

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

INCIDÊNCIA DE DEMÊNCIA E COMPROMETIMENTO  
COGNITIVO LEVE E IDENTIFICAÇÃO DE PREDITORES  
NUMA AMOSTRA DE BASE POPULACIONAL

CLAUDIA DA CUNHA GODINHO

Porto Alegre - 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

INCIDÊNCIA DE DEMÊNCIA E COMPROMETIMENTO  
COGNITIVO LEVE E IDENTIFICAÇÃO DE PREDITORES  
NUMA AMOSTRA DE BASE POPULACIONAL

CLAUDIA DA CUNHA GODINHO

Orientador: Márcia L.F. Chaves

Tese apresentada ao Programa de  
Pós-graduação em Medicina: Ciências  
Médicas, UFRGS, como requisito para  
obtenção do título de Doutor

Porto Alegre - 2012

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Godinho, Claudia da Cunha

Incidência de demência e Comprometimento Cognitivo Leve e identificação de preditores numa amostra de base populacional / Claudia da Cunha Godinho. -- 2012.

87 f.

Orientadora: Marcia Lorena Fagundes Chaves.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Demência. 2. Doença de Alzheimer. 3. Comprometimento Cognitivo Leve. I. Chaves, Marcia Lorena Fagundes, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho

Ao que é mais precioso na minha vida,

Ao que me ensina um pouco a cada dia, me desafia e estimula,

Ao que fez de mim o que eu sou e me tornou uma pessoa melhor,

**A MINHA FAMÍLIA, COM TODO MEU AMOR**

## **AGRADECIMENTOS**

A Márcia, minha orientadora pela oportunidade e enorme aprendizado;

Ao nosso grupo de pesquisa pela parceria e indispensável colaboração para realização desse trabalho;

Aos meus queridos amigos pelo carinho e estímulo;

A minha família pelo apoio, compreensão, paciência e amor;

E finalmente um agradecimento muito especial a Analuiza que me fez acreditar que era possível, que esteve comigo desde o início, me ensinou, ajudou, estimulou e apoiou em todos os momentos.

## RESUMO

**Introdução:** Com o envelhecimento da população mundial projeta-se o crescimento das taxas de doenças potencialmente relacionadas à idade como as demências, especialmente a doença de Alzheimer (DA). Os sujeitos com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) são considerados uma população de risco para desenvolver demência, no entanto, as taxas de incidência de CCL e conversão para demência apresentam considerável variabilidade em parte atribuída a características da amostra e aos diferentes critérios utilizados.

**Objetivos:** Determinar a incidência de demência e Comprometimento Cognitivo Leve em uma coorte de idosos saudáveis de base comunitária; determinar as variáveis demográficas, clínicas e sociais associadas ao desenvolvimento de prejuízo cognitivo, e avaliar o risco de progressão dos indivíduos com Comprometimento Cognitivo Leve para demência comparada com sujeitos cognitivamente normais. **Métodos:** Os dados foram derivados de uma coorte de idosos residentes na comunidade (N = 345), inicialmente saudáveis e independentes (Estudo PALA - Porto Alegre Longitudinal Aging - study). O seguimento inicial com duração máxima de oito anos teve o objetivo de avaliar a incidência de DA e CCL. Para avaliar a progressão de CCL para DA partimos de 10 anos de seguimento, incluindo os oito anos da primeira análise e consideramos um máximo de 70 meses (média de 45 meses) para avaliar a ocorrência dos novos desfechos. Os participantes que preencheram os critérios de inclusão do estudo e consentiram em participar foram avaliados com uma detalhada entrevista clínica composta de variáveis demográficas, clínicas e sociais. Os sintomas psiquiátricos foram avaliados pela escala SRQ - *Self Report Questionnaire*, escala MADRS - *Montgomery-Asberg Depression*

*Rating Scale* e aplicados os critérios para depressão maior do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (4ª Edição; DSM-IV). O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e a Escala Clínica de Demência (CDR – *Clinical Dementia Rating*) foram aplicados para avaliação cognitiva. Adicionalmente a independência para as atividades da vida diária foram acessadas pela escala ADL - *Activities of Daily Living*. Para diagnóstico dos casos incidentes de doença de Alzheimer foi utilizado os critérios diagnósticos do DSM-IV e do NINCDS/ADRDA, associado à descrição dos critérios de Kawas para DA consistente. Para diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve, o critério da Clínica Mayo foi aplicado para a primeira análise, e o critério para CCL do tipo Alzheimer (ou DA prodrômica) foi utilizado para a segunda análise tendo em vista a incorporação de dados disponíveis e a evolução dos critérios. As trajetórias possíveis do CCL foram classificadas em três categorias: conversão, estabilização e reconversão. Os sujeitos considerados para a primeira análise - casos incidentes de CCL e DA foram os participantes que apresentavam pelo menos uma visita de seguimento no período de oito anos a partir da linha de base (N = 245) e as análises estatísticas foram baseadas no diagnóstico estabelecido na última visita de seguimento. Para os falecidos durante o período, dados retrospectivos foram obtidos através de uma entrevista telefônica com um informante confiável. Os dados clínicos e demográficos de linha de base foram utilizados para cálculo dos fatores preditivos dos desfechos do estudo. Para a segunda análise – risco de conversão de CCL para DA – trajetórias do CCL, a amostra foi composta dos 21 indivíduos que desenvolveram CCL e 220 indivíduos cognitivamente normais (N = 241). **Resultados:** Os resultados da primeira análise mostraram

taxa de incidência de CCL de 13,2 por 1.000 pessoas-ano e incidência de DA de 14,8 por 1.000 pessoas-ano. O desenvolvimento de prejuízo cognitivo foi associado com educação (razão de chance [RC] = 0,86) e o escore do MEEM de base (RC = 0,81). Os resultados da segunda análise mostraram que dos 21 sujeitos com CCL, 38% desenvolveram demência, 24% permaneceram estáveis e 38% melhoraram. A taxa de conversão anual para DA foi de 8,5%, CCL foi associado significativamente a maior risco de conversão para DA (HR = 49,83;  $p = 0,004$ ), mesmo ajustado para idade, escolaridade, sexo e escore no MEEM. **Conclusão:** A incidência de DA nessa amostra foi maior do que a descrita em estudo prévio realizado no Brasil, mas está dentro da variabilidade observada internacionalmente. Escores mais baixos no Mini Exame do Estado Mental na linha de base, mesmo que dentro da normalidade, e níveis mais baixos de educação foram preditores da ocorrência de prejuízo cognitivo. Quanto à trajetória do CCL, independentemente da heterogeneidade observada, os participantes com CCL do tipo Alzheimer apresentaram risco significativamente maior de desenvolver demência na DA, demonstrando o impacto do uso destes critérios que enfatizam o comprometimento da memória episódica de longo prazo e buscam identificar sujeitos com maior probabilidade de ser portadores de patologia Alzheimer.

**PALAVRAS-CHAVE:** demência, doença de Alzheimer, Comprometimento Cognitivo Leve, Comprometimento Cognitivo Leve do tipo Alzheimer, Alzheimer prodrômico, taxa de conversão, epidemiologia



## ABSTRACT

**Background:** The increase of the rates of age-related diseases as dementia, especially Alzheimer's disease (AD), is projected with the aging of the world population. Subjects with Mild Cognitive Impairment (MCI) are considered a population at risk for developing dementia. However, MCI incidence rates and rates of conversion to dementia have shown considerable variability that could be partially attributed to characteristics of the sample and to different criteria.

**Objective:** To determine the incidence of dementia and mild cognitive impairment in a cohort of community-based healthy elderly individuals; to determine the demographic, clinical and social variables associated with the development of cognitive impairment; and to assess the risk of progression of individuals with mild cognitive impairment to dementia compared with cognitively normal subjects. **Methods:** Data were derived from a cohort of elderly community residents (N = 345), who were initially healthy and independent (PALA – Porto Alegre Longitudinal Aging – study). The follow-up of a maximum of eight years was used to evaluate the incidence of AD and MCI. To evaluate the progression of MCI to dementia due to AD we set off the 10-year follow-up, including the previous 8-year of the first analysis, and consider the maximum of 70 months (mean 45 months) for these new outcomes. Participants who met the inclusion criteria of the study and consented to participate were evaluated with a detailed clinical interview consisted of demographic, clinical and social variables. Psychiatric symptoms were assessed with the SRQ scale (Self Report Questionnaire), the MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition, DSM-IV) criteria for Major

Depression. Cognitive assessment was checked with the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Clinical Dementia Rating Scale (CDR). Independence for the activities of daily living was assessed with the ADL scale (Activities of Daily Living). Incident cases of probable Alzheimer's disease were assigned through the DSM-IV and the NINCDS-ADRDA diagnostic criteria, with the additional designation from Kawas and colleagues of consistent AD. Detection of Mild Cognitive Impairment for the first analysis was carried out with the MCI Mayo Clinic criteria. The MCI of the Alzheimer type criteria (or Prodromal AD) were used for the second analysis, incorporating available data of the sample and the ongoing evolution of the criteria. The possible MCI trajectories were classified into three categories: conversion, stabilization, and reconversion. The subjects for the first analysis – MCI and AD incidence – were the participants who had at least one follow-up visit in the 8-year period from the baseline (N = 245), and the statistical analyzes were based on the diagnosis established in last follow-up interview. For the deceased during the period, retrospective data were obtained through a telephone interview with a knowledgeable collateral source focusing on dementia. The baseline clinical and demographic data were analyzed as predictors of the study outcomes. For the second analysis – risk of MCI progression to AD, and MCI trajectories – the sample was composed of 21 individuals who developed MCI and 220 cognitively normal subjects (N = 241). **Results:** The results of the first analysis showed the MCI incidence rate of 13.2 per 1,000 person-years and the AD incidence of 14.8 per 1,000 person-years. The development of cognitive impairment was associated with education (odds ratio [OR] = 0.86) and baseline MMSE scores (OR = 0.81). The results of second analysis showed that

of the 21 MCI subjects, 38% developed dementia, 24% remained stable, and 38% improved. The annual AD conversion rate was 8.5%, and MCI was significantly associated with increased risk of progression to AD (HR = 49.83;  $p = 0.004$ ), even adjusted for age, education, gender and MMSE scores.

**Conclusion:** The AD incidence in this sample was higher than that described in a previous study carried out in Brazil, but was within the international estimates. Lower baseline scores on the Mini Mental State Examination, although within the normal range, and lower levels of education were predictors of cognitive impairment. Regardless the observed heterogeneity of the MCI trajectories, participants with MCI of the Alzheimer type showed significantly higher risk of developing dementia due to AD, demonstrating the impact of the emphasis on the episodic long-term memory impairment of the criteria, which finally searches to identify those individuals more likely to have Alzheimer's pathology.

**KEY WORDS:** dementia, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, mild cognitive impairment of Alzheimer type, conversion rate, prodromal AD, epidemiology

## LISTA DE ABREVIATURAS

AACD Ageing Associated Cognitive Decline (Declínio Cognitivo Associado a Idade)

AAMI Age Associated Memory Impairment (Comprometimento da Memória associado à Idade)

ACMI Age Consistent Memory Impairment (Comprometimento da Memória Consistente com a Idade)

APOE Apolipoproteína E

APP Amyloid Precursor Protein (Proteína Precursora do Amiloide)

AVC Acidente Vascular Cerebral

A $\beta$   $\beta$ -amiloide

BDNF Fator neurotrófico derivado do cérebro

BST Benign Senescent Forgetfulness (Esquecimento Benigno da Senescência)

CCL Comprometimento Cognitivo Leve

CDR Escala Clínica da Demência (CDR-Clinical Dementia Rating)

CIND Cognitive Impairment No Dementia (Comprometimento Cognitivo - Não Demência)

DA Doença de Alzheimer

DCV Doença Cérebro Vascular

DLFT Degeneração Lobar Fronto temporal

DSM IV Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

DV Demência Vascular

FDG Fluorodeoxiglicose

GDS Deterioração Clínica Global (GDS -Global Deterioration Scale),

LCR Líquido cefalorraquidiano

NINCDS-ADRDA National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

PET Positron Emission Tomography (Tomografia por Emissão de Póstrons)

RNM Ressonância Nuclear Magnética

PS1 Presenilin 1 (Presenilina 1)

PS2 Presenilin 1 (Presenilina 2)

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 Epidemiologia do Envelhecimento.....	19
2.2 Demência.....	21
2.3 Doença de Alzheimer.....	26
2.4 Comprometimento Cognitivo Leve.....	35
3. MARCO TEÓRICO.....	42
4. JUSTIFICATIVA.....	44
5. OBJETIVOS.....	46
5.1 Objetivo principal.....	46
5.2 Objetivos secundários.....	46
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO.....	47
7. ARTIGO EM INGLÊS .....	60
7.1 Artigo 1.....	60
7.2 Artigo 2.....	67
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
9. ANEXOS.....	79
9.2 Protocolo de Pesquisa.....	79

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população é um fenômeno mundial, ocorrendo de forma mais acentuada em países em desenvolvimento como o Brasil. Projeções para 2050 indicam que seis países deverão ter mais de 10 milhões de pessoas acima de 80 anos, entre eles o Brasil, com 14 milhões (1). O crescimento expressivo de idosos na população leva à necessidade de se entender melhor o processo de envelhecimento cognitivo, o qual tem se mostrado heterogêneo, refletindo um *continuum* de mudanças cognitivas variando do que é considerado normal do envelhecimento, o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e a demência.

O aumento da expectativa de vida da população tem como consequência direta a maior ocorrência das doenças relacionadas à idade, entre elas as demências, uma das mais comuns doenças no idoso, afetando 5% da população acima dos 65 anos e 50% da população acima dos 90 anos de idade (2). As demências contribuem para 11.2% dos anos vividos com incapacidades em sujeitos com mais de 60 anos, mais que AVC, doenças cardiovasculares e todas as formas de câncer (3). Estimou-se a existência de 36 milhões de pessoas com demência no mundo em 2010 e projeta-se um aumento desse número para 65 milhões em 2030, sendo que aproximadamente 60% desses sujeitos vivem em países em desenvolvimento (1). A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, correspondendo de 60 a 80% dos casos (4). Muitos avanços no entendimento sobre a doença de Alzheimer têm ocorrido desde que foi descrita há mais de um século, no entanto, a sua etiologia não é completamente conhecida. Estudos epidemiológicos sugerem a participação de fatores ambientais,

biológicos, comportamentais e pessoais na ocorrência da doença (5). Considera-se que uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais determinaria o início do processo patológico que resultaria num caminho final de disfunção sináptica, morte celular e atrofia cerebral. Esse processo tem início décadas antes das primeiras manifestações clínicas da doença (6).

Novos critérios para demência e doença de Alzheimer foram descritos em 2011 refletindo o progresso dos últimos tempos. Algumas das principais motivações para revisão dos critérios foram o entendimento de que a patologia da DA é um processo separado e anterior à demência da DA, o reconhecimento de que muitos sujeitos com prejuízo cognitivo não fecham critérios para demência, mas precisam ser identificados e acompanhados, assim como, os avanços na identificação de biomarcadores e as descobertas genéticas (7).

A crescente incidência da doença e a carência de medidas terapêuticas realmente eficazes associadas ao enorme custo para sociedade fazem com que a DA possa ser considerada uma epidemia moderna. Esse cenário torna imperativa a necessidade de medidas preventivas eficazes evitando ou no mínimo retardando as enormes consequências de uma doença devastadora. Embora existam muitos estudos procurando identificar fatores de risco e proteção poucas medidas preventivas são um consenso, muitos dos achados são ainda inconclusivos ou conflitantes. Nesse sentido um estudo demonstrou que o risco de desenvolver demência foi mais bem predito por um modelo que utiliza múltiplos fatores de risco, reforçando a observação de que fatores conhecidos isoladamente discriminam pobremente as pessoas com risco (8). A



idade certamente é o fator de risco mais estabelecido para o desenvolvimento de DA, outros fatores são a escolaridade, sexo, hábitos alimentares, condições clínicas, causas genéticas e estilo de vida (9). Observa-se um aumento nas evidências em relação ao papel de fatores relacionados ao estilo de vida no desenvolvimento da DA. Muitos deles são potencialmente modificáveis como educação, atividade cognitiva, atividade física, engajamento social, dieta, hipertensão, obesidade, depressão e outros (10,11). Embora as evidências sejam promissoras, os achados carecem de melhor entendimento e ainda se mostram inconsistentes.

Há também um interesse crescente pelas fases prodrômicas dos quadros demenciais, especialmente da DA, o que ressalta a importância do melhor entendimento sobre as formas leves de comprometimento cognitivo como o Comprometimento Cognitivo Leve descrito por Petersen e colaboradores. Desde a sua primeira descrição, várias modificações ocorreram em relação a definição, critérios e subclassificações. As evidências de que a patologia da DA inicia-se muitos anos antes da síndrome clínica e de que haveria uma correspondência entre o CCL e níveis intermediários de severidade da patologia da DA justificaram o termo de CCL devido à DA e demonstraram a existência de outras causas para o CCL. Essas diversas causas seriam uma possível explicação para as diferentes evoluções do CCL, variando desde a reversão ao funcionamento cognitivo normal, estabilidade e conversão para DA e outras demências.

Considerando o cenário atual e as projeções de uma epidemia mundial de demência, são fundamentais que novos estudos descrevam a epidemiologia da DA, CCL e outras demências, assim como identifiquem fatores de risco ou

proteção, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, onde existe ainda um número limitado de dados. O aumento significativo da parcela de idosos da população nessas regiões do mundo e o número expressivo e crescente de pessoas com demência reforçam a necessidade de se conhecer a realidade nas diversas regiões do mundo, suas potenciais diferenças e implicações.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Epidemiologia do Envelhecimento

Nas últimas décadas observou-se um significativo envelhecimento da população mundial. Esse processo de envelhecimento decorre em parte da redução das taxas de fertilidade e mortalidade e é conhecido como uma “transição demográfica”. Projeta-se para os próximos anos um aumento global na expectativa de vida da população em torno de oito anos; para 2030 espera-se que a expectativa de vida aumente para 80 anos nas regiões mais desenvolvidas e 71 anos nas regiões menos desenvolvidas do mundo, sendo que essa diferença entre as regiões tende a diminuir (1).

Historicamente os países desenvolvidos têm uma proporção de idosos (12%) maior que as regiões em desenvolvimento (6%), podendo inclusive, em alguns países como Alemanha, Itália e Japão, corresponder a 25% da população (1). No entanto, nos últimos anos registra-se uma tendência contrária ao observado anteriormente, ocorrendo um aumento nas taxas de crescimento desse segmento da população nas regiões em desenvolvimento e um declínio nas regiões desenvolvidas. Espera-se que em 2050, mais de 60% da população de idosos vivam nos países em desenvolvimento (1). Na medida em que existe um aumento na proporção de idosos, observam-se também algumas mudanças nas suas características demográficas. As mulheres correspondem à maioria desse segmento da população, a taxa global é de 83 homens para 100 mulheres. A maioria desses indivíduos é casada (63%). Observa-se, no entanto, significativa diferença entre os sexos, 48% das mulheres e 80% dos homens são casados. Em torno de 14% dos idosos vivem sozinhos, sendo que esse número é menor (8%) nas regiões menos

desenvolvidas. Com relação ao nível educacional, acredita-se que, em regiões desenvolvidas, a alfabetização é quase universal, bastante diferente de alguns países menos desenvolvidos onde, embora exista um crescimento nas taxas de alfabetização, estima-se que ainda 43% dos sujeitos com 60 anos ou mais são analfabetos. Mesmo entre os países menos desenvolvidos há uma substancial diferença no número de analfabetos, variando de 67% na África a 27% na América Latina. A capacidade de trabalho vem se mantendo estável no mundo, sendo maior nas regiões menos desenvolvidas e crescentes entre as mulheres (1).

O Brasil é um dos países nos quais o envelhecimento ocorre de forma mais acelerada. O número de pessoas com 60 anos ou mais corresponde a aproximadamente 21 milhões conforme os dados do censo de 2009. A proporção de idosos da população passou de 8,8%, em 1998, para 11,1%, em 2009, estima-se que, nas próximas cinco décadas, os idosos correspondam a, pelo menos, 20% da população brasileira. Quando consideramos o segmento da população com mais de 80 anos, esse avanço é ainda mais expressivo, chegando a três milhões de pessoas (12). Esse aumento retrata a modificação no perfil etário da população brasileira e a necessidade do desenvolvimento de infraestrutura adequada ao atendimento dos idosos e de políticas de saúde pública voltadas para esse grupo específico. As mulheres são a maioria (55,8%), as taxas de analfabetismo entre os idosos são ainda bastante altas (32,2%). Se considerarmos o analfabetismo funcional (menos de quatro anos de escolarização), essas taxas sobem para 51,7%. Uma significativa proporção de idosos (64,1%) representa a pessoa de referência da residência, mostrando

a importância e o papel ativo que tem na sociedade. Um grande percentual dos idosos vive com a família (33%), variando entre as regiões (12).

Com o envelhecimento da população mundial projeta-se o crescimento das taxas de doenças potencialmente relacionadas à idade. A demência é certamente uma das mais comuns doenças no idoso. Estima-se que a demência tenha mais impacto na vida das pessoas com 60 anos, mais que câncer ou doenças cardiovasculares, sendo responsável por 11,2% dos anos vividos com incapacidades em pessoas dessa faixa etária (3).

## **2.2 Demência**

Embora a demência não seja necessariamente uma consequência do envelhecimento, tanto sua incidência como prevalência aumentam drasticamente com a idade, dobrando a cada cinco anos depois dos 60 anos de idade, sendo que mais de um terço das pessoas acima de 80 anos terão demência (13). A demência é a maior causa de incapacidade (14), institucionalização (15) e morte (16) nessa faixa etária.

O estudo Delphy avaliou a prevalência de demência no mundo e estimou a existência de aproximadamente 24 milhões de pessoas com demência em 2001, aumentando para 42 milhões em 2020. Em algumas regiões, como o Japão, Estados Unidos, Austrália e Europa, foram realizados vários estudos epidemiológicos sobre a prevalência de demência, entretanto, em outras regiões, os estudos são escassos, únicos ou inexistentes. A maioria dos sujeitos com demência (60%) vive em países em desenvolvimento, e a expectativa para 2040 é que esse número aumente para 71%. Espera-se que o número de pessoas com demência seja de três a quatro vezes maior em áreas

em desenvolvimento quando comparadas a regiões desenvolvidas (17). Estudos epidemiológicos mostram taxas de prevalência de demência na Europa e nos Estados Unidos similares, variando de 1,8 a 10,8% (18,19). Essas diferenças podem resultar dos critérios diagnósticos utilizados, método de coleta dos dados, severidade da demência, inclusão de sujeitos institucionalizados ou mesmo conforme a idade, sendo aproximadamente de 2% em pessoas entre 65 e 69 anos a mais de 25% na faixa acima dos 90 anos de idade (20). Poucos estudos sobre prevalência de demência têm sido realizados na América Latina. Uma recente revisão sobre a prevalência de demência nessa região identificou oito estudos longitudinais de base populacional; desses, três realizados no Brasil, um no Uruguai, Chile, Cuba, Peru e Venezuela. A prevalência global de demência na América Latina foi de 7,1% em idosos acima de 65 anos de idade, similar às observadas em países desenvolvidos (21). No Brasil o primeiro estudo de base populacional medindo a prevalência de demência foi realizado na área urbana da cidade de Catanduva, no interior de São Paulo, observando-se uma prevalência de demência de 7,1% (22).

Os estudos de incidência de demência mostram taxas que variam de 11,3% por 1.000 pessoas-ano em Beijing (23); 13,5%, na Nigéria (24); 20,3%, em Seattle (2); 21,8%, no Canadá (25); até 32,4% por 1.000 pessoas-ano em Indianápolis (24). O tempo de seguimento desses estudos variou de dois a cinco anos. No Brasil existe um estudo de base populacional que avaliou a taxa de incidência de demência, foi realizado no interior de São Paulo e encontrou uma taxa de 13,8% por 1.000 pessoas/ano em indivíduos com 65 anos ou mais (26). “Demência” se origina do latim: *de* (“ausente”) e *mens* (“mente”), que

indicam “sem mente” ou “fora da própria mente”. Deve-se ao psiquiatra francês Phillipe Pinel a consagração do termo demência na medicina, a partir da segunda metade do século XVIII. A demência é uma síndrome clínica caracterizada pela presença de múltiplos déficits cognitivos de magnitude suficiente para interferir no desempenho das atividades sociais e/ou ocupacionais do indivíduo. O diagnóstico é clínico, baseado nos critérios do DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (27) e NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association*) (28), os quais são considerados confiáveis e recomendados para uso de rotina (29,30). Recentemente os critérios foram revisados, estabelecendo que a demência deva ser diagnosticada quando existirem sintomas cognitivos e comportamentais que (7):

1. Interfiram na habilidade para o trabalho ou atividades usuais
2. Apresentem um declínio em relação ao nível de funcionamento e desempenho prévio;
3. As alterações não sejam explicadas por *delirium* ou doença psiquiátrica;
4. Comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado através da combinação de: (1) história do paciente e informante, (2) avaliação cognitiva objetiva breve do estado mental ou testagem neuropsicológica.
5. O prejuízo cognitivo e comportamental envolve no mínimo dois dos seguintes domínios:
  - A. habilidade de adquirir e evocar novas informações. Os sintomas incluem: conversas e perguntas repetitivas, esquecimento de compromissos e

eventos. Com a progressão, nenhum material outrora aprendido é retido e até mesmo aspectos mais remotos da memória, como dados autobiográficos, são perdidos;

B. orientação. O sujeito apresenta, inicialmente, dificuldades leves de orientação temporal, como dificuldade em situar temporalmente um evento em relação a outro ou dificuldades em datas e horários, os quais progredem até a desorientação temporal completa. O mesmo ocorre em relação à orientação espacial, com o indivíduo tendo, inicialmente, dificuldades em orientar-se em ruas e locais desconhecidos, progredindo até desorientação espacial dentro de sua própria casa;

C. prejuízo no raciocínio, na manipulação de tarefas complexas e julgamento empobrecido (incluem compreensão inadequada dos riscos em relação à própria segurança, incapacidade de gerir as finanças, pobre habilidade de tomada de decisões, incapacidade de planejar atividades sequenciais ou complexas);

D. habilidades visuoespaciais prejudicadas (como incapacidade de reconhecer rostos e objetos comuns, ou de encontrar objetos ao alcance apesar de boa acuidade visual e incapacidade em operar utensílios simples ou vestimentas);

E. prejuízo na linguagem falada, leitura ou escrita (tais como dificuldade em pensar em palavras coloquiais ao falar, hesitações, erros ao escrever, falar ou soletrar);

F. mudanças de personalidade ou comportamento (apatia, flutuações de humor, agitação, desmotivação, diminuição da iniciativa, retraimento social,



diminuição de interesse em atividades prévias, perda de empatia, comportamento obsessivo-compulsivo ou socialmente inaceitável).

Os quadros demenciais possuem diferentes etiologias, entre elas, as causas vasculares, expansivas, infecciosas, deficiência de vitaminas, tóxicas e degenerativas como a Demência de Corpus de Lewy, Degeneração Lobar Fronto Temporal (DLFT), demência associada à doença de Parkinson e demência na doença de Alzheimer. A doença de Alzheimer é a causa mais frequente, seguida pela causa vascular, correspondendo a mais da metade dos casos de demência (4). A combinação de uma predisposição genética e a exposição a fatores de risco e proteção ao longo da vida vão determinar a ocorrência ou não dos diferentes quadros demenciais. Vários fatores de risco para o desenvolvimento de demência vêm sendo avaliados, os mais estudados são para doença de Alzheimer. A idade é certamente o fator de risco mais importante e estabelecido (9). A baixa escolaridade também tem sido relacionada de forma consistente a risco no desenvolvimento da demência (9), observa-se também um predomínio do sexo feminino potencialmente relacionado à maior longevidade entre as mulheres e a fatores hormonais pela perda do fator protetor do estrogênio (31,32). Outro fator de risco estudado é o genético, no entanto, um pequeno percentual dos casos de demência tem um padrão familiar e é causado por heranças autossômicas dominantes. A doença vascular, de pequenos e grandes vasos, o processo inflamatório secundário e o estresse oxidativo têm sido relacionados à demência vascular e também à DA, pelo aumento da produção de  $\beta$ -amiloide em resposta a lesão (33). Além desses, outros fatores foram considerados, no entanto, os estudos de uma maneira geral têm falhado em identificar fatores de risco consistentes ou

intervenções capazes de interferir na história natural ou na incidência de demência.

### **2.3 Doença de Alzheimer**

A doença de Alzheimer foi inicialmente descrita em 1906 pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer, completando mais de um século como a principal causa de demência. A paciente em que pela primeira vez foram descritos os sintomas relacionados à doença era uma mulher de 51 anos, com uma história de declínio cognitivo progressivo com cinco anos de duração, associado à alteração do pensamento e comprometimento do funcionamento social. A DA é uma doença degenerativa, progressiva, de início insidioso, caracterizada por declínio cognitivo, comprometimento das atividades da vida diária, associado a alterações comportamentais. A apresentação clínica típica da DA é de um comprometimento inicial da memória, seguido por prejuízo da linguagem, orientação, funções visuoespaciais e funções executivas com repercussão no desempenho em atividades e habilidades previamente adquiridas. Os sintomas comportamentais ocorrem na maioria das pessoas com DA ao longo do curso da doença (34). Esse quadro leva à necessidade de auxílio crescente culminando com dependência completa.

As taxas de incidência de doença de Alzheimer observadas no mundo mostram grande variabilidade, desde 3,2% por 1.000 pessoas-ano na Índia (35) a 25,2% em Indianópolis (24). Há taxas intermediárias como 11,5% na Nigéria (24), 14,3 e 17,5% nos Estados Unidos (36,2). No Brasil, o estudo já mencionado que avaliou a incidência de demência no país, mostrou que a

doença de Alzheimer foi o tipo mais comum, com taxa de 7,7% por 1.000 pessoas-ano (26).

As alterações neuropatológicas descritas por Alois Alzheimer até hoje conhecidas como características centrais da doença são as placas amiloides, depósito extracelular de proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) e os emaranhados neurofibrilares que são acúmulos de filamentos da proteína *tau* (37). A principal hipótese para a fisiopatologia da doença é a hipótese da cascata amiloide, a clivagem da proteína precursora do amiloide (APP) em peptídeos  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ 1-40 e  $A\beta$ 1-42) pela beta e gama secretase levaria ao acúmulo da proteína  $A\beta$  iniciando uma série de eventos que culminam com a morte celular. Além dessas alterações, pode ocorrer também a ativação de mecanismos inflamatórios, respostas imunomediadas, presença de angiopatia amiloide, degeneração granulovacuolar, perda neuronal entre outras modificações que também podem contribuir para o comprometimento cognitivo, embora não sejam específicas da DA (38).

Nas últimas três décadas houve importantes avanços com respeito ao entendimento sobre a doença de Alzheimer. O conceito atual distingue o processo patológico da síndrome clínica. Diferentemente do que se pensava anteriormente, a patologia da doença de Alzheimer inicia-se muitos anos antes das primeiras manifestações clínicas da doença, assim a patologia da DA pode estar presente em indivíduos normais, com Comprometimento Cognitivo Leve e com demência (7). Da mesma forma, importantes avanços nas técnicas de neuroimagem cerebral, bioquímica, genética e de biologia molecular proporcionaram a incorporação de biomarcadores para DA capazes de refletir o processo fisiopatológico da doença, permitindo a identificação dos diferentes

estágios da patologia da DA. Atualmente os biomarcadores para doença de Alzheimer compreendem duas grandes categorias:

\*Biomarcadores de depósito da proteína  $\beta$ -amiloide: medidos através dos baixos níveis da proteína no líquido cefalorraquidiano (LCR) e do aumento da retenção de marcador amiloide no *PET-scan*.

\*Biomarcadores de degeneração ou lesão neuronal: medidos pela elevação da proteína *tau* (total ou fosforilada) no LCR ou decréscimo da captação de fluorodeoxiglicose (FDG) no *PET* (córtex temporo-parietal) ou atrofia na região medial, basal e lateral do lobo temporal e córtex parietal medial na ressonância nuclear magnética (RNM) estrutural.

O aparecimento desses biomarcadores parece seguir uma ordem temporal, sendo que os biomarcadores amiloides tornam-se anormais de 10 a 20 anos antes das primeiras manifestações clínicas, enquanto os biomarcadores de dano neuronal parecem ser mais tardios e próximos aos primeiros sinais clínicos (39).

Embora exista um entendimento maior em relação à fisiopatologia da doença, sua causa ainda é desconhecida, provavelmente tratando-se de uma doença neurodegenerativa de etiologia multifatorial, onde uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais determinaria o início do processo patológico, esses fatores agiriam em momentos e de maneiras diferentes contribuindo para a ocorrência da doença (33).

A idade tem sido reconhecida como o principal fator de risco para o desenvolvimento da DA. Estudo realizado em oito países da Europa mostrou que a incidência da doença aumenta com a idade, de 1,2 entre sujeitos com 65 a 69 anos, 9,1 entre 75 a 79 anos, para 35,3 por 1.000 pessoas-ano entre

sujeitos com 85 a 89 anos de idade (40). A história familiar positiva também tem implicado maior risco de desenvolver a doença. A presença de pelo menos um familiar em primeiro grau com DA aumenta em duas a quatro vezes o risco quando comparado a indivíduos sem familiares com a doença, independentemente da identificação de fatores genéticos (41). Algumas causas genéticas da doença vêm sendo estabelecidas ao longo dos anos, as mais conhecidas são as mutações nos cromossomos 21 (proteína precursora do beta-amiloide), 14 (proteína presinilina1-PS1) e 1 (proteína presinilina 2-PS2), a grande maioria, ao redor de 40% dos casos está relacionada à mutação da PS1 (42). Mutações nesses sítios alteram o processamento da proteína  $\beta$  amiloide aumentando a síntese e o depósito da A $\beta$ -42, forma amiloide mais implicada na patologia da doença. Embora sejam mutações autossômicas dominantes de alta penetrância, elas ocorrem raramente, sendo responsáveis por menos de 5% dos casos de DA, principalmente aqueles de início precoce (43). Existem também alguns genes identificados como de risco para desenvolver a DA, o que demonstra uma associação mais consistente é o gene da apolipoproteína E (APOE). Aqueles indivíduos com alelo E4 da APOE têm de cinco a 10 vezes mais chance de apresentar a doença. O genótipo E4 é comum, mas pouco penetrante; embora represente um risco para DA, é pouco específico ou sensível para o diagnóstico (39). Há evidências de que o efeito da APOE ocorra em todas as idades após os 40 anos, mas seja mais forte antes dos 75 anos (44). O nível educacional mais alto é considerado um fator de proteção, esse achado parece estar principalmente relacionado ao aumento da reserva cognitiva e da atividade mental ao longo da vida, associado aos anos de estudo. A maior reserva cognitiva capacitaria o indivíduo a funcionar

normalmente a despeito da presença de mudanças neurodegenerativas (45). O papel da depressão como fator de risco para DA permanece ainda indefinido, alguns estudos demonstram essa relação (46,47), enquanto outros não mostram qualquer associação ou somente para grupos específicos (48,49), uma das razões implicadas nos achados discordantes é o tempo de seguimento por vezes insuficiente em alguns estudos para se encontrar essa associação. Alguns dos mecanismos que podem explicar essa associação são fatores vasculares, alterações hormonais, redução dos níveis de fator de crescimento neuronal e redução de volume do hipocampo (50).

Alguns fatores de risco vascular e doença vascular como diabetes *mellitus*, doença cardiovascular, hipertensão, hipotensão, dislipidemia e síndrome metabólica entre outros estão implicados com risco de desenvolver a DA. Os estudos sugerem que a disfunção vascular pode contribuir para a o declínio cognitivo e a patologia da DA, embora os mecanismos desta associação não estejam completamente entendidos, a micro circulação cerebral parece ser central no ciclo de eventos que precede o depósito amiloide (50,51).

Nos últimos anos a influência do estilo de vida no surgimento da DA tem sido objeto de estudos especialmente pelo seu caráter potencialmente modificável, alguns dos fatores que têm sido avaliados são dieta, exercício físico, atividade cognitiva e engajamento social entre outros (10). Tem se observado um impacto positivo da prática de exercício no desenvolvimento da DA (52). Alguns mecanismos propostos para explicar essa relação seriam a redução dos fatores de risco cardiovasculares, os efeitos na neurogênese, como, por exemplo, aumentando o fator neurotrófico derivado do cérebro

(BDNF), o que poderia promover a plasticidade cerebral, aumentando a resistência ao estresse, diminuindo a depressão, assim como, diminuindo a agregação de  $A\beta$  ou aumentando sua degradação (53). O potencial impacto da dieta também tem sido avaliado, os caminhos patogênicos que poderiam explicar essa associação são vários, como a maior suscetibilidade da população idosa para déficit de nutrientes contribuindo para patologia cerebral e as evidências de que o estresse oxidativo pode ser modulado e influenciado pelos componentes da dieta entre outros; os achados, no entanto, ainda são conflitantes (54-56). Aspectos estruturais e de suporte da rede social também têm sido implicados no desenvolvimento da DA. Alguns estudos mostram que uma rica rede social, participação em atividades com interação social, a presença de relações próximas, morar com alguém, ser casado entre outros fatores podem ser protetores (40,57-59). No entanto, nem todos os estudos apontam para a mesma direção, algumas dessas variáveis não mostram associação com o desfecho em estudo, ou mesmo podem mostrar um efeito contrário, representando um risco (60-63). Embora exista uma tendência de considerar que se manter ativo física, mental e socialmente possa diminuir o risco de desenvolver DA, os achados ainda são inconclusivos, carecendo de maiores investigações (64-67).

Embora o diagnóstico definitivo da DA só possa ser realizado por biópsia cerebral, os critérios clínicos para o diagnóstico do NINCDS- ADRDA e do DSM-IV para doença de Alzheimer são considerados confiáveis, mostrando uma sensibilidade de 81% e especificidade de 70% (29). Os critérios diagnósticos do DSM-IV para doença de Alzheimer são:

A. Desenvolvimento de déficits múltiplos que se manifestam por ambos:

(1) comprometimento da memória (incapacidade para aprender informações novas e para lembrar-se de informações previamente aprendidas)

(2) ao menos um dos seguintes: afasia, apraxia, agnosia e transtorno das funções executivas.

B. O curso é caracterizado por início gradual e declínio cognitivo contínuo.

C. Os déficits cognitivos causam significativo comprometimento social e ocupacional e representam declínio significativo do nível de funcionamento anterior.

D. Os déficits cognitivos de A não se devem a nenhuma outra causa médica ou uso de drogas.

E. Os déficits não ocorrem apenas em associação com *delirium*.

F. Os déficits não podem ser explicados por outros transtornos psiquiátricos.

Os critérios estabelecidos em 1984 pelo NINCDS-ADRDA foram utilizados por 27 anos (29), recentemente ocorreu uma revisão desses critérios motivada pelo entendimento de que a patologia de Alzheimer pode ser encontrada num espectro clínico que vai desde o indivíduo cognitivamente normal até aquele com demência, necessidade de diagnósticos diferenciais mais precisos, observação clínica de apresentações não amnésicas da doença e a identificação de biomarcadores e alterações genéticas relacionadas a DA (7). O Instituto Nacional de Envelhecimento Americano (*National Institute on Aging*) e a Associação de Alzheimer (*Alzheimer's Association*) dividiram os



novos critérios em: (1) critérios clínicos e de pesquisa para demência da DA; (2) critérios clínicos e de pesquisa para a fase pré-demência sintomática da DA ou Comprometimento Cognitivo Leve; e (3) os critérios para a fase pré-clínica da DA ou assintomática. Os critérios clínicos para demência da DA revisados classificaram-se em DA provável (para uso clínico), DA possível (para uso clínico) e DA provável ou possível com evidência fisiopatológica da DA (para uso em pesquisa) (7). Os critérios são apresentados a seguir:

DA provável é diagnosticada quando:

1. Critérios de demência foram preenchidos associados às seguintes características:

A. início insidioso (meses a anos)

B. clara história de perda cognitiva referida pelo informante

C. déficit cognitivo mais proeminente e inicial é evidente na história e exame em uma das seguintes categorias:

\*apresentação amnésica: mais comum, deve haver prejuízo no aprendizado e evocação de informações recentemente aprendidas.

\* apresentação não amnésica: prejuízo na linguagem e déficit em outros domínios cognitivos; visuoespacial: agnosia (para objetos, reconhecimento de faces, alexia e simultanagnosia); disfunção executiva (raciocínio, julgamento e resolução de problemas).

D. o diagnóstico de DA provável não se aplica quando existe evidência de: (a) doença cerebrovascular concomitante substancial, definida por: história de acidente vascular cerebral temporalmente relacionada ao início da perda cognitiva; ou a presença de múltiplos e extensos infartos ou severa hiperintensidade de substância branca; (b) características proeminentes da

variante comportamental da DLFT; (c) características centrais da demência de corpos de Lewy; (d) características proeminentes da variante semântica da afasia progressiva primária ou não fluente; (e) ou evidência de outra doença neurológica ativa ou comorbidade médica não neurológica; ou (f) uso de medicamentos que poderiam ter um efeito substancial na cognição.

DA possível é diagnosticada quando:

1. Curso atípico: início súbito, detalhes da história ou do declínio cognitivo objetivo insuficientes;

2. Apresentação etiológica mista: apresenta os critérios clínicos centrais para DA, mas há evidência de:

A. DCV concomitante, definida por história de AVC temporalmente relacionado a início ou piora do comprometimento cognitivo ou presença de múltiplos ou extensos infartos ou severa hiperintensidade de substância branca;

B. características de demência com Corpos de Lewy;

C. evidência de outra doença neurológica ou médica geral ou uso de medicamentos que poderiam ter um efeito substancial na cognição.

Embora a evidência fornecida pelos biomarcadores aumente a certeza de que a base da síndrome demencial seja o processo fisiopatológico da DA, o seu uso de rotina não está indicada até o momento, por esse motivo não foi incluído nos critérios. Algumas das razões para essas limitações são que os critérios clínicos apresentam muito boa acurácia para a maioria dos pacientes, mais estudos são necessários e porque existe ainda uma limitação na padronização e no acesso a biomarcadores em diferentes locais. Os biomarcadores são utilizados na fase pré-clínica da demência, e atualmente

são úteis em três situações: pesquisa, ensaios clínicos e como ferramenta clínica opcional para uso quando disponível e quando considerado apropriado pelo médico (7).

## 2.4 Comprometimento Cognitivo Leve

Existe um interesse antigo e crescente pelo período de transição entre envelhecimento normal e demência, quando o sujeito tipicamente apresenta algum déficit cognitivo, mas de magnitude insuficiente para interferir no seu desempenho funcional. Em 1962 essa ideia já estava presente e foi denominada de Esquecimento Benigno da Senescência (BST - *Benign Senescent Forgetfulness*) (68), posteriormente vários conceitos foram utilizados para descrever esse estado transicional, embora apresentem diferenças todos compartilham a característica comum de tentar descrever pessoas com algum grau de prejuízo cognitivo que não tenham demência, alguns exemplos são: Comprometimento da Memória Associado à Idade (AAMI - *Age Associated Memory Impairment*) (69), Comprometimento da Memória Consistente com a Idade (ACMI - *Age Consistent Memory Impairment*) (70), Declínio Cognitivo Associado à Idade (AACD - *Ageing Associated Cognitive Decline*) (71), Comprometimento Cognitivo - Não Demência (CIND - *Cognitive Impairment No Dementia*) (72). Embora esses termos ainda sejam utilizados, nenhum recebeu tanta atenção quanto o Comprometimento Cognitivo Leve.

O termo Comprometimento Cognitivo Leve foi inicialmente introduzido na literatura em 1988 quando foi desenvolvida a escala de Deterioração Clínica Global (GDS - *Global Deterioration Scale*), que descrevia uma condição de pré-demência chamada de “Declínio Cognitivo Leve” (73). Da mesma forma a

Escala Clínica da Demência (CDR - *Clinical Dementia Rating*) permitia a classificação das fases da demência e do estágio que antecedia à demência (74). Posteriormente Petersen e colaboradores retomaram esta nomenclatura, propuseram critérios clínicos e consolidaram de forma definitiva o termo Comprometimento Cognitivo Leve (75). Inicialmente o critério de CCL privilegiava o déficit de memória e foi chamado de CCL amnésico, caracterizava-se por: queixa de memória, presença de comprometimento isolado da memória, atividades de vida diária preservadas, funções cognitivas em geral normais e ausência de demência (75). Posteriormente identificaram-se outras formas de comprometimento não demencial que afetavam diferentes funções cognitivas. Os critérios foram então revisados e classificados em quatro subtipos: CCL amnésico de um único domínio, CCL amnésico de múltiplos domínios, CCL não amnésico de um único domínio e CCL não amnésico de múltiplos domínios (76). Esses fenótipos clínicos sugeriam a existência de diferentes etiologias e conseqüentemente distintos desfechos para cada um deles. Até esse momento os critérios eram ainda muito amplos e careciam de maior especificidade na determinação dos riscos e evolução dos sujeitos com CCL. Essas evidências levaram Dubois e colaboradores a propor a identificação da patologia subjacente ao prejuízo cognitivo e a existência de vários tipos de CCL, sendo um deles, e talvez o subgrupo de maior importância o CCL do tipo Alzheimer ou Alzheimer prodrômico. Esses critérios enfatizavam o comprometimento específico da memória episódica característica da síndrome amnésica do tipo hipocampal (77).

Recentemente novos critérios diagnósticos foram propostos pelo Instituto Nacional de Envelhecimento Americano (*National Institute on Aging*) e a

Associação de Alzheimer (*Alzheimer's Association*), estabelecendo assim os critérios para CCL devido à doença de Alzheimer (78). Assim como a DA, o CCL devido à DA não pode ser diagnosticado por um exame de laboratório, requerendo um julgamento clínico. Deve-se considerar também que outras etiologias podem coexistir além do processo fisiopatológico da DA em um indivíduo que apresenta os critérios para CCL devido à DA. Entretanto, esses novos critérios propõem que é possível identificar os indivíduos que apresentam as alterações patológicas da DA como causa primária da disfunção cognitiva. Dessa forma CCL é uma síndrome clínica definida por critérios clínicos, cognitivos e funcionais. Os critérios clínicos centrais devem ser utilizados na prática clínica, enquanto o uso de biomarcadores sugerido deve ficar restrito à pesquisa clínica (78).

Critérios da síndrome clínica e cognitiva do CCL devido à DA (78):

1. Mudança na cognição: deve ser evidenciada pela mudança na cognição em relação ao funcionamento prévio referido pelo paciente, informante ou médico.

2. Comprometimento de um ou mais domínios cognitivos: evidência de baixo desempenho em relação ao esperado para idade e escolaridade em um ou mais domínios cognitivos (memória, linguagem, atenção, habilidades viso espaciais, e funções executivas). No caso de avaliações repetidas o declínio deve ser demonstrado. Prejuízo na memória episódica (capacidade de aprender e reter novas informações) é visto mais comumente em pacientes com CCL que evoluem para DA.

3. Preservação da independência para habilidades funcionais: pessoas com CCL podem ter leves problemas no desempenho de tarefas mais

complexas (compras, preparar a comida, pagar contas). Podem levar mais tempo, ser menos eficiente ou cometer mais erros que antes. Entretanto mantêm sua independência nas atividades do dia a dia com mínima necessidade de assistência.

4. Sem demência: as mudanças cognitivas devem ser suficientemente leves para não causar um comprometimento significativo do funcionamento ocupacional ou social.

O diagnóstico de CCL requer evidência de mudanças intraindividuais. Se existe uma única avaliação, a mudança deve ser inferida pela história e/ou evidência de que o desempenho cognitivo está deficitário. Avaliações seriadas são o ideal, mas nem sempre factíveis. É importante determinar através de testagem cognitiva se existe e qual o grau do déficit cognitivo. Escores nos testes cognitivos para sujeitos com CCL são tipicamente um a 1,5 desvio-padrão abaixo da média, conforme idade e escolaridade. Essa variação é uma recomendação e não um ponto de corte. Em função de que outros domínios podem estar comprometidos no CCL, além dos testes específicos de memória é importante examinar outros domínios cognitivos como as funções executivas, linguagem, tarefas visuoespaciais e atenção (78).

Após a identificação dos critérios clínicos centrais é necessário excluir outras causas que possam explicar o prejuízo cognitivo como causas vasculares, traumáticas, infecciosas, depressão, traumatismo cranio-encefálico, distúrbios metabólicos, abuso de substância, mistas e outras. O objetivo é aumentar a probabilidade de que a doença subjacente seja neurodegenerativa com características consistentes com DA.

Dados epidemiológicos sobre CCL na literatura são bastante variáveis, as diferenças encontradas devem-se principalmente ao delineamento do estudo, aos critérios utilizados e à idade da amostra. Os estudos realizados em sujeitos mais velhos mostram taxas de incidência maior. Uma revisão sistemática avaliou estudos sobre a incidência de CCL e encontrou taxas entre 51 a 76,8 por 1.000 pessoas-ano considerando qualquer tipo de CCL e de 9,9 a 40,6 por 1.000 pessoas-ano para CCL do subtipo amnésico (79). Outra recente revisão sobre prevalência e incidência demonstrou também significativa variabilidade, o CCL foi dos termos mais utilizados nos estudos, a prevalência de CCL variou de 3% a 42%, CCL amnésico de 0,5% a 31,9%. A incidência de CCL variou de 21,5 a 71,3 e CCL- amnésico de 8,5 a 25,9 por 1.000 pessoas-ano (80).

Os estudos que avaliam as trajetórias do CCL mostram que uma proporção significativa de sujeitos permanece cognitivamente estável, variando de 5,4% a 92% (81-83); 6 a 53% reverterem ao normal (81-84); e outros evoluem para demência (85-87). Em princípio essa heterogeneidade tem sido relacionada a características da amostra e às diferentes definições do CCL. As taxas de conversão de CCL para demência variam de 1,6% a 28% (82,85,87-89). Uma meta-análise mostrou uma taxa de conversão anual de aproximadamente 10% (82).

Independentemente da variabilidade das taxas, quando o risco de desenvolver demência foi comparado entre sujeitos normais e com CCL, os últimos mostraram um risco significativamente maior (83,84,88,90). O risco relativo dos sujeitos com CCL evoluírem para DA varia de 2,77 (91) a 63,49

(92). Na meta-análise referida anteriormente o risco de conversão foi de 8,9 (82).

Fatores capazes de prever a conversão de CCL em DA ou outras demências tem sido avaliados. Alguns estudos de neuroimagem têm demonstrado que atrofia hipocampal na ressonância nuclear magnética (93,94), assim como, o hipometabolismo nas regiões temporoparietal, córtex frontal e cíngulo posterior no PET-scan (95,96) são bons preditores de conversão. O papel da APOE na conversão é conflitante, alguns estudos mostram uma relação clara ou parcial enquanto outros não, de qualquer forma a sua sensibilidade como preditor parece ser baixa (97-99). Em função da demência vascular e do papel reconhecido dos fatores vasculares na fisiopatologia da DA, as lesões vasculares e fatores de risco vascular também têm sido avaliados como possíveis preditores de conversão de CCL em DA ou DV e apresentam ainda resultados inconsistentes. Alguns autores acreditam que a doença vascular pode contribuir de forma independente para a conversão, enquanto outros não consideram este um fator importante (100,101). Finalmente o papel principal como preditor de conversão de CCL para DA tem sido dado aos biomarcadores no LCR, estudos mostram que níveis baixos de A $\beta$ -42 e A $\beta$ -40 e níveis altos de proteína *tau* total ou fosforilada apresentam uma boa sensibilidade e menor especificidade (99,102).

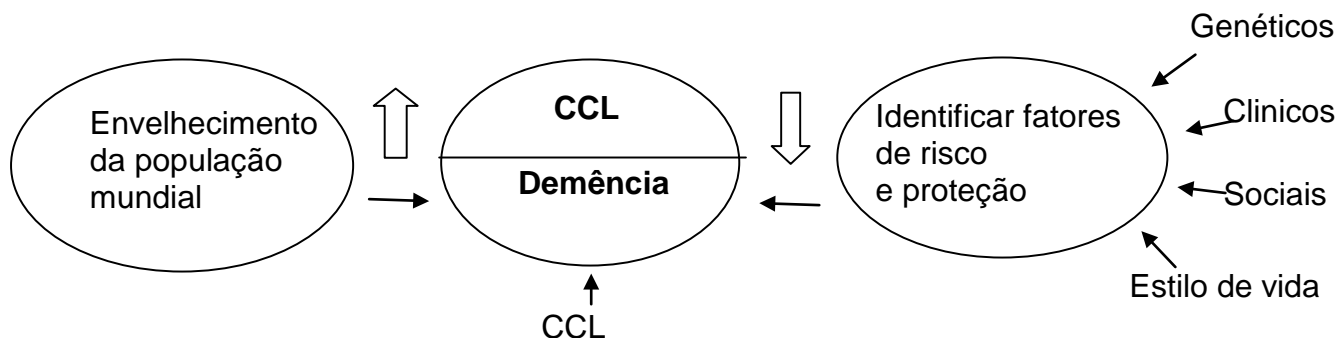
A patologia do CCL não é bem estabelecida e parece ser tão complexa quanto os seus aspectos clínicos. Embora não exista ainda um critério neuropatológico para o CCL, alguns estudos longitudinais relatam que 70 a 100% dos sujeitos com CCL autopsiados apresentam os achados patológicos da DA (103). Uma recente revisão sobre a patologia do CCL sugere que o



substrato patológico vai além das placas senis e dos emaranhadas neurofibrilares. Observa-se uma disfunção sináptica que se inicia com uma desconexão entre neurônios afetando vários níveis do sistema nervoso, os dados sugerem também que em alguns casos essas alterações desencadeiam mecanismos de reparação bioquímica e celular retardando o processo da doença (104). Portanto o entendimento sobre a patogênese do CCL pode nos auxiliar a compreender como o cérebro reage a essas alterações e desenvolve estratégias possivelmente modificadoras desses estágios precoces dos quadros demenciais.

A evolução do entendimento do CCL são parte importante dos avanços em relação à doença de Alzheimer. A evidência de que a patologia da DA está presente há muitos anos antes das primeiras manifestações clínicas e de que está presente também em sujeitos com CCL desviou o foco das pesquisas para as fases precoces e pré-clínicas da doença. Assim poderemos ter mais sucesso com estratégias preventivas e modificadoras da doença e, conseqüentemente, medidas terapêuticas mais eficazes.

### 3 MARCO TEÓRICO



O envelhecimento crescente da população gerou o aumento da incidência de doenças relacionadas à idade como as demências e o Comprometimento Cognitivo Leve. Alguns fatores sociais, clínicos, genéticos e relacionados ao estilo de vida têm sido implicados no desenvolvimento de prejuízo cognitivo, há também evidências que o próprio Comprometimento Cognitivo Leve represente um fator de risco independente para demência. Portanto a identificação desses possíveis preditores, principalmente aqueles potencialmente modificáveis, poderia ter um impacto positivo diminuindo as taxas de incidência dos desfechos em estudo.

Considerando-se que as taxas de incidência e prevalência de demência e CCL assim como os fatores de risco associados são menos conhecidos em países em desenvolvimento como o Brasil a realização de estudos longitudinais em idosos saudáveis com longos períodos de seguimento e abrangente avaliação é fundamental para podermos assim conhecer o cenário da epidemiologia dessas doenças no Brasil e avançar em estratégias terapêuticas ou preventivas eficazes.

Para tentar responder algumas dessas questões realizamos os estudos apresentados nessa tese em formato de artigos, a partir de um estudo longitudinal de base populacional com idosos inicialmente saudáveis e funcionalmente independentes que estão sendo seguidos há 16 anos. Ao longo deste período avaliamos as taxas de incidência de prejuízo cognitivo (CCL e demência) e os fatores relacionados aos desfechos. Os primeiro artigo já publicado no periódico *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* (2009) descreve a incidência de CCL e DA e fatores de risco associados nesta amostra. O segundo artigo publicado no periódico *International Psychogeriatric* (2012) descreve a trajetória do CCL nesta coorte, utilizando critérios que identificam pacientes com maior probabilidade de ser portadores de patologia Alzheimer, e estima o risco desses sujeitos desenvolverem demência na DA em comparação aos indivíduos que permaneceram saudáveis ao longo o seguimento.

#### 4 JUSTIFICATIVA

Grandes estudos epidemiológicos mundiais apontam para o crescente número de idosos em todas as regiões do mundo, particularmente na América Latina, Índia e China. No Brasil, nos últimos anos vêm ocorrendo importantes mudanças na estrutura etária da população. Os dados do último censo demonstram uma queda na taxa de crescimento da população em geral e um aumento no índice de idosos, a população com 60 anos de idade ou mais representa atualmente 11,1% da população. Esse novo panorama leva conseqüentemente ao aumento na incidência de doenças relacionadas à idade como as demências. As projeções nas taxas de prevalência de pessoas com demência no mundo são em torno de 40 milhões para 2020, sendo que a maioria vive em países em desenvolvimento. Contudo, nessas regiões menos desenvolvidas do mundo os estudos são escassos ou inexistentes. No Brasil maiores informações a respeito da incidência e prevalência de demência e Comprometimento Cognitivo Leve são fundamentais para o desenvolvimento de políticas de saúde pública, de estratégias que melhorem a vida dessas pessoas e seus familiares e motivem mais estudos e avanços em termos de diagnóstico e tratamento.

Os limitados recursos terapêuticos existentes até o momento para o tratamento de grande parte das demências determinam também a urgência e importância de encontrarmos estratégias que alterem o desenvolvimento da doença, principalmente da doença de Alzheimer, responsável por mais de 60% dos casos. Dentro dessa perspectiva o reconhecimento de fatores de risco e proteção para o desenvolvimento de prejuízo cognitivo é crucial, principalmente a busca por fatores potencialmente modificáveis pode ser determinante em

diminuir as taxas ou em adiar o início da síndrome clínica da doença; assim poderemos avançar em medidas realmente efetivas, até o momento inexistentes.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo principal**

Determinar a incidência de demência e Comprometimento Cognitivo Leve em uma coorte de idosos saudáveis de base comunitária.

### **5.2 Objetivos secundários**

a) Avaliar a associação de variáveis demográficas, clínicas e sociais na incidência de CCL e demência;

b) Avaliar a associação de Comprometimento Cognitivo Leve com o desenvolvimento de demência;

c) Verificar as taxas de conversão dos indivíduos com Comprometimento Cognitivo Leve para demência.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

1. World Population Ageing 2009. United Nations. New York. 2010.
2. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD *et al.* Dementia and Alzheimer disease incidence. *Arch Neurol.* 2002; 59:1737-46.
3. World Health Organization. Shaping the future. Geneva: WHO, 2003.
4. World Alzheimer Report. 2009. Alzheimer's disease international.
5. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2009; 5(3):234-70.
6. Kullera LH, Lopez OL. Dementia and Alzheimer's disease: A new direction. The 2010 Jay L. Foster Memorial Lecture. *Alzheimer's Dement.* 2011 September; 7(5):540-50.
7. McKhann G, Knopman D, Chertkowsky H, Hyman B, Jack C, Kawash C, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011; 263-9.
8. Stephan BC, Kurth T, Matthews FE, Brayne C, Dufouil C. Dementia risk prediction in the population: are screening models accurate? *Nat Rev Neurol.* 2010; 6:318-26.
9. Kamat SM, Kamat AS, Grossberg, GT. Dementia Risk Prediction: Are We There Yet? *Clin Geriatr Med.* 2010; (26):113-23.
10. Flicker L. Modifiable Lifestyle Risk Factors for Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2010; 803-11.

11. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011; 10:819-28.
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas, Censos Demográficos, IBGE. Brasília; <http://www.ibge.gov.br>.2009.
13. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet.* 2002; 360:1759-66.
14. Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, von Strauss E, Winblad B. Dementia is the major cause of functional dependence in the elderly. Three-year follow-up data from a population-based study. *Am J Public Health.* 1998; 88:1452-6.
15. Agüero-Torres H, von Strauss E, Viitanen M, Winblad B, Fratiglioni L. Institutionalization in the elderly: the role of chronic diseases and dementia. cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54:795-801.
16. Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B. Mortality from dementia in advanced age. A 5-year follow-up study of incident dementia cases. *J Clin Epidemiol.* 1999; 58:737-43.
17. Ferri C, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, *et al.* Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005; 366:2112-7.
18. Li G, Shen YC, Chen CH, *et al.* An epidemiological survey of age related dementia in an urban area of Beijing. *Acta Psychiatr Scand.* 1989; 79:557-63.
19. Park JH, Ha JC. Cognitive impairment among the elderly in a Korean rural community. *Acta Psychiatr Scand.* 1988; 77:52-77.



20. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009; 11(2):111-128.
21. Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custódio Capunã NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, *et al*. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009; 21(4):622-30.
22. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002; 16:103-8.
23. Li S, Yan F, Li G, Chen C, Zhang W, Liu J, *et al*. Is the dementia rate increasing in Beijing? Prevalence and incidence of dementia 10 years later in an urban elderly population. *Acta Psychiatr Scand*. 2007; 115:73-9.
24. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gureje O, *et al*. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA*. 2001; 285:739-47.
25. Canadian Study of Health and Aging Working Group. The incidence of dementia in Canada. *Neurology*. 2000; 55:66-73.
26. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, *et al*. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004; 18:241-6.
27. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. DSM-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.

28. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chuit H, Corey-Bloom J, Relkin N, *et al.* Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology*. 2001; 56:1143-53.
29. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984; 34:939-44.
30. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O, Dias-Tosta E, Silva AB, *et al.* Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dementia & Neuropsychol*. 2011; 5(Suppl 1):5-10.
31. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55(9):809-15.
32. Fernandez Martinez M, Castro Flores J, Perez de Las Heras S, Mandaluniz Lekumberri A, Gordejuela Menocal M, Zarranz Imirizaldu JJ. Risk factors for dementia in the epidemiological study of Munguialde County (Basque Country-Spain). *BMC Neurol*. 2008; 15:8:39.
33. Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, Stockton Jr SD, Gandy S, Patrick R. Role of Vascular Risk Factors and Vascular Dysfunction in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*. 2010; 77(1):82-102.
34. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky ST. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 2002; 288:1475-83.

35. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, *et al.* Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. *Neurology*. 2001; 57:985-89.
36. Ganguli M, Dodge HH, Chen P, Belle S, DeKosky ST. Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population: the MoVIES Project. *Neurology*. 2000; 54:1109-16.
37. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, *et al.* The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1991; 41:479-86.
38. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, *et al.* National Institute on Aging Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: A practical approach. *Acta Neuropathol*. 2012; 123:1-11.
39. Chintamaneni M, Bhaskar M. Biomarkers in Alzheimer's disease: A Review. *ISRN Pharmacol*. 2012; May doi:10.5402/2012/984786.
40. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF *et al.* Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000; 54 (suppl 5):S10-15.
41. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, *et al.* Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldest old? *Neurology*. 1996; 46:641-50.

42. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*. 2005; 120:545-55.

43. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, et al. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med*. 1996 Aug; 2(8):864-70.

44. Khachaturian AS, Corcoran CD, Mayer LS, Zandi PP, Breitner JC. Apolipoprotein E epsilon4 count affects age at onset of Alzheimer disease, but not lifetime susceptibility: the Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61:518-24.

45. Valenzuela MJ. Brain reserve and the prevention of dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 21(3):296-302.

46. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol* 2003; 60(5):753-9.

47. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002; 59:364 -70.

48. Becker JT, Chang YF, Lopez OL, Dew MA, Sweet RA, Barnes D et al. Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community based cohort. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17:653-63.

49. Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues J. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence:

prospective results from the PAQUID Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51:1055-63.

50. Gramas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2011 March; 8:26.

51. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging.* 2000; 21:153-60.

52. Barnes DE, Whitmer RA, Yaffe K. Physical activity and dementia: the need for prevention trials. *Exerc Sport Sci Rev.* 2007; 35:24-9.

53. Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, Basak C, Chaddock L, Kim JS, *et al.* Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2010; 26:2:32.

54. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2004; 3:579-87.

55. Feart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, *et al.* Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA.* 2009; 302:638-48.

56. Sofi F, Macchic C, Abbateb R, Gensinib GF, Casinia A. Effectiveness of the Mediterranean Diet: Can It Help Delay or Prevent Alzheimer's Disease? *J Alzheimer's Dis.* 2010; 795-801.

57. Wang HX, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-Life Engagement in Social and Leisure Activities Is Associated with a Decreased Risk of Dementia: A Longitudinal Study from the Kungsholmen Project. *Am J Epidemiol.* 2002; 15:1081-7.

58. Zunzunegui MV, Alvarado BE, Del Ser T, Otero A. Social networks, social integration, and social engagement determine cognitive decline in community-dwelling Spanish older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003; 58:S93-100.

59. Karlamangla AS, Miller-Martinez D, Aneshensel CS, Seeman TE, Wight RG, Chodosh J. Trajectories of Cognitive Function in Late Life in the United States: Demographic and Socioeconomic Predictors. *Am J Epidemiol*. 2009; 170:331-42.

60. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, *et al*. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama study. *Neurology*. 1995; 45:1161-8.

61. Gleib DA, Landau DA, Goldman N, Chuang Y, Rodríguez G, Weinstein M. Participating in social activities helps preserve cognitive function: an analysis of a longitudinal, population-based study of the elderly. *Int J Epidemiol*. 2005; 34:864-71.

62. Seeman TE, Lusignolo TM, Albert M, Berkman L. Social relationships, social support, and patterns of cognitive aging in healthy, high-functioning older adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Health Psychol*. 2001; 20:243-55.

63. Rasmusson AM, Shi L, Duman R. Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27:133-42.

64. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function

in older people without known cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2008.

65. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, *et al*. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. JAMA. 2008; 300:1027-37.

66. Scarmeas N, Luchsinger JA, Brickman AM, Cosentino S, Schupf N, Xin-Tang M *et al*. Physical activity and Alzheimer disease course. Am J Geriatr Psychiatry. 2011; 19(5):471-81.

67. Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. J Alzheimer's Dis. 2007; 12:11-22.

68. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. J Can Med Assoc. 1962; 86:257-60.

69. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change-Report of a National Institute of Mental Health work group. Dev Neuropsychol. 1986; 2:261-76.

70. Blackford RC, La Rue A. Criteria for diagnosing age associated memory impairment: proposed improvements from the field. Dev Neuropsychol. 1989; 5:295-306.

71. Levy R. Aging-associated cognitive decline. Int Psychogeriatr. 1994; 6:63-8.

72. Eby EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the non demented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. J Am Geriatr Soc. 1995; 43:775-82.

73. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*. 1991; 41:1006-9.

74. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, *et al*. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001; 58:397-405.

75. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E, *et al*. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56:303-8.

76. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, *et al*. Mild cognitive impairment beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004; 256(3):240-6.

77. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*. 2004; 3:246-8.

78. Albert M, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman H, Fox N, *et al*. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011; 270-9.

79. Luck T, Lupp M, Briel S, Riedel-Heller S. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Geriatr Cogn Disord*. 2010; 29:164-75.

80. Warda A, Arrighib HM, Michelsa S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's Dement*. 2012; 14-21.



81. Larrieu, S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, *et al.* Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*. 2002; 59:1594-5.
82. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia: meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009; 119:256-65.
83. Ganguli, M. *et al.* Outcomes of mild cognitive impairment by definition a population study. *Arch Neurol*. 2011; 68:761-7.
84. Matthews FE, Sthepan BC, McKeith IG, Bond J, Brayne C. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:1424-33.
85. Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, *et al.* Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*. 2004; 62:591-600.
86. Petersen R, Smith G, Waring S, Ivnik R, Kokmen E, Tangelos E. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997; 9:65-9.
87. Schmidtke K, Hermeneit S. High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI patients. *Int Psychogeriatr*. 2008; 20:96-108.
88. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*. 2004; 16:129-40.
89. Artero S, Ancelin MS, Portet F, Dupuy A, Berr C, Dartigues JF, *et al.* Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:979-84.

90. Palmer K, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16:603-11.

91. Ishikawa T, Ikeda M, Matsumoto N, Shigenobu K, Brayne C, Hirotsuka TH. A longitudinal study regarding conversion from mild memory impairment to dementia in a Japanese community. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21:134-9.

92. Dickerson BC, Sperling RA, Hyman BT, Albert MS, Blacker D. Clinical prediction of Alzheimer disease dementia across the spectrum of mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:1443-50.

93. Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, *et al*. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol*. 2006; 63:693-9.

94. Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, *et al*. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 68:828-36.

95. Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*. 2003; 60:1374-7.

96. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, *et al*. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18) F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2005; 46:1625-32.

97. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Tsuda T, Chi H, *et al.* A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology*. 1996; 46:149-54.
98. Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, Nacmias B, Holthoff V, *et al.* MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology*. 2004; 63:2332-40.
99. Modrego PJ. Predictors of conversion to dementia of probable Alzheimer type in patients with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2006; 3:161-70.
100. Bombois S, Debette S, Bruandet A, Delbeuck X, Delmaire C, Leys D, *et al.* Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients. *Stroke*. 2008; 39:2046-51.
101. DeCarli C, Mungas D, Harvey D, Reed B, Weiner M, Chui H, *et al.* Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology*. 2004; 63:220-7.
102. Hansson O, Buchhave P, Zetterberg H, Blennow K, Minthon L, Warkentin S. Combined rCBF and CSF biomarkers predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2009; 30:165-73.
103. Markesbery WR. Neuropathologic Alterations in Mild Cognitive Impairment: A Review. *J Alzheimers Dis*. 2010 January; 19(1): 221-8.
104. Mufson EJ, Binder L, Counts SE, DeKosky ST, Tolledo-Morrell L, Ginsberg SD *et al.* Mild Cognitive Impairment: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2012; 123:13-30.

## 7 ARTIGO 1

# Incidence of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease in Southern Brazil

Márcia Lorena Chaves MD, PhD <sup>1,2,3</sup>, Ana Luiza Camozzato MD, PhD <sup>1</sup>, Cláudia Godinho MD <sup>1,2</sup>, Isabel Piazenski MsC <sup>1</sup>, Jeffrey Kaye MD <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dementia Clinic, Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>2</sup> Medical Sciences Post-Graduation Course, UFRGS School of Medicine

<sup>3</sup> Internal Medicine Department, UFRGS School of Medicine

<sup>4</sup> Layton Aging and Alzheimer's disease Center, Oregon Health & Science University, Portland Oregon USA

This study was supported by grants from CNPq (350027/1995-1 and 306458/2004-7) and from the National Institutes of Health (P30 AG08017).

-----  
Corresponding author:

Márcia L. F. Chaves  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – sala 2040  
90035-091 Porto Alegre Brasil  
Fone: (55 51) 2101.8520  
Fax: (55 51) 2101.8001  
e-mail: [mchaves@hcpa.ufrgs.br](mailto:mchaves@hcpa.ufrgs.br)

**Abstract:**

The objective of the study was to evaluate incident cases of Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) in an elderly community cohort in a major city of southern Brazil and to determine the variables associated to the development of cognitive dysfunction. Data were drawn from a cohort to investigate healthy aging among community elderly (N = 345), and were derived from the follow-up for a maximum of 8 years. Socio-demographic, psychiatric and medical information, the Mini-Mental State Examination (MMSE), and the Clinical Dementia Rating scale were obtained in each assessment. The DSM-IV, NINCDS-ADRDA and the Mayo Clinic criteria were applied to ascertain diagnoses of Alzheimer's disease and MCI, respectively. The incidence rate per 1000 persons-year for MCI was 13.2 (95% CI 7.79 – 20.91) and for AD was 14.8 (95% CI 9.04 – 22.94). Cognitive dysfunction was associated with education (OR = 0.86; CL 0.76 – 0.97 95%) and baseline MMSE (OR= 0.81; CL 0.70 – 0.94 95%). The AD incidence in this sample was higher than those reported in a previous Brazilian study. The study filled the epidemiological gap in the evaluation of mild cognitive impairment in Brazil.

**Keywords:** Alzheimer's disease, cognitive impairment, dementia, elderly, epidemiology

## INTRODUCTION

Because the aging of the population is no longer an isolated concern of economically developed areas of the world, many developing countries are also facing the fast demographic aging and its accompanying set of chronic illnesses. Of an estimated 24.3 million people with dementia worldwide in 2005, 14.6 million lived in developing countries and this number will increase in the next decades <sup>1</sup>.

Dementia incidence rates varied from 11.3 per 1000 persons-year in Beijing <sup>2</sup> to 32.4 in Indianapolis, USA <sup>3</sup>. The studies carried out in Nigeria (13.5) <sup>3</sup>, Seattle, USA (20.3) <sup>4</sup>, and Canada (21.8) <sup>5</sup> presented intermediate values. Follow-up varied from 2 years <sup>2</sup> to 5.1 years <sup>3</sup>. Alzheimer's disease incidence rates have showed great variability, as 3.2 per 1000 persons-year in India <sup>6</sup> to 25.2 in Indianapolis, USA <sup>3</sup>. Intermediate rates were 11.5 in Nigeria <sup>3</sup>, and 14.3 <sup>4</sup> and 17.5 <sup>7</sup> in USA.

In Brazil, only two studies with community-dwelling elderly population have investigated the prevalence and incidence of dementia using contemporary diagnostic criteria <sup>8,9</sup>. Prevalence was 7.1% in a population aged 65 years or more <sup>8</sup> and incidence was 7.7 per 1000 persons-year <sup>9</sup>. Considering the prevalence of dementia in Brazil and the elderly population of approximately 15 million, the estimate for dementia is 1.1 million. In terms of public health, in the next decades Brazil will need to develop precise policies in dealing with the aging population and the increasing of dementia and co-morbid disorders.

Prevalence or incidence of mild cognitive impairment, and the progression to dementia have demonstrated considerable variability, primarily due to methodological differences in defining this condition. The prevalence rates in epidemiological studies of mild cognitive impairment varying between 17% and 85%, depending on the criterion used to define impairment and the population characteristics (e.g., age, educational level, sex distribution) under study <sup>10</sup>. When the definition was restricted to the memory impairment, rates have ranged from 2.8% to 5.3% <sup>11,12,13</sup>. The mild cognitive impairment annual conversion rate to dementia varied from 6% to 25% <sup>14</sup>. The

incidence rates ranged from 8.5 per 1000 persons-year<sup>15</sup> to 31.9<sup>16</sup>. The other studies have showed intermediate rates<sup>17,18</sup>. The epidemiology of mild cognitive impairment in Latin America or Brazil is almost inexistent.

The present study aimed to evaluate incident cases of Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) in an elderly community cohort from the catchment area of a university hospital in the largest city of the southernmost state of Brazil. The variables associated to the development of AD and MCI (cognitive dysfunction) were also evaluated.

## **METHODS**

Briefly, in 1996, 1,216 from 5,500 individuals aged 60 years and older who were residing in the catchment area from Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Rio Grande do Sul state, Brazil) according to data from the 1992 census<sup>19</sup> were enrolled in two studies (Figures 1 and 2). Of the 1,216 elderly, 848 of which were diagnosed with cognitive impairment and/or major medical disorders at baseline and composed the sample for a further study. This yielded a sample of 368 eligible participants for the current analyses. Subsequently, among 23 eligible participants (6.3%) declined to take part in the thorough assessment, resulting in the 345 participants who fulfilled criteria for the healthy aging study and consented to participate (Table 1). The baseline study was conducted in two assessments with a short interval. The first was composed of selection and exclusion instruments and the second from measures of interest. Each participant underwent a standardized neuropsychological and neurological evaluation. A collateral informant was also used to verify the history. Subjects were excluded if they had age-related diseases or risk factors for cognitive impairment at baseline. The exclusion criteria include medical conditions such as chronic renal disease, significant head injury, and stroke; psychiatric conditions such as major affective disorder or evidence of current depression; uncorrectable vision or hearing loss; or other conditions such as substance abuse or use of medications that might impair cognitive

functioning (Table 1). All participants and their collateral informants should report normal functioning in the community at entry of study. To minimize inclusion of participants with incipient dementia, subjects were screened with the Clinical Dementia Rating scale <sup>20,21,22</sup>. Participants with a CDR of 0.5 (suggestive of incipient dementia) or greater (suggestive of dementia) were excluded from the sample. The second interview was composed of detailed demographic and medical information, social support, engagement to leisure activities, a scale to rate symptoms of depression (Montgomery-Asberg Rating Depression Scale) <sup>23,24</sup>, a questionnaire for general psychiatric symptoms (WHO Self-Report Questionnaire) <sup>25,26</sup> the DSM IV criteria for Major Depression - MD, and the Mini-Mental State Examination <sup>27,28</sup>. Independence for daily living activities was assessed with the ADL scale <sup>29</sup>.

Subjects for this study are participants in an ongoing longitudinal cohort study. Data for the present study were derived from the follow-up for a maximum of 8 years. The statistical analysis was based on the diagnosis established at the last follow-up visit during when the participant underwent a thorough evaluation. At least one follow-up was completed for two-hundred and forty-five participants. Among the deceased in the follow-up, retrospective data were obtained with structured telephone interview with a knowledgeable collateral source focusing on dementia <sup>30,31</sup>. The AD8 was additionally applied during the same telephone interview <sup>32</sup>.

*Instruments.* At each assessment, participants were interviewed in their home environment by trained medical students and physicians. To identify Mild Cognitive Impairment the Mayo Clinic Alzheimer's Disease Research Center criteria were used <sup>33</sup>, as follows: (a) memory complaint by patient, family or physician, (b) normal activities of daily living, (c) normal general cognitive function, (d) objective impairment in one area of cognitive function as evidenced by scores >1.5 SD of age-appropriate norms or abnormal memory function for age (e) CDR score of 0.5 and (f) not demented. DSM-IV criteria for dementia and the NINCDS-ADRDA for probable AD <sup>34</sup>, with the additional designation from Kawas and colleagues of consistent AD, were performed in order to



ascertain diagnosis of Alzheimer's disease<sup>35</sup>. All participants that were identified as suffering from cognitive dysfunction at follow-up were considered incident cases of either MCI or AD.

The study was approved by the Ethics Committee for Research of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. All subjects and/or their proxies signed an informed consent.

### **Data Analysis**

The statistical analysis was performed by the *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS for Windows 14.0) software. Person-years incidence rate was calculated by dividing the number of new cases in the specified period of time by the sum of participants who have been observed in this period, with Mid-P exact test for 95% Confidence Interval. Parametric data were analyzed by one-way ANOVA with Tukey post-hoc. The Chi-square test (with Yates correction or Fisher exact) was used for the association analysis. A logistic regression model was used to identify variables with independent association to subsequent cognitive dysfunction, as well as their association level.

## **RESULTS**

Table 2 summarized the baseline characteristics of the sample. The "at least one follow-up completed" group did not differ from the whole baseline sample in terms of education, marital status (living with partner), number of confidants, and MMSE. The incident cognitive dysfunction group presented baseline lower educational attainment than the whole sample and the "at least one follow-up completed". The group who did not have one follow-up assessment (baseline completed) did not differ from the "at least one follow-up completed" group, except for age (Table 2).

Variables were compared between the "at least one follow-up completed" and the "cognitive dysfunction" groups with univariate chi-square test or Student's t test

before entering the logistic regression. Education, MMSE and number of confidants were statistically different, and age showed borderline result (Table 2).

A logistic regression analysis was carried out with the dependent variable “cognitive dysfunction”, and education, age, number of confidants, and MMSE as independent variables. Only education and MMSE were kept in the final equation, which explained 79.9% of the variance (Table 3). A logistic regression to test the interaction of education and MMSE with the other variables as well was carried out, and no significant interaction was observed (data not shown).

Sixteen incident cases of mild cognitive impairment and 18 cases of AD were identified during eight-years of follow-up. The incidence rate for MCI was 13.2 (95% CI 7.79 – 20.91) per 1000 persons-year and for AD was 14.8 (95% CI 9.04 – 22.94) per 1000 persons-year.

## **DISCUSSION**

This study was developed to evaluate incident rates of Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment, and to identify baseline variables associated to incident cases of AD and MCI (cognitive dysfunction). The incidence rate for MCI was 13.2 per 1000 persons-year and for Alzheimer’s disease was 14.8 per 1000 persons-year. The previous evaluation of AD incidence in Brazil showed the rate of 7.7 per 1000 persons-year<sup>9</sup>. The difference between these two studies may be explained by methodological aspects as sample selection, cohort duration and also to small sample size. The criteria selection used in the current study focused very healthy participants which could have increased the occurrence of Alzheimer’s disease in place of causes such as vascular dementia. In relation to rates reported worldwide, the present AD incidence is intermediate<sup>3,4,6,7</sup>.

The epidemiological evaluation of mild cognitive impairment was a gap to be filled in Brazil. This healthy aging elderly cohort was selected with proper baseline

characteristics to study the development of mild cognitive impairment. The MCI assessment with Mayo Clinic criteria incorporated the CDR scale, which was, in the present investigation, highly supportive. In a study using Mayo Clinic criteria, CDR appeared to be the most important part of the criteria and was considered more applicable to community residents<sup>36</sup>. The present study reported a rate of 13.2 per 1000 persons-year for MCI, which can be considered closer to the lower reported rates<sup>12,15</sup>. The variability of rates may not be solely explained by sample characteristic or diagnostic criteria diversity, partially because of the relatively recent description of the mild cognitive impairment.

The logistic regression analysis showed lower education and the lower scores on the Mini Mental State Examination as risk factors for subsequent cognitive dysfunction. The selection criteria for this cohort emphasized healthier and independent participants which may have lead to the inclusion of a more homogeneous group, with higher average education in comparison to the Brazilian ( $p < 0.001$ ) and to the state ( $p < 0.001$ ) elderly population. The mean estimate of education in the general elderly population of Brazil is 3.4 years of schooling ( $\pm 0.02$ ) and is 4.1 ( $\pm 0.06$ ) for subjects living in Rio Grande do Sul state<sup>19</sup>. Therefore, the small proportion of participants with lower education might have had a role in this finding. An odds ratio of 0.86 is protective against cognitive dysfunction: each additional year of education adds 1.4% protection against dysfunction. On the hand, a reduction of one year of education adds 1.4% risk for dysfunction. Education is associated to level of cognitive function among older persons with and without AD<sup>37,38</sup>, senile plaques and level of cognitive function differs by level of education<sup>39</sup>, and it is accepted that lower education is associated with a higher risk of AD<sup>40,41,42</sup>. Those who started the study with lower MMSE score showed higher risk for cognitive dysfunction, independent on educational level. Lower scores on modified MMSE, a global cognitive screening instrument, has already been observed to be associated to MCI<sup>43</sup>.

***Limitations of the Study***

The stringent exclusion criteria, focused on a very healthy elderly, could have influenced the current results leading to lower incidence rates of the study. The small sample size could also have influenced these rates. The strength of the study is the length of the follow-up of this elderly sample in a Latin-American country. To succeed in following a sample of elderly in Brazil, a country which until recently was known as the “country of the youth”, is a great challenge. Obtaining data from collateral informants for the deceased during the cohort was also important in the study. There is evidence demonstrating moderate agreement between the informant CDR and the clinician CDR, suggesting the valid role for CDR as a substitute in situations in which the subject could not be examined<sup>30</sup>.

**REFERENCES**

1. Ferri C, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–2117.
2. Li S, Yan F, Li G, et al. Is the dementia rate increasing in Beijing? Prevalence and incidence of dementia 10 years later in an urban elderly population. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:73–79.
3. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA* 2001; 285:739–747.
4. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence. *Arch Neurol* 2002; 59:1737–1746.
5. Canadian Study of Health and Aging Working Group. The incidence of dementia in Canada. *Neurology* 2000; 55:66–73.
6. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, et al. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. *Neurology* 2001; 57:985–989.
7. Ganguli M, Dodge HH, Chen P, et al. Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population: the MoVIES Project. *Neurology* 2000, 54(5):1109-1116.
8. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:103-108.
9. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E Jr, et al. Incidence of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:241–246.
10. Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, et al. Mild cognitive impairment. Directions for future research. *Neurology* 2003; 61:438–444.
11. Eby E, Hogan D, Parhad I. Cognitive impairment in the nondemented elderly. *Arch Neurol* 1995; 52:612–619.

12. Larrieu A, Letenneur L, Orgogozo J, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59:1594–1599.
13. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*. 2001; 56:37–42.
14. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58(12):1985-1992.
15. Busse A, Bischkopf J, Steffi G, et al. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria results of the Leipzig Longitudinal study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry* 2003; 182:449-454.
16. Wilson RS, Schneider JA, Boyle PA, et al. Chronic distress and incidence of mild cognitive impairment. *Neurology* 2007; 68:2085–2092.
17. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco A.M. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology* 2004; 63:1882–1891.
18. Tervo S., Kivipelto M., Hänninen T. et al. Incidence and Risk Factors for Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Three-Year Follow-Up Study of Cognitively Healthy Elderly Subjects. *Dementia Geriat Cognit Disord* 2004; 17:196-203.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas, Censos Demográficos, IBGE. Brasília; 2001. Available at <<http://www.ibge.gov.br>>. Last access January 20<sup>th</sup>, 2008
20. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140:566–572.
21. Maia AL, Godinho C, Ferreira ED, et al. [Application of the Brazilian version of the CDR scale in samples of dementia patients]. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2006; 64(2b):485-489.

22. Chaves ML, Camozzato A, Godinho C, et al. Validity of the Clinical Dementia Rating Scale for The Detection and Staging of Dementia in Brazilian Patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21:210-217.
23. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382-389.
24. Dratcu L, da Costa Ribeiro L, Calil HM. Depression assessment in Brazil. The first application of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Br J Psychiatry* 1987; 150:797-800.
25. Iacoponi E, Mari JJ. Reliability and factor structure of the Portuguese version of self-reporting questionnaire. *Int J Soc Psychiatry* (Supp 3) 1988; 35:213-222.
26. Mari JJ, Williams P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of São Paulo. *Br J Psychiatry* 1986; 148:23-26.
27. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
28. Chaves ML, Izquierdo I. Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment. *Acta Neurol Scand* 1992; 85:378-382.
29. Katz A, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychological function. *JAMA* 1963; 185:914-919.
30. Waite L, Grayson D, Jorm AF, et al. Informant-based staging of dementia using the clinical dementia rating. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(1):34-37.
31. Davis PB, White H, Price JL et al. Retrospective Postmortem Dementia Assessment. *Arch Neurol* 1991; 48:613-617.
32. Galvin J, Roe C, Xiong C, et al. Validity and reliability of the AD8 informant interview in dementia. *Neurology* 2006; 67:1942-1948.

33. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995; 273 (16): 1274-1278.
34. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34:939–944.
35. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, et al. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 2000; 54(11):2072-2077.
36. Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand* 2002; 106(3):148-154.
37. Doraiswamy PM, Krishen A, Stallone F, et al. Cognitive performance on the Alzheimer's Disease Assessment Scale: effect of education. *Neurology* 1995; 45:1980–1984.
38. Ganguli M, Ratcliff G, Huff FJ, et al. Effects of age, gender, and education on cognitive tests in a rural elderly community sample: norms from the Monongahela Valley Independent Elders Survey. *Neuroepidemiology* 1991; 10:42–52.
39. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology* 2003; 60(12):1909-1915.
40. Stern Y, Gurland B, Tatemichi T, et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271:1004–1010.
41. Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer's disease. *JAMA* 2002; 289:742–748.



42. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, et al. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology* 2002a; 59:1910–1914.
43. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch Neurol* 2003 ; 60(10):1394-1399.

Table 1. Subject Selection Criteria

<b>Requirements for entry</b>	<b>Major Exclusion Criteria</b>
Functionally independent Gives informed consent Willing to participate in the follow-up Score= 0 on Clinical Dementia Rating Scale Score > 11 on the Blessed Information-Memory-Concentration Test	Medical Conditions Myocardial infarction Diabetes mellitus Chronic pulmonary disorder  Chronic renal disease  Hypertension (supine blood pressure >160/95) Active cancer Seizure disorder Stroke/transient ischemic attack Parkinson disease Other neurological disorder (LAS, MS, etc) Major Surgeries Coronary bypass Carotid endarterectomy Psychiatric conditions (previously diagnosed) Schizophrenia Major affective disorder Phobias Chronic anxiety Alcohol or drug abuse Vision and Hearing Vision uncorrectable to 20/100 OU Hearing loss (interferes with speech perception) Other conditions Significant head injury Unexplained prolonged loss of consciousness Use of medications impairing cognitive function

**Table 2.** Baseline population: variables at study entry

Variables	All (N = 345)	Baseline completed (N = 100)	At least one Follow-up completed (N = 245)	Cognitive Dysfunction (N = 34)
Age (mean±SD)	70.37 ± 7.15	69.02 ± 7.74 <sup>b</sup>	70.87 ± 6.86 <sup>c</sup>	71.94 ± 6.75 <sup>d</sup>
Sex				
Male (N, %)	103 (30%)	27 (27.3%)	76 (31%)	09 (27%)
Marital status (living with partner)	159 (46%)	45 (45.5%)	113 (46%) <sup>c</sup>	11 (32%) <sup>d</sup>
MMSE (mean±SD)	25.3 ± 3.9 <sup>a</sup>	25.2 ± 4.5	25.4 ± 3.6 <sup>c</sup>	23.8 ± 3.3 <sup>d</sup>
Education (mean±SD)	9.06 ± 5.50 <sup>a</sup>	9.85 ± 6.03	8.76 ± 5.25 <sup>c</sup>	5.91 ± 3.17 <sup>d</sup>
Family Income (mean±SD)	22.5 ± 30.0	26.0 ± 37.8	21.2 ± 26.6	20.8 ± 29.1
MADRS	6.7 ± 6.2	6.8 ± 6.4	6.6 ± 6.0	7.1 ± 6.4
SRQ	3.4 ± 2.9	3.4 ± 2.8	3.4 ± 2.9	3.9 ± 3.0
Number of children alive	2.6 ± 2.0	2.7 ± 2.2	2.6 ± 1.9	2.3 ± 1.6
Number of confidants	2.3 ± 2.8	2.6 ± 2.9	2.4 ± 2.7 <sup>c</sup>	1.6 ± 2.2 <sup>d</sup>

MMSE = ANOVA with Tukey post-hoc, a = c = d (p = 0.051)

Education = ANOVA with Tukey post-hoc, d < a,c (p < 0.01)

Marital status= chi-square, p= 0.05 (c ≠ d)

Age = Student *t* test, c<d (p= 0.064), b < c (p=0.040)

Education = Student *t* test, c>d (p= 0.001)

MMSE = Student *t* test, c>d (p= 0.001)

Number of confidants= Student *t* test, c>d (p= 0.019)

**Table 3.** Logistic Regression analysis with MMSE scores, number of confidants, education, and marital status (living with partner) in the first evaluation for the outcome “cognitive dysfunction” during the follow-up.

Variables	B	Wald	P value	OR (95% CI)
Number of confidants	-0.191	2.816	0.09	0.83 (0.66 – 1.03)
MMSE	-0.186	5.440	0.020	0.83 (0.71 – 0.97)
Education (years)	-0.139	5.982	0.014	0.87 (0.78 – 0.97)
<b>Age</b>	0.058	2.491	0.114	1.06 (0.99 – 1.14)

## 7 ARTIGO 2

Estimation of the Risk of Conversion of Mild Cognitive Impairment of Alzheimer type to Alzheimer's disease in a South-Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study.

Cláudia Godinho MD <sup>1,2</sup>, Ana Luiza Camozzato MD, PhD <sup>1,4</sup>, Diego Onyszko<sup>1</sup>,  
Márcia Lorena Chaves MD, PhD <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Dementia Clinic, Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>2</sup> Medical Sciences Post-Graduation Course, UFRGS School of Medicine

<sup>3</sup> Internal Medicine Department, UFRGS School of Medicine

<sup>4</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre UFCSPA

---

Corresponding author:

Márcia L. F. Chaves  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – sala 2040  
90035-091 Porto Alegre Brasil  
Fone: (55 51) 2101.8520  
Fax: (55 51) 2101.8001  
e-mail: [mchaves@hcpa.ufrgs.br](mailto:mchaves@hcpa.ufrgs.br)

**ABSTRACT:**

**Background/Aims:** Higher MCI prognostic variability has been related to sample characteristics (community-based or specialized clinic) and to diverse operationalization criteria. The aim of the study was to evaluate the trajectory of the MCI of Alzheimer type in a population-based elderly cohort in Southern Brazil. We also estimated the risk for the development of probable AD in comparison with healthy subjects. **Methods:** Data were derived from a population-based cohort (the PALA study). MCI outcomes were sub-classified into 3 categories: conversion, stabilization, and reconversion. The risk of progression to dementia was compared between MCI and normal participants. The analysis was based on 21 MCI subjects and 220 cognitively intact participants (N = 241). **Results:** Of the 21 MCI subjects, 38% developed dementia, 24% remained stable and 38% improved. The MCI annual conversion rate to AD was 8.5%. MCI was associated with significantly higher risk of conversion to AD (HR = 49.83, p = 0.004), after the adjustment for age, education, sex and MMSE. **Conclusions:** Independent on the heterogeneity of the outcomes, MCI of the Alzheimer type participants showed significantly higher risk to develop probable AD, demonstrating the impact of the use of these MCI criteria that emphasized long-term episodic memory impairment.

**Key Words:** mild cognitive impairment, mild cognitive impairment of Alzheimer type, conversion rate, prodromal AD, Alzheimer's disease.

**Introduction:**

The concept of Mild Cognitive Impairment (MCI) is important for the identification of earlier phases of dementia. At first, MCI was considered a transitional state between normal aging and dementia with high prognostic variability (Petersen *et al.*, 1997). The studies that evaluated MCI trajectories, i.e., rates of conversion, showed some patients remained cognitively stable within the observation period (Wolf *et al.*, 1998; Ganguli *et al.*, 2011), a significant proportion improved (Ganguli *et al.*, 2011; Larrieu *et al.*, 2002; Matthews *et al.*, 2008;) and others converted to dementia (Jack *et al.*, 2004; Petersen *et al.*, 1997; Schmidtke *et al.*, 2008). This variability has been related to the sample characteristics (community-based or specialized clinic) and to MCI definitions.

There are several MCI criteria which have changed over the time. The original MCI Mayo Clinic criteria emphasized memory deficits and complaints (Petersen *et al.*, 1997) and the subsequent revised criteria were expanded to include other cognitive domains (Winblad *et al.*, 2004). Other MCI definitions did not require subjective memory complaints or specific objective memory deficit (Bozoki *et al.*, 2001; Devanand *et al.*, 2007). More recently, new MCI criteria have emphasized specific impairment of episodic memory characteristic of amnesic syndrome of hippocampal type. This approach assumed the concept of MCI as prodromal Alzheimer's disease (AD) or MCI of Alzheimer type (Dubois and Albert, 2004). In the same way, the 2007 research criteria for probable AD proposed a change in NINCDS-ADRDA criteria for AD requiring the presence of early and significant episodic memory impairment associated to structural and functional neuroimaging changes and abnormal cerebrospinal fluid biomarker (Dubois *et al.*, 2007). Functional impairment was not needed to fulfill these criteria. Therefore, the MCI concept was incorporated in this new proposal.

The impact of different definitions on observed variability can be exemplified by rates of progression to dementia. Higher values were observed with definitions that highlighted memory deficit, such as the original amnesic criteria (Ganguli *et al.*, 2011;

Larrieu *et al.*, 2002; Petersen *et al.*, 1997), the amnesic multiple domain MCI subtypes (Ganguli *et al.*, 2011; Petersen *et al.*, 2001) and the MCI amnesic syndrome of the hippocampal type (Sarazin *et al.*, 2007). Inversely, higher rates to reversion to normal cognition were observed in subjects with nonamnesic MCI (Ganguli *et al.*, 2011; Palmer *et al.*, 2002). When the number of cognitive domains is taken into account, patients with one single domain impaired were at higher risk of reverting to normal cognition (Ganguli *et al.*, 2011; Manly *et al.*, 2008).

Another source of variability is the study setting. Rates of progression from MCI to dementia were consistently higher in specialty clinic than in community settings (Bruscoli and Lovestone, 2004; Hansson *et al.*, 2006; Mitchel and Shiri-Feshki, 2009). Length of follow-up in longitudinal studies was another factor that might explain the heterogeneity of MCI outcomes, however little effect of this variable on annual conversion rates was reported in a systematic review (Bruscoli and Lovestone, 2004).

Annual conversion rates to dementia in people with mild cognitive impairment according to different operational criteria and settings varied from 1.6% to 28% (Artero *et al.*, 2009; Bruscoli and Lovestone, 2004; Jack *et al.*, 2004; Mitchel and Shiri-Feshki, 2009; Schmidtke *et al.*, 2008). Overall, the annual conversion rate to AD and dementia was approximately 10% (Bruscoli and Lovestone, 2004; Mitchell and Shiri-Feshki, 2009). However, the majority of population-based studies showed significant proportions of individuals remaining cognitively stable (ranging from 5.4% to 92%) (Ganguli *et al.*, 2011; Larrieu *et al.*, 2002; Mitchel and Shiri-Feshki, 2009) or even reverting to normal cognition (6%- 53%) (Ganguli *et al.*, 2011; Larrieu *et al.*, 2002; Matthews *et al.*, 2008; Mitchel and Shiri-Feshki, 2009).

Besides rate of progression and its variability, when the risk to develop dementia was compared between MCI and cognitively normal individuals, MCI subjects showed significantly higher risk (Bruscoli and Lovestone, 2004; Ganguli *et al.*, 2011; Matthews *et al.*, 2008; Palmer *et al.*, 2008). The pooled relative risk of MCI progression was 8.9 for AD when comparing with healthy elderly individuals in a meta-analysis



(Mitchell and Shiri-Feshki, 2009). The MCI relative risk of conversion to AD varied from 2.77 (Ishikawa *et al.*, 2006) to 63.49 (Dickerson *et al.*, 2007).

Around 24 million people have dementia worldwide. Of those with dementia, 60% live in developing countries, with this number rising to 71% by 2040 (Ferri *et al.*, 2005). Considering the close relation of MCI and AD, epidemiologic studies about MCI and its longitudinal course should be carried out in these world areas. Nevertheless, there are few studies concerning this issue in these regions. One study carried out in Brazil showed similar MCI incidence rate to those found in the developed areas of the world (Chaves *et al.*, 2009a). MCI amnesic prevalence in India was similar to those observed in developed countries and that of the multiple domain type was lower (Das *et al.*, 2007). Chinese MCI subjects showed lower conversion rates to both DAT and vascular dementia when compared with American MCI subjects (Huang *et al.*, 2005).

The aim of the study was to evaluate the trajectory of the MCI of Alzheimer type in a population-based elderly cohort in Southern Brazil. We also estimated the risk for the development of probable AD in comparison with healthy subjects.

## **Methods**

Data were derived from an ongoing cohort study (the PALA - Porto Alegre Longitudinal Aging - study) originally designed to evaluate healthy aging and dementia (Chaves *et al.*, 2009b). At baseline, 345 community-dwelling subjects aged 60 years or more, who were healthy and cognitively intact. These participants who fulfilled criteria for the healthy aging study and consented to participate were evaluated with a detailed clinical interview composed of demographical, clinical and social variables. The Montgomery- Asberg Depression Rating Scale (MADRS), the Self-Reported Questionnaire – WHO (SRQ), the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) criteria for major depression, the Mini-Mental State Examination and the Clinical Dementia Rating (CDR) were also applied. Additionally, independence

for daily living activities was assessed with the Activities of Daily Living (ADL) scale. A detailed study design has already been published (Chaves *et al.*, 2009b).

From these 345 baseline subjects, 18 developed dementia; 22 developed MCI, 245 remained without cognitive impairment and 60 dropped-out (54 were not traceable and 6 refused to participate) during at a follow-up for a maximum of 10 years. Participants for the current study are the above 22 MCI incident cases and the 245 subjects who did not have cognitive impairment established at that time. These 267 subjects were additionally followed for the maximum of 70 months to evaluate the MCI outcomes and the relative risk of developing dementia. Of the 22 MCI subjects, 1 dropped-out by refusal. Of the 245 participants without cognitive impairment, five declined to participate and 20 were not traceable. At least one additional follow-up assessment to ascertain diagnosis was completed for the 241 participants. All baseline instruments were re-applied at each follow-up assessment and participants underwent a standardized neuropsychological and a neurological evaluation. They were interviewed in their home environment by trained medical students and physicians.

The diagnostic criteria for “MCI of Alzheimer-type” (Dubois and Albert, 2004) were applied as follows: (a) memory complaints by the patient or by the family, (b) progressive onset, (c) normal or mildly impaired complex activities of daily living, (d) amnesic syndrome of the “hippocampal type” defined by: very poor free recall despite adequate (and controlled) encoding; decreased total recall because of insufficient effect of cueing or impaired recognition; numerous intrusions, (e) persistence of memory changes at a subsequent assessment, (f) absence of the fully developed syndrome of dementia, (g) exclusion of other disorders that may cause MCI, with adequate tests, including neuroimaging. The MCI diagnosis was determined by a senior researcher (a clinician specialized in geriatric psychiatry/behavioral neurology) using the above criteria.

The diagnosis of probable AD was ascertained with the DSM-IV and the NINCDS/ADRDA criteria by a senior researcher (a clinician specialized in geriatric

psychiatry/behavioral neurology). For those deceased during the follow-up, retrospective data was obtained through a structured telephone interview with a knowledgeable collateral source focusing on dementia diagnosis. We also carried out the AD8 during the same telephone interview (Galvin *et al*, 2006).

Data obtained through the standardized neuropsychological and neurological evaluation, MMSE, CDR, ADL, MADRS, SRQ and DSM-IV criteria for major depression gave support to both diagnoses (MCI and AD).

#### **MCI trajectories assessment:**

Outcomes for this analysis were progression to probable Alzheimer's disease (conversion); remaining in the MCI category (stability); and improving to the previous cognitive status (reconversion).

#### **Risk estimation for the conversion to AD:**

The outcome variable for this analysis was AD diagnosis. MCI was the main factor. Age, sex, education, family income, major depression, clinical illness, MMSE scores were co-variates.

The study was approved by the Ethics Committee for Research of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. All subjects and/or their proxies signed an informed consent.

#### **Statistical analysis**

Baseline demographic and clinical variables from the original sample, from the sample evaluated in this study and from those subjects who did not meet entry criteria for the present study or dropped-out at follow-up were compared by analysis of variance (ANOVA) and chi-square association test.

The cumulative conversion rate was calculated as the number of MCI cases that progressed to probable AD during follow-up divided by the total number of MCI participants.

The annual conversion rate was calculated as the quotient of the percentage of MCI subjects who converted to probable AD at follow-up and the mean delay to follow-up. The MCI annual reconversion rate was calculated as the quotient of the percentage of MCI subjects who improving to the previous cognitive status at follow-up and the mean delay to follow-up.

The Cox proportional hazard models and the survival curve were derived from the Kaplan-Meier's method. Univariate Cox proportional hazard model was first used to estimate the relative risks and corresponding 95% CI of developing dementia in relation to baseline MCI diagnosis, age, sex, education, family income, major depression, MMSE scores and minor clinical illness. Baseline MCI diagnosis was entered as dichotomous variable (yes vs. no). Multivariate Cox proportional hazards model was carried out to examine the age, education, MMSE and sex adjusted risk of MCI for the outcome probable AD. All analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 14.0).

### **Results:**

Age of participants ranged from 68 to 96 years ( $69.8 \pm 6.2$ , mean SD), educational level ranged from 0 to 35 years of study ( $8.9 \pm 5.5$ , mean  $\pm$  SD) and the monthly family income ranged from 1 to 121 minimum wages ( $22.5 \pm 28.3$ , mean  $\pm$  SD) (1 minimum wage = U\$ 353.00). Of the 241 participants, 169 (70%) were female, 135 (56%) reported no minor clinical illness (Table 1).

In order to assure similarity, we carried out a comparison of baseline clinical and demographic variables among the original cohort sample (N = 345), the present sample (N = 241) and the group composed of subjects who did not meet entry criteria for the present study or dropped-out at follow-up (N = 104). The groups did not differ (Table 1).

**MCI trajectories:**

Of the 21 MCI subjects, 8 (38%) progressed to probable AD, 5 (24%) remained stable and 8 (38%) improved their cognition returning to the previous performance during the mean follow-up of 45.1 months (19 – 70 months). Table 2 shows the demographic and clinical data of the 3 MCI groups. Of the 220 normal participants, 3 (1.3%) developed dementia, 17 (7.7%) develop MCI and 200 (91%) remained cognitively intact. The dementia cases were all probable Alzheimer's disease.

The MCI annual conversion rate to AD was 8.5% (CI 95% 3.9 – 16.1) and the MCI annual reconversion rate was 8.5% (CI 95% 3.9 – 16.1). The annual conversion rate to AD for participants who did not have cognitive impairment was 1.8% (CI 95% 0.1 – 8.8).

**MCI as risk factor to AD:**

Age, sex, education, family income, major depression and minor clinical illness did not influence the hazard to progress to Alzheimer's disease in the univariate Cox regression model (Table 3). Lower baseline MMSE scores and MCI were risk factor for AD in univariate model (HR= 1.10, p= 0.006 and HR= 23.3, p= 0.004, respectively).

MCI was associated with significant risk for Alzheimer's disease as compared to the not cognitively impaired group (HR = 49.83; p = 0.004) after the adjustment for age, education, sex and MMSE (Table 4). Figure 1 illustrates survival rate for the outcome Alzheimer's disease according MCI diagnosis, showing higher risk of conversion of MCI subjects.

**Discussion:**

The present investigation was derived from an ongoing longitudinal evaluation of community elderly individuals in Southern Brazil - the PALA study. In this region of Brazil, *paia* in Portuguese also designates part of the typical garment of gauchos, a cape. The aims of this study were to evaluate the trajectory of the MCI and to estimate

the MCI risk for the development of AD in comparison with healthy subjects. We used MCI criteria which emphasize episodic memory impairment (MCI of Alzheimer type) that could be more associated to development of AD. We found heterogeneity of MCI outcomes, with the same cumulative proportion of conversion to AD and reversion to normal cognition (38%) and lower cumulative proportion of stability (24%). The majority of individuals from this study did not convert (62%), which is similar to observed findings in other investigations (Larrieu *et al.*, 2002; Matthews *et al.*, 2008; Mitchel and Shiri-Feshki, 2009; Ganguli *et al.*, 2011). The similarity between conversion and reversion to normal rates could be explained by sample characteristic. The higher proportion of no conversion could be attributed to the community-based sample that has been already related to lower conversion rates (Ganguli *et al.*, 2011; Mitchel and Shiri-Feshki, 2009). Despite the utilized MCI criteria that emphasized memory impairment are associated with higher conversion to AD (Ganguli *et al.*, 2011; Larrieu *et al.*, 2002; Petersen *et al.*, 1997; Sarazin *et al.*, 2007), these criteria are classified as single cognitive domain type and have been associated to higher rates of reversion (Ganguli *et al.*, 2011; Manly *et al.*, 2008). Previous studies have shown that 6% - 53% of the MCI cohort could revert back to normal after initially being diagnosed (Ganguli *et al.*, 2011; Larrieu *et al.*, 2002; Matthews *et al.*, 2008; Mitchel and Shiri-Feshki, 2009). Participants from our study who improved to the previous cognitive status could present some degree of visual or hearing impairment, depressive symptoms and use of medications as the cause of the memory deficit. Additionally, intra-individual variability could explain these results.

Regardless of heterogeneity of the outcomes, MCI participants from this cohort showed significantly higher risk to develop probable AD as compared to those who were cognitively intact (HR = 49.83), even after the adjustment for age, education, MMSE and sex. The risk range in previous studies varied from 2.77 to 63.49 (Bruscoli and Lovestone, 2004; Dickerson *et al.*, 2007; Ganguli *et al.*, 2011; Ishikawa *et al.*, 2006; Matthews *et al.*, 2008; Mitchell and Shiri-Feshki, 2009; Palmer *et al.* 2008),

therefore the observed risk can be considered high. The chance to develop AD during six years of follow-up of an elderly subject with MCI is 49 times higher than a cognitively intact participant. Considering that the application of the MCI of Alzheimer type criteria increases the probability to identify individuals during the prodromal stages of AD, one might expect higher risk estimates because the emphasis on long-term episodic memory impairment seems to add predictive value for these criteria, since AD neuropathological changes can be early present in areas critical for this type of memory such as mesial temporal regions (Dubois and Albert, 2004). This finding exemplifies the importance of the new MCI approach. However, if all MCI identified were prodromic AD, the estimated risk would be even higher. To increase criteria specificity, the inclusion of other measures seems to be essential. These criteria are in conformity with the newly research criteria for the diagnosis of AD which require an episodic memory deficit as the core clinical criteria (criterion A) and presence of at least one biological marker of the disease, either by structural imaging (criterion B), cerebrospinal fluid (criterion C), molecular imaging (criterion D) or dominant mutation within the immediate family (criterion E) to establish a positive diagnosis (Dubois *et al.*, 2007).

Because age, sex, education, income, the baseline MMSE scores, and other clinical variables might affect the progression to probable AD, we performed the Cox regressions with all these variables. MCI diagnosis and MMSE scores were kept in the final model in the univariate design. However, the well established relation of age, sex and education with Alzheimer's disease (Chaves *et al.*, 2009b; Solfrizzi *et al.*, 2004) demanded their inclusion in the Cox multivariate model. The higher multivariate hazard of the MCI diagnosis could be explained by some interaction with these other variables reinforcing the association with the progression to AD. This finding suggests that education separately, besides age and sex, did not influence the progression to probable AD among individuals supposedly in their earliest stages of the disease. Furthermore, older individuals from less economically advantaged regions, with

average lower levels of education than people from developed countries, the education did not affect the trajectory from MCI to AD. Lower educational level found in developing countries could be a confounder for the MCI evaluation. Overestimation of MCI rates and lower MCI conversion rates to dementia could be observed because of the higher false positive rates produced by the lower educational level. However, the current findings rejected this hypothesis. In a previous investigation (Chaves *et al.*, 2009a), we observed similar MCI incidence rate to those found in the majority of the studies carried out in developed countries (Ganguli *et al.*, 2011; Kukull *et al.*, 2002; Larrieu *et al.*, 2002; Matthews *et al.*, 2008).

Some limitations of our study should be considered: the proportion and conversion rates were based on relatively few MCI participants, given the community origin of the sample. However, this amount was sufficient to allow the estimation of risk. As already mentioned (Solfrizzi *et al.*, 2004), one problem of the detection of cases at time intervals is the underestimation of the outcome. In the case of MCI, subjects could present this condition during the interval period and at interviews, they have already converted to dementia. Another limitation was the rate of dropouts (around 30%) during the follow-up, which prevents estimations for the impact of this loss on the results. However, by comparing the baseline clinical and demographic variables among the original cohort sample, the sample evaluated in this study, and the dropout group we minimized this limitation because no difference was observed.

The strengths of the study include the use of a population based sample evaluated comprehensively; the length of follow-up; the use of internationally accepted instruments validated locally; and the diagnosis according to international and recent criteria, together providing representative information about older residents of urban areas in Brazil.

Finally, since we are following this elderly sample in our community, we can plan for the future the evaluation of additional refinements of MCI and the validation of the research criteria for Alzheimer's disease in Brazil.



**Conflict of interest:**

None

**Description of authors' roles**

Claudia Godinho and Marcia Chaves formulated the research question, designed the study, and wrote the manuscript. Ana Luiza Camozzato analyzed the data and helped writing the manuscript. Diego Onyszko collected part of data and helped with the references.

**Acknowledgment:**

This study was supported by grants from CNPq (350027/1995–1 and 306458/2004–7).

**References:**

- Artero S. et al.** (2008). Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79, 979-984.
- Bozoki A., Giordani B., Heidebrink J.L., Berent S. and Foster N.L.** (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in non demented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology*, 58, 411–416.
- Bruscoli M. and Lovestone S.** (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics*, 16,129–140.
- Chaves M.L., Camozzato A.L., Godinho C., Piazenski I. and Kaye J.** (2009a). Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in southern Brazil. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22, 181–187.

**Chaves M.L., Camozzato A.L., Eizirik C.L and Kaye J.** (2009b). Predictors of normal and successful aging among urban-dwelling elderly brazilians. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 64B, 597-602.

**Das S.K. et al.** (2007). An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, Índia. *Neurology*, 68, 2019–2026.

**Devanand D.P. et al.** (2007). Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 68, 828–836.

**Dickerson B.C. et al.** (2007). Clinical prediction of Alzheimer disease dementia across the spectrum of mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 64, 1443–1450.

**Dubois B. and Albert M.L.** (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology*, 3, 246–248.

**Dubois B. et al.** (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6, 734–746.

**Ferri C.P. et al.** (2005). Alzheimer's disease International: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus Study. *Lancet*, 366, 2112–2117.

**Galvin J., Roe C., Xiong C. and Morris J.C.** (2006). Validity and reliability of the AD8 informant interview in dementia. *Neurology*, 67, 1942-1948.

**Ganguli M. et al.** (2011). Outcomes of Mild Cognitive Impairment by Definition. A Population Study. *Archives of Neurology*, 68, 761-767.

**Hansson O., Zetterberg H., Buchhave P., Londos E., Blennow K. and Minthon L.** (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurology*, 5, 228–234.

**Huang J. et al.** (2005). Progression of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's or Vascular Dementia Versus Normative Aging among Elderly Chinese. *Current Alzheimer Research*, 2, 571-578.

**Ishikawa T., Ikeda M., Matsumoto N., Shigenobu K., Brayne C. and Hirotsuka T.H.**

(2006). A longitudinal study regarding conversion from mild memory impairment to dementia in a Japanese community. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 134–139.

**Jack C.R. et al.** (2004). Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, 62, 591–600.

**Kukull W.A. et al.** (2002). Dementia and Alzheimer disease incidence. *Archives of Neurology*, 59, 1737-1746.

**Larrieu S. et al.** (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59, 1594-1595.

**Manly J.J., Tang M.X., Schupf N., Stern Y., Vonsattel J.P. and Mayeux R.** (2008). Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Annals of Neurology*, 63, 494-506.

**Matthews F.E. et al.** (2008). Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *Journal of the American Geriatric Society*, 56, 1424-1433.

**Mitchell AJ and Shiri- Feshki M.** (2009).Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *ActaPsychiatr Scand*, 119, 252–265.

**Palmer K., Wang H-X., Backman L., Winblad B. and Fratiglioni L.** (2002). Differential evolution in non demented older persons: Results from the Kungsholmen Project. *American Journal of Psychiatry*, 159, 436–442.

**Palmer K., Backman L., Winblad B. and Fratiglioni L.** (2008). Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 603-611.

**Petersen R., Smith G., Waring S., Ivnik R., Kokmen E. and Tangelos E.** (1997)

Aging, memory, and Mild cognitive impairment *International Psychogeriatrics*, 9, 65-69.

**Petersen R.C. et al.** (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985–1992.

**Sarazin M. et al.** (2007). Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD. A longitudinal study. *Neurology*, 69, 1859 -1867.

**Schmidtke K. and Hermeneit S.** (2008). High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnestic MCI patients. *International Psychogeriatrics*, 20, 96–108.

**Solfrizzi V., Panza F. and Colacicco A.M.** (2004). Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, 63, 1882-1891.

**Winblad B. et al.** (2004). Mild cognitive impairment beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 240-246.

**Wolf H. et al.** (1998). The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *Journal of Neural Transmission Supplement*, 54, 31–50.

Table 1: Comparison of baseline demographic and clinical variables among the original (N= 345), the present (N = 241) and the dropout (N = 104) sample.

	Original sample (345)	Present sample (241)	Dropout (104)	p
Age (mean $\pm$ SD)*	70.3 $\pm$ 7.2	69.8 $\pm$ 6.2	70.8 $\pm$ 7.8	.483
Sex - female (N, %)**	242 (70)	169 (70)	73 (70)	1.00
Education (mean $\pm$ SD)*	9.1 $\pm$ 5.5	8.9 $\pm$ 5.5	9.2 $\pm$ 5.5	.903
Monthly family income (mean $\pm$ SD)*	22.5 $\pm$ 30.0	22.5 $\pm$ 28.3	31.6 $\pm$ 2.4	1.00
SRQ (Self – Report Questionnaire)*	3.4 $\pm$ 2.9	3.7 $\pm$ 2.8	3.7 $\pm$ 3.0	.293
MADRS (mean $\pm$ SD)*	6.7 $\pm$ 6.2	6.4 (5.6)	7.0 $\pm$ 6.6	.627
MMSE (mean $\pm$ SD)*	25.3 $\pm$ 3.9	25.6 $\pm$ 3.1	25.1 $\pm$ 4.4	.447
No minor clinical illness (N, %)**	200 (58)	135 (56)	61 (59)	.855

NOTE: \* ANOVA analysis of variance; \*\* Qui-square association test  
MMSE Mini-Mental State Examination;  
MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale;  
SRQ self-report questionnaire.

Table 2: Demographic and clinical variables of the three MCI outcomes groups:  
descriptive analysis

Variable	Reconversion (n = 8)	Stability (n = 5)	Conversion (n = 8)
Age (mean $\pm$ SD)	78.0 $\pm$ 9.5	75.0 $\pm$ 4.3	76.5 $\pm$ 2.1
Education (mean $\pm$ SD)	4.1 $\pm$ 2.7	4.6 $\pm$ 3.4	8.9 $\pm$ 3.7
Monthly family income (mean $\pm$ SD)	23.4 $\pm$ 37.9	13.4 $\pm$ 0.7	31.5 $\pm$ 42.1
Sex - female (N, %)	7 (33)	4 (19)	6 (29)
MMSE (Mini Mental State Examination)	24.1 $\pm$ 1.2	23.8 $\pm$ 0.9	24.0 $\pm$ 2.2
SRQ (Self – Report Questionnaire)	2.3 $\pm$ 1.3	3.3 $\pm$ 3.0	0.5 $\pm$ 0.7
DSM-IV Major Depression – absent (N, %)	8 (100)	5 (100)	8 (100)
At least 1 minor clinical illness (N, %)	8 (100)	5 (100)	8 (100)

Table 3: Cox regression - univariate analysis: variables MCI diagnosis, MMSE, age, sex, education, monthly family income, Major Depression and presence of minor clinical illness for the outcome progression to probable AD.

Predictors	B	HR (95%CI)	P value
MCI diagnosis *	3.15	23.32 (2.8 -194.3)	0.004
Age	0.07	1.07 (1.0 -1.2)	0.270
Sex**	-0.25	0.78 (0.3 – 2.1)	0.630
Education	-0.02	0.98 (0.9 -1.1)	0.616
MMSE	0.10	1.10 (1.0 – 1.2)	0.006
Family income (monthly US\$)	0.00	1.01(1.0 – 1.1)	0.938
DSM-IV Major Depression***	3.16	2.36 (.0 – 4.6)	0.712
At least 1 minor clinical illness	-3.14	0.04 (.0 – 1.86)	0.726

\* MCI diagnosis (**yes** is the reference)

\*\* Female sex is the reference

\*\*\* Presence of Major Depression is the reference

Table 4: Cox regression - multivariate analysis: MCI diagnosis as main factor, variables age, sex, education, and MMSE as co-variables for the outcome progression to probable AD.

Predictors	B	HR (95%CI)	P value
MCI diagnosis *	3.91	49.83 (3.6 - 698.1)	0.004
MMSE	-0.22	0.80 (.59 -1.092)	0.163
Age	0.04	1.04 (.91 -1.2)	0.579
Sex	-0.18	0.84 (.15 - 4.74)	0.843
Education	0.16	1.17 (.98 -1.40)	0.089

\* MCI diagnosis (yes is the reference)

HR= hazard rate;

CI =confidence interval.



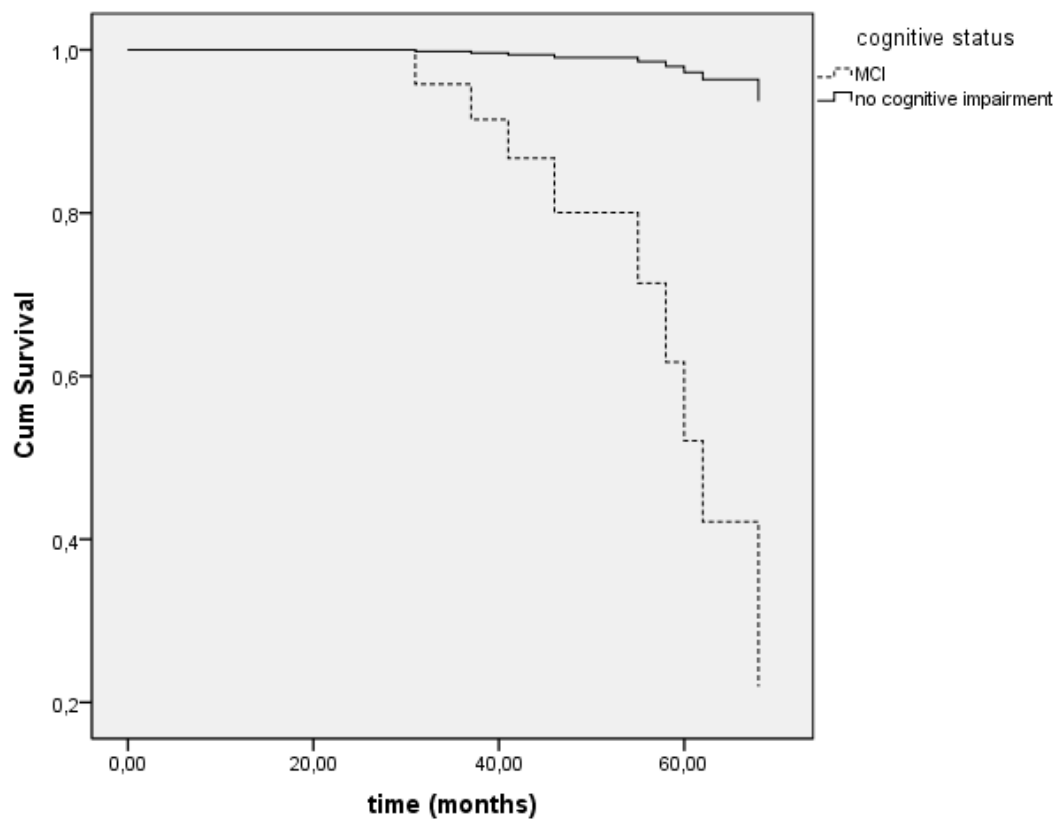


Figure 1: Survival Rate for the outcome Alzheimer's disease.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese, constituída de dois estudos apresentados em artigos já publicados, buscou avaliar dados epidemiológicos sobre a doença de Alzheimer e o Comprometimento Cognitivo Leve numa população de idosos residentes na comunidade originalmente saudáveis. Entre os dados epidemiológicos avaliados encontram-se taxa de incidência, fatores de risco na linha de base para ocorrência de demência, progressão do CCL devido à doença de Alzheimer para demência devido à doença de Alzheimer e fatores relacionados à progressão.

A taxa de incidência de doença de Alzheimer observada foi de 14,8 por 1000 pessoas-ano. Essa taxa é maior do que a relatada no estudo prévio realizado no Brasil, que mostrou uma taxa de incidência de 13,8 para demência de qualquer etiologia e 7,7 por 1000 pessoas-ano para DA (Nitrini et al., 2004). Essa diferença pode ser explicada por aspectos metodológicos como duração da coorte ou os critérios utilizados para seleção da amostra, já que neste estudo os indivíduos eram inicialmente muito saudáveis. O fato de a amostra caracterizar-se na linha de base de idosos muito saudáveis pode ter influenciado a ocorrência de DA apenas, em detrimento da demência vascular ou outras causas, levando a uma maior taxa de incidência desta doença. Por outro lado, as taxas identificadas no presente estudo são intermediárias em relação às relatadas no mundo, as quais variam de 11,3 por 1.000 pessoas-ano em Pequim, China (Li, 2007) a 32,4 em Indianápolis, EUA (Hendrie, 2001).

A incidência de Comprometimento Cognitivo Leve observada neste estudo foi de 13,2 por 1.000 pessoas-ano. Uma recente revisão sobre as taxas de incidência analisou nove estudos baseados em amostras populacionais ou

comunitárias, essa revisão sistemática incluiu este estudo como o único realizado no Brasil e na América Latina. Dos outros estudos incluídos, seis foram na Europa e dois nos Estados Unidos, os resultados mostraram grande variabilidade nas taxas de 9,9 a 40,6 por 1.000 pessoas-ano, provavelmente relacionada a questões como característica da amostra, critérios diagnósticos e outros (Luck, 2010).

Foram analisados também, no início do estudo, os fatores potencialmente relacionados a prejuízo cognitivo (DA e CCL): idade, sexo, escolaridade, renda familiar, *status* marital, número de filhos vivos e de confidentes, presença de sintomas depressivos ou outros sintomas psiquiátricos e escores do Mini Exame do Estado Mental. Os preditores de declínio cognitivo nesta amostra foram: escolaridade mais baixa, escores mais baixos no MEEM, menor número de confidentes e viver acompanhado. Na análise de regressão logística, somente a escolaridade e o MEEM se mantiveram associados ao prejuízo cognitivo.

A progressão para demência foi avaliada em sujeitos com CCL devido a DA e participantes normais. Observamos um risco significativamente maior (HR = 49.83,  $p = 0.004$ ) para os sujeitos com CCL mesmo ajustado para idade, educação, sexo e escores iniciais do MEEM. A trajetória do CCL nesses sujeitos se mostrou heterogênea, com 38% de conversão (demência), 24% de estabilização (CCL) e 38% de reconversão (cognição normal). É importante, no entanto, ressaltar que independentemente dessa variabilidade na evolução, ter CCL foi um risco para desenvolver demência na DA quando comparado esses sujeitos com CCL a indivíduos normais. Este achado demonstra também o possível impacto de utilizar os critérios mais recentes para CCL que enfatizam

o prejuízo de memória episódica de longa duração e que buscam aproximar-se em probabilidade aos indivíduos que realmente apresentem patologia Alzheimer antes mesmo da manifestação demencial.

Nossos achados demonstram o importante papel das medidas do *status* cognitivo como preditores do desenvolvimento de demência tanto inicialmente quando os indivíduos saudáveis foram avaliados e os escores mais baixos do MEEM, embora acima dos pontos de corte utilizados para definir anormalidade, foram preditores de prejuízo cognitivo, como posteriormente durante o seguimento, quando os sujeitos com CCL apresentaram maior risco para o desenvolvimento de DA.

Outro aspecto a ressaltar é o impacto do entendimento mais recente a respeito do CCL e a utilização de critérios que levam em conta a patologia subjacente ao quadro clínico. A aplicação dos critérios de CCL do tipo Alzheimer pode aumentar a probabilidade de identificar os sujeitos nas fases prodrômicas da DA, o valor preditivo deste critério provavelmente está relacionado à ênfase no comprometimento da memória episódica, visto que alterações neuropatológicas da DA podem estar precocemente presentes em áreas críticas para esse tipo de memória. Embora esses critérios apresentem boa capacidade preditiva o fato de que nem todos os sujeitos tinham DA prodrômica, ou pelo menos não desenvolveram durante o período variável e amplo de avaliação (de 19 a 70 meses), demonstra a necessidade da inclusão de outras medidas que aumentem a especificidade do critério.

Este estudo buscou contribuir com informações sobre a epidemiologia da DA e CCL no Brasil. A continuidade dessa coorte e a realização de outros estudos longitudinais têm um importante papel na busca por fatores de risco e

proteção para o desenvolvimento das demências que possam gerar novas estratégias preventivas e terapêuticas. Vale ressaltar que essas medidas preventivas devem ser motivadoras de mudanças na educação e saúde da população, para que realmente alcancem o impacto desejado no sentido de diminuir a ocorrência de demência ou, mais provavelmente, retardar o aparecimento das manifestações clínicas.



13. Tomou algum remédio todos os dias (ou mais que três dias por semana) no último mês?

1	sim
2	não

14. Fez alguma consulta com médico no último mês?

1	sim
2	não

15. Número consultas:

16. Algum médico já disse que o Sr.(a) tem:

- a) Açúcar no sangue ou urina?  
 b) Algum tipo de doença de pulmão?  
 c) Doença de coração?  
 d) Algum tipo de câncer?  
 e) Algum outro problema importante de saúde?  
 Especificar se a resposta for "sim":

Sim Não Idade do início da doença

Sim	Não	Idade do início da doença

17. O(a) Sr.(a) é (LER TODAS AS OPÇÕES)

1	Casado(a), amigado(a)
2	Viúvo(a)
3	Separado(a)
4	Divorciado(a)
5	Solteiro(a)
6	NS/NQR

18. Quantos filhos vivos o(a) Sr.(a) tem:

\_\_\_\_\_

19. Faz controle de sal na sua alimentação?

1	sim
2	não

20. Faz controle de gordura na sua alimentação?

1	sim
2	não

21. Quanto ao seu peso, acredita estar:

1	abaixo do ideal
2	dentro do ideal
3	acima do ideal
4	não sabe

22. O Sr.(a) tem capacidade de

- a) Locomover-se sozinho  
 b) Cozinhar e lavar louça  
 c) Realizar higiene pessoal  
 d) Sair de casa sozinho

Sim Não

Sim	Não

23. O Sr (a) pratica alguma atividade física:

1	Não pratica
2	Caminhadas
3	Outros

24. Se pratica, com que frequência?

1	2 ou mais vezes por semana
2	1x por semana
3	2x por mês
4	Esporadicamente

25. O Sr(a) participa de grupos de terceira idade:

1	Sim
2	Não

26. Com que frequência ?

1	2 ou mais vezes por semana
2	1x por semana
3	2x por mês
4	Esporadicamente



**CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL (escala de classe social – ou nível sócio-econômico)**

**SISTEMA DE PONTOS**

Posse de itens	Não tem	Tem			
		1	2	3	4ou +
Televisão em cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1
Máquina de lavar	0	1	1	1	1
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex	0	1	1	1	1

Instrução do chefe da família	Pontos
Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	3
Colegial completo / Superior incompleto	5
Superior completo	10

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL		
CLASSE		PONTOS
7	A1	30-34
6	A2	25 a 29
5	B1	21 a 24
4	B2	17 a 20
3	C	11 a 16
2	D	6 a 10
1	E	0 a 5

Por exemplo: João da Silva possui 1 televisão, 3 rádios, 1 automóvel, 1 telefone e 1 geladeira. Tem nível superior incompleto. Assim, X tem a seguinte pontuação:  $2 + 3 + 4 + 5 + 2 + 5 = 21$ . Com isto, X é classificado na classe B.

Cálculo	Pontuação	
TV		
Rádio		
Banheiro		
Carro		
Empregados		
Telefone		
Geladeira		
Instrução		<b>CLASSE</b>
<b>TOTAL</b>		

**MINI EXAME DO ESTADO MENTAL**

**ORIENTAÇÃO**

- \* Qual é o (ano) (estação) (dia semana) (dia mês) e (mês).
- \* Onde estamos (país) (estado) (cidade) (rua) (nº).

	5
	5

**REGISTRO**

- \* Dizer três palavras: PENTE RUA AZUL. Pedir para prestar atenção pois terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado. Repetir até que repita corretamente e anotar número de vezes: \_\_\_\_

	3
--	---

**ATENÇÃO E CÁLCULO**

- \* Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65)  
Alternativo: série de 7 dígitos (5 8 2 6 94 1)

	5
--	---

**EVOCAÇÃO**

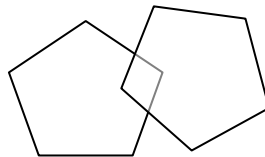
- \* Perguntar pelas 3 palavras anteriores

	3
--	---

**LINGUAGEM**

- \* Identificar lápis e relógio de pulso
- \* Repetir: “Nem aqui, nem ali, nem lá”.
- \* Seguir o comando de três estágios: “Pegue o papel com a mão D, dobre ao meio e ponha no chão”.
- \* Ler ‘em voz baixa’ e executar: FECHER OS OLHOS
- \* Escrever uma frase (um pensamento, idéia completa)
- \* Copiar o desenho:

	2
	1
	3
	1
	1
	1



**TOTAL:**

**Rua** é usado para visitas domiciliares, **local** para consultas no Hospital ou outra instituição!

<sup>1</sup> **Alternativo** é usado quando o entrevistado erra **JÁ** na primeira tentativa, **OU** acerta na primeira e erra na segunda. **SEMPRE** que o alternativo for utilizado, o escore do item será aquele obtido com ele. **Não importa se a pessoa refere ou não saber fazer cálculos** – de qualquer forma se inicia o teste pedindo que faça a subtração inicial. A ordem de evocação tem que ser exatamente à da apresentação!

## ESCALA CDR - ESCORE

 TOTAL:

ESCORE	0	0,5	1	2	3
<b>MEMÓRIA</b>	Nenhuma perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; esquecimento 'benigno'	Moderada perda de memória, mais marcada para eventos recentes; déficit interfere com atividades diárias	Perda de memória grave; apenas material <i> muito</i> aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos	Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem
<b>ORIENTAÇÃO</b>	Plenamente orientado	Plenamente orientado	Alguma dificuldade nas relações temporais; orientado para lugar e pessoa no exame mas pode ter desorientação espacial	Geralmente desorientado	Orientação pessoal apenas
<b>JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS</b>	Resolve bem problemas do dia-a-dia, bom julgamento em relação ao desempenho passado	Apenas comprometimento duvidoso na solução de problemas, similaridades e diferenças	Dificuldade moderada na solução de problemas complexos; julgamento social em geral mantido	Gravemente comprometido para solução de problemas, similaridades, e diferenças; julgamento social geralmente comprometido	Incapaz de realizar julgamentos ou solução de problemas
<b>ASSUNTOS NA COMUNIDADE</b>	Função independente no nível usual no trabalho, compras, negócios, finanças, e grupos sociais	Apenas comprometimento duvidoso nestas atividades	Incapaz de funcionar independentemente nestas atividades embora possa ainda engajar-se em algumas; pode ainda parecer normal à inspeção casual	Nenhuma pretensão de função independente fora de casa. Parece bem o suficiente para ser levado para atividades fora da casa da família	Nenhuma pretensão de função independente fora de casa. Parece muito doente para ser levado para atividades fora de casa
<b>LAR E HOBBIES</b>	Vida em casa, hobbies, interesses intelectuais bem mantidos	Vida em casa, hobbies, interesses intelectuais discretamente comprometidos	Comprometimento leve mas definido em casa: tarefas mais difíceis são abandonadas; hobbies mais complicados e interesses são abandonados	Apenas tarefas simples são preservadas; interesses muito restritos, pobremente sustentados	Nenhuma função significativa em casa ou fora do quarto
<b>CUIDADOS PESSOAIS</b>	Plenamente capaz	Plenamente capaz	Necessita assistência ocasional	Requer assistência para vestir-se, na higiene	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais, em geral incontinente
<b>GLOBAL</b>	<b>Saudável (normal)</b>	<b>Demência questionável</b>	<b>Demência leve</b>	<b>Demência moderada</b>	<b>Demência grave</b>

### TESTE DE LISTA DE PALAVRAS DO CERAD

Lista de Palavras para Fixação e Recordação					
1ª tentativa	Ordem	2ª tentativa	Ordem	3ª tentativa	Ordem
Manteiga		Praia		Cabana	
Braço		Braço		Bilhete	
Praia		Cabana		Poste	
Carta		Manteiga		Rainha	
Rainha		Poste		Motor	
Cabana		Motor		Carta	
Poste		Erva		Erva	
Bilhete		Rainha		Braço	
Erva		Bilhete		Manteiga	
Motor		Carta		Praia	
Score					

Evocação de 5 minutos	
	Ordem
Manteiga	
Braço	
Praia	
Carta	
Rainha	
Cabana	
Poste	
Bilhete	
Erva	
Motor	
<b>SCORE</b>	

### Reconhecimento da lista de palavras

No.	Palavra	Rec	Ponto	No.	Palavra	Rec	Ponto
1	Igreja	Sim / Não		11	<b>Rainha</b>	Sim / Não	
2	Café	Sim / Não		12	<b>Cabana</b>	Sim / Não	
3	<b>Manteiga</b>	Sim / Não		13	Chinelo	Sim / Não	
4	Dólar	Sim / Não		14	<b>Poste</b>	Sim / Não	
5	<b>Braço</b>	Sim / Não		15	Aldeia	Sim / Não	
6	<b>Praia</b>	Sim / Não		16	Corda	Sim / Não	
7	Cinco	Sim / Não		17	<b>Bilhete</b>	Sim / Não	
8	<b>Carta</b>	Sim / Não		18	Tropa	Sim / Não	
9	Hotel	Sim / Não		19	<b>Erva</b>	Sim / Não	
10	Montanha	Sim / Não		20	<b>Motor</b>	Sim / Não	

**SRQ – SELF-REPORT QUESTIONNAIRE**

- |                                                                 |            |            |
|-----------------------------------------------------------------|------------|------------|
| 1. Tem dores de cabeça com frequência?                          | SIM        | NÃO        |
| 2. Tem falta de apetite?                                        | SIM        | NÃO        |
| 3. Dorme mal?                                                   | SIM        | NÃO        |
| 4. Fica com medo com facilidade?                                | SIM        | NÃO        |
| 5. Suas mãos tremem?                                            | SIM        | NÃO        |
| 6. Sente-se nervoso, tenso ou preocupado?                       | SIM        | NÃO        |
| 7. Tem problema digestivo?                                      | SIM        | NÃO        |
| 8. <b>NÃO</b> consegue pensar com clareza?                      | SIM        | NÃO        |
|                                                                 | (Concorda) | (Discorda) |
| 9. Sente-se infeliz?                                            | SIM        | NÃO        |
| 10. Chora mais que o comum?                                     | SIM        | NÃO        |
| 11. Acha difícil gostar de suas atividades diárias?             | SIM        | NÃO        |
| 12. Acha difícil tomar decisões?                                | SIM        | NÃO        |
| 13. Seu trabalho diário é um sofrimento (tormento)?             | SIM        | NÃO        |
| 14. <b>NÃO</b> é capaz de ter um papel útil na vida?            | SIM        | NÃO        |
|                                                                 | (Concorda) | (Discorda) |
| 15. Perdeu interesse pelas coisas?                              | SIM        | NÃO        |
| 16. Acha que é uma pessoa que não vale nada?                    | SIM        | NÃO        |
| 17. O pensamento de acabar com a vida já passou por sua cabeça? | SIM        | NÃO        |
| 18. Sente-se cansado o tempo todo?                              | SIM        | NÃO        |
| 19. Tem sensações desagradáveis no estômago?                    | SIM        | NÃO        |
| 20. Fica cansado com facilidade?                                | SIM        | NÃO        |

escore total:

--	--

### Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15) de Yesavage

(Reprodução para fins de pesquisa)

Selecione a resposta que mais se aproxima do seu estado durante a semana, marcando-a

- |                                                                    |                 |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. Encontra-se satisfeito com a sua vida em termos gerais?         | ( ) Sim ( ) Não |
| 2. Tem abandonado muitos de seus interesses e atividades?          | ( ) Sim ( ) Não |
| 3. Sente que a sua vida está vazia?                                | ( ) Sim ( ) Não |
| 4. Você se aborrece com frequência?                                | ( ) Sim ( ) Não |
| 5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo               | ( ) Sim ( ) Não |
| 6. Tem medo que algum mal vá lhe acontecer?                        | ( ) Sim ( ) Não |
| 7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?                     | ( ) Sim ( ) Não |
| 8. Você sente que sua situação não tem saída?                      | ( ) Sim ( ) Não |
| 9. Você prefere ficar em casa em vez de sair e fazer coisas novas? | ( ) Sim ( ) Não |
| 10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?  | ( ) Sim ( ) Não |
| 11. Você acha maravilhoso estar vivo?                              | ( ) Sim ( ) Não |
| 12. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?             | ( ) Sim ( ) Não |
| 13. Você se encontra cheio de energia?                             | ( ) Sim ( ) Não |
| 14. Você acha que sua situação é sem esperança?                    | ( ) Sim ( ) Não |
| 15. Você acha que a maioria das pessoas está melhor do que você?   | ( ) Sim ( ) Não |

**TOTAL:** \_\_\_\_\_ **Pontos**

As seguintes respostas valem 1 ponto:

- |         |         |         |          |          |
|---------|---------|---------|----------|----------|
| (1) não | (4) sim | (7) não | (10) sim | (13) não |
| (2) sim | (5) não | (8) sim | (11) não | (14) sim |
| (3) sim | (6) sim | (9) sim | (12) sim | (15) sim |

<= 5 pontos = ausência de depressão

6 a 10 pontos = depressão leve a moderada

>10 pontos = depressão grave