias alcançadas pelos pacientes TCL e TCL^D, nos instrumentos mencionados anteriormente.

6.3.1 Desempenho do MEEM

O MEEM (Folstein, Folstein e Mchugh, 1975) é um dos instrumentos de rastreio mais utilizados no mundo para avaliação cognitiva. No entanto, o MEEM apresenta efeito da escolaridade e, por isso, muitos autores constataram a necessidade dos escores terem de ser adaptados às diferentes faixas de estudo (BERTOLUCCI et al., 1994; HERRERA, CARAMELLI e NITRINI, 1998; CARAMELLI e NITRINI 2000; BERTOLUCCI, 2000; BRUCKI et al., 2003; CABRAL, 2004; NG et al., 2007; ROSELLI et al., 2009).

O estudo de Ng et al. (2007) avaliou o desempenho do MEEM em sujeitos com e sem diagnóstico de demência, considerando diferenças entre as etnias asiáticas e a escolaridade de indivíduos. Os achados fortalecem a correlação do resultado do exame com o nível de escolaridade, demonstrando um melhor desempenho no que tange aos sujeitos com escolaridade mais elevada. Além disso, concluíram que as diferenças significantes nas pontuações do MEEM nos indivíduos com menor escolaridade persistem, mesmo após os ajustes para as diferenças sócio-demográficas, de saúde e variáveis comportamentais.

O desempenho inferior dos portadores de TCL em instrumentos de rastreio neuropsicológicos também foi observado pelos autores Petersen et al. (1999); Green, 2001; MKSAP 12 (2002); Xu et al. (2002) e Tang-Wai et al. (2003). Recentemente, foram apresentados estudos utilizando o MEEM e outras escalas em pacientes TCL, como as pesquisas de Fleisher et. al (2007) (MEEM e Wechsler Memory Scale Revised Logical Memory elaborada por Wechsler, 1987); de Rozzini et. al, (2008) (MEEM e a subescala Disease Assessment Scale - Cognitive - ADAS-Cog, preparada por Mohs, 1996); de Rodríguez, Rabadán-Juncos e Mayo (2008) (MEEM e revised Cambridge Cognitive Examination - CAMCOG-R, desenvolvida por Roth, et al., 1988); de Ashendorf et al. (2008) (MEEM e Trail Making Test – TMT, validada por Reitan, 1958); de Bruandet et al. (2008) (MEEM e DRS, desenvolvida por Mattis, 1988); e de Chung e Man (2009) (MEEM e Rivermead Behavioral Memory Teste, produzido por Barbara Wilson et. al, 1985).

No presente estudo, a média da pontuação total no MEEM dos 23 pacientes do grupo TCL, 24 meses antes da conversão, foi 22,65, estatisticamente semelhante aos oito pacientes do grupo TCL^D (19,75), demonstrando que o grupo TCL^D apresentou desempenho inferior ao TCL no instrumento de rastreio avaliado, mas que este não foi capaz de discriminar os pacientes que converteram ou não para a Demência.

Em amostras independentes, Cabral et al. (2003b) encontraram resultados diferentes de média de pontuação no MEEM, mas próximos aos valores dos grupos TCL e TCL^D deste estudo. Porém, foram utilizados 15 portadores de TCL e os mesmos obtiveram uma média de escores no MEEM de 19,60.

A utilização de pontos de corte para classificação de avaliações cognitivas normais e com alterações tem sido recorrente em estudos da literatura. Loewenstein (2000) mencionou que um ponto de corte de 26 ou menor pode ser utilizado para classificar os portadores de TCL. O MKSAP 12 (2002) identificou que a pontuação usual dos portadores de TCL, no MEEM, estava entre 25 e 28. Ao contrário desses achados, nos estudos de Cabral (2004), o ponto de corte elaborado pela curva ROC (do inglês, Receiver Operating Characteristic) para a classificação de pacientes TCL e controles com escolaridade reduzida (média de 3,2 anos) nos grupos foi de 24 para a população estudada.

No trabalho de Devanand et al. (2008), foram acompanhados 148 pacientes, sendo que os portadores de TCL (109 pacientes) apresentaram desempenho no MEEM de 27, 9 pontos e os que converteram para Demência - TCL^D (39 pacientes) de 26,3. As escolaridades foram de 14 e 15,4 anos, respectivamente, para os TCL^D e TCL. Os autores demonstraram diferenças significantes dos pacientes para o MEEM, quando comparados grupos controle, TCL e TCL^D.

No estudo Rozzini et al. (2008), foram aplicados os MEEM e a ADAS – Cog em pacientes TCL (54 sujeitos) e TCL^D (44 sujeitos), acompanhados durante 12 meses. Os resultados identificaram que o desempenho cognitivo sofreu um grande impacto no MEEM naqueles pacientes que converteram para Demência. Em contrapartida, os autores destacam que a ADAS – Cog, ajustada para escolaridade, foi capaz de diferenciar com significância estatística aqueles pacientes TCL que progrediram para Demência.

Os autores ressaltam ainda que a ADAS- Cog foi uma boa preditora de portadores de TCL com comprometimento da memória, visto que aqueles que apresentavam deteriorização relevante na mensuração do instrumento foram, justamente, os pacientes que

desenvolveram a Demência. Tal fato não foi observado para o MEEM no presente estudo, pois não foram evidenciadas diferenças estatísticas entre as médias dos grupos TCL^D e TCL pelo teste *t* de *Student*.

Os estudos divergem em amostragens e na consideração de que o MEEM isoladamente pode ser um preditor dos TCL que converteram para a demência. Por isso, autores como Devanand et al. (2008), concluem que são necessárias combinações de preditores para melhor acurácia do diagnóstico precoce.

Os achados deste estudo demonstraram que o MEEM não foi capaz de discriminar os pacientes portadores de TCL^D, 24 meses antes da progressão.

6.3.2 Desempenho no TCA

O instrumento de rastreio TCA consiste em um exame de simples aplicação, com duração de 15 minutos, que avalia a capacidade atencional do indivíduo através, dentre outros, da mensuração das omissões (RO) e erros (RI) de respostas, bem como os tempos (TR) e variabilidades (VR) de reação motora.

Estudos de desempenho com baterias computadorizadas têm sido amplamente publicados, como citado por Inoue et al. (2009). Nesse estudo, os autores avaliaram a capacidade de utilização de testes computadorizados no rastreio da DA e, para isso, foram testados dois grupos, sendo o primeiro composto por pacientes diagnosticados como DA (72 sujeitos), e outro composto por idosos saudáveis (102 sujeitos). A curva ROC (do inglês, Receiver Operating Characteristic) foi utilizada para a classificação dos indivíduos na amostra por um ponto de corte, de forma similar ao estudo de Cabral (2004), que utilizou TCA e TCM. Da mesma forma que os achados de Cabral (2004), os autores Inoue et al. (2009), observaram um pior desempenho dos portadores de alterações cognitivas quando comparado com os controles na bateria computadorizada.

É importante mencionar, entretanto, que, no estudo de Cabral (2004), foram realizadas comparações de sujeitos controles com portadores de TCL, e não com pacientes portadores de diagnóstico de demência. Além disso, a metodologia de análise multivariada confirmou que não houve diferenças das médias para as faixas etárias e escolaridades nos grupos. A não interação da escolaridade no TCA foi confirmada, como demonstrada anteriormente, em outros estudos, fato que deve ser destacado como de extrema importância

(SCHMIDT e MANHÃES, 2001a), e também como fundamental em testagens de pacientes com variações educacionais, como citado no estudo de Kluger et al. (2008).

Rapp e Reischies (2005), em suas conclusões, sugerem a utilização de testagens atencionais e funções executivas, juntamente com as habituais avaliações de memória, inferem que isso pode discriminar os sujeitos que evoluem ou não para demência. Em contrapartida, Rodríguez, Rabadán-Juncos e Mayo (2008), concluiu que a atenção e o cálculo não apresentaram, juntamente com outros parâmetros, significância para discriminação dos grupos. Para eles, o comprometimento da memória nos portadores de TCL, a atenção e o cálculo se correlacionam com o ambiente e a classe social.

Kluger et al. (2008) indicam a utilização de testes motores, independente da escolaridade, para avaliação de pacientes portadores de TCL, que podem ser realizados pelo instrumento TCA.

As comparações do desempenho neste estudo, nos parâmetros no TCA, não mostraram diferenças estatísticas para as médias do percentual de respostas omitidas - %RO, para o percentual de respostas incorretas - %RI, para o tempo de reação visual - TR e para a variabilidade do tempo de reação visual - VR entre os grupos TCL^D e TCL.

Vale destacar que os resultados do presente estudo mostraram que os parâmetros do TCA isoladamente não diferenciaram os pacientes TCL convertidos para Demência dos TCL acompanhados durante os 24 meses deste trabalho. Contudo, Twamley, Ropacki e Bondi (2006), bem como os autores Rapp e Reischies (2005), em revisão realizada, reforçam a necessidade de aplicações de testagens atencionais em pacientes pré-demenciados,

6.3.3 Desempenho no TCM

O TCM é um instrumento de avaliação cognitiva que mensura a memória recente verbal de recordação de uma história (idéias), a memória recente viso-espacial (objetos e posições), a memória verbal recente de evocação de palavras (palavras), a praxia, a memória remota e a OTE, podendo ser usado em pacientes portadores de alterações cognitivas.

Cumprir observar que o TCM é normatizado segundo os parâmetros culturais brasileiros, e, como teste de memória que é, deve ser ajustado para o fator escolar, bem como outras eventuais interações.

Os pacientes portadores de TCL apresentam dificuldades de memória recente (evocação), que podem ser mensuradas por instrumentos de rastreio amplamente utilizados pela sociedade científica em estudos de coorte e seguimentos longitudinais, como o da presente discussão. São sugeridos por autores o desenvolvimento de baterias com acurácia adequada para detecção precoce dos portadores de alterações cognitivas com risco de desenvolvimento de demência. (PETERSEN et al., 2001; CABRAL, 2004; TWAMLEY, ROPACKI e BONDI, 2006; ASHENDORF et al., 2008; INOUE, M. et. al, 2009) Segundo Gauthier et al. (2006), as performances inferiores em exames de memória padronizados têm estabelecido um desempenho reduzido da memória de evocação e das funções executivas, o que indica um elevado grau de progressão para a demência em pacientes portadores de transtornos cognitivos leves. Os mesmos autores identificam a evocação como um preditor acurado para a progressão dos TCL para quadros demenciais.

No estudo de Rozzini et al. (2008), os TCL que progrediram para a demência foram significativamente diferentes na pontuação total e em subitens de memória da escala ADAS-Cog. Cumpre mencionar que o TCM também foi estudado neste trabalho, com escores totais (TCM Soma) e em parâmetros isolados.

Os portadores de TCL^D apresentaram, 24 meses antes da conversão, escores de TCM de 21,50 contra 31,43 dos pacientes TCL que não progrediram. Os testes de comparação das médias demonstraram uma significância estatística elevada para discriminar os grupos que converteram ou não para demência dois anos antes, fato que vai ao encontro dos relatos de Rozzini et al. (2008).

Quando analisados os parâmetros isolados do TCM em seus subitens, as idéias e a praxia foram capazes discriminar os pacientes TCL que evoluíram ou não para síndrome demencial, 24 meses antes da progressão. As idéias correspondem à memória de evocação por estímulos auditivos e os testes estatísticos realizados foram consideravelmente significantes ($p=0,008$), fato também observado no estudo de Rozzini et al. (2008).

A praxia foi significativa, com valor de prova de $p = 0,044$. Os achados de declínio de memória de evocação, com declínio precoce e risco de evolução para demência, são apontados em vários trabalhos, como citado e corroborado nos estudos longitudinais de Rozzini et al. (2008) (1 ano de seguimento) e Rapp e Reischies (2005) (4 anos de seguimento).

Em contrapartida, os autores Economou et. al, (2007), em observações de medidas de desempenho em testes como TCL, independentes da escolaridade, relataram que as medidas de desempenho da memória não episódica (inteligência fluida, memória de trabalho, velocidade de processamento, fluência verbal e função visuo-motora) podem estar alteradas nos estágios pré-clínicos da DA. Postulam, ainda, que um transtorno cognitivo mais amplo de memória caracteriza este estágio.

No que tange aos achados de declínio da praxia, autores como Rodriguez, Rabadán-Juncos e Mayo (2008), concluíram que esse parâmetro não apresentava capacidade de discriminação dos grupos TCL e controles utilizando o instrumento CAMCOG-R. Porém, o presente estudo difere dos citados por analisar o acompanhamento longitudinal dos sujeitos TCL e TCL^D durante 24 meses, e apontar a capacidade dos parâmetros Praxia na discriminação dos pacientes de TCL e TCL^D

Os achados deste estudo demonstraram que os pacientes classificados pelos critérios clínicos como TCL^D apresentaram menor desempenho nos escores totais do TCM e nos parâmetros idéias e praxia, 24 meses antes da conversão, portanto, diferindo daqueles que não tiveram progressão para demência.

Vale destacar que a amostra reduzida de acompanhamento e os achados do estudo, como os de Economou et al. (2007), também independem do efeito das variáveis sócio-demográficas (Gênero, Idade e Escolaridade), uma vez que não houve diferenças estatísticas entre os grupos TCL e TCL^D nesses parâmetros, donde conclui-se que o desempenho inferior decorreu de efeitos entre os grupos, uma vez que eram homogêneos para as variáveis sócio-demográficas

Fortalecendo a importância de instrumentos computadorizados na avaliação cognitiva, alguns estudos, como o de Inoue et al. (2009), com metodologias similares, têm sido apresentados na literatura mundial e sugerido a implementação de baterias computadorizadas para o rastreio cognitivo da população geral.

6.4 CONVERSÃO PARA A DEMÊNCIA

A literatura científica tem publicado vários estudos que abordam a conversão dos pacientes portadores de TCL para demência ao longo do tempo. Achados de um estudo

populacional demonstraram risco de progressão para Demência de 11 a 33% em 2 anos, segundo Ritchie (2004). Ao contrário dos percentuais citados anteriormente, Geslani et al. (2005), mencionaram uma taxa de 41%, após 12 meses, e 64%, no seguimento de 24 meses.

O trabalho de Petersen et al. (2005), em estudo randomizado multicêntrico de 3 anos de acompanhamento, identificou uma progressão para demência de 16%. Em outro acompanhamento também randomizado, com medicamentos, a frequência de conversão observada também foi de 16% (FLEISHER et al. 2007).

No seguimento do presente estudo, os percentuais de progressão dos TCL, por avaliação clínica, foram de 17,1% para 12 meses e 25,8% para 24 meses de acompanhamento, ou seja, próximos a algumas frequências citadas anteriormente.

Recentemente, a revisão de Mitchell e Shiri-Feshki (2008), avaliou 15 estudos longitudinais de longa duração (5 anos ou mais) e comparou os resultados de estudos que utilizaram períodos de observação menores com foco na conversão anual dos portadores de TCL. Os autores relatam que foram identificados seis estudos clínicos de longa duração, conduzidos por diversos centros especializados, e nove estudos populacionais, conduzidos na comunidade, em que a média de conversão anual foi de 4,2%, portanto, inferior aos achados deste estudo e de outros autores citados anteriormente.

Os mesmos pesquisadores referem que em estudos menores que 5 anos, como o presente, a média acumulada de conversão para demência ao ano foi 31,4% e concluem que as taxas de progressão reduzem nos estudos com observações temporais mais longas, e que variações entre 10% e 15% parecem ser verdadeiras somente nos exemplos clínicos monitorados por períodos reduzidos de observação.

Ainda no trabalho de Mitchell e Shiri-Feshki (2008), os mesmos referem que o recrutamento de idosos com dificuldades cognitivas (transtorno de memória subjetivo) tendem a apresentar índices de conversão mais altos e que o tipo de amostragem e a heterogeneidade do TCL podem, juntamente como o tempo de observação, justificar as variações.

Um ponto que deve ser considerado é que, em estudos populacionais, 20% a 25% da amostra acompanhada podem apresentar função cognitiva normal com o passar do seguimento (PANZA et al. 2005). Esses dados também são compatíveis com outro trabalho de Mitchell e Shiri-Feshki (2009). As justificativas, dentre outras, abordam a heterogeneidade das definições do TCL e a necessidade de uniformização dos critérios utilizados.

Conforme mencionado na revisão de Mitchell e Shiri-Feshki (2008), as variações do presente estudo podem decorrer, dentre outros fatores, da amostra, dos critérios de inclusão dos grupos, do tempo de acompanhamento e da reduzida escolaridade dos grupos seguidos, tal qual apontado no estudo tipo meta-análise de Caamaño-Isorna, Corral e Montes-Martínez (2006), que concluiu que a baixa escolaridade pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de demência.

Em contrapartida, é importante reforçar que os grupos TCL e TCL^D não apresentaram diferenças nas médias e nas frequências de anos de estudo em faixas de escolaridade, como dito anteriormente. As discussões mediante a relação da escolaridade e conversão para demência serão abordadas no próximo tópico.

6.5 ESCOLARIDADE E A PROGRESSÃO PARA DEMÊNCIA

O impacto dos anos de estudo na conversão para demência tem sido objeto de citações e estudos que analisaram a evolução de pacientes nas mais diversas escolaridades (ROE et al., 2008; BRUANDET et al., 2008; PARADISE, COOPER e LIVINGSTON, 2009).

No acompanhamento dos idosos do presente estudo, apesar da reduzida amostragem de seguimento, após os primeiros 12 meses, dos 35 portadores de TCL, seis pacientes converteram para demência. Na observação dos pacientes do grupo TCL^D, quatro (66,8%) dos indivíduos não apresentavam nenhuma escolaridade, um (16,6%) paciente estava alocado na faixa de 1 a 3 anos de estudo e um (16,6%) na faixa de 4 a 7 anos.

No retorno das reavaliações, após mais 12 meses, dois outros pacientes da amostra acompanhada que apresentaram 4 a 7 anos de estudo converteram para demência, observando-se que estes possuíam escolaridade mais elevada que os pacientes TCL convertidos no primeiro ano de acompanhamento.

As descrições anteriores que referenciam os resultados do seguimento, como as limitações amostrais, sugerem que os pacientes com escolaridade reduzida apresentaram uma frequência de conversão mais destacada nos 12 meses iniciais e aqueles com escolaridade mais elevada apresentaram uma tendência de evolução mais lenta para os quadros demenciais.

Na meta-análise realizada por Caamaño-Isorna, Corral e Montes-Martínez (2006), os autores avaliaram estudos observacionais por meio de revisão sistemática e incluíram 19

estudos, sendo 13 estudos por coorte e seis casos controle. Os resultados indicaram que a baixa escolaridade pode ser um fator de risco para demência, especialmente para DA. No entanto, a literatura diverge na questão de que a escolaridade reduzida pode ser um fator de risco para a conversão dos pacientes para as síndromes demenciais (Fleisher et al. 2007).

Os autores Wilson et al. (2009), acompanharam mais de 6000 idosos residentes de uma comunidade nos Estados Unidos em intervalos de 3 anos, com entrevistas e aplicação de testes breves de função cognitiva. As análises iniciais relacionaram a escolaridade mais alta com o nível cognitivo mais elevado, mas sem associação linear entre a escolaridade e o padrão de mudança na função cognitiva. Nos resultados subsequentes, os autores sugerem que a escolaridade está fortemente correlacionada com o nível da função cognitiva, mas não com o padrão do declínio cognitivo.

Na mesma linha de pesquisa, os autores Roe et al. (2008), demonstraram que indivíduos com maior escolaridade apresentam uma reserva cognitiva maior, sendo capazes de conviver com a patologia da DA sem déficits aparentes na cognição.

Em uma revisão sistemática da literatura realizada por Paradise, Cooper e Livingston, (2009), foi concluído que a escolaridade retarda o início da síndrome demencial na DA, pelo princípio da reserva cognitiva. Sendo assim, os pacientes com escolaridade mais elevada têm um maior armazenamento de informações cognitivas, por isso as diferenças nas percepções, por parte de terceiros, das manifestações clínicas destes, quando comparados com paciente de escolaridade mais reduzida.

No estudo de Bruandet et al. (2008), composto por 670 pacientes, acompanhados por 3 anos e meio e divididos em três grupos (escolaridade: alta, intermediária e baixa), foi testada a hipótese de que uma alta escolaridade está associada a um declínio cognitivo mais rápido e a uma menor sobrevivência. Nas análises de sobrevivência, foram utilizadas a regressão de COX, bem como ajustes de variáveis, concluindo os autores que os pacientes com escolaridade mais elevada apresentam um declínio cognitivo mais rápido, quando comparado com os de escolaridade baixa, porém, não diferem nos índices de mortalidade avaliados. Por fim, o estudo reforça a idéia, amplamente difundida, de um declínio mais rápido nos pacientes de escolaridade mais elevada após o início dos sintomas por estes apresentarem uma reserva cognitiva mais completa.

Para maiores esclarecimentos da associação entre escolaridade e conversão, surgiram estudos com técnicas de ressonância funcional – PET em pacientes portadores de

TCL, como o publicado por Garibotto et al. (2008). Nesse estudo, os autores relatam que a escolaridade mais elevada pode estar associada a uma patologia cerebral mais severa, sugerindo que a reserva funcional mascara as manifestações clínicas.

Foram selecionados 242 pacientes com DA provável, 71 portadores de TCL e 144 sujeitos controles normais. Durante o acompanhamento, 21 pacientes evoluíram para Demência e as análises dos dados demonstraram uma significativa correlação da alta escolaridade com o baixo metabolismo nas regiões temporais e parietais nos portadores de TCL que converteram para DA, fato que não ocorreu com os TCL não convertidos e com os sujeitos controles normais.

Em consideração final, Garibotto et al. (2008), sugerem que a escolaridade representada pela reserva funcional cerebral ou cognitiva, reduz a severidade e retarda a expressão clínica da patologia da DA e, no caso dos TCL que converteram, a reserva funcional já está sendo utilizada nas fases que antecedem a demência.

Em uma análise final dos resultados obtidos no presente estudo e da literatura pesquisada, dentro das limitações amostrais, os achados de uma conversão mais rápida (em 12 meses) nos pacientes alocados nas faixas de escolaridade menores podem decorrer de alguns motivos.

O primeiro, das dificuldades de avaliação de pacientes em diferentes escolaridades, e o segundo, da menor reserva cognitiva. Considerando que todos os pacientes selecionados como portadores de TCL, classificados na amostra preliminar, não apresentavam quadro compatível com demência, a hipótese de reduzida reserva cognitiva pode ser aventada. Já a conversão após 24 meses daqueles que apresentaram escolaridade um pouco mais elevada pode estar respaldada na hipótese de maior reserva cognitiva, o que mascara os sintomas. Contudo, fazem-se necessárias análises de amostragens maiores em idosos com perfis sócio-demográficos semelhantes, com seguimento mais longo e em intervalos de reavaliação menores, para conclusões mais fidedignas.

6.6 ANÁLISES DOS PREDITORES DO GRUPO TCL^D

A base preditiva da doença envolve o estudo de variáveis ou parâmetros que podem predizer aqueles indivíduos que converterão para demência no decorrer do tempo. Para isso, é fundamental que sejam estudadas as variáveis que estão relacionadas com o risco do desenvolvimento de demência em idosos.

A idade, a escolaridade (anos de estudo) e o desempenho em instrumentos de rastreio cognitivo têm sido relacionados com o risco de desenvolvimento de demência (KAWAS e KATZMAN, 1999; VISSER e VERHEY, 2007; CAAMAÑO-ISORNA, CORRAL e MONTES-MARTÍNEZ, 2006; RAPP e REISCHIES, 2005; NG et al., 2007; ASHENDORF et al., 2008; ROZZINI et al., 2008).

Nestes estudos, foram avaliados possíveis preditores da conversão de portadores de TCL no decorrer do tempo, como a idade, a escolaridade e o desempenho em ferramentas de avaliação cognitiva, representadas pelos escores totais do MEEM, parâmetros isolados do TCA (RO, RI, TR e VR) e os escores totais do TCM (TCM Soma) daqueles pacientes seguidos durante 2 anos.

Para as análises desta pesquisa, os pacientes foram alocados em dois grupos, sendo o primeiro relativo aos pacientes TCL^D, e o segundo, pacientes TCL, após 24 meses de acompanhamento. Os dados analisados corresponderam às mensurações do estudo preliminar, ou seja, 2 anos antes da conversão, uma vez que se buscou a predição da progressão dos classificados como TCL.

A metodologia estatística utilizada para as análises dos preditores foi realizada através de modelos de análises por regressão, como verificado em outros trabalhos, como os de Rapp e Reischies (2005); Devanand, Liu e Tabert (2008); Rabin, Paré e Saykin (2009); Wang et al. (2009).

Os modelos de regressão utilizados foram de duas formas. A primeira, com a entrada dos parâmetros simultâneos das variáveis: idade, anos de estudo, MEEM, parâmetros do TCA (RO, RI, TR, VR) e TCM Soma, e a segunda, na qual os referidos parâmetros são colocados um a um (Stepwise). Nessa segunda modalidade de análise, as variáveis são combinadas com a finalidade de melhorar o modelo de regressão e a predição da equação de regressão dos indivíduos, como pode ser observado no estudo realizado por Devanand, Liu e Tabert (2008), mas com variáveis diferentes.

Os resultados das análises do modelo de RL com a entrada simultânea dos parâmetros indicaram que o TCM foi significativo na predição dos TCL 24 meses antes da conversão ($p = 0,035$). Já nas análises pelo método Stepwise, foram propostos como preditores pela regressão um modelo com o TCM (Stepwise A) e outro com o TCM associado à variável do TCA (RO), denominado Stepwise B, que também foi significativo para a

predição da conversão dos portadores de TCL, com valores de “p” de 0,026 e 0,015, respectivamente.

Os valores do R^2 dos modelos com análises simultâneas dos parâmetros, Stepwise A e Stepwise B, por RL, foram de 0,576; 0,326 e 0,502, que correspondem à porcentagem de oscilação da variável dependente (no caso os grupos TCL e TCL^D) em função das independentes (idade, anos de estudo, MEEM, parâmetros do TCA e TCM Soma), ou seja, o percentual da variação entre os grupos TCL e TCL^D (informado no valor R^2 que correspondente a 57,6%, 32,6% e 50,2%, respectivamente, nos modelos) pode ser explicado pela variação dos parâmetros independentes testados, ressaltando-se o fato de que a diferença sugerida pode justificar-se por outras variáveis independentes, que não sejam as que foram utilizadas como parâmetros preditores na regressão.

No estudo de Devanand, Liu e Tabert (2008), que também acompanhou 148 pacientes portadores de TCL, foram selecionados cinco preditores submetidos a análises por RL (Stepwise) e comparadas as melhores composições de combinações por cálculos de acurácias (sensibilidades, especificidades, valores preditivos e falsos resultados).

Já os autores Rabin, Paré e Saykin (2009), seguiram 38 portadores de TCL e referem que a inclusão de variáveis adicionais pode, de maneira geral, aumentar a acurácia e ser uma ótima estratégia para identificar os indivíduos com maior possibilidade de evoluir para demência. Tais fatos são condizentes com os achados do presente estudo, pois a variável RO, apesar de não ter obtido significância isoladamente, quando combinada como o TCM, melhorou a significância do parâmetro TCM Soma no modelo proposto (Stepwise B).

Pode-se concluir que o TCM Soma, por ter sido significativo em todos os modelos, foi responsável pela maior parte da variação observada (valor R^2) e, como dito, a diferença sugerida no modelo decorre, provavelmente, de variáveis não incluídas nas análises de regressão. A alteração no TCM em pacientes portadores de TCL aumenta a probabilidade dos mesmos desenvolverem quadros demenciais nos próximos 24 meses, como indicado pelas razões de chances calculadas pelos modelos de regressões com análises simultâneas dos parâmetros Stepwise A e Stepwise B, que nas tabelas estão representadas por OR - *Odds Ratio*, cujos percentuais foram de 27,9 %, 16,8% e 29,2%, respectivamente.

Cumprе mencionar que a devida significância do TCM Soma na predição dos pacientes portadores de TCL, ou seja, sua capacidade de discriminar os pacientes nas comparações anteriormente discutidas, assim como o aumento da significância com a variável

RO, que independe do nível educacional, como apresentado pelos trabalhos Cabral (2004) e Schmidt et al. (2008), podem se tornar uma estratégia diferenciada na predição da conversão dos pacientes TCL.

São necessários, entretanto, novos estudos com amostras independentes, para que os achados sejam confirmados e, sobretudo, testadas as combinações com outros preditores para melhorar a acurácia dos modelos de RL.

6.7 ACURÁCIA DOS MODELOS PROPOSTOS PELA REGRESSÃO LOGÍSTICA

A Literatura tem utilizado e enfatizado a importância de estudos que relacionam a acurácia diagnóstica de instrumentos neuropsicológicos nos portadores de TCL (LOEWENSTEIN et al., 2000; ARTERO e RITCHIE, 2003; DE JAGER et al., 2003; RAPP e REISCHIES, 2005; DEVANAND, LIU e TABERT, 2008; INOUE et al. 2009; RABIN, PARÉ e SAYKIN, 2009).

O programa estatístico SPSS (Social Package Statistical Science - versão 15.0, 2008), utilizado nas análises por RL, também classifica o modelo proposto pelas regressões verificando os percentuais corretos e incorretos de predição das equações obtidas nos métodos utilizados.

Neste estudo, foram realizadas três classificações para os métodos de regressão com entrada simultânea dos parâmetros, Stepwise A e Stepwise B, que foram abordadas e discutidas no capítulo anterior. A partir dos percentuais de classificação correta e incorreta dos pacientes TCL e TCL^D, então obtidos pelos resultados da equação de regressão, foram calculadas a sensibilidade (S), a especificidade (E), o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN), a probabilidade de falsos positivos (PFP), a probabilidade de falsos negativos (PFP) e a acurácia global (AG) dos modelos gerados pelas regressões logísticas.

Os dados utilizados na regressão foram colhidos 24 meses antes da conversão, para analisar a base preditiva dos portadores de TCL que progrediram para demência.

Na comparação das classificações dos modelos de regressão gerados, os percentuais gerais de classificações corretas foram de 90,3%, 80,6% e 83,9%, respectivamente, para a regressão com análises simultâneas dos parâmetros, Stepwise A e Stepwise B.

Pode-se perceber que a utilização de vários parâmetros, como já mencionado pela recente publicação de Rabin, Paré e Saykin (2009), melhora o modelo proposto, como visto na regressão com entrada simultânea dos parâmetros. Todavia, é importante considerar que essa inclusão simultânea dos preditores, a depender do número destes, pode elevar o tempo de realização da avaliação, o qual deve, por razões de praticidade, ser o mais breve quanto possível (INOUE et al. 2009).

Analisando os modelos de regressão Stepwise B, a utilização do parâmetro RO do TCA, apesar de não ser significativa isoladamente, melhora o modelo B, pois a significância passa de 0,026 para 0,015. Apesar da melhora da significância do modelo de regressão Stepwise B, quando comparado com o A, a classificação mais eficiente dos modelos de regressão foi com a entrada simultânea dos parâmetros, na qual o percentual de classificação correta foi de 90,3%.

As sensibilidades e especificidades dos modelos variaram de 85,7% a 71,4% e de 91,7% a 81,5%, respectivamente. O modelo de regressão com entrada simultânea dos parâmetros apresentou a sensibilidade e a especificidade mais elevada (85,7% e 91,7%), fortalecendo as citações anteriores de um melhor modelo. No que se refere aos modelos Stepwise, teve destaque no modelo A (TCM Soma) a sensibilidade de 75%, contra 71,4% do modelo B (TCM Soma e RO). Já na especificidade do modelo B, os valores foram de 87,5% contra 81,5% do modelo A. Os valores preditivos positivos do modelo B foram 37,5%, ou seja, com elevada possibilidade de resultados falsos positivos, fato não observado nos demais modelos.

A acurácia global foi calculada para comparação final dos modelos de RL, com inclusão simultânea dos parâmetros (86,2%), RL por modelo Stepwise A para a variável TCM (70,1) e RL por modelo Stepwise B para as variáveis TCM e RO (77,5%), a partir dos resultados anteriores das sensibilidades, especificidades, falsos positivos e falsos negativos.

No estudo de Devanand, Liu e Tabert (2008), com a metodologia de regressão Stepwise e fixação dos falsos positivos em 10%, os autores testaram uma combinação de preditores, sendo estes o relato do informante, as análises de memória verbal, a testagem olfatória e a RM para mensuração do volume hipocampal e entorrinal. Apesar do método ser diferente do modelo proposto neste estudo, os preditores combinados apresentaram sensibilidade de 85,2%.

O estudo desenvolvido por Rabin, Paré e Saykin (2009), utilizando 51 sujeitos normais e 38 portadores de TCL, os quais realizaram testes de memória verbal (California Verbal Learning Test II; CVLT – II; Delis et al. 2000), indicou que a pontuação, ou seja, os escores totais do exame, foi aquela que melhor discriminou os pacientes normais dos TCL, com sensibilidades e especificidades de 90,2% e 84,2%, respectivamente. No entanto, quando são incluídos subitens de outro instrumento (WMS-III; WECHSLER, 1997), as sensibilidades são modificadas para 92,2% e as especificidades para 94,7%, com uma acurácia global de 87,5%. Essa combinação demonstrou uma melhor predição da progressão de TCL para demência em 4 anos de seguimento. Além disso, os autores referem que a inclusão de mais variáveis pode ser uma excelente estratégia que eleva a acurácia de instrumentos.

No estudo de Rozzini et al. (2008), que também sugere a utilização dos escores totais, dos pacientes acompanhados durante 1 ano, 44 progrediram em 12 meses para demência. A sensibilidade do instrumento ADAS - Cog, cujos citados autores apontam boa capacidade de predição, foi de 62,0 %, e a especificidade de 73,0% para predizer os pacientes que converteram, utilizando um ponto de corte pela curva ROC (do inglês, Receiver Operating Characteristic).

Inoue et al. (2009), utilizaram testes computadorizados em pacientes portadores de demência (72) e sujeitos normais (102), compostos de avaliações de memória de evocação, OTE, visão espacial e outras. A classificação dos indivíduos foi obtida a partir de um ponto de corte elaborado pela curva ROC e os cálculos das sensibilidades e especificidades obtiveram os valores de 96,0% e 86,0%.

Importante considerar que o estudo anterior difere do presente, pois não se trata de um seguimento longitudinal e foi realizado com pacientes portadores de demência, e, não, TCL. Contudo, os mesmos autores indicam a necessidade de seguimentos de pacientes de risco para avaliação da acurácia preditiva das testagens computadorizadas.

Em análise final, os achados apontam que o parâmetro TCM Soma apresenta uma capacidade de predizer a conversão dos pacientes TCL, 24 meses antes da conversão, com boas sensibilidades e especificidades. A utilização do modelo com parâmetros simultâneos, como mencionado nos estudos citados, melhora a acurácia do instrumento, mas pode elevar o tempo de realização da avaliação cognitiva. Apesar disso, é fundamental que os dados obtidos sejam reaplicados em outras populações para uma análise mais ampla das sensibilidades e especificidades em amostragem independente, como sugerido pelos autores por Devanand, Liu e Tabert (2008).

7. CONCLUSÕES

- a) Os grupos TCL e TCL^D, então acompanhados durante 24 meses, não apresentaram diferenças nos parâmetros sócio-demográficos gênero, idade e anos de estudo;
- b) Nas comparações entre os grupos TCL e TCL^D o instrumento TCM Soma, e os parâmetros do TCM Idéias e Praxia, foram capazes de discriminar os dois grupos, 24 meses antes da conversão;
- c) O percentual de conversão para a demência dos TCL acompanhados nos 12 primeiros meses foi de 17,1%, e de 25,8% nos 24 meses de estudo longitudinal;
- d) Os pacientes com escolaridade mais reduzida tiveram uma conversão predominante nos 12 primeiros meses;
- e) As análises por modelos multivariados de RL demonstraram que o TCM Soma foi único capaz de prever a conversão dos TCL para a Demência, 24 meses antes da conversão;
- f) As sensibilidades, as especificidades, os valores preditivos positivos e os valores preditivos negativos, os falsos positivos e falsos negativos foram respectivamente: 85,7%; 91,7%; 75,0%; 95,7%; 25,0% e 4,3%, para o TCM com entrada simultânea dos parâmetros Idade, Anos de Estudo, parâmetros do TCA e TCM Soma, enquanto que para o TCM isolado foram de 75,0%; 81,5%; 37,5%; 95,7%; 62,5% e 4,3%, e, para o TCM com RO, de 71,4%; 87,5%; 62,5%; 91,3%; 37,5% e 8,7%;
- g) As acurácias globais dos modelos de regressão foram, respectivamente, de 86,2%, 70,1 e 77,5, na ordem dos modelos anteriormente citados.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERT, M.S., BLACKER, D. Mild Cognitive Impairment and Dementia. **Annu. Rev. Clin. Psychol.** v.2, p.379-88, 2006.

ALBERT, S.M. et al. The impact of mild cognitive impairment on functional abilities in the elderly. **Curr Psychiatry Rep.** v.4, n.1, p.64-8, 2002.

ALLAIN, H. et al. Mild Cognitive Impairment: potential therapeutics. **Rev Neurol.** (Paris). v.158, 10 Suppl, p.S35-40, 2002.

ALMEIDA, O.P. Instrumentos para avaliação de pacientes com demência. [artigo científico]. Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/r262/artigo%2878%29.htm>>. 2001. Acesso em: 17 de junho de 2003.

ALMKVIST, O. et al. Clinical findings in nondemented mutation carriers predisposed to Alzheimer's disease: a model of mild cognitive impairment. **Acta Neurol Scand Suppl.** v.179, p.77-82, 2003.

AMIEVA, H. et al. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. **Dement Geriatr Cogn Disord.** v.18, p.87-93, 2004.

ANDREASEN, N. et al. Cerebrospinal fluid tau and Abeta42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. **Neurosci Lett.** v.273, n.1, p.5-8, 1999.

_____. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. **Acta Neurol Scand Suppl.** v.179, p.47-51, 2003.

ANSTEY, K.J., LOW, L.F. Normal cognitive changes in aging. **Australian Family Physician,** v.33, n.10, p.783-87, 2004.

APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders. 4 ed. Washington, DC: **American Psychiatric Association.** 1994.

ARMY INDIVIDUAL TEST BATTERY. (1994). **Manual of directions and scoring.** Washington, DC: War Department, Adjut General`s Office Trail.

ARNAIZ, E., ALMKVIST, O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. **Acta Neurol Scand Suppl.** v.179, p.34-41, 2003.

ARNAIZ, E. et al. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. **Neuroreport.** v.12, n.4, p.851-55, 2001.

ARTERO, S., RITCHIE, K. The detection of mild cognitive impairment in the general practice setting. **Ageing Ment Health.** v.7, n.4, p.251-58, 2003.

- ARTERO, S. et al. Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study. **Acta Psychiatr Scand.** v.107, p.390-93, 2006.
- ASHENDORF, L. et al. Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. **Arch Clin Neuropsychol.** v.23, n.2, p.129-37, 2008.
- BACKMAN, L. et al. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. **Journal of Internal Medicine,** v.256, p.195-204, 2004.
- BACKMAN, L., SMALL, B.J., FRATIGLIONI, L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. **Brain.** v.124, p.96-102, 2001.
- BADDELEY, A., WILSON, B.A. When implicit learning fails: amnesia and problem of error elimination. **Neuropsychology.** v.32, p.53-58, 1994.
- BATISTA, U.C. et al. Avaliações neuropsicológicas seriadas em pacientes com forte risco de desenvolvimento de demência. In: XLVI Congresso Médico Estadual da AMES e I Jornada Médico-Acadêmica UFES/EMESCAM, 2005, Vitória - ES. Anais do XLVI Congresso Médico Estadual da AMES e I Jornada Médico-Acadêmica UFES/EMESCAM, 2005. p.40-41.
- _____. Rastreio Neuropsicofisiológico Computadorizado da Atenção Visual: efeito da idade e de comorbidades e suas relações com a segurança ocupacional. In: II Encontro Científico de Ciências da Saúde, 2006, Vitória ES. III Encontro Científico de Ciências da Saúde, Encontro Anual de Iniciação Científica, Encontro Anual de Trabalhos de Conclusão de Curso, 2006. p.56-57.
- BETOLUCCI, P.H.F. Avaliação de memória. In: CARAMELLI, P., FORLENZA, O.V. **Neuropsiquiatria Geriátrica.** São Paulo: Atheneu, cap.44, p.507-16, 2000.
- BERTOLUCCI, P.H.F. et al. O mini-exame do estado mental em uma população geral. Impacto da escolaridade. **Arq neuropsiquiatr.** v.52, p.11-17, 1994.
- BLENNOW, K., DE LEON, M.J., ZETTERBERG, H. Alzheimer's Disease. **Lancet,** v.368, p.387-403, 2006.
- BLESSED, G., TOMLISON, B.E., ROTH, M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of the elderly subjects. **Psychiatry.** v.114, p.797-811, 1968.
- BOECHAT, Y.E.M. Estudo do Comprometimento Cognitivo Leve com base neuropsicofisiológica para a predição da Doença de Alzheimer. 2007. **Dissertação** (Doutorado em Neurologia) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2007.
- BONDI, M.W. et al. Episodic memory changes are associated with the ApoE-ε4 allele in non-demented older adults. **Neurology,** v.45, p.2203-06, 1995.
- _____. Neuropsychological function and Apolipoprotein E genotype in the preclinical detection of Alzheimer's disease. **Psychology and Ageing.** v.14, p.295-303, 1999.
- BORRONI, B. et al. Platelet amyloid precursor protein abnormalities in mild cognitive impairment predict conversion to dementia of Alzheimer type: a 2-year follow-up study. **Arch Neurol.** v.60, n.12, p.1740-44, 2003.
- BOWEN, J. et al. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. **Lancet.** v.15349, n.9054, p.763-65, 1997.
- BRINK, T. Clinical Gerontology: a Guide to Assessment and Intervention. New York: **Howarth Press.** 1986.

BRUANDET, A. et al. Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. **Dement Geriatr Cogn Disorc.** v.25, n.1, p.74-80, 2008.

BRUCKI, S.M. et al. Sugestões para o uso de mine exame do estado metal no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr.** v.6, n.3B, p.777-81, 2003.

BUERGER, K. et al. CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. **Neurology.** v.59, n.4, p.627-29, 2002.

BUSSE, A. et al. Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. **Psychol Méd.** v.33, n.6, p.1029-38, 2003.

CAAMAÑO-ISORNA, F. et al. Education and dementia: a meta-analytic study. **Neuroepidemiology.** v.26, n.4, p.226-32, 2006.

CABRAL, H.W.S. **Transtorno cognitivo leve: contribuições para melhora da acurácia diagnóstica.** 2004. 106 f. **Dissertação** (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2004.

CABRAL, H. W. S., SCHMIDT, S. L., MORELATO, R. L. Os avanços da Avaliação Neuropsicológica no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer. In: **XV Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia**, II Jornada Goiana de Geriatria e Gerontologia, IV Encontro Nacional das Ligas Acadêmicas de Geriatria e Gerontologia, 2006, Goiânia / GO. Anais do XV Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia, II Jornada Goiana de Geriatria e Gerontologia, IV Encontro Nacional das Ligas Acadêmicas de Geriatria e Gerontologia, 2006.

CABRAL, H.W.S., CÂMARA, V.D., BOECHAT, Y.E.M. Envelhecimento Cerebral: Critérios Diagnósticos da Alterações Cognitivas Leves. **Monografia** de especialização em Geriatria e Gerontologia pela Universidade Federal Fluminense, área de concentração de Neurociências. 2003a.

CABRAL, H. et al. Tema livre – Pôster: Critérios diagnósticos das alterações cognitivas leves. In: **III Congresso de Geriatria e Gerontologia do Rio de Janeiro.** RJ, 2003b.

_____. Tema livre – Oral: Utilização do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) na identificação de idosos portadores de queixas cognitivas. In: **XLIV Congresso Médico Estadual da Associação Médica do Estado do Espírito Santo.** Vitória, ES, 2003c.

_____. Tema livre – Pôster: Importância da avaliação das queixas de memória em idosos normais. In: **III Congresso Centro-Oeste de Geriatria e Gerontologia – SBGG.** Goiás, 2003d.

_____. Tema livre – Pôster: Avaliação do estado atencional em idosos nonagenários. In: **XIV Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia.** Salvador, BA, 2004a.

_____. Transtorno Cognitivo Leve: contribuições para melhora da acurácia diagnóstica. In: **I Encontro Científico de Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)** e Encontro Anual de Iniciação Científica, 2004. Anais do I Encontro Científico de Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) e Encontro Anual de Iniciação Científica, 2004b.

CABRAL, H. et al. Crossing Frontiers in Neuropsychiatry: Dementia and Neuropsychology. **Arquivos brasileiros de psiquiatria, neurologia e medicina legal**, v.99 n.1, p.39-45, 2005a.

CABRAL, H. W. S. et al. Acompanhamento Longitudinal: Avaliação Neuropsicofisiológica como base preditiva da Doença de Alzheimer. In: **XIII Prêmio Rocha Lima**, VIII Congresso Médico-Acadêmico da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2005, Ribeirão Preto. Anais do XIII Prêmio Rocha Lima, VIII Congresso Médico-Acadêmico da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2005b.

_____. Functional MRI and Neuropsychology in early detection of Cognitive Impairment. In: **18th Congress of the International Association of Gerontology**, 2005, Rio de Janeiro. 18th Congress of the International Association of Gerontology, 2005c.

_____. Neuropsychological Assessment in Mild Cognitive Impairment (MCI). In: **18th Congress of the International Association of Gerontology**, 2005, Rio de Janeiro. 18th Congress of the International Association of Gerontology, 2005d.

_____. A utilização de instrumentos computadorizados na discriminação e conversão para demência em pacientes portadores de Transtorno Cognitivo Leve. In: **XV Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia**, II Jornada Goiana de Geriatria e Gerontologia, IV Encontro Nacional das Ligas Acadêmicas de Geriatria e Gerontologia, 2006, Goiás/ GO. Anais do XV Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia, II Jornada Goiana de Geriatria e Gerontologia, IV Encontro Nacional das Ligas Acadêmicas de Geriatria e Gerontologia, 2006a.

_____. O impacto da escolaridade no risco de desenvolvimento de demência. In: **XV Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia**, II Jornada Goiana de Geriatria e Gerontologia, IV Encontro Nacional das Ligas Acadêmicas de Geriatria e Gerontologia, 2006, Goiânia/GO. Anais do XV Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia, II Jornada Goiana de Geriatria e Gerontologia, IV Encontro Nacional das Ligas Acadêmicas de Geriatria e Gerontologia, 2006b.

_____. Influência do Padrão Cultural na Evolução de pacientes Portadores de Transtorno Cognitivo Leve. In: **III Encontro Científico de Ciências da Saúde**, 2006, Vitória ES. III Encontro Científico de Ciências da Saúde, Encontro Anual de Iniciação Científica, Encontro Anual de Trabalhos de Conclusão de Curso, 2006c. p.125-26.

_____. Doença Alzheimer: Metodologias de Avaliação Computadorizada para o Diagnóstico Precoce. In: **III Encontro Científico de Ciências da Saúde**, 2006, Vitória ES. III Encontro Científico de Ciências da Saúde, Encontro Anual de Iniciação Científica, Encontro Anual de trabalhos de Conclusão de Curso, 2006d.

_____. Transtorno de Atenção: A aplicação do Assessment Hyperativity and Attention (AHA) e suas correlações no Desempenho Computadorizado da Atenção Audio-Visuo-Motora. In: **Congresso de Ciência da Saúde**, 2007, Vitória. Transtorno de Atenção: a aplicação do Assesment Hyperativity and Ateention (AHA) e suas Correlações no Desempenho Computadorizado da Atenção Audio - Visio Motora, 2007.

CABRANES, J.A. et al. Relevante of functional neuroimaging in the progression of mild cognitive impairment. **Neurol Research**. v.26, p.496-501, 2004.

CAMARA, V.D. Distúrbios das Funções Cognitivas: Avaliação Diagnóstica e Técnicas de Reabilitação. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. **Caminhos do envelhecer**. Rio de Janeiro: Revinter, cap.16, p.87-94, 1994.

- CANÇADO, F.A.C., HORTA, M.L. Envelhecimento Cerebral. In: FREITAS, E.V. et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.13, p.113-27, 2002.
- CANINEU, P.R., BASTOS, A. Transtorno cognitivo leve. In: FREITAS, E.V. et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.14, p.128-32, 2002.
- CARAMELLI, P., NITRINI, R. Como avaliar de forma objetiva o estado mental de um paciente ? **Rer Ass Méd Brasil**. v.46, n.4, p.301, 2000.
- CARDOSO, L.Q. et al. A importância do acompanhamento longitudinal em portadores de declínio cognitivo e o efeito de escolaridade. In: **XLVI Congresso Médico Estadual da AMES e I Jornada Médica-Acadêmica UFES/EMESCAM, 2005**, Vitória / ES. Anais do XLVI Congresso Médico Estadual da AMES e I Jornada Médica-Acadêmica UFES/EMESCAM, 2005.
- CARR, D.B. et al. The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. **Neurology**. v.55, p.1724-26, 2000.
- CARVALHO, A.L.N., MANHÃES, A.C., SCHMIDT, S.L. Desempenho em teste computadorizado de atenção visual e queixa de professores. In: **XIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria**. Recife, 2001a.
- _____. Comparação entre desempenho visual e auditivo em teste computadorizado de atenção. In: **VII Congresso Latino Americano de Neuropsicologia e VI Congresso Brasileiro de Neuropsicologia**. São Paulo, 2001b.
- CARVALHO, A.L.N., SCHMIDT, S.L. Propriedades psicométricas de um questionário para professores destinado à avaliação do comportamento de crianças e adolescentes em idade escolar. In: **III Congresso da Sociedade Brasileira de Terapias Cognitivas**. São Paulo, 2001.
- CEFALU, C., GROSSBERG, G.T. Diagnóstico e Tratamento da Demência. **American Academy of Family Physicians**. Rio de Janeiro, EPUC, 2002.
- CHEN, P. et al. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. **Neurology**. v.55, p.1847-53, 2000.
- CHETELAT, G. et al. Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? **Neurology**. v.60, p.1374-77, 2003.
- CHONG, H.S., SAHADEVAN, S. Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. **Lancet Neurol**. v.4, p.576-79, 2005.
- CHRISTENSEN, M. et al. ICD-10 mild cognitive disorder: epidemiological evidence on its validity. **Psychological Medicine**. n.25, p.105-20, 1995.
- CHUNG, J.C., MAN, D.W. Self-appraised, informant-reported, and objective memory and cognitive function in mild cognitive impairment. **Dement Geriatr Cogn Disord**. v.27, n.2, p.187-93, 2009.
- CID10. Código Internacional de Doenças – Décima Revisão - 2000. **CID 10**. Disponível em: < <http://www.datasus.gov.br/cid10/webhelp/cid10.htm> > Acesso em: 31 jan. 2003.
- COLE, C.S., TAK, S.H. Assessment of attention in Alzheimer's disease. **Geriatric Nursing**. v.27, n.4, p.238-43, 2006.

- COOPER, B., BICKEL, H., SCHAUFLELE, M. Early development and progression of dementing illness in the elderly: a general-practice based study. **Psychol. Med.** v.26, p.411-19, 1996.
- CRAIK, F.I.M. Changes in memory with normal aging: a functional view. In WURTMAN, R.J. et al. (eds). *Advances in Neurology* Vol. 51, **Alzheimer's Disease**. New York: Raven Press. p.201-05, 1990.
- CROOK, T., LARRABEE, G.J. Age associated memory impairment diagnostic, criteria and treatment strategies. **Psychopharmacol Bull.** v.24, p.509-14, 1988.
- CROOK, T. et al. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical changes : report of a National Institute of Mental Health Work Group. **Developmental Neuropsychology.** n.2, p.261-71, 1986.
- CUNHA, U.G.V., GUIMARÃES, R.M. Sinais e sintomas as doença de Alzheimer. In: **Sinais e Sintomas em Psicogeriatría.** São Paulo: Revinter, cap. 6, p.63-68, 1989.
- DALY, E. et al. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA. **Arch Neurol.** v.57, n.5, p.643-44, 2000.
- DAMASCENO, B.P. Envelhecimento Cerebral – O Problema entre o normal e o patológico. **Arquivos de Neuropsiquiatria.** v.57, n.1, p.78-83, 1999.
- DECARLI, C. et al. Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. **Neurology.** v.63, p.220-27, 2004.
- DE JAGER, C.A. et al. Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Psychol Med.** v.33, n.6, p.1039-50, 2003.
- DE LEON, M.J. et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). **Proc Natl Acad Sci U S A.** v.98, n.19, p.10966-71, 2001.
- DE SANTI, S. et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. **Neurobiol Aging.** v.22, n.4, p.529-39, 2001.
- DETOLEDO-MORRELL, L. et al. MRI-derived enthorinal volume is good predictor of conversion from MCI to AD. **Neurobiol Aging.** v.25, p.1197-203, 2004.
- DEVANAND, D.P. et al. - Questionable dementia: Clinical course and predictors of outcome. **J. Am. Geriatr. Soc.** v.45, p.321-28, 1997.
- _____. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. **Biol Psychiatry.** v.64, n.10, p.871-79, 2008.
- DICKERSON, B. C. et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild AD. **Neurobiol Aging.** v.22, p.747-54, 2002.
- DINIZ, B. S., PINTO JUNIOR, J. A., FORLENZA, O.V. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and beta-amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. **World J Biol Psychiatry.** v.9, n.3, p.172-82, 2008.
- ECONOMOU, A. et al. Nonepisodic memory deficits in amnesic MCI. **Cogn Behav Neurol.** v.20, n.2, p.99-106, 2007.

- ERKINJUNTTI, T. et al. Neuropsychological differentiation between normal aging, Alzheimer's disease and vascular dementia. **Acta Neurol Scand.** v.74, p.393-403, 1986.
- FICHTER, M.M. et al. Dementia and cognitive impairment in the oldest old in the community: prevalence and comorbidity. **Br J Psychiatry.** v.166, p.621-29, 1995.
- FISK, J.D., MERRY, H.R., ROCKWOOD, K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. **Neurology.** v.61, n.9, p.1179-84, 2003.
- FLEISHER, A. S. et al Clinical predictors of progression to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. **Neurology.** v.68, p.1588-95, 2007.
- FLICKER, C., FERRIS, S. H., REISBERG, B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. **Neurology.** v.41, p.1006-09, 1991.
- FOLSTEIN, M.F., FOLSTEIN, S.E., MCHUGH, P.R. Mini Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J psychiatr Res.** v.12, p.189-98, 1975.
- FORSTL, H., LAUTENSCHLAGER, N., BICKEL, H. Mild cognitive impairment: making headway by stepping backwards. **Seishin Shinkeigaku Zasshi.** v.105, n.4, p.370-80, 2003.
- FOUSSARD-BLANPIN, O., MOREAU, S., NSABIYUMVA, F. Age – Associate Memory Impairment. **Sem Hôp Paris.** v.72, n.21-22, p.686-98, 1996.
- FRUTOS-ALEGRIA, M. T. et al. Perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo leve con la afectación de múltiples áreas cognitivas. Importancia de la amnesia en la distinción de dos subtipos de pacientes. **Rev Neurol.** v.44, p.455-59, 2007.
- GANGULI, M. et al. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. **Neurology.** v.63, p.115-21, 2004.
- GARIBOTTO, v.et al. Education and occupation as proxies for reserve in a MCI converters and AD: FDG-PET evidence. **Neurology,** v.71, n.17, p.1342-49, 2008.
- GAUTHIER, S. et al. Mild Cognitive Impairment. **Lancet.** v.367, p.1262-70, 2006.
- GAZZANIGA, M. S., IVRY, R. B., MANGUN, G. R. **Neurociência Cognitiva: a biologia da mente.** 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- GESLANI, D. et al. Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. **Dement Geriatr Cogn Disord.** v.19, p.383-89, 2005.
- GUARCH, J. et al. Neuropsychological markers of dementia in patients with memory complaints. **Int J Geriatr Psychiatry.** v.19, p.352-58, 2004.
- GIANNAKOPOULOS, P. et al. Electrophysiological markers of rapid cognitive decline in mild cognitive impairment. **Front Neurol Neurosci,** v.24, p.39-46, 2009.
- GREEN, R.C. Diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer e outras demências. Rio de Janeiro: EPUC. 2001.
- GRUNDMAN, M. et al. Brain MRI hippocampal volume and prediction of clinical status in a mild cognitive impairment trial. **J Mol Neurosci.** v.19, n.1-2, p.23-7, 2002.
- _____. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. **Arch Neurol.** v.61, n.1, p.59-66, 2004.
- GUILLOZET, A.L. et al. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. **Arch Neurol.** v.60, n.5, p.729-36, 2003.

- HEILIG, C.W. et al. Dementia without Alzheimer pathology. **Neurology**. v.35, p.762-65, 1985.
- HERRERA, E.J.R. et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Dis Assoc Disord**. v.16, n.2, p.103-08, 2002.
- HERRERA, E.J., CARAMELI, P., NITRINI, R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva- São Paulo- Brasil.[**artigo científico**].Disponível em : < <http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/r252/index252.htm>, 1998. Acesso em: 20 de setembro de 2003.
- HONIG, L.S., MAYEUX, R. Natural history of Alzheimer's disease. **Aging (Milano)**. v.13, n.3, p.171-82, 2001.
- HUGHES, C.P. et al. A new clinical scale for the staging of dementia. **British Journal of Psychiatry**. v.45, p.31-32, 1982.
- HULSTAERT, F. et al. Improved discriminating of AD patients using beta-amyloid (1-42) and tau levels in CSF. **Neurology**. v.52, p.1555-62, 1999.
- HUPPERT, F. A. et al. Decline across different domains of cognitive functions in normal aging: Results of a longitudinal population-based study using CAMCOG. **Int J Geriatr Psychiatry**. v.15, p.853-62, 2000.
- IBANEZ, V., DEIBER, M. P. Functional imaging in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: is it pertinent? **Front Neurol Neurosci**. v.24, p.30-38, 2009.
- IKEDA, M., SHIGENOBU, K. The prevalence of mild cognitive impairment (MCI) among the community-dwelling elderly: findings from the 2nd Nakayama study. **Seishin Shinkeigaku Zasshi**. v.105, n.4, p.381-86, 2003.
- INOUE, M. et al. Development and evaluation of a computerized test battery for Alzheimer's disease scening in community-based settings. **Am J Alzheimer's Dis Other Demen**. v.24, n.2, p.129-35, 2009.
- JACK Jr, C.R. et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. **Neurology**. v.62, p.591-600, 2003.
- JECKEL-NETO, E.A., CUNHA, G.L. Teorias biológicas do envelhecimento. In : FREITAS, E.V. et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.2, p.11-19, 2002.
- JEFFERSON, A. L. et al. Characterization of activities of daily living in individuals with mild cognitive impairment. **Am J Geriatr Psychiatry**. v.16, n.5, p.375-83, 2008.
- JELIC, V., WINBLAD, B. Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies. **Acta Neurol Scand Suppl**. v.179, p.83-93, 2003.
- JELIC, v.et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**. v.21, p.533-40, 2000.
- JOSHI, S., MORLEY, J. E. Cognitive impairment. **Med. Clin. North Am.**, v.90, p.769-87, 2006.
- KANTARCI, K. et al. Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Dement Geriatr Cogn Disord**. v.14, n.4, p.198-207, 2002.

_____. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. **Neurology**. v.64, p.902-04, 2005.

KARAS, G. B. et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Neuroimage**. v.23, p.708-16, 2004.

KATZMAN, R. et al. Clinical, pathological and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. **Ann Neurol**. v.23, p.138-44, 1988.

KAUFER, D. I. et al. Cognitive screening for dementia and mild cognitive impairment in assistes living: comparison of 3 tests. **J Am Med Dir Assoc**. v.9, n.8, p.586-93, 2008.

KAWAS, C., KATZMAN, R. Epidemiology of dementia and Alzheimer disease. In: TERRY, R. D. et al. **Alzheimer disease**. p.95-116. New York: Raven Press, 1999.

KLUGER, A. et al. Clinical features of MCI: motor changes. **Int Psychogeriatr**. v.20, n.1, p.32-39, 2008.

KNUDSEN, E. I. Fundamental components of attention. **Annu. Rev. Neurosci**. v.30, p.57-78, 2007.

KOENIG, T. et al. Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Neurobiol Aging**. v.26, p.165-71, 2005.

KOEPSSELL, T. D. et al. Education, cognitive function, and severity of neuropathology in Alzheimer disease. **Neurology**. v.70, p.1732-39, 2008.

KRAL, V.A. Senescent forgetfulness: Benign and Malignant. **Can. Med. Ass. J**. v.86, p.257-60, 1962.

KRASUSKI, J.S. et al. Volume of temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). **Biological Psychiatry**. v.43, p.60-80, 1998.

LAURENT, B., THOMAS. ANTERION, C. Limits and uncertainties about the concept of MCI: contribution of neuropsychological approach. **Rev Neurol (Paris)**. v.158, n.(10 Suppl), p.S11-20, 2002.

LEMOS, J. P. et al. Estudo de medidas bioquímicas como instrumento preditivo no desenvolvimento de demências. In: XLVI Congresso Médico Estadual da AMES e I Jornada Médico-Acadêmica UFES/EMESCAM, 2005, Vitória / ES. Anais do XLVI Congresso Médico Estadual da AMES e I Jornada Médico-Acadêmica UFES/EMESCAM, 2005a. p.39-40.

_____. Fronteiras: A intervenção nutricional em pacientes com forte risco de desenvolvimento de demência. In: Congresso Brasileiro de Nutrição Integrada, 2005. Anais do Congresso Brasileiro de Nutrição Integrada, 2005b.

LENT, R., SCHMIDT, S. L. The ontogenesis of cortical commissures and determination of brain asymmetries. **Progress In Neurobiology**. Inglaterra, v.40, p.249-77, 1993.

LEVEY, A. et al. Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease. **Clin. Ther.**, v.28, n.7, p.991-1001, 2006.

LEVY, R. Aging-associated cognitive decline. Working party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. **International Psychogeriatrics**. n.6, p.479-86, 1994.

- LEVY, J.A., MENDONÇA, L.I. Envelhecimento cerebral. Demências. In: CARVALHO, E.T.C., PAPALEU, N.P. **Geriatrics - fundamentos, clínica e terapêutica**. São Paulo: Atheneu, cap.5, p.51-62, 2000.
- LOEWENSTEIN, D.A. et al. Utility of a modified Mini-Mental State Examination with extended delayed recall in screening for mild cognitive impairment and dementia among community dwelling elders. **Int J Geriatr Psychiatry**. v.15, n.5, p.434-40, 2000.
- LOPEZ, O.L., DEKOSKY, S.T. Neuropathology of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Rev Neurol**. 16-31 v.37, n.2, p.155-63, 2003.
- LUCK, T. et al. Mild cognitive impairment and development of dementia. **Psychiatr Prax**. v.35, n.7, p.331-36, 2008.
- LUIS, C.A. et al. Mild cognitive impairment: directions for future research. **Neurology**. v.61, n.4, p.438-44, 2003.
- MASUR, D.M. et al. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. **Neurology**. v.44, p.1427-32, 1994.
- MATTIS, S. 1988. In: **Dementia Rating Scale Professional Manual**, Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
- MEYER, J.S. et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? **Stroke**. v.33, n.8, p.1981-85, 2002.
- MITCHELL, A. J., SHIRI-FESHKI, M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v.79, n.12, p.1386-91, 2008.
- _____. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. **Acta Psychiatr Scand**. v.119, n.4, p.252-65, 2009.
- MKSAP 12, NEUROLOGIA. Programa de auto-avaliação de conhecimento médico. **American College of Physicians – Society of Internal Medicine**. Rio de Janeiro, EPUC, 2002.
- MOHS, R. C. The Alzheimer's Disease Assessment Scale. **Int Psychogeriatr**. v.8, p.195-203, 1996.
- MORRIS, J.C. et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Parte I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. **Neurology**. v.39, p.1159-65, 1989.
- MORRIS, J.C., PRICE, A.L. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. **J. Mol Neurosci**. v.17, n.2, p.101-18, 2001.
- MUFSON, E.J. et al. Preservation of brain nerve growth factor in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. **Arch Neurol**. v.60, n.8, p.1143-48, 2003.
- NESTOR, P. J., SCHELTENS, P., HODGES, J. R. Advances in the early detection of Alzheimer disease. **Nat Med**. v.10 (suppl), p.S34-41, 2004.
- NETTO, M.P. **Gerontologia: a velhice e o envelhecimento em visão globalizada**. São Paulo: Atheneu, 2002.
- NG, T.P. et al. Ethnic and educational differences in cognitive test performance on mini-mental state examination in Asians. **Am J Geriatr Psychiatry**. v.15, n.2, p.130-39, 2007.

- NGANDU, T. et al. Education and dementia: what lies behind the association? **Neurology**. v.69, n.14, p.1442-50, 2007.
- NITRINI, R. Diagnóstico Nosológico das Demências. In: REIMÃO, R., GAGLIARDI, R.J., SPINA-FRANÇA, A. (Eds.) **Temas de Neurologia**. Frôntis Editorial: São Paulo, p.243-72. 1999.
- NYGARD, L. Instrumental activities of daily living: a stepping-stone towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment? **Acta Neurol Scand Suppl**. v.179, p.42-6, 2003.
- PADOVANI, A. et al. Abnormalities in the pattern of platelet amyloid precursor protein forms in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. **Arch Neurol**. v.59, n.1, p.71-5, 2002.
- PALMER, K., FRATIGLIONI, L., WINBLAD, B. What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. **Acta Neurol Scand Suppl**. v.179, p.14-20, 2003.
- PALMER, K., JELIC, V., WINBLAD, B. Preface: mild cognitive impairment. **Acta Neurol Scand Suppl**. v.179, p.5-6, 2003.
- PANICH, D., SNYDER, T. J., SCHMIDT, S. L. Attention deficit hyperactive disorder and handedness. In: **Annual Meeting of the Society for Neuroscience**. Miami, Estados Unidos, 1994.
- PANZA, F. et al. Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. **Am J Geriatr Psychiatry**. v.13, p.633-44, 2005.
- PARADISE, M., COOPER, C., LIVINGSTON, G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. **Int Psychogeriatr**. v.21, n.1, p.25-32, 2009.
- PETERSEN, R.C. Normal Aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer Disease. **The Neurologist**. v.1, p.326-44, 1995.
- PETERSEN, R. C. Conversion. **Neurology**. v.67, p.S12- S13, 2006.
- PETERSEN, R. C. Mild cognitive impairment. **Semin Neurol**. v.27, p.22-31, 2007.
- PETERSEN, R.C. et al. Mild cognitive impairment : Clinical characterization and outcome. **Archives of Neurology**. n.56, p.303-08, 1999.
- _____. Current concepts in mild cognitive. impairment. **Arch Neurol**. v.58, n.12, p.1985-92, 2001.
- _____. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. **N Engl J Med**. v.352, p.2379-88, 2005.
- POE, G.R. et al. Partial hippocampal inactivation: effects on spatial memory performance in aged and young rats. **Behav Neurosci**. v.114, n.5, p.940-49, 2000.
- POWELL, A. Senile dementia of extreme aging: a common disorder of centenarians. **Dementia**. v.5, p.106-09, 1994.
- PRATICO, D. et al. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. **Arch Neurol**. v.59, n.6, p.972-76, 2002.
- QIU, A. et al. Regional shape abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Neuroimage**, v.45, n.3, p.656-61, 2009.

- RABIN, L. A. et al. Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. **Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn**. v.16, n.3, p.357-76, 2009.
- RAMOS, L.R., VERAS, R.P., KALACHE, A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. **Rev. Saúde Publ.** v.21, p.211-24, 1987.
- RAPP, S., BRENES, G., MARSH, A.P. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. **Aging Ment Health**. v.6, n.1, p.5-11, 2002.
- RAPP, M. A., REISCHIES, F. M. Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE). **Am J Geriatr Psychiatry**. v.13, n.2, p.134-41, 2005.
- REITAN, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8. p.271-76.
- RELIGA, D. et al. Homocysteine, apolipoproteine E and methylenetetrahydrofolate reductase in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Dement Geriatr Cogn Disord**. v.16, n.2, p.64-70, 2003.
- RIEMENSCHNEIDER, M. et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. **Arch Neurol**. v.59, n.11, p.1729-34, 2002.
- RITCHIE, K. Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. **Dialogues Clin Neurosc**. v.6, p.401-08, 2004.
- RITCHIE, K., ARTERO, S., TOUCHON, J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. **Neurology**. v.56, p.37-42, 2001.
- ROCCA, W.A. et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. **Ann Neurol**. v.30, p.381-90, 1991.
- RODRÍGUEZ, N. R., RABADÁN-JUNCOS, O., MAYO, D. F. Discriminación mediante marcadores cognitivos del deterioro cognitivo leve frente a envejecimiento normal. **Rev Esp Geriatr Gerontol**. v.43, n.5, p.291-98, 2008.
- ROE, C. M. et al. Interaction of neuritic plaques and education predicts dementia. **Alzheimer Dis Assoc Disord**. v.22, n.2, p.188-93, 2007.
- ROSA, T.E.C. et al. Fatores determinantes da capacidade funcional em idosos. **Revista De Saúde Pública**, São Paulo, v.37, n.1, p.40-48, 2003.
- ROSELLI, F. et al. Rate of MMSE score change in Alzheimer's disease: influence of education and vascular risk factors. **Clin Neurol Neurosurg**. v.111, n.4, p.327-30, 2009.
- ROSENBERG, P. B., JOHNSTON, D., LYKETSOS, C. G. A clinical approach to mild cognitive impairment. **Am. J. Psychiatry**., v.163, n. 11, p.1884-90, 2006.
- ROTH, M. et al. CAMDEX: a standardized instrument for the diagnosis of mental disorders in the elderly with especial reference to the early detection of dementia. **Br J Psychiatry**. v.149, p.698-709, 1986.
- _____. The Revised Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly, 2nd Edition. Cambridge: **Cambridge University Press**, 1999.

ROZZINI, L. et al. The importance of Alzheimer disease assessment scale-cognitive part in predicting progress for amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer disease. **J Geriatr Psychiatry Neurol.** v.21, n.4, p.261-67, 2008.

SARAZIN, M., DUBOIS, B. Mild Cognitive Impairment or pre-demential Alzheimer's disease? **Rev Neurol (Paris).** v.158 (10 Suppl), p.S30-34, 2002.

SAYKIN, A.J., WISHART, H.A. Mild cognitive impairment: conceptual issues and structural and functional brain correlates. **Semin Clin Neuropsychiatry.** v.8, n.1, p.12-30, 2003.

SCHMIDT, S. L. Morphological and behavioral studies in three different animal models of early callosal defects: morphological In: *Callosal Agenesis: A Natural Split Brain?* Ed. New York : **Plenum Publishing Corporation.** p.147-54, 1994.

SCHMIDT, S. L., HOFKE, A. A. Laterality of Brazilian adults and its performance in learning a second language. In: **Annual Meeting of the Society for Neuroscience.** Phoenix, Estados Unidos, 1989.

SCHMIDT, S. L., MANHÃES, A. C. Avaliação Computadorizada do Desenvolvimento Neurocomportamental, 2000a.

_____. Exame Abreviado de Aptidão Mental para Motoristas, 2000b.

_____. Exame Computadorizado do Estado Mental, 2000c.

_____. Teste Computadorizado de Atenção - Versão para Crianças, 2000d.

_____. Teste computadorizado da atenção visual (TCA Vis). ed. *Cognição*, Rio de Janeiro - RJ, 2001a.

_____. Teste computadorizado da memória (TCM). ed. *Cognição*, Rio de Janeiro - RJ, 2001b.

SCHMIDT, S. L., OLIVEIRA, R. M. Teste Comportamental de Memória Rivermead. Rio de Janeiro: Editora *Cognição*, 1999.

SCHMIDT, S. L., SOUZA, R. O. Avaliação Comportamental da Síndrome Disexecutiva. Rio de Janeiro: Editora *Cognição*, 1999.

SCHMIDT, S. L., CARVALHO, A. L. N., MANHÃES, A. C. Empirical analysis of an inventory for behavioral problems of Brazilian students (Bibep). *International Neuropsychological Society. Thirtieth Annual Meeting.* Toronto, Canada, 2002.

SCHMIDT, S. L., MANHÃES, A. C., DÁQUER, E. C. Bateria de Percepção Visual de Objetos e Espaço. Rio de Janeiro: Editora *Cognição*, 1999.

SCHMIDT, S. L. et al. Empirical analysis of the selective attention and associate behavior checklists of the ANSER. In: **International Neuropsychological Society.** Veldhoven, Holanda, 1996.

_____. Effects of handedness and gender on motor performance in a computerized finger-tapping task. In: **Fifth IBRO World Congress of Neuroscience.** Jerusalém, 1999.

_____. The effects of hand preference and gender on finger tapping performance asymmetry by the use of an infra-red light measurement device. **Neuropsychologia.** Inglaterra, v.38, p.529-34, 2000a.

_____. Influences of handedness and gender on the grooved pegboard test. **Brain And Cognition.** Estados Unidos, v.44, p.445-54, 2000b.

SCHMIDT, S. L. et al. Empirical analysis of the selective attention and associated behavior checklists of the aggregate neurobehavioral student health and educational review. **Journal Of Developmental And Behavioral Pediatrics**. Estados Unidos: v.3, p.165-71, 2000c.

_____. Tema livre - Oral: Avaliação computadorizada do estado mental em pacientes idosos com queixas cognitivas. In: **IV Congresso Sul Brasileiro de Geriatria e Gerontologia - SBGG**, Porto Alegre, RS, 2003a.

_____. Tema livre - Oral: Poder de discriminação dos testes computadorizados de atenção e memória em idosos normais, portadores de queixas cognitivas (MCI) e demenciados. In: **XLIV Congresso Médico Estadual da Associação Médica do Estado do Espírito Santo**, Vitória, ES, 2003b.

_____. Tema livre - Oral: Utilização de Testes Computadorizados na melhora da acurácia diagnóstica do MCI. In: **XIV Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia**. Salvador, BA, 2004.

_____. Value of combining activated brain FDG-PET and cardiac MIBG for the differential diagnosis of dementia: differentiation of dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease when the diagnoses based on clinical and neuroimaging criteria are difficult. *Clinical Nuclear Medicine*, v.33, p.398-401, 2008.

SHUMAKER, S.A. et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. **JAMA**. v.289, n.20, p.2651-62, 2003.

SMALL, B. J., GAGNON, E., ROBINSON, B. Early identification of cognitive deficits: preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Geriatrics**. v.62, p.19-23, 2007.

SMALL, G. W. et al. Influence of cognitive status, age, and APOE-4 genetic risk on brain FDDNP positron-emission tomography imaging in persons without dementia. **Arch Gen Psychiatry**. v.66, n.1, p.81-87, 2009.

STAM, C.J. et al. EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Acta Neurol Scand**. v.108, n.2, p.90-6, 2003.

SUNDERLAND, T. et al. Clock drawing in Alzheimer's Disease: a novel measure of dementia severity. **Journal of American Geriatric Association**. 37: 725-29, 1989.

TABERT, M.H. et al. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. **Neurology**. v.58, n.5, p.758-64, 2002.

TANG-WAI, D.F. et al. Comparison of the short test of mental status and the mini-mental state examination in mild cognitive impairment. **Arch Neurol**. v.60, n.12, p.1777-81, 2003.

TIERNEY, M.C. et al. - Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. **Neurology**. v.46, p.661-65, 1996.

TOBIANSKY, R. et al. The Gospel oak study stage IV: the clinical relevance of subjective memory impairment in older people. **Psychol. Med**. v.25, n.779-86, 1995.

TOMAZ, C.A. Amnésia. In: Graeff, F.G., Brandão, M.L. **Neurobiologia das doenças mentais**. Lemos Editorial & Gráficos Ltda., São Paulo, 1993.

TSCHANZ, J. T. et al. Cache County Investigators: conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study. **Neurology**. v.67, p.229-34, 2006.

TWAMLEY, E. W., ROPACKI, S. A. L., BONDI, M. W. Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. **Journal of the International Neuropsychological Society**. v.12, p.707-35, 2006.

VAN GERVEN, P. W., MEIJER, W. A., JOLLES, J. Education does not protect against age-related decline of switching focal attention in working memory. **Brain Cogn**. v 64, n.2, p.158-63, 2007.

VIEIRA, E.B., KOENG, A.M. Avaliação Cognitiva. In : FREITAS, E.V. PY, L. NERI, A.L. CANÇADO, F.A.X. GORZONI, M.L. ROCHA, S.M. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.110, p.921-28, 2002

VISSER, P. J., VERHEY, F. R. J. Mild cognitive impairment as predictor for Alzheimer's disease in clinical practice: effect of age and diagnostic criteria. **Psychological Med**. v.38, p.113-22, 2007.

VISSER, P.J. et al. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. **JNeurol Neurosurg Psychiatry**. v.72, p.491-97, 2002.

_____. Development of screening guidelines and clinical criteria for Predementia Alzheimer's Disease. **Neuroepidemiology**. v.30, p.254-65, 2008.

XU, G. et al. Screening for mild cognitive impairment (MCI) utilizing combined mini-mental-cognitive capacity examinations for identifying dementia prodromes. **Int J Geriatr Psychiatry**. v.17, n.11, p.1027-33, 2002.

WADLEY, v.G. et al. Mild cognitive impairment and everyday function: evidence of reduced speed in performing instrumental activities of daily living. **Am J Geriatr Psychiatry**. v.16, n.5, p.416-24, 2008.

WAHLUND, L.O., PIHLSTRAND, E., JONHAGEN, M.E. Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. **Acta Neurol Scand Suppl**. v.179, n.21-4, 2003.

WANG, P. N. et al. Accelerated hippocampal atrophy rates in stable and progressive amnesic mild cognitive impairment. **Psychiatry Res**. v.171, n.3, p.221-31, 2009.

WECHSLER, D. Manual for the WAIS-R. New York: **Psychological Corporation**, 1981.

WILSON, R. S. et al. Education attainment and cognitive decline in old age. **Neurology**. v.72, n.5, p.460-65, 2009.

WIMO, A., WINBLAD, B. Pharmacoeconomics of mild cognitive impairment. **Acta Neurol Scand Suppl**. v.179, p.94-9, 2003.

WOLF, H. et al. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. **Acta Neurol Scand Suppl**. v.179, p.52-76, 2003.

YASSUDA, M.S. Memória e Envelhecimento Saudável. In: FREITAS, E.V. PY, L. NERI, A.L. CANÇADO, F.A.X. GORZONI, M.L. ROCHA, S.M. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.109, p.914-19.

9. ANEXOS

ANEXO 1 - Critérios diagnósticos da doença de Alzheimer

DSM-IV

- A - Desenvolvimento de déficits cognitivos múltiplos manifestados por: Comprometimento da memória (aprendizado – novas informações) e um ou mais dos distúrbios cognitivos Afasia, Apraxia, Agnosia e Transtorno das funções executivas;
- B - Comprometimento das atividades de vida diária, social e ocupacional;
- C - Início gradual e contínuo;
- D - Os déficits não estão relacionados aos fatores: Cérebro vascular, Parkinson, Huntington, hematoma subdural, HPN, tumores; Condições sistêmicas como: hipotireoidismo, vit. b12, ac. fólico, b1(niacina), hipercalcemia; Condições induzidas por substâncias;
- E - Os déficits não ocorrem exclusivamente durante o curso de delírium;
- F - O distúrbio não é mais bem explicado por outra desordem. (Depressão maior, esquizofrenia).

NINCDS-ADRDA

I – Provável

- Demência comprovada por meio de exame clínico e documentada pelo MMSE, escala de Blessed, ou similar, e confirmada por testes neuropsicológicos;
- Déficits cognitivos evidentes em mais de dois domínios da cognição
- Piora de memória e demais funções cognitivas
- Ausência de rebaixamento do nível de consciência
- Início entre os 40 e 90 anos, mais frequentes acima de 65 anos
- Ausência de doenças sistêmicas ou cerebrais que possam explicar os déficits observados

II - Reforça o diagnóstico

- Deteriorização progressiva das funções cognitivas específicas (afasia, agnosia, apraxia);
- Comprometimento da AVDS;
- Alterações de comportamento;
- Líquor normal, EEG Normal, atrofia cerebral progressiva em TC;

III - São consistentes com o diagnóstico

- Platô no curso de progressão;
- Associação de sintomas depressivos, insônia;

CID 10

- “a demência é uma síndrome devido a uma doença cerebral, usualmente de natureza crônica ou progressiva, na qual há comprometimento de numerosas funções corticais superiores, tais como a memória, o pensamento, a orientação, a compreensão, o cálculo, a capacidade de aprendizagem, a linguagem e o julgamento. A síndrome não se acompanha de uma obnubilação da consciência”.

AMERICAN COLLEGE

- Característica inicial de déficit de memória mais proeminente para fatos recentes; disfunção de linguagem e transtorno comportamentais nos estágios moderados e graves;
- No MMSE não consegue lembrar-se de todas as três palavras, faltam vários itens e a pontuação usual entre 12 e 24 nos primeiros 5 anos de aparecimento dos sintomas.

ANEXO 2 - Escore Clínico da Demência (CDR)

| | Saudável 0 | Questionável 0,5 | Leve 1 | Moderada 2 | Grave 3 |
|--------------------------------|--|--|--|--|---|
| Memória | Sem perda ou esquecimento inconstante e leve | Esquecimento leve e consistente; recordação parcial de eventos | Perda de memória moderada, mais acentuada para eventos recentes; o defeito interfere com atividades do dia-a-dia | Perda de memória grave; apenas material firmemente aprendido é mantido; material novo é rapidamente perdido | Perda de memória grave; apenas recordações fragmentadas estão presentes |
| Orientação | Completamente orientado | Completamente orientado | Alguma dificuldade com relações temporais; orientado para local e pessoa ao exame, mas pode estar geograficamente desorientado | Usualmente desorientado em tempo, com frequência para local | Apenas orientado para pessoas |
| Juízo + resolução de problemas | Capaz de solucionar bem tarefas do dia-a-dia; bom julgamento em relação a desempenho no passado | Dificuldade questionável para solucionar problemas, semelhanças, diferenças | Dificuldade moderada para lidar com problemas complexos, juízo social preservado | Capacidade gravemente comprometida para lidar com problemas, semelhanças, diferenças; juízo social usualmente comprometido | Incapaz de fazer julgamentos ou solucionar problemas |
| Assuntos comunitários | Funciona independentemente em seu nível habitual de trabalho, compras, negócios e assuntos financeiros, trabalho voluntário e grupos sociais | Comprometimento questionável ou leve, se houver, nessas atividades | Incapaz de funcionar independentemente nessas atividades ainda que esteja envolvido em algumas; pode parecer normal em avaliação superficial | Sem pretensão de funcionamento independente fora de casa | Sem pretensão de funcionamento independente fora de casa |
| Casa + hobbies | Vida em casa, hobbies, interesses intelectuais bem preservados | Vida em casa, hobbies, interesses intelectuais bem preservados ou apenas levemente comprometidos | Comprometimento de atividades em casa leve, mas definitivo; tarefas mais difíceis são abandonadas; hobbies e interesses mais complexos são abandonados | Apenas tarefas mais simples são preservadas; interesses bastante reduzidos, parcamente mantidos | Sem atividade significativa em casa fora de seu próprio quarto |
| Cuidado pessoal | Totalmente capaz de se autocuidar | Totalmente capaz de se autocuidar | Precisa de assistência ocasional | Precisa de ajuda para se vestir, com higiene e para manter aparência | Precisa de muita ajuda com cuidado pessoal; freqüentemente incontinente |

Fonte: Berg, 1984 (tradução para o português de O.P. Almeida; Almeida e Nitrini, 1995)

ANEXO 3 - Índice de Katz para Atividades da Vida Diária

A - Índice de atividades rotineiras do paciente

(Tentar obter essas informações com o paciente, caso seja possível)

1. Tomar banho (esponja, chuveiro ou banheira):

- (I) Não precisa de ajuda.
- (A) Precisa de ajuda para lavar apenas uma parte do corpo (costas ou pernas).
- (D) Precisa de ajuda para higiene completa (ou não toma banho).

2. Vestir-se:

- (I) Pega as roupas e veste-se sem nenhuma ajuda.
- (A) Pega as roupas e veste-se sem ajuda, com exceção de amarrar os sapatos.
- (D) Precisa de ajuda para pegar as roupas ou para se vestir, ou fica parcial ou completamente não vestido.

3. Ir ao banheiro:

- (I) Vai ao banheiro, faz a higiene, e se veste sem ajuda (mesmo usando um objeto para suporte como bengala, andador, cadeira de rodas, e pode usar urinol à noite, esvaziando este de manhã).
- (A) Recebe ajuda para ir ao banheiro, ou para fazer a higiene, ou para se vestir depois de usar o banheiro, ou para uso do urinol à noite.
- (D) Não vai ao banheiro para fazer suas necessidades.

4. Locomoção:

- (I) Entra e sai da cama, assim como da cadeira, sem ajuda (pode usar objeto para suporte, como bengala ou andador).
- (A) Entra e sai da cama ou da cadeira com ajuda.
- (D) Não sai da cama.

5. Continência:

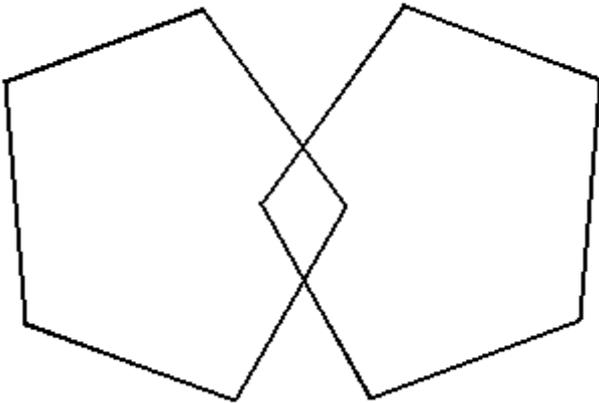
- (I) Controla a urina e movimentos do intestino completamente por si próprio.
- (A) Tem acidentes ocasionais.
- (D) Supervisão ajuda a manter controle de urina ou intestino, cateter é usado, ou é incontinente.

6. Alimentação:

- (I) Alimenta-se sem ajuda.
 - (A) Alimenta-se, com exceção no caso de cortar carne ou passar manteiga no pão.
 - (D) Recebe ajuda para se alimentar ou é alimentado parcial ou completamente por meio de tubos ou fluidos intravenosos.
- Quando o paciente não souber informar, favor anotar que a informação não foi dada por ele.

Fonte: Gallo et al., 1995 (tradução para o português de Márcia Scazufca)

ANEXO 4 - Mini Exame do Estado Mental (MMSE)

| Questões | Pontos |
|--|--------|
| 1. Qual é: Ano? Estação (Metade do ano)? Data? Dia? Mês? | 5 |
| 2. Onde estamos: Estado? País? Cidade? Bairro ou hospital? Andar? | 5 |
| 3. Nomeie três objetos (carro, vaso, janela) levando 1 segundo para cada. Depois, peça ao paciente que os repita para você. Repita as respostas até o indivíduo aprender as 3 palavras (5 tentativas). | 3 |
| 4. 7s seriados: Subtraia 7 de 100. Subtraia 7 desse número, etc. (Interrompa após 5 respostas) | 5 |
| Alternativa: Soletre "MUNDO" de trás para frente. | |
| 5. Peça ao paciente que nomeie os 3 objetos aprendidos em 3. | 3 |
| 6. Mostre uma caneta e um relógio. Peça ao paciente que os nomeie conforme você os mostra. | 2 |
| 7. Peça ao paciente que repita "nem aqui, nem ali, nem lá". | 1 |
| 8 Peça ao paciente que obedeça sua instrução: "Pegue o papel com sua mão direita. Dobre-o ao meio com as duas mãos. Coloque o papel no chão". | 3 |
| 9. Peça ao paciente para ler e obedecer o seguinte: "Feche os olhos". | 1 |
| 10. Peça ao paciente que escreva uma frase de sua escolha. | 1 |
| 11. Peça ao paciente que copie o seguinte desenho:  | 1 |

Fonte: Folstein et al., 1975; Bertolucci et al., 1994

ANEXO 5 - Questionários de memória remota e orientação temporal e espacial do TCM

| | |
|---|---------------------------------|
| Memória Remota (MR) | Cada resposta correta (1 ponto) |
| Qual é a dia do seu nascimento? | |
| Qual o mês do seu nascimento? | |
| Qual o ano do seu nascimento? | |
| Qual o primeiro nome do seu pai? | |
| Qual o primeiro nome e da sua mãe? | |
| Em que cidade você nasceu? | |
| Orientação Temporal e Espacial (OTE) | Cada resposta correta (1 ponto) |
| Qual é data de hoje? (dia) | |
| Qual é data de hoje? (mês) | |
| Qual é data de hoje? (ano) | |
| Que dia da semana é hoje? | |
| Que lugar é esse? | |
| Em que bairro nós estamos? | |

Fonte: Teste Computadorizado de Memória - TCM (Schmidt e Manhães, 2001)

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)