UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Clínica Médica

Rivia Siqueira Amorim

**Reavaliação da incidência de demência e a evolução
clínica, cognitiva e estrutural encefálica durante 12
anos em idosos de Ribeirão Preto - SP**

Ribeirão Preto
2019

RIVIA SIQUEIRA AMORIM

Reavaliação da incidência de demência e a evolução clínica,
cognitiva e estrutural encefálica durante 12 anos em idosos
de Ribeirão Preto - SP

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Doutor em
Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica

Opção: Investigação clínica

Orientador: Prof. Dr. Julio Cesar Moriguti

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na
Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital
de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Ribeirão Preto
2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Amorim, Rivia Siqueira

Reavaliação da incidência de demência e a evolução clínica, cognitiva e estrutural encefálica durante 12 anos em idosos de Ribeirão Preto - SP.

126 p.: il.; 30 cm

Tese de doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Julio Cesar Moriguti.

1. Demência. 2. Idosos. 3. Envelhecimento. 4. Encéfalo

FOLHA DE APROVAÇÃO

AMORIM, Rivia Siqueira.

Reavaliação da incidência de demência e a evolução clínica, cognitiva e estrutural encefálica durante 12 anos em idosos de Ribeirão Preto - SP

Tese apresentada ao Departamento de Clínica Médica, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A Deus, por ter me dado o maior de todos os dons: a vida, e por me guiar pelo caminho da felicidade e do amor.

A Nossa Senhora das Graças, por permitir mais uma graça em minha vida.

Aos meus pais, José Pedro e Maria Risolina, por serem retratos divinos na Terra e fontes de amor inesgotável e de modelos de vida, de humildade e de sabedoria.

Aos meus avós, Antonio, Maria Ester, Floro e Maria Conceição, por serem meus alicerces quando o caminho foi árduo, e por serem meus exemplos de envelhecimento com qualidade de vida e de caridade.

Ao meu amor, Julio Pacca Rios, por ser inspiração para a minha vida e alegria constante para meu ser.

A minha irmã Rivianne Siqueira Amorim e a minha irmã de vida Erika Kiyomi Yuyama, pela paciência contínua e pelos estímulos dados durante toda essa jornada.

Ao meu orientador, Dr. Julio Cesar Moriguti, por me ensinar pontos além da geriatria e manter-se sempre disponível e disposto a me ajudar, por ser meu modelo de inteligência e de humildade compilados em um único ser.

Aos pacientes participantes desta pesquisa, por terem possibilitado a sua execução e o seu desenvolvimento.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Julio Cesar Moriguti, que acreditou no meu dom em ensinar, que me ajudou em momentos difíceis e que me mostrou, na prática, um modelo de verdadeiro docente e de pessoa admirável.

Ao Prof. Antônio Carlos dos Santos, que participou com entusiasmo da pesquisa, que incentivou seu seguimento e facilitou sua execução, e que sempre se mostrou disponível em ajudar.

Ao Dr. Marcelo de Freitas Mendonça, pelo incentivo dado no desenvolvimento da pesquisa, pela presteza em discutir questões relevantes e pelo apoio em sua execução.

Aos médicos e amigos Dr. Sílvio Ramos Bernardes da Silva Filho, Dr. Eduardo Borges de Oliveira e Dr. Paulo Fernandes Formighieri, médicos assistentes que coordenam ambulatórios de geriatria no HCFMRP e possibilitaram o seguimento dos pacientes que necessitavam de acompanhamento ambulatorial após a pesquisa.

Aos residentes da geriatria, Ellen, Mariana, Maurício, Fernando, Wilson, Ana Paula, Fátima, André, Thais, que se disponibilizaram diversas vezes em atender os pacientes da pesquisa nos ambulatórios da geriatria e que me davam o retorno do seguimento deles.

Aos docentes e médicos assistentes da Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que contribuíram de maneira determinante em minha formação como geriatra, e que são sempre acessíveis, mesmo quando a distância se faz presente.

Aos pacientes, seus cuidadores e familiares, que são os grandes responsáveis por essa pesquisa ter acontecido, que me receberam em suas residências ou se deslocaram até o HCFMRP com muito carinho e atenção, e que repartiram comigo não só os dados da pesquisa, mas também, experiências de vida.

“Há três caminhos para o fracasso: não ensinar o que se sabe, não praticar o que se ensina, e não perguntar o que se ignora.”

São Beda

RESUMO

AMORIM, R. S. **Reavaliação da incidência de demência e a evolução clínica, cognitiva e estrutural encefálica durante 12 anos em idosos de Ribeirão Preto - SP.** 2019. 126p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

INTRODUÇÃO: O envelhecimento populacional é um acontecimento real e aumentará substancialmente, o que corresponde a um desafio global de saúde pública pelo aumento da incidência de doenças crônicas e progressivas, como a demência. **Objetivos:** Avaliar evolução clínica, cognitiva e estrutural encefálica de pacientes com 60 anos de idade ou mais, portadores de comprometimento cognitivo leve ou demência, participantes do trabalho intitulado “Incidência de demência em idosos residentes na comunidade em Ribeirão Preto – São Paulo (SP)”. **MÉTODOS:** Trata-se de estudo prospectivo, longitudinal, que avaliou com a análise das características clínicas, cognitivas, funcionais e estruturais encefálicas de amostra de 85 idosos residentes na comunidade de Ribeirão Preto - SP, no ano de 2017. Os dados foram coletados por meio de entrevista estruturada com base na CAMDEX (Cambridge Transtornos Mentais do Exame dos Idosos) e de imagens de ressonância nuclear magnética do encéfalo por espectroscopia. As associações entre as variáveis foram analisadas pelos testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher. **Resultados:** A média de idade da amostra foi de 81,7 anos. A maioria dos pacientes foi classificada como cognição normal (n=43; 50,6%), seguida por demência (n=22; 25,9%), comprometimento cognitivo leve (CCL) (n=17; 20%) e distúrbio depressivo (n= 3; 3,5%). Houve 15 conversões cognitivas com taxa de conversão total de 17,6%. Trinta e nove indivíduos morreram, com o maior número no grupo de demência (50%), e a principal causa de morte foi infecção. Não houve, nesta amostra, associação entre a relação N-acetil-aspartato-N-acetil-glutamato (NAA-NAAG)/inositól dada pela espectroscopia e a conversão cognitiva. **Conclusão:** A taxa de conversão para demência entre os idosos da comunidade de Ribeirão Preto - SP foi de 17,6% no período médio de 4,4 anos, compatível com a taxa anual encontrada em estudos na literatura médica internacional. A taxa de mortalidade foi de 27,5% e maior no grupo com demência. Não foi observada diferença nos padrões analisados da estrutura encefálica em relação à presença de conversão cognitiva ou não.

Palavras-chave: demência, incidência, idosos, envelhecimento, encéfalo.

ABSTRACT

AMORIM, R. S. **Reevaluation of the incidence of dementia and the clinical, cognitive and structural evolution for 12 years in the elderly from Ribeirão Preto - SP.** 2019. 126p. Thesis (Doctorate) – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introduction: Population aging is a fact and will grow substantially, which corresponds to a global public health challenge concerning the increase of the incidence of chronic and progressive diseases, like dementia. **Objectives:** To evaluate the clinical, cognitive and structural encephalic evolution of 60-year-old or older patients with mild cognitive impairment or dementia that participated in the study entitled “Incidence of dementia in the elderly that live in the community in Ribeirão Preto - São Paulo (SP)”. **Methods:** It is a prospective and longitudinal study that evaluated with the clinical, cognitive, functional and structural encephalic characteristics from a sample of 85 elderly people living in the community of Ribeirão Preto – SP in 2017. The data were collected through an interview based on CAMDEX (Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly) and the nuclear magnetic resonance images of the brain taken by spectroscopy. The associations between the variables were analyzed by Chi-square or Fisher's Exact tests. **Results:** The average age of the sample was 81.7 years. Most of the patients were classified as normal cognition (n=43; 50.6%), followed by dementia (n=22; 25.9%), mild cognitive impairment (MCI) (n=17; 20%) and depressive disorder (n=3; 25.9%). There were 15 cognitive conversions with a total conversion rate of 17.6%. Thirty-nine individuals died, with the highest number in the dementia group (50%), and the main cause of death was infection. In this sample, there was no association between the N-acetyl-aspartate-N-acetyl-glutamate (NAA-NAAG)/inositol given by spectroscopy and cognitive conversion. **Conclusion:** The conversion rate for dementia among the elderly in the community of Ribeirão Preto - SP was 17.6% in the average period of 4.4 years, which is consistent with the annual rate found in studies in the international medical literature. The mortality rate was 27.5% and higher in the dementia group. No difference was observed in the patterns of encephalic structure analyzed in relation to the presence of cognitive or non-cognitive conversion.

Keywords: dementia, incidence, elderly, aging, brain.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	População global por faixa etária ampla em 1980, 2017, 2030 e 2050.....	20
Figura 2 -	Expectativa de vida ao nascer por região, ambos os sexos combinados, de 1950 a 2050.....	21
Figura 3 -	Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade em 2010.....	22
Figura 4 -	Mudanças percentuais em causas de morte selecionadas (todas as idades) entre 2000 e 2015.....	27
Figura 5 -	Incidência cumulativa de demência por subtipo de CCL no início do estudo.....	32
Figura 6 -	Fluxograma dos idosos participantes do presente estudo.....	41
Figura 7 -	Imagens de Ressonância Nuclear Magnética de encéfalo com localização do giro do cíngulo para espectroscopia.....	48
Figura 8 -	Gráfico referente ao local da entrevista dos participantes do estudo.....	54
Figura 9 -	Gráfico da pontuação do CAMCOG da amostra.....	59
Figura 10 -	Gráfico da distribuição dos pacientes de acordo com sua classificação de diagnóstico.....	61
Figura 11 -	Fluxograma da classificação cognitiva da pesquisa atual e conversão e reversão cognitiva em relação à pesquisa anterior (MENDONÇA, 2016).....	62
Figura 12 -	Gráfico das taxas de conversão cognitiva.....	62
Figura 13 -	Gráfico de espectroscopia de imagens da RNM no TE de 35ms de um participante da pesquisa.....	75
Figura 14 -	Gráfico de espectroscopia de imagens da RNM no TE de 144ms de um participante da pesquisa.....	75
Figura 15 -	Percentual de mortalidade de acordo com sua classificação de diagnóstico em estudo anterior.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Variáveis relacionadas à entrevista.....	53
Tabela 2 -	Características clínicas dos participantes vivos da pesquisa....	54
Tabela 3 -	Hábitos de vida dos participantes	55
Tabela 4 -	Dados do exame físico e sintomas clínicos dos participantes.....	56
Tabela 5 -	Comorbidades dos participantes.....	56
Tabela 6 -	Medicamentos e tratamento dos participantes.....	57
Tabela 7 -	Exames complementares realizados nos idosos.....	58
Tabela 8 -	Desempenho da amostra nos métodos de avaliação cognitiva e funcional.....	59
Tabela 9 -	Comparação entre as pontuações nos métodos de avaliação cognitiva e funcional realizados antes (estudo anterior) e depois (estudo atual) nos idosos.....	60
Tabela 10 -	Taxa de conversão cognitiva da amostra.....	62
Tabela 11 -	Associação entre as variáveis clínicas e a conversão de normal para CCL.....	63/64
Tabela 12 -	Associação entre as queixas clínicas e a conversão de normal para CCL.....	64
Tabela 13 -	Associação entre os escores dos testes de avaliação cognitiva e funcional e a conversão de normal para CCL.....	65
Tabela 14 -	Associação entre as funções cognitivas e a conversão de normal para CCL.....	65/66
Tabela 15 -	Associação entre as funções cognitivas e a conversão de normal para demência.....	67
Tabela 16 -	Associação entre as queixas clínicas e a conversão de normal para demência.....	68
Tabela 17 -	Associação entre os escores dos testes de avaliação cognitiva e funcional e a conversão de normal para demência.....	69

Tabela 18 - Relação entre as funções cognitivas e a conversão de normal para demência.....	69/70
Tabela 19 - Associação entre as características clínicas e a conversão de CCL para demência.....	70/71
Tabela 20 - Associação entre as queixas clínicas e a conversão de CCL para demência.....	72
Tabela 21 - Associação entre os escores dos testes de triagem cognitiva e funcional a conversão de CCL para demência.....	72/73
Tabela 22 - Relação entre as funções cognitivas e a conversão de CCL para demência.....	73/74
Tabela 23 - Conversão cognitiva e a associação entre a relação NAA-NAAG/inusitol.....	76
Tabela 24 - Características clínicas associadas à mortalidade.....	77/78
Tabela 25 - Testes de avaliação cognitiva e funcional e associação com mortalidade.....	79
Tabela 26 - Causas do óbito e relação com o diagnóstico prévio de demência.....	80
Tabela 27 - Características clínicas associadas à mortalidade em pacientes classificados com demência.....	81
Tabela 28 - Escalas de avaliação cognitiva e funcional associadas à mortalidade em pacientes classificados com demência.....	82
Tabela 29 - Complicações clínicas e relação com o diagnóstico prévio de demência.....	83
Tabela 30 - Valores dos resultados dos exames laboratoriais da amostra baseados na classificação cognitiva atual.....	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADI	<i>Alzheimer's Disease International</i>
ADL-IS	<i>Activities for Daily Living – International Scale</i>
AIVD	Atividades instrumentais de vida diária
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
APOE ϵ 4	Apolipoproteína E ϵ 4
ATD	Antidepressivos
AVC	Acidente vascular cerebral
B-ADL	<i>Bayer-Activities for Daily Living</i>
BZD	Benzodiazepínicos
Br-CAMCOG-R	versão brasileira do <i>Cambridge Cognitive Examination</i>
CA	Circunferência abdominal
CAMCOG	<i>Cambridge Cognitive Examination</i>
CAMDEX	<i>Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination</i>
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CDR-SOB	<i>Clinical Dementia Rating-Sum Of Box</i>
CID-10	10ª edição do código internacional de doenças
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CSE	Centro de Saúde e Escola
DDA	Demência devido à Doença de Alzheimer
DA	Doença de Alzheimer
DLP	Dislipidemia
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Doença de Parkinson
DSM 5	5ª edição do manual diagnóstico e estatístico de alterações mentais
DV	Demência Vascular
FOME	<i>Fuld Object Memory Evaluation</i>

GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBA1C	Hemoglobina glicada
HDL	High Density Lipoproteins
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IDH-M	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
ILP	Instituição de Longa Permanência
INP	Inventário Neuropsiquiátrico
IQCODE	<i>Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly</i>
LDL	Low Density Lipoproteins
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
Mmol/L	milimol/Litro
min	minutos
ms	milissegundos
NAA	N-acetil-aspartato
NAAG	N-acetil-aspartil-glutamato
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINDAS-AIREN	<i>National Institute of Neurologic Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento

ppm	partes por milhão
PRESS	<i>point resolved spectroscopy</i>
RNM	Ressonância nuclear magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	São Paulo
TAB	Transtorno afetivo bipolar
TE	Tempo de eco
TC	Tomografia computadorizada
TNC	Transtorno neurocognitivo
TSH	Hormônio tireoestimulante
VDRL	<i>Veneral disease research laboratory</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

$<$ Menor

$>$ Maior

$\leq$ Menor ou igual

$\geq$ Maior ou igual

$\pm$ Mais ou menos

$\%$ Porcentagem

$=$ Igual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
1.1	ENVELHECIMENTO POPULACIONAL.....	20
1.2	DEMÊNCIA.....	22
1.3	COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE.....	27
1.4	CAMBRIDGE MENTAL DISORDERS OF THE ELDERLY EXAMINATION (CAMDEX).....	29
1.5	CONVERSÃO DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE PARA DEMÊNCIA E REVERSÃO DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE PARA COGNIÇÃO NORMAL.....	31
2	JUSTIFICATIVA.....	36
3	OBJETIVOS.....	38
3.1	OBJETIVO GERAL.....	38
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	40
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	40
4.2	PARTICIPANTES.....	40
4.3	MUNICÍPIO DE RIBEIRÃO PRETO.....	41
4.4	ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE DEMÊNCIA EM RIBEIRÃO PRETO...	42
4.5	ESTUDO DE INCIDÊNCIA DE DEMÊNCIA EM RIBEIRÃO PRETO.....	42
4.6	A ATUAL PESQUISA: REAVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE DEMÊNCIA E A EVOLUÇÃO CLÍNICA, COGNITIVA E ESTRUTURAL ENCEFÁLICA	43
4.6.1	Primeira fase.....	43
4.6.2	Uso de Testes Combinados.....	45
4.6.3	Avaliação Diagnóstica.....	45
4.6.4	Segunda Fase	47
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48
4.8	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	49
4.9	RISCOS E BENEFÍCIOS.....	50
4.10	CUSTOS.....	50
5	RESULTADOS.....	53
5.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA AMOSTRA.....	53
5.2	ANÁLISE COGNITIVA E ANÁLISE COM EXAMES COMPLEMENTARES.....	57
5.3	CONVERSÃO COGNITIVA	61
5.3.1	Conversão normal para CCL	63
5.3.2	Conversão normal para Demência	66
5.3.3	Conversão CCL para Demência.....	70
5.4	ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS ENCEFÁLICAS E CONVERSÃO COGNITIVA.....	74
5.5	MORTALIDADE GERAL.....	76
5.5.1	Mortalidade e Diagnóstico Prévio de Demência	79

6	DISCUSSÃO.....	85
6.1	PONTOS FORTES.....	91
6.2	LIMITAÇÕES.....	91
7	CONCLUSÕES	94
	REFERÊNCIAS	96
	ANEXOS	
	ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido	104
	ANEXO B - Termo de aceite do Comitê de Ética em Pesquisa	106
	APÊNDICES	
	APÊNDICE A - Clinical Dementia Rating (CDR).....	109
	APÊNDICE B - Escala internacional de atividades de vida diária.....	110
	APÊNDICE C - Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG)	111
	APÊNDICE D - Ficha de avaliação – pacientes com óbito.....	122
	APÊNDICE E - Carta para estabelecimento de contato	123
	APÊNDICE F - Tabela com resultados dos exames laboratoriais da pesquisa	124

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL

O envelhecimento populacional é um acontecimento real no mundo com estimativas, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cada vez mais crescentes (OMS, 2015). Tal evento corresponde a um desafio global na saúde pública.

Ocorreram várias mudanças de ordem demográfica e epidemiológica, e foram decorrentes dos avanços na medicina e no desenvolvimento socioeconômico que interferiram positivamente na redução da morbimortalidade e na incidência de doenças infectocontagiosas e que aumentaram, em contrapartida, as doenças crônicas, com o aumento da expectativa de vida e com as alterações no estilo de vida pela globalização e pela modernização (OMS, 2015).

Segundo dados da Organização das Nações Unidas (ONU), a população mundial de idosos (≥ 60 anos) em 2017 foi de 962 milhões, o que representa mais que o dobro da população da mesma faixa etária em 1980. Acredita-se que a população de idosos chegará a quase 2,1 bilhões até 2050 (ONU, 2017) (Figura 1).

Figura 1 – População global por faixa etária ampla em 1980, 2017, 2030 e 2050.

Fonte: Nações Unidas (2017). Perspectivas da População Mundial: a Revisão 2017.

Apesar da velocidade do processo de envelhecimento populacional ser menor nos países desenvolvidos dos continentes, principalmente na Europa e América do

Norte, nos quais uma entre cinco pessoas é idosa, os países em desenvolvimento e de outras regiões têm apresentado um envelhecimento perceptível de suas populações (ONU, 2017).

Estimativas apontam que, em 2050, os idosos devem perfazer as taxas de 35% da população da Europa, 28% da América do Norte, 25% da América Latina e Caribe, 24% da Ásia, 23% da Oceania e 9% da África. Conforme pode ser visualizado de forma ilustrativa em gráfico abaixo (ONU, 2017), a expectativa de vida ao nascer aumentará, de maneira progressiva, em todos os continentes dos anos de 1950 a 2050 (Figura 2).

Figura 2 – Expectativa de vida ao nascer por região, ambos os sexos combinados, de 1950 a 2050.

Fonte: Nações Unidas (2017). Perspectivas da População Mundial: a Revisão 2017.

Tal crescimento da população idosa ocorre de forma semelhante no Brasil. De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), um quarto da população brasileira em 2060 (25,5%) será composto por idosos de mais de 65 anos, com número absoluto estimado de 58,2 milhões de idosos. No ano de 2018, a proporção da faixa etária maior de 65 anos foi de 9,2%, o que corresponde a 19,2 milhões. No censo do IBGE de 2010, a população de idosos tinha taxas

proporcionalmente menores (veja as proporções por sexo e por idade na Figura 3) (IBGE, 2010).

Figura 3 – Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade.

Fonte: IBGE em 2010. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=12#topo_piramide>. Acesso em: 14 Jan. 2019.

De forma concomitante, o número de pessoas com demência deverá aumentar de forma acentuada com o envelhecimento. Sabe-se que 44,4 milhões de pessoas tiveram demência em 2013, cujas taxas irão dobrar a cada 20 anos, atingindo marcas de 75,6 milhões em 2030 e 135,5 milhões em 2050 (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2013). Estes valores são mais elevados em países de baixa e média renda: aproximadamente 58% das pessoas com demência no mundo vivem em países de baixa e média renda e esta taxa deverá aumentar para 71% até 2050 (PRINCE et al., 2015).

As estimativas reforçam que 10% dos casos de demência podem ser evitados por melhorias na saúde pública, com estratégias de conscientização dos riscos envolvidos do tabagismo, do sedentarismo, da obesidade, da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (ADI, 2013).

1.2 DEMÊNCIA

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-5), transtorno neurocognitivo (TNC) maior, anteriormente denominado demência, é um declínio cognitivo importante em relação a nível anterior de desempenho em um ou mais domínios cognitivos, sejam eles atenção complexa, função executiva, aprendizagem e memória, linguagem, percepção e motor ou cognição social (APA, 2013).

No TNC maior há a preocupação com a cognição referida pelo próprio paciente ou por terceiros, com déficit em avaliação objetiva, seja essa feita por teste neuropsicológico padronizado ou por outra investigação clínica quantificada (APA, 2013).

Para ser diagnosticado como TNC grave, os déficits cognitivos devem interferir na independência em atividades da vida diária e não podem ocorrer exclusivamente no contexto de delírium e nem ser mais bem explicados por outro transtorno mental (APA, 2013).

O TNC grave pode ocorrer devido à Doença de Alzheimer (DA), degeneração lobar frontotemporal, doença com corpos de Lewy, doença vascular, lesão cerebral traumática, uso de substância/medicamento, infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), doença priônica, Doença de Parkinson (DP), Doença de Huntington ou múltiplas etiologias (APA, 2013).

As demenciais degenerativas são doenças crônicas progressivas e irreversíveis de elevado impacto na saúde. Dados demonstram elevada prevalência de demência no Brasil: de 5,1% (SCAZUFCA et al., 2008) a 12,5% (LOPES et al., 2012) e está associada, principalmente, a fatores como: idade avançada, baixa escolaridade, Acidente Vascular Cerebral (AVC) (LOPES et al., 2012), sexo feminino (HERRERA et al., 2002). A Demência devido à Doença de Alzheimer (DDA) é a principal causa de demência no Brasil (60,3% (LOPES et al., 2012), 55,1% (HERRERA et al., 2002) e no mundo, seguida da demência vascular (DV) (9,3%) e DDA com doença cerebrovascular (14,4%) (HERRERA et al., 2002).

O conhecimento dos fatores de risco para demência e para comprometimento cognitivo leve (CCL) é de grande interesse nos estudos científicos, dado que pode reduzir a influência dos fatores de risco modificáveis e buscar compreender os mecanismos da disfunção cognitiva.

Níveis mais elevados de escolaridade e maior envolvimento em atividades sociais estão inversamente associados à incapacidade cognitiva e, por tal, são

considerados fatores protetores contra demência, enquanto sexo feminino e história de AVC estão associados à alta prevalência de demência (SHI et al., 2013).

Verificou-se que a história de AVC prévio foi o fator de risco mais comum associado com CCL e demência em ambos os sexos, sendo considerado fator preditor independente de incapacidade cognitiva, com aumento do risco em 3,3 vezes (SHI et al., 2013).

Além do sexo feminino ser fator de risco isolado, foi verificado que a prevalência de CCL amnésico de múltiplos domínios aumentou de forma rápida com a idade, em mulheres portadoras de Apolipoproteína E ϵ 4 (APOE ϵ 4) (60 a 69 anos - 80 anos, 3,1% - 33,3%, $p < 0,001$) (DING et al., 2014). Outros trabalhos científicos também já demonstraram a associação de demência com a presença de APOE ϵ 4 (demência global: IC95%:2,6% (1,3-5,4); $p=0,267$; DDA: IC95%:1,4% (0,5-3,9), $p=0,019$; DV: IC95%: 0,4% (0,1-1,9); $p=0,527$) (GUAITA et al., 2015).

Recente estudo publicado, cuja base foi feita em revisões sistemáticas da literatura sobre as evidências de estudos epidemiológicos e no estudo Delphi, demonstrou que depressão, HAS, sedentarismo, DM2, obesidade, dislipidemia (DLP) e tabagismo são fatores de risco modificáveis para demência e tais fatores são responsáveis por 50% da prevalência de demência por DDA (BARNES; YAFFE, 2011; DECKERS et al., 2015). Os estudos utilizados nesta revisão citam risco aumentado de demência de: 90% em casos de depressão (OWNBY et al., 2006); de 47% em portadores de DM2 (LU; LIN; KUO, 2009); de 61% em hipertensos; de 60% em obesos (BARNES; YAFFE, 2011); de 59% para tabagismo atual (PETERS et al., 2008) e de 54% em idosos com altos níveis de colesterol sérico (ANSTEY; CHERBUIN; HERATH, 2013).

Estudo brasileiro corrobora dados da literatura internacional sobre os fatores de risco para demência. A prevalência de demência aumentou com a idade (1,6% para idosos de 65 a 69 anos e 38,9% para idosos com ≥ 85 anos), no sexo feminino e com baixa escolaridade (3,5% em indivíduos com ≥ 8 anos de escolaridade e 12,2% em analfabetos) (HERRERA et al., 2002).

Importante estudo de coorte demonstrou os seguintes fatores de risco para CCL e para demência: a idade avançada, CCL no início do estudo, pior capacidade olfativa, velocidade de marcha mais lenta e portador de APOE ϵ 4 (LIPNICKI et al., 2016).

A demência, independentemente de sua classificação - se DDA ou não -, é associada ao prognóstico reservado, à maior dependência funcional de forma progressiva e ao tempo de sobrevida reduzido. A média e o respectivo desvio-padrão de sobrevida, em estudo publicado em 2005, foi de 5,9 ($\pm 3,7$) anos a partir do início dos sintomas até o óbito e variou com base na idade de início (8,3 ($\pm 4,6$) anos em pacientes com início antes dos 75 anos de idade a 3,8 ($\pm 1,9$) anos nos pacientes cujo início ocorreu após os 85 anos de idade) (GANGULI et al., 2005).

Revisão sistemática posterior retrata dados semelhantes com tempo médio de sobrevida da idade de início da demência variando de 3,3 a 11,7 anos, com a maioria dos estudos variando de 7 a 10 anos e o tempo mediano de sobrevida da idade do diagnóstico da doença variando de 3,2 a 6,6 anos (TODD et al., 2013).

A demência aumenta o risco de mortalidade como demonstram vários estudos, independentemente da idade e do sexo (KRAMAROW; TEJADA-VERA, 2018; NOBILI et al., 2011; TODD et al., 2013). Os pacientes idosos com algum grau de comprometimento cognitivo têm pior sobrevida em todos os grupos de idade/sexo. Entender quais são os fatores envolvidos que aumentam o risco de morte é crucial para reduzir a mortalidade nesse grupo de pacientes. No entanto, a avaliação da mortalidade por DA é complexa, dado que apresenta variação no relato de demência nos atestados de óbito. Tal fato torna necessária uma definição mais ampla da mortalidade por demência, essa como causa classificável. Em 2016, a DDA foi classificada como a sexta principal causa de morte nos Estados Unidos (KRAMAROW; TEJADA-VERA, 2018).

Tanto características individuais quanto características da doença têm sido relatadas como sendo preditivos de mortalidade em pacientes portadores de demência, tais como idade, sexo, escolaridade e etnia e como gravidade, comprometimento funcional e sintomas e sinais específicos, respectivamente (TODD et al., 2013).

Os pacientes com DDA têm, segundo os achados do trabalho de Ganguli e colaboradores (2005), aumento de aproximadamente 40% na mortalidade em relação àqueles sem DDA, após ajuste para os efeitos dos outros preditores no modelo, com risco de mortalidade atribuível à DDA de 4,9%. As covariáveis significativamente associadas à mortalidade foram: idade avançada (por ano: *Odds Ratio* (OR), 1,07; Intervalo de confiança (IC) (IC95%, 1,06-1,09), sexo masculino (OR, 1,6; IC95%, 1,4-1,9), 1 a 3 atividades instrumentais da vida diária (AIVD)

comprometidas (OR, 1,4 IC95%, 1,2-1,8), 4 a 5 AIVD (OR, 2,3; IC95%, 1,6-3,2), Escore da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos modificado de 5 ou mais (OR, 1,4; IC95%, 1,1 -1,8) e prescrição de medicamentos (por droga: OR, 1,2; IC95%, 1,1-1,2) (GANGULI et al., 2005).

Outros estudiosos reforçaram os achados e definiram outros fatores relacionados ao risco de mortalidade e aos piores desfechos em demência, como a desnutrição (PIRLICH et al., 2006), a idade, como descrito anteriormente, a capacidade olfativa e a velocidade de marcha (LIPNICKI et al., 2016) e fatores de risco cardiovasculares, tais como DM2, tabagismo e várias doenças cardiovasculares (Doença Arterial Coronariana e Insuficiência Cardíaca) (VAN DE VORST et al., 2016).

Em trabalho recente com população asiática, o CCL foi associado com aumento do risco de mortalidade após ajustes para covariáveis (idade, sexo, educação, tabagismo, etilismo, doença crônica, depressão, componentes vasculares) com risco crescente, a depender da faixa etária: percentual de risco de 10,7% para a faixa etária de 65 a 74 anos, 16,0% para idade 75-84 anos e 24,2% para a idade ≥ 85 anos (BAE et al., 2018).

Dentre as causas imediatas de morte em pacientes com demência, a pneumonia encontra-se como uma das principais. Isso decorre do fato de que os pacientes com DDA, em estágios avançados de doença, têm dificuldade de deglutição, possibilitando que partículas de alimentos possam ser depositadas nos pulmões e causar pneumonia aspirativa (BURNS et al., 1990).

Distúrbios cerebrais e pneumonia foram mais frequentes em pacientes com DDA do que naqueles sem demência, e desidratação e lesões por pressão foram listadas apenas entre aqueles com DDA. Câncer foi encontrado com menos frequência nos pacientes com DDA (GANGULI et al., 2005).

Em estudo canadense, as doenças vasculares foram demonstradas como principais causas de morte em pacientes com comprometimento cognitivo. Os pacientes portadores de DV apresentaram as taxas de mortalidade relativas mais altas para doenças cardíacas e cerebrovasculares e a maioria dos grupos com DDA teve taxas de forma semelhante. Entre os pacientes clinicamente diagnosticados com DDA e DV, apenas 14,3% e 5,8%, respectivamente, tinham alguma doença demencial registrada como causa básica de morte e 41,8% e 23,3% tinham alguma

doença demencial registrada em qualquer lugar no atestado de óbito (OSTBYE; HILL; STEENHUIS, 1999).

Estudo posterior ratifica estas informações, dado que as duas causas mais comuns de morte em pacientes com demência foram broncopneumonia (38,4%) e cardiopatia isquêmica (23,1%) e as doenças neoplásicas foram incomuns (3,8%) (BRUNNSTRÖM; ENGLUND, 2009).

A figura abaixo demonstra as mudanças percentuais em causas de morte selecionadas (todas as idades) entre 2000 e 2015 segundo dados do National Center for Health Statistics. Os registros oficiais indicam que óbitos por DDA aumentaram de forma significativa (123% entre 2000 e 2015) (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2018).

Figura 4 - Mudanças percentuais em causas de morte selecionadas (todas as idades) entre 2000 e 2015. Fonte: Mudanças percentuais em causas de morte selecionadas (todas as idades) entre 2000 e 2015.

Fonte: Alzheimer's Association. 2018, p. 383.

1.3 COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

A qualidade da função cognitiva é um aspecto muito importante na vida das pessoas com o envelhecimento humano. O entendimento da diferenciação entre

envelhecimento cognitivo normal e alterado tem sido o foco de muitos estudos e nesses, o conceito de CCL tem evoluído nos últimos vinte anos.

A identificação do CCL em seus estágios iniciais e a condução mais aperfeiçoada dos pacientes portadores, por consequência, têm se tornado um objetivo relevante na prática médica. A dificuldade destes pontos reside no fato de que o CCL é considerado uma fronteira entre mudanças cognitivas do envelhecimento e demência muito incipiente (PETERSEN, 2016).

O CCL é, então, definido como uma condição clínica na qual os indivíduos portadores manifestam comprometimento de funções cognitivas com mínimo comprometimento das AIVD (PETERSEN et al., 1999; WINBLAD et al., 2004) e que pode ser correspondente a estágios iniciais da DDA, assim como pode ser secundário a outros processos patológicos, tais como AVC e outros distúrbios neurológicos, neurodegenerativos que não DA, sistêmicos ou psiquiátricos (HUEY et al., 2013).

A prevalência e a incidência do CCL variam conforme as populações analisadas. Em estudo com população africana, em duas coortes de 1992 e 2001 e seguidos até 2009, com tempo médio de seguimento de 5,9 anos e 4,4 anos, respectivamente, a taxa global anual de incidência de CCL foi de 5,6%. Neste trabalho, não foram analisados os subtipos de CCL (GAO et al., 2013). No mesmo continente, com a população idosa com mais de 70 anos da Tanzânia, taxas de prevalência do CCL foram semelhantes: 6,3% ajustadas para idade (PADDICK et al., 2015).

No nosso país, em estudo realizado na cidade de Tremembé - SP, foram avaliados 630 indivíduos com 60 anos ou mais e obtidas as prevalências de 17,5% (IC95%: 14,6-20,6) para demência e de 19,5% (IC95%: 16,6-22,8) para comprometimento cognitivo sem demência (CÉSAR et al., 2015). Tais dados são semelhantes a outros dois estudos brasileiros anteriores cuja taxa de prevalência de CCL foi de 19,2% (LAKS et al., 2005) e de 18,9% (IC95%: 16,63-21,16) (LOPES et al., 2007), esse com a particularidade de ter sido o estudo de prevalência, a partir do qual foi randomizada uma parte da amostra desta tese. Os dados brasileiros de prevalência de CCL são próximos aos observados em população de Portugal (a prevalência de CCL foi de 16,8% (IC95%: 14,3- 19,8%) nas populações rurais e de 12,0% (IC 95%: 9,3-15,4%) nas populações urbanas (NUNES et al., 2010)

Uns dos pontos mais relevantes e estudados nos últimos anos com relação ao CCL são o tratamento e o seguimento dos pacientes portadores de tal entidade nosológica. O manejo de pacientes com CCL tem evoluído de forma rápida, o que pode ser atribuído, em parte, aos resultados das pesquisas com biomarcadores e ao melhor entendimento dos aspectos que perfazem o CCL. Desta forma, é importante que, na prática médica, sejam oferecidos cuidados de alta qualidade com foco no aconselhamento, tratamento e gerenciamento de comorbidades (PETERSEN et al., 2018) e, caso necessário, deve-se proceder com o encaminhamento para especialistas.

Consenso recente feito por Petersen e colaboradores, com o intuito de atualizar a diretriz da *American Academy of Neurology* (AAN) de 2001 sobre CCL, descreve as recomendações acerca do manejo dos pacientes portadores de CCL e, de forma bem sucinta e prática, traz a abordagem de pacientes portadores de CCL e reforça a importância das mudanças de estilo de vida, da retirada de medicamentos que sejam prejudiciais às funções cognitivas e das intervenções cognitivas como forma de tratamento não farmacológico para o CCL, o único tipo de tratamento com comprovação científica até hoje (PETERSEN et al., 2018).

Quanto às intervenções cognitivas, em estudo controlado randomizado, simples-cego, publicado em 2018, pacientes portadores de CCL amnésico foram divididos em 03 grupos para realização de oito sessões de 2 horas: treinamento cognitivo, intervenção psicossocial (abordagem cognitivo-comportamental) ou controle. Belleville e colaboradores demonstraram que o treinamento cognitivo melhorou a memória de pacientes com CCL amnésico e que este efeito persistiu nas avaliações por período de 3 e 6 meses (BELLEVILLE et al., 2017).

1.4 CAMBRIDGE MENTAL DISORDERS OF THE ELDERLY EXAMINATION (CAMDEX)

O *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination* (CAMDEX) foi descrito inicialmente em 1986 por Roth e colaboradores. O teste é composto de três seções principais: (1) entrevista clínica estruturada com o paciente para obter informações sistemáticas sobre a história pessoal pregressa, o estado atual e a história familiar; (2) série de testes cognitivos objetivos que constituem uma mini bateria neuropsicológica, na qual constam o teste do relógio, o Mini Exame do

Estado Mental (MEEM), o teste de fluência verbal e demais testes; (3) entrevista estruturada com um familiar ou outro informante para obter informações independentes sobre história pregressa, o estado atual do respondente e história familiar, quaisquer mudanças na personalidade e atividades da vida diária (ROTH et al., 1986).

Há, também, o registro de breve exame físico com exames neurológico e laboratoriais e medicação atual, quando aplicável. O CAMDEX é dividido em sessões que vão de A a H que contêm a Escala de Avaliação Cognitiva (teste de desempenho cognitivo - *Cambridge Cognitive Examination* - CAMCOG), a Escala de Depressão (avalia transtornos de humor) e a Escala de Organicidade (verifica sinais e sintomas associados a danos cerebrais orgânicos) (ROTH et al., 1986).

Na parte do exame cognitivo - CAMCOG, os 19 itens que compõem o MEEM de Folstein et al., 1975, foram incorporados; todavia outros itens foram adicionados para superar os déficits de diagnóstico do MEEM, uma vez que esse não analisa determinadas funções cognitivas, tais como pensamento abstrato e percepção, e pesquisa de forma superficial a função memória, avaliada apenas pela repetição e recordação de três palavras (ROTH et al., 1986).

A pontuação máxima é de 30 pontos no MEEM e de 106 no CAMCOG. O ponto de corte do CAMCOG é de 79/80, cuja sensibilidade e especificidade são de 92% e 96%, respectivamente (ROTH et al., 1986).

O escore de demência se correlacionou, de forma significativa, com cada uma das oito subescalas das funções cognitivas do CAMCOG (orientação, linguagem, memória, praxia, atenção, pensamento abstrato, percepção e cálculo), com maior correlação com a função linguagem e a menor com a atenção; assim como a classificação clínica da gravidade da demência teve boa correlação ($p < 0,000$ para todas as comparações) (ROTH et al., 1986).

Há boa concordância entre o desempenho cognitivo e a estimativa do médico sobre a gravidade da demência no grupo dos pacientes com demência. O escore CAMCOG na seção cognitiva tem alta sensibilidade e especificidade na diferenciação entre casos de etiologia orgânica e não orgânica, é de execução bem aceitável para os pacientes e tem alta confiabilidade entre os avaliadores (ROTH et al., 1986).

Estas características já foram analisadas em estudo brasileiro na cidade do Rio de Janeiro com 123 idosos, utilizando o CAMCOG, aplicado em dois momentos,

com intervalo médio de 30,7 dias e tal estudo demonstrou que a versão brasileira do CAMCOG (Br-CAMCOG-R) teve altos níveis de estabilidade no tempo, pela alta confiabilidade do teste-reteste, boa consistência interna e alta confiabilidade interavaliadores (PARADELA; LOPES; LOURENÇO, 2009). Vale a pena ressaltar que este estudo foi realizado após a adaptação transcultural do CAMCOG para o Brasil, cuja versão final foi publicada em 2009, após ter sido aplicada em 196 idosos em 2006, com duração média de $43 \pm 9,4$ minutos e com média do escore total de $67 \pm 14,8$ pontos. Os autores concluem que Br-CAMCOG-R pode ser uma ferramenta útil na avaliação cognitiva de idosos que tiverem testes positivos de rastreamento para demência (PARADELA; LOPES; LOURENÇO, 2009).

Estudo posterior ao de Roth et al., realizado em população dos Estados Unidos, corroborou a alta sensibilidade e especificidade do CAMCOG com valor de 100% para ambas, utilizando ponto de corte de 79/80 (HENDRIE et al., 1988).

1.5 CONVERSÃO DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE PARA DEMÊNCIA E REVERSÃO DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE PARA COGNIÇÃO NORMAL

Predizer a conversão de CCL para demência é um dos grandes enfoques das pesquisas atuais, uma vez que se busca conhecer quais são os fatores de risco, entender o tempo de evolução e a reversão para cognição normal.

Quase metade dos pacientes de estudo recente (46,5% dos participantes) classificados como CCL, no início do estudo, apresentaram conversão em algum momento durante o acompanhamento e a maior parte dos participantes com demência incidente (83,8%) foi diagnosticada com CCL 2 anos antes do diagnóstico de demência (HUEY et al., 2013).

Verificou-se que, no processo de identificação dos pacientes com risco de conversão de CCL para demência, a especificidade do subtipo e a caracterização longitudinal do CCL são pontos fundamentais e devem ser objetivos da avaliação médica. Isso porque a incidência cumulativa de demência demonstrou ser maior nos participantes com CCL que os sem CCL no início do estudo, da mesma forma que o subtipo amnésico e de múltiplos domínios afetados tem maior incidência de demência do que os não-amnésicos e de domínio único (AERTS et al., 2017), conforme descrito previamente (HUEY et al., 2013).

Figura 5 - Incidência cumulativa de demência por subtipo de CCL no início do estudo.

Fonte: AERTS et al., 2017, p.5.

Clem et al. buscaram entender os fatores preditores de estabilidade de CCL, dado que alguns indivíduos com CCL não desenvolviam demência e nem reverteriam para cognição normal, permanecendo estáveis do ponto de vista cognitivo ao longo do tempo. Os pesquisadores avaliaram 1.059 pacientes, dos quais, após período de 3 anos, 596 mantiveram-se com diagnóstico de CCL e 463 converteram para demência. Verificaram-se como fatores preditores de estabilidade do CCL velocidade de processamento e o MEEM, função global, idade mais jovem e com destaque para a ausência de alelos da APOEε4, os menores escores no *Clinical Dementia Rating-Sum Of Box* (CDR-SOB) e os maiores escores em recordatório de memória retrógrada (CLEM et al., 2017).

Estudo de coorte com pacientes com CCL ratificou estes dados e demonstrou que parte destes indivíduos manteve-se, do ponto de vista clínico e neuropsicológico, estável por 10 anos. Para cada paciente com CCL estável, a longo prazo, dois pacientes com CCL se convertem em demência durante o acompanhamento, após pareamento por idade e escolaridade. O tempo médio de conversão para demência foi de $3,5 \pm 2,1$ (mediana 3,0, intervalo 1-9) anos nos que converteram e o tempo médio de acompanhamento no grupo com CCL estável, a longo prazo, foi de $11,1 \pm 2,1$ anos (mediana 11,0, intervalo 10-14) (ALVES et al., 2018).

No grupo de pacientes que converteram em demência, as funções cognitivas mais alteradas em relação à avaliação da linha de base foram: atenção e funções executivas, pensamento abstrato, orientação temporal, cálculo e habilidades visuo-construtivas. As funções de memória e de aprendizagem já tinham valores baixos desde a primeira avaliação e não reduziram de forma significativa (ALVES et al., 2018).

A taxa de progressão anual de CCL para a demência oscila, a depender das populações avaliadas, e é mais alta quando em comparação da conversão de indivíduos normais para demência (GAO et al., 2013).

Em população africana, a taxa de progressão anual de CCL para a demência foi de 5,9% (IC95%: 5,3% e 6,5%) e a taxa de reversão anual de CCL para cognição normal foi de 18,6% (IC95%: 16,7% e 20,4%). Independente do sexo, as taxas de conversão, seja da cognição normal para CCL, demência no geral ou DA, aumentaram com a idade; em contrapartida, as taxas de reversão de CCL para normal demonstraram uma tendência decrescente com a idade (GAO et al., 2013). Dados semelhantes no que diz respeito à taxa de reversão de CCL para cognição normal em 2 anos foram descritos em estudo posterior, cuja taxa foi de 28,2% (LIPNICKI et al., 2016) e que se situa entre os valores publicados anteriormente de 4,5% (NORDLUND et al., 2010) a 53,0% (GANGULI et al., 2011).

Proporção considerável de indivíduos com CCL reverteu para a cognição normal e as variáveis significativas associadas a esta reversão foram idade mais jovem, estado civil solteiro, ausência do alelo APOE ϵ 4, menor escore CDR-SOB e maiores escores nos testes de memória/linguagem. Em termos quantitativos, verificou-se que, com 2 anos de seguimento, 175 (14%) reverteram para a cognição normal, 612 (51%) permaneceram com CCL e 421 (35%) evoluíram para demência, com diagnósticos sustentados por 3 anos. O teste de memória verbal prévia é um preditor importante e acurado para a reversão e progressão do CCL, com ponto de corte de $z \geq -1,16$ (PANDYA et al., 2017).

Além da associação bem documentada da presença de APOE ϵ 4 e conversão para demência (probabilidade de conversão 3,7 vezes maior, $p < 0,0001$), fatores de risco cardiovascular baseado no escore de risco de Framingham aumentam a chance de conversão para demência: a taxa de conversão passou de 12,5% no grupo de baixo risco para 43,2% no grupo de alto risco pelo ($p < 0,0001$) (VITICCHI et al., 2017).

Conforme citado anteriormente, as taxas de conversão e reversão variam a depender da população estudada. Em Singapura, a taxa de conversão foi de 4,0% e a de reversão de 44% durante 6 anos de seguimento (GAO et al., 2018); na Itália, a taxa de conversão para demência foi de 4,1%, aproximadamente, 74% dos indivíduos com CCL permaneceram estáveis e 10% reverteram (LIMONGI et al., 2017).

No México, a taxa de conversão de CCL para demência em seguimento de 3,5 anos foi elevada, de 61% (AGUILAR-NAVARRO et al., 2017); na Coreia, as taxas de progressão direta dos participantes normais e com CCL para demência foram de 0,4% em ambos os casos, em 2 anos de seguimento (SHIM et al., 2016).

No Japão, as taxas de reversão para cognição normal em CCL amnésico de domínio único e de múltiplos domínios e CCL não-amnésico de domínio único e de múltiplos domínios foram de 38,7%, 25,7%, 57,0%, 20,9%, respectivamente, em seguimento de 4 anos. Quanto às taxas de conversão para DA foram, na devida ordem, 4,5%, 20,6%, 13,1%, 21,6% e de cognição normal para DA foi de 4,7% (SHIMADA et al., 2017).

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Dados sobre a demência, suas complicações e seu impacto social são relevantes na conjuntura mundial na atualidade por servirem como ponto inicial no planejamento de ações em saúde. Frente a isso e ao crescimento da população idosa no Brasil, estudos que reflitam sobre demência e sobre os fatores de risco e de progressão para a síndrome demencial trazem informações importantes e são fundamentais para a sociedade.

Ademais, vários trabalhos científicos descrevem a taxa anual de conversão de pacientes com CCL para demência em diversas populações no mundo e ajudam na estruturação de metas terapêuticas em portadores de CCL (GAO et al., 2013; PANDYA et al., 2017; GAO et al., 2018; LIMONGI et al., 2017; AGUILAR-NAVARRO et al., 2017; SHIM et al., 2016; SHIMADA, H. et al., 2017); apesar disso, não se conhece a taxa anual em população brasileira.

Frente ao exposto, as informações do presente estudo são de grande relevância para estratégias de tratamento e de seguimento dos pacientes idosos em relação à cognição com intuito de evitar o declínio cognitivo e os encargos pessoais físicos e funcionais, familiares, sociais e nos sistemas de saúde decorrentes desta piora cognitiva. Os resultados deste trabalho podem aumentar a precisão do prognóstico do CCL e dos estudos de intervenção precoce da demência.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar evolução clínica, cognitiva e estrutural encefálica de pacientes com 73 anos de idade ou mais, portadores de comprometimento cognitivo leve ou demência, participantes do trabalho intitulado “Incidência de demência em idosos residentes na comunidade em Ribeirão Preto – São Paulo”.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar as características clínicas dos pacientes com CCL que converteram para demência com aquelas encontradas nos participantes com CCL que não evoluíram para demência.
- Calcular a taxa de conversão cognitiva da amostra do estudo.
- Reavaliar possível associação das alterações estruturais encefálicas com a evolução de CCL para demência.
- Descrever a taxa de mortalidade e a causa primária inerente a este evento e avaliar se há associação com a síndrome demencial.
- Especificar se houve associação entre diagnóstico prévio de demência aos desfechos considerados primários: morte e institucionalização de longa permanência.

METODOLOGIA

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo prospectivo, descritivo-analítico e longitudinal, no qual foram avaliados, a médio prazo, as características clínicas dos quadros cognitivos e funcionais e os exames de imagem em amostra representativa de idosos residentes na comunidade de Ribeirão Preto - São Paulo (SP), portadores de déficit cognitivo ou com função cognitiva normal.

4.2 PARTICIPANTES

A amostra do atual estudo foi obtida previamente por randomização no estudo denominado: “Estudo epidemiológico da prevalência de demência em Ribeirão Preto” (LOPES, 2006) e em seguida do estudo intitulado “Incidência de demência em idosos residentes na comunidade em Ribeirão Preto – São Paulo (SP)” (MENDONÇA, 2016), totalizando 12 anos de acompanhamento desta amostra. A análise de dados ocorrerá de maneira mais específica em 4,4 anos de seguimento (tempo correspondente ao intervalo entre as avaliações do estudo de Mendonça, 2016 e o atual estudo).

Partindo-se, então, do contingente de 142 pacientes participantes da segunda fase da amostra do estudo de Mendonça (MENDONÇA, 2016), que foram avaliados nos anos de 2012 e 2013 e dos quais 19 eram portadores de comprometimento cognitivo leve (CCL), 78 eram cognitivamente normais e 45 tinham demência, obteve-se a amostra do atual estudo.

Foram revistos os registros e os prontuários eletrônicos destes 142 pacientes. Inicialmente, foi feito contato por meio de ligações telefônicas e, caso não fosse obtido sucesso, era enviada carta pela Divisão de Clínica Médica Geral e Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HCFMRP - USP, convidando os pacientes para participarem da pesquisa e para serem submetidos a nova avaliação cognitiva e funcional. A pesquisa foi composta por duas fases, que serão descritas posteriormente. A busca ativa pelos pacientes e as avaliações foram realizadas no período de 01 de janeiro de 2017 a 30 de setembro de 2017.

Após revisão dos registros e contatos, verificou-se que ocorreram 39 óbitos. Abaixo encontra-se fluxograma explicativo sobre a amostra do estudo atual:

Figura 6 – Fluxograma dos idosos participantes do presente estudo.

Os critérios de inclusão para o estudo foram: idade ≥ 73 anos, participação da pesquisa “Incidência de demência em idosos residentes na comunidade em Ribeirão Preto – São Paulo” e concordância em participar voluntariamente do estudo por meio do preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido pelo próprio paciente ou por seu representante legal nos casos de demência. Os critérios de exclusão foram: ter se mudado para outra cidade, contato indisponível e recusar-se em participar do estudo.

4.3 MUNICÍPIO DE RIBEIRÃO PRETO

O município de Ribeirão Preto está localizado no interior do estado de São Paulo, na região sudeste do Brasil, a 315 km da capital do estado. Segundo o censo

demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2010, a cidade possuía 604.682 habitantes, dos quais 41.139 pessoas tinham idade compreendida entre 60 e 69 anos e 34.624 pessoas tinham 70 anos ou mais (12,5% de idosos). A população estimada em 2018 foi de 694.534 habitantes (IBGE, 2010; 2019).

O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M) de Ribeirão Preto é considerado elevado (0,800) pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) da Organização das Nações Unidas (ONU) e o município teve o IDH-M longevidade em 2010 de 0,844.

4.4 ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE DEMÊNCIA EM RIBEIRÃO PRETO

Importante estudo epidemiológico para estimar a taxa de prevalência de demência em idosos (pessoas com 60 anos ou mais) em Ribeirão Preto - SP foi realizado nos anos de 2002 e 2003. A população do estudo foi randomizada após ter sido extraída amostra representativa de três áreas distintas em relação aos estratos socioeconômicos (baixo, médio e alto) do município.

No estudo de prevalência de demência em Ribeirão Preto - SP, a coleta das informações foi feita em duas fases: primeira fase, realizada com amostra de 1.145 idosos e composta pela entrevista clínica e instrumentos de rastreio de demência: Mini Exame do Estado Mental (MEEM), *Fuld Object Memory Evaluation* (FOME), *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE). Na segunda fase, foram avaliados os participantes, nos quais foi identificado possível diagnóstico de demência (sinais de comprometimento cognitivo e funcional) por meios das avaliações clínicas, entrevistas com familiares de convívio próximo e/ ou cuidadores, de exames complementares para investigação de síndromes demenciais e dos seguintes instrumentos: *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination* (CAMDEX), *Clinical Dementia Rating* (CDR) e *Bayer-Activities for Daily Living/ Activities for Daily Living International Scale* (B-ADL/ ADL-IS). Após término do estudo, foram encontrados 69 casos de demência (LOPES, 2006).

4.5 ESTUDO DE INCIDÊNCIA DE DEMÊNCIA EM RIBEIRÃO PRETO

Baseado na amostra populacional do estudo de prevalência de Lopes (2006), foi estruturado o estudo de incidência de demência em Ribeirão Preto de Mendonça (2016). Buscou-se contato com 1.076 idosos do estudo de prevalência, após a exclusão dos 69 casos de demência.

O estudo de incidência de demência em Ribeirão Preto - SP, assim como o de prevalência, foi realizado em duas fases: a primeira fase foi composta por entrevista com questionários clínico e sociodemográfico e testes de avaliação cognitiva e funcional que ocorreram no próprio domicílio dos participantes desempenhados por funcionários do Instituto de Pesquisa Toledo e Associados, empresa sediada na cidade de São Paulo, especializada em consultoria de informações. A avaliação cognitiva e funcional foi empreendida por meio dos seguintes testes: MEEM, FOME, IQCODE e B-ADL.

Em seguida às avaliações da primeira fase, foram escolhidos, de forma aleatória, para participarem da segunda fase do estudo, alguns participantes dos grupos de possíveis casos incidentes de demência detectados (*screening* positivo) e do grupo com desempenho normal na avaliação cognitiva e funcional (*screening* negativo).

A segunda fase do estudo de incidência foi executada pelo mesmo profissional médico que realizou anamnese, exame físico e os testes: CAMDEX (*Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*), CDR (*Clinical Dementia Rating*) e B-ADL. Foram solicitados, aos participantes, exames complementares laboratoriais e de neuro-imagem, ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo ou tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste.

4.6 A ATUAL PESQUISA: REAVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE DEMÊNCIA E A EVOLUÇÃO CLÍNICA, COGNITIVA E ESTRUTURAL ENCEFÁLICA

4.6.1 Primeira Fase

Em seguida ao agendamento prévio da avaliação por meio do contato telefônico ou pela carta enviada, as entrevistas eram realizadas no próprio domicílio dos participantes ou nos ambulatorios de geriatria do HCFMRP - USP ou do Centro de Saúde Escola- CSE, a depender da escolha dos sujeitos da pesquisa. Com o intuito de minimizar a perda de participantes da pesquisa, alguns indivíduos que não

foram encontrados por diversas tentativas de contato telefônico ou pela carta, receberam visita domiciliar para que pudesse ser agendada a avaliação em um momento oportuno, tanto para o idoso quanto para o familiar.

Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo profissional médico (pesquisador) que foi previamente treinado para realizar a entrevista estruturada constituída por questionários e testes de avaliação cognitiva e funcional. Para a realização de toda a avaliação clínica, anamnese, exame físico e escalas utilizadas nesta primeira fase do estudo, foram efetuadas de uma a três consultas para cada paciente, dependendo da disponibilidade e da tolerância de cada sujeito e dos seus respectivos informantes.

A avaliação cognitiva e funcional consistiu na aplicação dos seguintes instrumentos:

- CAMDEX (*Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*)
- CDR (*Clinical Dementia Rating*)
- B-ADL (*Bayer-Activities for Daily Living*)
- IQCODE (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*)
- GDS-15 itens (*Geriatric Depression Scale*)
- Escala Cornell de Depressão em Demência.

A avaliação cognitiva ocorreu por meio da execução da versão brasileira do CAMDEX, uma entrevista semiestruturada, que fornece escores para o *Cambridge Cognitive Test* (CAMCOG), o MEEM, o Teste de Fluência Verbal e o Teste do Desenho do Relógio, que faz parte do CAMCOG. A Escala de Depressão GDS de 15 itens (GDS-15) ou a Escala de depressão de Cornell foram feitas em todos os sujeitos, cognitivamente normais ou portadores de demência, respectivamente, pela classificação do estudo anterior. Tais escalas foram executadas antes da avaliação neuropsicológica para descartar a presença de sintomas depressivos clinicamente relevantes e que pudessem interferir na avaliação cognitiva posterior.

A avaliação de declínio funcional foi realizada por meio dos escores do IQCODE e do BAD-L, assim como por meio de todas as evidências disponíveis sobre dificuldades na execução de atividades básicas, instrumentais e avançadas da vida diária, a partir do relato do familiar próximo ou do cuidador e do autorrelato do paciente.

Os pacientes que tiveram classificação da função cognitiva nesta pesquisa diferente da classificação do estudo de incidência anterior (chamado de conversão cognitiva, por exemplo: eram portadores de CCL anteriormente e na atual pesquisa foram classificados como demência) foram convidados a participar da segunda fase da pesquisa.

4.6.2 Uso de Testes Combinados

Em pesquisa que envolva a avaliação cognitivo-funcional, opta-se pela combinação de testes de rastreio com intuito de aumentar a acurácia diagnóstica, dado que não há disponibilidade de um único teste que apresente 100% de sensibilidade e 100% de especificidade na detecção de casos de demência (HOOIJER; JONKER; LINDEBOOM, 1993).

O aumento da precisão diagnóstica na triagem de demência leve a moderada em pessoas idosas de baixa escolaridade ocorre com a estratégia de combinação de testes, que é superior ao MEEM aplicado sozinho. Tal fato foi demonstrado pela combinação de instrumentos de avaliação cognitiva (MEEM ou FOME) com escalas aplicadas aos informantes (IQCODE ou B-ADL) (BOTTINO et al., 2009).

Desta forma, quando testes cognitivos são executados conjuntamente com escalas de avaliação funcional, há um melhor rastreio dos casos de demência (MACKINNON et al., 2003).

4.6.3 Avaliação Diagnóstica

Os casos foram analisados e classificados de acordo com os achados provenientes da anamnese, do exame físico, da avaliação neuropsicológica e dos exames de neuroimagem, de forma conjunta.

O diagnóstico de demência foi estabelecido segundo os critérios do V Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (APA, 2013). A gravidade da demência foi determinada conforme a escala CDR (HUGHES, 1982). Os critérios adotados na pesquisa e aceitos internacionalmente para classificação nosológica das demências foram: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) para DA (McKHANN et al., 2011), *National Institute of Neurologic*

Disorders and Stroke – Association International e pour la Recherche en l'Enseignement En Neurosciences (NINDAS-AIREN) para DV e demência mista (ROMÁN et al., 1993). Para definição diagnóstica de demência por corpos de Lewy foram utilizados os critérios de McKeith et al. (2005) e para os demais subtipos de demência foi utilizada a 10ª edição do Código Internacional de Doenças (CID-10) para demais demências (OMS, 1994).

Os participantes classificados como CCL preencheram os critérios de Petersen et al. (2018) para CCL que, de forma concisa, consistem em: queixa cognitiva referida pelo indivíduo ou pelo informante, comprometimento cognitivo objetivo e não preenchimento dos critérios para demência e atividade da capacidade de vida diária fundamentalmente preservada.

O CAMCOG avalia a praxia total e seus subitens, e o comprometimento da capacidade executiva confirma o risco de evolução rápida para casos graves de demência. O CAMCOG examina três formas de praxia: a construtiva, a ideacional e a ideomotora. Para análise da forma construtiva são solicitadas cópias de figuras: um pentágono (1 ponto), uma espiral (1 ponto), uma casa em 3D (1 ponto) e um relógio (3 pontos) com pontuação total de 6 pontos. Para examinar a forma ideomotora, os pacientes precisam executar atividades após os comandos verbais do examinador: gesto de "adeus"; movimento dos dedos para indicar a ação de cortar com um par de tesouras e gesto para mostrar como se escova os dentes com pontuação total de 5 pontos. Na forma ideacional da práxis, os pacientes precisam ser capazes de colocar um papel dentro de um envelope (1 ponto). A pontuação total possível para os itens da praxia é de 12 pontos e escore baixo indica comprometimento (apraxia) (CECATO et al., 2018).

Os pontos de corte definidos para IQCODE e B-ADL foram respectivamente: >3,40 e >3,19 (BUSTAMANTE et al., 2003). Quanto aos pontos de corte adotados para o MEEM, consideraram-se os diferentes níveis de escolaridade: analfabetos: 20; 1-4 anos de escolaridade: 25; 5-8 anos de escolaridade: 27; maior ou igual a 9 anos de escolaridade: 28 (BRUCKI et al., 2003). O teste de fluência verbal, cuja pontuação também pode ser obtida durante execução do CAMCOG, tem ponto de corte a depender da escolaridade: ≥ 8 anos: normal se ≥ 13 animais; < 8 anos: ≥ 8 animais (NITRINI et al., 1994). Para o CAMCOG, o ponto de corte adotado foi de 79 (ROTH et al., 1986).

O CDR foi utilizado na classificação funcional das demências como: CDR=0 (indivíduos normais), CDR=0,5 (possível demência), CDR=1 (demência leve), CDR=2 (demência moderada) e CDR=3 (demência grave) (HUGHES, 1982).

O ponto de corte na triagem de alterações do humor pela escala de depressão GDS-15 utilizado foi de 4/5 (não caso/caso) e foi baseado no trabalho de Almeida e Almeida (1999), no qual com o referido ponto de corte de 4/5 (não caso/caso), obteve-se sensibilidade e especificidade, respectivamente de 92,7% e de 65,2% (ALMEIDA; ALMEIDA, 1999).

A Escala Cornell de Depressão em Demência (ALEXOPOULUS et al., 1998) é composta por 19 questões agrupadas em 5 categorias e é utilizada para quantificar os sintomas depressivos nos sujeitos portadores de demência e não fazer o diagnóstico de depressão. A pontuação desta escala varia, no mínimo de 8, ao máximo de 38 pontos e quanto maior o escore, maior a quantidade de sintomas depressivos nos pacientes.

4.6.4 Segunda Fase

Para os voluntários avaliados nesta fase, foram solicitados os seguintes exames complementares em coleta de sangue: hemograma completo, dosagem de sódio, potássio, cálcio, ureia, creatinina, glicemia de jejum, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, hormônio tireoestimulante (TSH), vitamina B12, folato e sorologias para sífilis (VDRL – *Venereal Disease Research Laboratory*) e HIV (vírus da imunodeficiência humana).

Para avaliação de neuroimagem, foi solicitada ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo e, em casos de contraindicação de se submeter a tal exame ou de recusa em fazê-lo, foi proposta a realização de tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste.

O método utilizado no processamento dos dados e na avaliação das imagens de RNM de encéfalo realizada foi, neste estudo, a espectroscopia. Tal processamento de dados informa imagens representadas por um gráfico que demonstra picos de metabólitos que apresentam diferentes radiofrequências e intensidades, e não representação anatômica. A espectroscopia de prótons permite a distinção entre tecidos normais e anormais e tem sido recentemente utilizada no estudo cerebral (LEITE, 2001).

Os metabólitos da espectroscopia analisados nesta fase da pesquisa foram: N-acetil-aspartato (NAA), mio-inusitol, N-acetil-aspartil-glutamato (NAAG) com dados demonstrados pela relação entre NAA e NAAG com inusitol representada por NAA-NAAG/inusitol . A espectroscopia por RNM de encéfalo utilizou a sequência PRESS (*point resolved spectroscopy*) na região do giro do cíngulo posterior com tempo de eco (TE) curto (35 ms) e TE longo (144 ms), que corresponderam, respectivamente, aos valores da concentração molar de inusitol e de NAA-NAAG. Abaixo, figura com exemplo de RNM de encéfalo da pesquisa demonstrando a região analisada (Figura 7).

Figura 7 - Imagens de Ressonância Nuclear Magnética de encéfalo com localização do giro do cíngulo para espectroscopia.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram compilados no programa Microsoft Office Excel. Foram obtidas variáveis qualitativas e quantitativas. Para as variáveis qualitativas, a análise descritiva procedeu com a categorização dos dados e com a obtenção das

respectivas frequências e percentuais. Para as variáveis quantitativas, obteve-se o cálculo da média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo.

Foi realizada análise inferencial com o cruzamento entre variáveis categóricas e/ou quantitativas. Para verificar a associação entre tais variáveis qualitativas categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado (χ^2) (PEARSON, 1992) e, quando houve frequência observada menor que 5, utilizamos o teste Exato de Fisher (FISHER, 1922).

Para as variáveis quantitativas, foi verificada inicialmente por meio do teste de Shapiro-Wilk (1965) a adesão das variáveis à distribuição Normal (p-valor > 0,05). Como as variáveis idade, escolaridade, intervalo em anos, CAMCOG, CAMCOG prévio, MEEM, MEEM prévio, CDR, CDR prévio, ADL-IS, ADL-IS prévio, Cornell, Cornell prévio, orientação, linguagem, memória, atenção/concentração, pensamento abstrato e visão apresentaram p-valor < 0,05 e não foi observado normalidade, adotaram-se testes não paramétricos para a análise.

Para a comparação dos escores dos métodos de avaliação (CAMCOG, CAMCOG prévio, MEEM, MEEM prévio, CDR, CDR prévio, ADL-IS, ADL-IS prévio, Cornell, Cornell prévio) realizados no estudo anterior com o estudo atual, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon pareado (WILCOXON, 1945). Por outro lado, para as demais variáveis e para o cruzamento a partir de variáveis com mais de duas categorias, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis (KRUSKAL; WALLIS, 1952) e para as variáveis com duas categorias, o teste escolhido foi o de Mann-Whitney (MANN; WHITNEY, 1947).

A taxa de conversão cognitiva para CCL ou demência foi obtida dividindo-se o valor absoluto de casos de CCL ou demência após a análise clínica pelo número total dos participantes da pesquisa.

Foi calculada a *Odds Ratio* (OR), definida como a razão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo e a chance de ocorrer em outro grupo.

O software utilizado para a análise estatística foi o R, versão 3.5.0 (The R Core Team, 2018), e o nível de significância adotado em todos os testes de hipótese foi de 5%.

4.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os sujeitos e seus familiares foram convidados a participar do presente estudo e informados verbal e detalhadamente dos objetivos da pesquisa e da forma de avaliação (clínica, cognitiva, funcional e exames complementares), dos procedimentos adotados e dos potenciais riscos à saúde. Somente após o esclarecimento sobre a natureza do estudo e o consentimento por escrito dos pacientes e/ou familiares- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A), conforme as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 1996), os sujeitos foram avaliados no HCFMRP - USP, no CSE e/ou em seus domicílios, após agendamento prévio.

Não houve conflitos de interesse.

O presente estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP - USP (processo número 1.974.291/2017).

4.9 RISCOS E BENEFÍCIOS

Os potenciais riscos à saúde dos participantes decorrentes da participação da pesquisa foram esclarecidos antes da avaliação. Foram definidos como riscos desta pesquisa: algum desconforto no momento da coleta de sangue (dor e formação de hematomas no local da punção) ou da realização da RNM.

Devido ao ruído produzido durante a realização da RNM, foram fornecidos protetor auricular e fone de ouvido para suportar o exame em posição deitada, sem se movimentar, por cerca de 40 minutos.

Qualquer procedimento pôde ser suspenso caso a sua realização não fosse tolerada, desde a avaliação clínica à realização dos exames complementares.

Os participantes, nos quais foram detectados algum distúrbio de memória ou alguma alteração significativa na avaliação médica ou nos exames realizados, foram encaminhados para tratamento no HCFMRP - USP ou em outros serviços de saúde de Ribeirão Preto, cumprindo com o compromisso ético com pacientes e familiares. Nestes casos, foi dado relatório médico de encaminhamento constando o motivo do seguimento e a alteração encontrada.

4.10 CUSTOS

Os exames laboratoriais e os exames de neuroimagem foram realizados no HCFMRP - USP. O orçamento do presente projeto foi analisado e aprovado pela equipe técnica da Unidade de Pesquisas Clínicas do hospital.

O estudo não teve financiamento de instituições privadas.

O pesquisador recebeu remuneração de bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq no ano de 2017 e custeou a pesquisa com recursos próprios nos demais anos do tempo do estudo.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA AMOSTRA

Dos 142 idosos participantes da pesquisa intitulada “Incidência de demência em idosos residentes na comunidade em Ribeirão Preto – São Paulo”, 85 idosos (60%) foram reavaliados na presente pesquisa. Trinta e nove pacientes evoluíram a óbito. Dos casos dos pacientes que evoluíram a óbito, a entrevista foi realizada com familiares em 30 casos, uma vez que em 5 casos os familiares se recusaram a participar e em 04 casos não foi conseguido estabelecer contato. Os familiares dos participantes que evoluíram a óbito responderam a um questionário específico que consta no Apêndice D. A perda dos demais participantes da pesquisa anterior ocorreu também devido à perda de contato em 6 casos e à recusa por parte do paciente ou do responsável legal em 12 casos.

A entrevista com os participantes com os métodos de avaliação clínica, cognitiva e funcional foi realizada em data e horário previamente estabelecidos com os pacientes e seus familiares. O tempo médio para a reavaliação dos idosos foi de 4,4 ($\pm 0,5$) anos em relação à pesquisa “Incidência de demência em idosos residentes na comunidade em Ribeirão Preto – São Paulo (SP)”, e todos os 85 idosos foram entrevistados no ano de 2017.

Dos 85 pacientes entrevistados, na pesquisa de “Incidência de demência em idosos residentes na comunidade em Ribeirão Preto – São Paulo (SP)”, verificou-se como diagnósticos prévios antes da reavaliação na atual pesquisa: 16 pacientes portadores de demência, 14 pacientes com CCL e 55 cognitivamente normais.

Em relação ao local das 85 entrevistas, 85,9% (n=73) foram realizadas no domicílio dos pacientes, com tempo de duração da entrevista variando entre 30 a 200 minutos (min) e duração média de tempo de 118,3 ($\pm 36,1$) min, divididos em 1 a 3 entrevistas para cada paciente (Tabela 1 e Figura 7).

Tabela 1 - Variáveis relacionadas à entrevista.

Variável/Categoria	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	DP
Tempo total da entrevista nesta pesquisa (min)	30	200	120	118,3	36,1
Intervalo em anos entre as entrevistas das pesquisas anterior(2016) e a atual	3	5	4	4,4	0,5

Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 8 - Gráfico referente ao local da entrevista dos participantes do estudo.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Na amostra da pesquisa, predominou o sexo feminino (69,4%) e a média de idade foi de 81,7 anos (amplitude de 73 a 95 anos). Quanto à faixa etária, constatou-se predominância de idosos com idade entre 80 e 89 anos (58,8%), seguida dos que têm entre 73 e 79 anos (34,1%). Das características clínicas dos idosos, observa-se o predomínio de idosos com baixa escolaridade ou nenhum ano de estudo (78,8% têm até 8 anos de estudo) e, quantitativamente, os anos de estudo variaram de 0 a 20 anos, com média de 6,7 ($\pm 4,6$) anos (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas dos participantes vivos da pesquisa.

Variável/Categoria	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão
Idade	73	95	82	81,7	5,1
Escolaridade (Anos)	0	20	4	6,7	4,6
Frequência (N=85)			Porcentual (%)		
Sexo					
Masculino		26			30,6
Feminino		59			69,4
Faixa Etária					
73 a 79 anos		29			34,1
80 a 89 anos		50			58,8
90 ou mais anos		6			7,1
Escolaridade (Anos)					
Até 8 anos		61			78,8
Maior que 8 anos		24			28,2

Fonte: Dados da Pesquisa.

Verificou-se a predominância de idosos que não praticam qualquer atividade física (n=57; 67,1%), que declaram ser não fumantes (n=83; 97,6%), que não consomem álcool (n=48; 56,5%). Dos 43,5% dos participantes que declararam consumir álcool (n=37), 91,9% consomem de forma eventual (considerada aos finais de semana e em festas comemorativas) (Tabela 3).

Tabela 3 - Hábitos de vida dos participantes vivos da pesquisa

Variável/Categoria	Frequência (N=85)	Porcentual (%)
Atividade Física		
Não	57	67,1
Sim	28	32,9
Tabagismo atual		
Não	83	97,6
Sim	2	2,4
Álcool		
Não	48	56,5
Sim	37	43,5
Consumo de álcool		
Diário	2	5,4
Eventual	34	91,9
Quase diário	1	2,7

Fonte: Dados da Pesquisa.

A pressão arterial sistólica (PAS) dos indivíduos da amostra variou entre 90 a 168 mmHg, com média de 135,2 ($\pm 15,5$) mmHg e a pressão arterial diastólica (PAD) variou entre 60 a 98mmHg, com média de 75,02 ($\pm 8,2$)mmHg. A média da circunferência abdominal dos participantes da pesquisa foi de 101,2 ($\pm 11,1$)cm, variando entre 76 a 130cm. Dos sintomas que têm associação com quadro cognitivo relatados pelos pacientes estudados, verificou-se a presença de insônia em 31,8% dos casos, queixas de preocupação/ansiedade em 52,9%, paranoias em 11,8% e queixas de déficit de memória em 76,5%. Além disso, 27,1% (n=32) dos pacientes relataram presença de diagnóstico de demência nos pais (Tabela 4).

Tabela 4 - Dados do exame físico e sintomas clínicos dos participantes vivos da pesquisa

	N	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão
PAS	85	90	168	134	135,2	15,6
PAD	85	60	98	76	75,0	8,2
CA	82	76	130	101	101,2	11,1
Frequência (N=85)		Porcentual (%)				
Insônia						
Não		58			68,2	
Sim		27			31,8	
Preocupação/ansiedade						
Não		40			47,1	
Sim		45			52,9	
Paranoia/sintomas psicóticos						
Não		75			88,2	
Sim		10			11,8	
Queixa de déficit de memória						
Não		20			23,5	
Sim		65			76,5	
Demência nos pais						
Não		62			72,9	
Sim		32			27,1	

PAS: pressão arterial sistólica em mmHg; PAD: pressão arterial diastólica em mmHg; CA: circunferência abdominal em cm.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Parte significativa dos pacientes avaliados apresenta comorbidades, com destaque a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (80%), Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2) (29,4%) e dislipidemia (DLP) (42,4%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Comorbidades dos participantes vivos da pesquisa

Variável/Categoria	Frequência (N=85)	Porcentual (%)
HAS		
Não	17	20,0
Sim	68	80,0
DM2		
Não	60	70,6
Sim	25	29,4
DLP		
Não	49	57,6
Sim	36	42,4

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; DLP: dislipidemia.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Como a maioria dos pacientes é portadora de hipertensão, a classe de medicamento mais utilizada foi a de anti-hipertensivos, presente em 83,5% dos pacientes. O uso de antilipemiante esteve presente em 41,2% dos participantes, de antidiabético oral em 29,4%, de antidepressivo tricíclico (ADT) em 22,4%, de benzodiazepínico (BZP) em 18,8% e de medicamentos para tratamento de hipotireoidismo em 23,5% (Tabela 6).

Tabela 6 - Medicamentos e tratamento dos participantes

Variável/Categoria	Frequência (N)	Porcentual (%)
Anti HAS		
Não	14	16,5
Sim	71	83,5
Anti DLP		
Não	50	58,8
Sim	35	41,2
ADO		
Não	60	70,6
Sim	25	29,4
Tratamento de Hipotireoidismo		
Não	65	76,5
Sim	20	23,5
BZD		
Não	69	81,2
Sim	16	18,8
ADT		
Não	66	77,6
Sim	19	22,4
Outros SNC		
Não	52	61,2
Sim	33	38,8

Anti HAS: anti-hipertensivo; Anti DLP: antilipemiante; ADO: antidiabético oral; BZD: benzodiazepínico; ADT: antidepressivo tricíclico; Outros SNC: outros medicamentos com ação no Sistema Nervoso Central.

Fonte: Dados da Pesquisa.

5.2 ANÁLISE COGNITIVA E ANÁLISE COM EXAMES COMPLEMENTARES

Para a análise com exames complementares, foram solicitados exames laboratoriais e TC de crânio ou RNM de encéfalo, todavia nem todos os pacientes realizaram tais exames, principalmente, no que diz respeito à avaliação com exames

de imagens, que foram realizados na minoria dos casos (RNM de encéfalo em 14,3% e TC de crânio em 4,8%). Apesar disso, a maioria dos pacientes fez exames laboratoriais (84,7%) (Tabela 7).

Tabela 7 - Exames complementares realizados nos idosos

	Frequência (N)	Porcentual (%)
Exames laboratoriais		
Não	13	15,3
Sim	72	84,7
RNM		
Não	72	85,7
Sim	12	14,3
TC		
Não	80	95,2
Sim	4	4,8

RNM: ressonância nuclear magnética; TC: tomografia computadorizada.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Como descrito anteriormente, teste neuropsicológico de avaliação cognitiva e teste de avaliação funcional foram realizados nos pacientes, como pode ser observado na Tabela 8.

Quanto à pontuação do teste neuropsicológico CAMCOG, o escore variou de 16 a 106 pontos, com pontuação média de 73,7 (± 21) pontos, com 51,5% dos pacientes estando com escore abaixo do ponto de corte utilizado neste estudo (80 pontos). A pontuação média obtida no teste MEEM foi de 23,1 (± 6) pontos, com variação de 5 a 30 pontos, e verificou-se que o MEEM teve pontuação abaixo do ponto de corte de acordo com o esperado pela escolaridade em 56,6% dos casos. No teste de fluência verbal com animais, a pontuação variou de 2 a 27, com valor médio de 12,1 ($\pm 5,4$) pontos. Esses testes foram realizados em 83 pacientes, uma vez que em 02 pacientes os testes não foram aplicáveis pelo déficit cognitivo grave por síndrome demencial.

O valor médio do escore da avaliação com informantes do paciente - o IQCODE- foi de 3,3 ($\pm 0,7$), com variação de 1 a 5 pontos.

No que se refere à classificação da demência pela escala CDR, constatou-se que a maioria dos pacientes foi classificada como normal (CDR=0) (n=48, 56,5%) e 21,2% (n=18) dos participantes foram classificados como questionáveis (CDR=0,5).

Tabela 8 - Desempenho da amostra nos métodos de avaliação cognitiva e funcional

Variável	N	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão
CAMCOG	83	16,0	106,0	79,0	73,7	21,0
MEEM	83	5,0	30,0	25,0	23,1	6,0
Teste de fluência Verbal	83	2,0	27,0	12,0	12,1	5,4
IQCODE	82	1,0	5,0	3,2	3,3	0,7
ADL- IS	82	1,0	10,0	1,6	3,0	2,7
Mini-INP	73	0,0	9,0	1,0	1,7	1,9
GDS	70	0,0	15,0	2,0	2,9	3,2
CORNELL	21	0,0	10,0	2,0	2,4	3,0
		Frequência (N)		Porcentual (%)		
CAMCOG alterado						
Não		40			48,2	
Sim		43			51,8	
MEEM alterado						
Não		36			43,4	
Sim		47			56,6	
CDR						
0		48			56,5	
0,5		18			21,2	
1		8			9,4	
2		6			7,1	
3		5			5,9	

CAMCOG: *Cambridge Cognitive Examination*; MEEM: *Mini Exame do Estado Mental*; IQCODE: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*; ADL-IS: *Activities for Daily Living – International Scale*; INP: *Inventário Neuropsiquiátrico*; GDS: *Geriatric Depression Scale*; CDR: *Clinical Dementia Rating*.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 9 – Gráfico da pontuação do CAMCOG da amostra

Fonte: Dados da Pesquisa.

Na tabela 9 (página seguinte), demonstra-se a comparação dos escores dos métodos de avaliação cognitiva realizados antes (referente aos dados do estudo anterior- “Incidência de demência em idosos residentes na comunidade em Ribeirão Preto – São Paulo (SP)”) e depois (estudo atual) nos idosos. Percebeu-se que houve diferença estatística entre os valores dos métodos CAMCOG, MEEM e Cornell em relação aos dois estudos com identificação de menores escores destes testes no estudo atual. Não houve diferença entre os escores do método ADL-IS aplicado em estudo anterior e no presente estudo.

Tabela 9 - Comparação entre as pontuações nos métodos de avaliação cognitiva e funcional realizados antes (estudo anterior) e depois (estudo atual) nos idosos.

Variável	N	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão	p-valor
CAMCOG							
Antes	85	6,0	103,0	86,0	82,5	15,2	0,000*
Depois	83	16,0	106,0	79,0	73,7	21,0	
MEEM							
Antes	85	1,0	30,0	26,0	25,0	4,7	0,000*
Depois	83	5,0	30,0	25,0	23,1	6,0	
ADL-IS							
Antes	85	1,0	9,9	1,8	2,7	2,1	0,882
Depois	82	1,0	10,0	1,6	3,0	2,7	
CORNELL							
Antes	85	0,0	27,0	3,0	3,7	4,5	0,017*
Depois	21	0,0	10,0	2,0	2,4	3,0	

CAMCOG: *Cambridge Cognitive Examination*; MEEM: *Mini Exame do Estado Mental*; ADL-IS: *Activities for Daily Living – International Scale*.

**p-valor significativo menor que 0.05. Teste Wilcoxon pareado.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Dentre os pacientes reavaliados, a maior parcela de pacientes foi classificada como cognição normal (n=43; 50,6%), seguida de pacientes classificados com demência (n=22; 25,9%), com CCL (n=17; 20%), com transtorno depressivo (n=2; 3,5%) (Figura 10) e com transtorno afetivo bipolar (n=1). Avaliando o substrato das demências, verificou-se cinco pacientes foram classificados como portadores de demência mista, um paciente como portador de demência pela Doença de Parkinson, 12 receberam diagnóstico de síndrome demencial pela Doença de Alzheimer e quatro pacientes portadores de síndrome demencial vascular.

Figura 10 – Gráfico da distribuição dos pacientes de acordo com sua classificação de diagnóstico.

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; Nº: número.
 Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 CONVERSÃO COGNITIVA

Os 85 pacientes foram avaliados após o período médio de 4,4 ($\pm 0,5$) anos em relação ao estudo de Mendonça, 2016, com o total de 15 conversões de estado cognitivo inicial (normal ou CCL) para CCL ou para demência e cuja taxa de conversão total foi de 17,6% e taxa anual média de conversão estimada de 4%. A taxa de reversão de CCL para normal foi de 14,28%. No tocante à conversão de quadro cognitivo normal para CCL, verificou-se que 9 pacientes converteram (taxa de conversão de 16,36%, taxa anual média de conversão estimada em 3,7%). A taxa de conversão de CCL para demência foi quase quatro vezes maior que a taxa de conversão de normal para demência (21,4 e 5,45, respectivamente) (Tabela 10) (Figura 12).

Figura 11 – Fluxograma da classificação cognitiva da pesquisa atual e conversão e reversão cognitiva em relação à pesquisa anterior (MENDONÇA, 2016).

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; TAB: Transtorno afetivo bipolar.

Tabela 10 - Taxa de conversão cognitiva da amostra

	Número casos de conversão	Taxa de Conversão (%)	Taxa anual média estimada (%)
CONVERSÃO TOTAL	15	17,60	4,0
CONVERSÃO Normal → CCL	9	16,36	3,7
CONVERSÃO Normal → DEMÊNCIA	3	5,45	1,2
CONVERSÃO CCL → DEMÊNCIA	3	21,40	4,8
Total de Pacientes	85	-	-

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

Fonte: Dados da Pesquisa

Figura 12 – Gráfico das taxas de conversão cognitiva.

5.3.1 Conversão normal para CCL

Não houve associação entre a conversão de pacientes cognitivamente normais para CCL com escolaridade, faixa etária, sexo, tabagismo, etilismo, sedentarismo, presença de comorbidades (HAS, DM2, DLP) e história familiar de demência nos genitores (Tabela 11).

Tabela 11 - Associação entre as variáveis clínicas e a conversão de normal para CCL

Variável/Categoria	Conversão normal para CCL		OR	p-valor
	Sim	Não		
	N (%)	N (%)		
Escolaridade				
0 anos	2 (40)	3 (60)	15,33 (1,05; 224,78)	0,1223
1 a 8 anos	6 (10,71)	50 (89,29)	2,76 (0,31; 24,27)	
Acima de 8 anos	1 (4,17)	23 (95,83)	1	
Faixa etária				
73 a 79 anos	2 (6,9)	27 (93,1)	-	0,6239
80 a 89 anos	7 (14)	43 (86)	-	
Acima de 89 anos	0 (0)	6 (100)	1	
Sexo				
Masculino	5 (19,23)	21 (80,77)	3,27 (0,8; 13,38)	0,1244
Feminino	4 (6,78)	55 (93,22)	1	
Atividade física				
Não	7 (12,28)	50 (87,72)	1,82 (0,35; 9,4)	0,7113
Sim	2 (7,14)	26 (92,86)	1	
Tabagismo				
Sim	1 (50)	1 (50)	9,38 (0,53; 164,7)	0,2017
Não	8 (9,64)	75 (90,36)	1	
Alcoolismo				
Sim	4 (10,81)	33 (89,19)	1,04 (0,26; 4,19)	1,0000
Não	5 (10,42)	43 (89,58)	1	
Demência pais				
Sim	3 (13,04)	20 (86,96)	1,4 (0,32; 6,13)	0,6978
Não	6 (9,68)	56 (90,32)	1	
HAS				
Sim	8 (11,76)	60 (88,24)	2,13 (0,25; 18,33)	0,6798
Não	1 (5,88)	16 (94,12)	1	
DM2				
Sim	3 (12)	22 (88)	1,23 (0,28; 5,35)	0,7186
Não	6 (10)	54 (90)	1	
DLP				
Sim	3 (8,33)	33 (91,67)	0,65 (0,15; 2,8)	0,7272
Não	6 (12,24)	43 (87,76)	1	

Continua

Conclusão

Variável/Categoria	Conversão normal para CCL		OR	p-valor
	Sim N (%)	Não N (%)		
BZD				
Sim	1 (6,25)	15 (93,75)	0,51 (0,06; 4,38)	1,0000
Não	8 (11,59)	61 (88,41)	1	

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DLP: dislipidemia; DM2: diabetes mellitus tipo II; BZD: benzodiazepínico.

*p-valor significativo menor que 0.05.

Fonte: Dados da pesquisa.

Nota-se na Tabela abaixo que não há associação entre a conversão de pacientes cognitivamente normais para CCL com queixas/sintomas relatados pelos pacientes ou informantes, que são vinculados ao quadro cognitivo, tais como insônia, preocupação e ansiedade, paranoias e sintomas psicóticos ou queixa subjetiva de memória (Tabela 12).

Tabela 12 - Associação entre as queixas clínicas e a conversão de normal para CCL

Variável/Categoria	Conversão normal para CCL		OR	p-valor
	Não	Sim		
	N (%)	N (%)		
Insônia				
Não	50 (86,2)	8 (13,8)	0,24 (0,03; 2,03)	0,261
Sim	26 (96,3)	1 (3,7)	1	
Preocupação/ansiedade				
Não	34 (85,0)	6 (15,0)	0,4 (0,09; 1,74)	0,295
Sim	42 (93,3)	3 (6,7)	1	
Paranoia/sintomas psicóticos				
Não	66 (88,0)	9 (12,0)	-	0,590
Sim	10 (100,0)	0 (0,0)	1	
Queixa de déficit de memória				
Não	18 (90,0)	2 (10,0)	1,09 (0,21; 5,7)	1
Sim	58 (89,2)	7 (10,8)	1	

*p-valor significativo menor que 0,05.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Não houve também diferenças entre os resultados nos testes de avaliação cognitiva e funcional com o fato de o paciente cognitivamente normal converter ou

não para CCL, apesar de ter sido verificada tendência de associação entre a alteração na pontuação do CAMCOG com essa conversão (Tabela 13).

Tabela 13 - Associação entre os escores dos testes de avaliação cognitiva e funcional e a conversão de normal para CCL

Análise da conversão de nominal para ordinal						
Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
MEEM						
Não converteu (n=43)	23,1	6,2	25,0	5,0	30,0	0,428
Converteu (n=9)	22,7	4,2	25,0	16,0	28,0	
Teste de fluência verbal						
Não Converteu	12,2	5,5	12,0	2,0	27,0	0,388
Converteu	10,8	4,4	10,0	4,0	17,0	
CAMCOG						
Não Converteu	74,6	21,7	80,5	16,0	106,0	0,069
Converteu	66,3	11,5	72,0	45,0	82,0	
ADL – IS						
Não Converteu	3,1	2,8	1,7	1,0	10,0	0,835
Converteu	2,0	1,1	1,6	1,0	4,4	
IQCODE						
Não Converteu	3,3	0,8	3,2	1,0	5,0	0,917
Converteu	3,3	0,4	3,2	3,0	4,1	

MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CAMCOG: *Cambridge Cognitive Examination*; ADL-IS: *Activities for Daily Living – International Scale*; IQCODE: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*.

*p-valor significativo menor que 0,05.

Fonte: Dados da pesquisa

Ao analisar, separadamente, cada função cognitiva avaliada, observa-se que não houve diferenças entre os pacientes que converteram de normal para CCL e os que não converteram, quanto à orientação, linguagem, memória, atenção/concentração, praxia, percepção visual, pensamento abstrato (Tabela 14). A despeito disso, pode-se perceber tendência de associação entre as funções linguagem e praxia com a conversão de normal por CCL como pode ser verificada na tabela abaixo com valor de p próximo a 0,05.

Tabela 14 - Associação entre as funções cognitivas e a conversão de normal para CCL

Variável/Categoria	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
Intervalo em anos						
Converteu (n=9)	4,56	0,53	5,00	4,00	5,00	0,2970
Não Converteu (n=43)	4,36	0,53	4,00	3,00	5,00	

Continua

Conclusão

Variável/Categoria	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
Escolaridade (anos)						
Converteu	4,11	3,37	4,00	0,00	11,00	0,0778
Não Converteu	7,01	4,69	5,00	0,00	20,00	
Idade						
Converteu	81,78	4,24	81,00	76,00	89,00	0,9725
Não Converteu	81,72	5,23	82,00	73,00	95,00	
Orientação						
Converteu	8,67	1,00	9,00	7,00	10,00	0,7029
Não Converteu	8,15	2,45	9,00	1,00	10,00	
Linguagem						
Converteu	18,67	4,56	20,00	11,00	25,00	0,0608
Não Converteu	21,34	4,16	22,00	7,00	28,00	
Memória						
Converteu	13,89	3,02	13,00	10,00	18,00	0,0902
Não Converteu	16,09	7,37	19,00	0,00	26,00	
Atenção/ concentração						
Converteu	4,67	1,22	4,00	3,00	7,00	0,6993
Não Converteu	4,64	2,10	5,00	0,00	7,00	
Praxia						
Converteu	9,00	2,96	9,00	5,00	13,00	0,0689
Não Converteu	10,73	3,19	12,00	0,00	14,00	
Percepção visão						
Converteu	5,00	1,12	5,00	3,00	6,00	0,3131
Não Converteu	5,57	2,07	6,00	0,00	9,00	
Pensamento abstrato						
Converteu	2,22	1,56	2,00	0,00	4,00	0,0868
Não Converteu	3,74	2,65	4,00	0,00	8,00	

Fonte: Dados da pesquisa

5.3.2 Conversão normal para demência

Da mesma maneira que a conversão de pacientes cognitivamente normais para CCL, a conversão de estado cognitivo normal para demência não demonstrou associação significativa com as variáveis: escolaridade, faixa etária, sexo, tabagismo, etilismo, sedentarismo, presença de comorbidades (HAS, DM2, DLP) e história familiar de demência nos genitores (Tabela 15).

Tabela 15 - Associação entre as funções cognitivas e a conversão denormal para demência

Variável/Categoria	Conversão normal para demência		OR	p-valor
	Sim N (%)	Não N (%)		
Escolaridade				
0 anos	0 (0)	5 (100)	-	1,0000
1 a 8 anos	2 (3,57)	54 (96,43)	0,85 (0,07; 9,87)	
Acima de 8 anos	1 (4,17)	23 (95,83)	1	
Faixa etária				
73 a 79 anos	1 (3,45)	28 (96,55)	0,18 (0,01; 3,35)	0,2364
80 a 89 anos	1 (2)	49 (98)	0,1 (0,01; 1,89)	
Acima de 89 anos	1 (16,67)	5 (83,33)	1	
Sexo				
Masculino	1 (3,85)	25 (96,15)	1,14 (0,1; 13,16)	1,0000
Feminino	2 (3,39)	57 (96,61)	1	
Atividade física				
Não	1 (1,75)	56 (98,25)	0,23 (0,02; 2,68)	0,2513
Sim	2 (7,14)	26 (92,86)	1	
Tabagismo				
Sim	0 (0)	2 (100)	-	1,0000
Não	3 (3,61)	80 (96,39)	1	
Alcoolismo				
Sim	0 (0)	37 (100)	-	0,2538
Não	3 (6,25)	45 (93,75)	1	
Demência pais				
Sim	0 (0)	23 (100)	-	0,5597
Não	3 (4,84)	59 (95,16)	1	
HAS				
Sim	3 (4,41)	65 (95,59)	-	1,0000
Não	0 (0)	17 (100)	1	
DM2				
Sim	1 (4)	24 (96)	1,21 (0,1; 13,96)	1,0000
Não	2 (3,33)	58 (96,67)	1	
DLP				
Sim	1 (2,78)	35 (97,22)	0,67 (0,06; 7,7)	1,0000
Não	2 (4,08)	47 (95,92)	1	
BZD				
Sim	1 (6,25)	15 (93,75)	2,23 (0,19; 26,27)	0,4695
Não	2 (2,9)	67 (97,1)	1	

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DLP: dislipidemia; DM2: diabetes mellitus tipo II; BZD: benzodiazepínico.

*p-valor significativo menor que 0,05.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Dos sintomas referidos pelos pacientes e informantes, comprovou-se que, nos pacientes que converteram para demência, a paranoia e os sintomas psicóticos

estiveram mais presentes, o que pode corresponder a sintomas iniciais da própria síndrome demencial. Apesar disso, não houve diferença entre os grupos, em relação aos sintomas de alterações de humor e de sono (Tabela 16).

Tabela 16 - Associação entre as queixas clínicas e a conversão de normal para demência

Variável/Categoria	Conversão normal para demência		OR	p-valor
	Não N (%)	Sim N (%)		
Insônia				
Não	55 (94,8)	3 (5,2)	-	0,548
Sim	27 (100,0)	0 (0,0)	1	
Preocupação/ansiedade				
Não	38 (95,0)	2 (5,0)	0,43 (0,04; 4,95)	0,599
Sim	44 (97,8)	1 (2,2)	1	
Paranoia/sintomas psicóticos				
Não	74 (98,7)	1 (1,3)	18,5 (1,51; 227,38)	0,035*
Sim	8 (80,0)	2 (20,0)	1	
Queixa de déficit de memória				
Não	20 (100,0)	0 (0,0)	-	1,00
Sim	62 (95,4)	3 (4,6)	1	

*p-valor significativo menor que 0,05.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Verifica-se que os valores dos escores dos testes de fluência verbal, CAMCOG, ADL-IS e IQCODE apresentam relação com a conversão de pacientes cognitivamente normais para demência. Dos testes realizados, apenas o MEEM não teve associação entre as variáveis e, por tal, pode-se inferir que este teste de avaliação cognitiva tem limitações no diagnóstico de demência nesta população do estudo. Nos pacientes em que não houve a conversão para demência, foram verificados maiores médias dos escores dos testes de fluência verbal e CAMCOG e, como esperado, tiveram as menores médias nos testes ADL-IS e IQCODE (Tabela 17).

Tabela 17- Associação entre os escores dos testes de avaliação cognitiva e funcional e a conversão normal para demência.

funcionário e a conversão normal para decimal.						
Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
MEEM						
Não Converteu	23,3	5,8	25,0	5,0	30,0	0,078
Converteu	16,0	8,2	14,0	9,0	25,0	
Teste de fluência verbal						
Não Converteu	12,2	5,4	12,0	2,0	27,0	0,033*
Converteu	7,3	2,1	8,0	5,0	9,0	
CAMCOG						
Não Converteu	74,8	20,3	79,5	16,0	106,0	0,035*
Converteu	44,3	20,6	35,0	30,0	68,0	
ADL – IS						
Não Converteu	2,9	2,6	1,6	1,0	10,0	0,040*
Converteu	6,2	2,2	5,8	4,3	8,6	
IQCODE						
Não Converteu	3,3	0,7	3,2	1,0	5,0	0,034*
Converteu	4,0	0,4	3,9	3,7	4,4	

MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CAMCOG: *Cambridge Cognitive Examination*; ADL-IS: *Activities for Daily Living – International Scale*; IQCODE: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*.

*p-valor significativo menor que 0,05.

Fonte: Dados da Pesquisa

Um resultado interessante do presente estudo foi que os pacientes que eram cognitivamente normais e evoluíram para demência tiveram as funções cognitivas (orientação, praxia e percepção visual) alteradas e relacionadas a esta conversão (p-valor < 0.05), conforme visualizado na Tabela 18, o que implica dizer que os pacientes que converteram de cognição normal para síndrome demencial têm menores valores nestas funções cognitivas do que os paciente que não converteram.

Tabela 18 - Relação entre as funções cognitivas e a conversão de normal para demência

Variável/Categoria	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
Intervalo em anos						
Converteu (n=3)	4,00	0,00	4,00	4,00	4,00	0,1898
Não Converteu (n=43)	4,39	0,54	4,00	3,00	5,00	
Escolaridade (anos)						
Converteu	6,33	4,04	4,00	4,00	11,00	0,9903
Não Converteu	6,72	4,68	4,00	0,00	20,00	

Continua

Conclusão

Variável/Categoria	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
Idade						
Converteu	85,33	8,08	84,00	78,00	94,00	0,5080
Não Converteu	81,60	5,00	82,00	73,00	95,00	
Orientação						
Converteu	5,00	3,61	6,00	1,00	8,00	0,0338
Não Converteu	8,33	2,23	9,00	2,00	10,00	
Linguagem						
Converteu	16,67	3,51	17,00	13,00	20,00	0,0515
Não Converteu	21,21	4,21	22,00	7,00	28,00	
Memória						
Converteu	6,67	3,51	7,00	3,00	10,00	0,0325
Não Converteu	16,20	6,93	18,00	0,00	26,00	
Atenção/ concentração						
Converteu	2,67	3,06	2,00	0,00	6,00	0,1775
Não Converteu	4,71	1,96	5,00	0,00	7,00	
Praxia						
Converteu	5,33	5,13	4,00	1,00	11,00	0,0421
Não Converteu	10,74	2,97	12,00	0,00	14,00	
Percepção visão						
Converteu	3,00	1,00	3,00	2,00	4,00	0,0237
Não Converteu	5,60	1,96	6,00	0,00	9,00	
Pensamento abstrato						
Converteu	2,00	3,46	0,00	0,00	6,00	0,3171
Não Converteu	3,64	2,57	4,00	0,00	8,00	

Fonte: Dados da Pesquisa.

5.3.3 Conversão CCL para Demência

Na Tabela 19, dentre as características pessoais e clínicas analisadas, verificou-se que apenas a faixa etária apresentou associação estatisticamente significativa com a conversão do paciente CCL para demência (p-valor < 0.05).

Tabela 19 - Associação entre as características clínicas e a conversão de CCL para demência

Variável/Categoria	Conversão CCL para demência		OR	p-valor
	Sim	Não		
	N (%)	N (%)		
Escolaridade				
0 anos	0 (0)	5 (100)	-	0,6258
1 a 8 anos	3 (5,36)	53 (94,64)	-	
Acima de 8 anos	0 (0)	24 (100)	1	Continua

Conclusão

Variável/Categoria	Conversão CCL para demência		OR	p-valor
	Sim N (%)	Não N (%)		
Faixa etária				
73 a 79 anos	2 (6,9)	27 (93,1)	0,37 (0,03; 4,9)	0,0369*
80 a 89 anos	0 (0)	50 (100)	-	
Acima de 89 anos	1 (16,67)	5 (83,33)	1	
Sexo				
Masculino	1 (3,85)	25 (96,15)	1,14 (0,1; 13,16)	1,0000
Feminino	2 (3,39)	57 (96,61)	1	
Atividade física				
Não	3 (5,26)	54 (94,74)	-	0,5476
Sim	0 (0)	28 (100)	1	
Tabagismo				
Sim	0 (0)	2 (100)	-	1,0000
Não	3 (3,61)	80 (96,39)	1	
Alcoolismo				
Sim	1 (2,7)	36 (97,3)	0,64 (0,06; 7,33)	1,0000
Não	2 (4,17)	46 (95,83)	1	
Demência pais				
Sim	1 (4,35)	22 (95,65)	1,36 (0,12; 15,8)	1,0000
Não	2 (3,23)	60 (96,77)	1	
HAS				
Sim	1 (1,47)	67 (98,53)	0,11 (0,01; 1,32)	0,1005
Não	2 (11,76)	15 (88,24)	1	
DM2				
Sim	1 (4)	24 (96)	1,21 (0,1; 13,96)	1,0000
Não	2 (3,33)	58 (96,67)	1	
DLP				
Sim	1 (2,78)	35 (97,22)	0,67 (0,06; 7,7)	1,0000
Não	2 (4,08)	47 (95,92)	1	
BZD				
Sim	0 (0)	16 (100)	-	1,0000
Não	3 (4,35)	66 (95,65)	1	

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DLP: dislipidemia; DM2: diabetes mellitus tipo II; BZD: benzodiazepínico.

*p-valor significativo menor que 0,05.

Fonte: Dados da Pesquisa.

De forma semelhante à conversão de cognitivamente normal para demência, os pacientes que converteram de CCL para demência, ou seus acompanhantes referiram mais sintomas de paranoia e outros sintomas psicóticos dos que não converteram (Tabela 20).

Tabela 20 - Associação entre as queixas clínicas e a conversão de CCL para demência

Variável/Categoria	Conversão CCL para demência		OR	p-valor
	Não N (%)	Sim N (%)		
Insônia				
Não	56 (96,6)	2 (3,4)	1,08 (0,09; 12,42)	1,000
Sim	26 (96,3)	1 (3,7)	1	
Preocupação/ Ansiedade				
Não	39 (97,5)	1 (2,5)	1,81 (0,16; 20,8)	1,000
Sim	43 (95,6)	2 (4,4)	1	
Paranoia sint. Psicóticos				
Não	74 (98,7)	1 (1,3)	18,5 (1,51; 227,38)	0,035*
Sim	8 (80,0)	2 (20,0)	1	
Queixa de déficit de memória				
Não	20 (100,0)	0 (0,0)	-	1,000
Sim	62 (95,4)	3 (4,6)	1	

*p-valor significativo menor que 0,05.

Fonte: Dados da pesquisa.

Mesmo fazendo parte de classificação diferente, pacientes portadores de CCL ou demência podem demonstrar valores semelhantes quanto à avaliação cognitiva, o que foi verificado na amostra deste estudo. Ademais, apesar dos resultados quanto aos testes de avaliação da funcionalidade não terem sido diferentes, os indivíduos com CCL que não converteram para demência mantiveram resultados no IQCODE e ADL-IS abaixo do ponto de corte para diagnóstico de demência (Tabela 21).

Tabela 21 - Associação entre os escores dos testes de triagem cognitiva e a conversão CCL para demência

Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
MEEM						
Não Converteu (n=10)	23,2	6,1	25,0	5,0	30,0	0,293
Converteu (n=3)	20,7	5,1	22,0	15,0	25,0	
Teste de fluência verbal						
Não Converteu	12,2	5,4	12,0	2,0	27,0	0,353
Converteu	9,0	4,6	8,0	5,0	14,0	

Continua

Conclusão

Conclusões						
Variável	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
CAMCOG						
Não Converteu	74,2	21,1	79,5	16,0	106,0	0,222
Converteu	61,3	16,3	67,0	43,0	74,0	
ADL – IS						
Não Converteu	3,0	2,7	1,6	1,0	10,0	0,198
Converteu	3,7	1,0	3,3	2,9	4,8	
IQCODE						
Não Converteu	3,3	0,7	3,2	1,0	5,0	0,113
Converteu	3,6	0,0	3,6	3,5	3,6	

MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CAMCOG: *Cambridge Cognitive Examination*; ADL-IS: *Activities for Daily Living – International Scale*; IQCODE: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*.

*p-valor significativo menor que 0,05.

Fonte: Dados da Pesquisa

Dos pacientes que converteram de CCL para demência, a única função cognitiva que demonstrou valores menores com significância estatística em relação à conversão foi a percepção visual (p-valor < 0.05) (Tabela 22).

Tabela 22 - Relação entre as funções cognitivas e a conversão CCL para demência

Variável/Categoria	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
Intervalo em anos						
Converteu	4,33	0,58	4,00	4,00	5,00	0,8685
Não Converteu	4,38	0,54	4,00	3,00	5,00	
Escolaridade (anos)						
Converteu	4,33	3,51	4,00	1,00	8,00	0,4315
Não Converteu	6,79	4,67	4,00	0,00	20,00	
Idade						
Converteu	81,67	11,59	76,00	74,00	95,00	0,9931
Não Converteu	81,73	4,88	82,00	73,00	94,00	
Orientação						
Converteu	6,67	2,52	7,00	4,00	9,00	0,1371
Não Converteu	8,26	2,33	9,00	1,00	10,00	
Linguagem						
Converteu	20,67	3,51	21,00	17,00	24,00	0,6860
Não Converteu	21,06	4,30	22,00	7,00	28,00	
Memória						
Converteu	10,33	4,73	12,00	5,00	14,00	0,1094
Não Converteu	16,06	7,06	18,00	0,00	26,00	
Atenção/ concentração						
Converteu	4,00	1,73	5,00	2,00	5,00	0,4579
Não Converteu	4,66	2,04	5,00	0,00	7,00	

Continua

Conclusão

Conclusão						
Variável/Categoria	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
Praxia						
Converteu	11,00	2,00	11,00	9,00	13,00	0,9509
Não Converteu	10,53	3,23	12,00	0,00	14,00	
Percepção Visão						
Converteu	3,33	1,15	4,00	2,00	4,00	0,0391*
Não Converteu	5,59	1,97	6,00	0,00	9,00	
Pensamento abstrato						
Converteu	1,00	1,73	0,00	0,00	3,00	0,0795
Não Converteu	3,68	2,58	4,00	0,00	8,00	

*p-valor significativo menor que 0,05.

Fonte: Dados da Pesquisa

5.4 ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS ENCEFÁLICAS E CONVERSÃO COGNITIVA

Foram obtidas imagens de 9 exames de RNM de encéfalo e analisadas por espectroscopia dos pacientes que converteram de cognição normal para CCL e de CCL para demência.

Dos pacientes que converteram de cognição normal para síndrome demencial, não foram obtidas imagens de RNM de encéfalo por diversos motivos: recusa da família em realizar o exame, mesmo sendo informada do diagnóstico e agendada consulta no ambulatório da geriatria do HCFMRP - USP e feito relatório médico constando o diagnóstico; ou por ter sido feito RNM de encéfalo externamente ao HCFMRP - USP e sem o método de análise de espectroscopia ou por terem contraindicação ao exame, com a realização da TC de crânio, como método de imagem.

Pela análise da espectroscopia da RNM de encéfalo foram gerados gráficos nos TE de 35 e 144ms. Exemplos dos gráficos obtidos da imagem de um participante da pesquisa estão demonstrados nas Figuras 13 e 14.

Figura 13 – Gráfico de espectroscopia de imagens da RNM no TE de 35ms de um participante da pesquisa.

Figura 14 - Gráfico de espectroscopia de imagens da RNM no TE de 144ms de um participante da pesquisa.

Observou-se que não houve, nesta amostra, associação entre a relação NAA-NAAG/inusitol e a conversão cognitiva (Tabela 23).

Tabela 23 - Conversão cognitiva e a associação entre a relação NAA-NAAG/inusitol

Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
NAA-NAAG/ Inusitol							
Normal-CCL	6	13,76	5,62	11,78	9,13	24,36	0,714
CCL- demência	3	10,13	5,97	12,07	3,43	14,90	
NAA-NAAG Inusitol							
Normal-CCL	6	16,06	4,69	15,58	11,23	24,61	0,548
CCL- demência	3	13,60	1,53	12,76	15,37	12,68	
Inusitol							
Normal-CCL	6	1,22	0,24	1,16	1,01	1,62	0,897
CCL- demência	3	1,93	1,54	1,05	1,03	3,71	

NAA: aspartato; CCL; Comprometimento Cognitivo Leve; NAAG: aspartato-glutamato.

Fonte: Dados da Pesquisa.

5.5 MORTALIDADE GERAL

Trinta e nove indivíduos dos 142 participantes da pesquisa “Incidência de demência em idosos residentes na comunidade em Ribeirão Preto – São Paulo” evoluíram a óbito, dos quais foi possível fazer entrevista com 30 famílias. A taxa de mortalidade da amostra foi de, aproximadamente, 27,5%. Deste contingente de 30 indivíduos, 15 pacientes possuíam demência (50%), 11 eram cognitivamente normais (36,7%) e apenas 4 eram portadores de CCL (13,33%) (Figura 15). Os pacientes que faleceram tinham em média 84,6 ($\pm 6,8$) anos, variando de 70 a 95 anos.

Figura 15 – Percentual de mortalidade de acordo com sua classificação de diagnóstico em estudo anterior.

A principal causa primária de óbito descrita em atestado de óbito ou relatada pelos familiares foi infecção, presente em 20 casos. A causa de óbito foi referida pelos familiares em oito das trinta entrevistas, pelo fato de o atestado de óbito não estar de posse do familiar entrevistado.

Das variáveis analisadas nos pacientes que evoluíram a óbito, a escolaridade, a faixa etária, a história familiar de demência nos pais, a DLP e a classificação cognitiva prévia estão estatisticamente associadas ao óbito. O risco de morte em pessoas sem escolaridade foi 4,2 vezes maior que pacientes com mais de 8 anos de escolaridade. Pacientes com idade acima de 89 anos tiveram o risco de evoluir a óbito de 4,8 vezes maior que pacientes com idade na faixa etária de 70 a 79 anos (para a faixa de 80 a 89 anos, OR não foi significativo). Nos pacientes classificados no estudo prévio como demência, o risco de morte foi 4,6 vezes maior do que os pacientes cognitivamente normais. Com base em OR, as variáveis demência nos pais e DLP são consideradas com fator de proteção para o desfecho (OR <1). Houve tendência em que a presença de HAS fosse considerada fator protetor com $p=0,0543$ (Tabela 24).

Das pessoas sem escolaridade (0 anos de estudos), 58,33% foram a óbito, enquanto que entre as pessoas com 1 a 8 anos de estudos e acima de 8 anos apresentaram, respectivamente, 21,13% e 25,00% de óbitos.

Tabela 24 - Características clínicas associadas à mortalidade

Tabela 21 – Características clínicas associadas à mortalidade				
Variável/Categoria	Óbito		OR	p-valor
	Sim	Não		
	N (%)	N (%)		
Escolaridade				
0 anos	7 (58,33)	5 (41,67)	4,2 (1,04; 17,02)	0,0248*
1 a 8 anos	15 (21,13)	56 (78,87)	0,8 (0,3; 2,15)	
Acima de 8 anos	8 (25)	24 (75)	1	
Faixa etária				
70 a 79 anos	8 (21,62)	29 (78,38)	1	0,0186*
80 a 89 anos	14 (21,88)	50 (78,12)	1,01 (0,38; 2,71)	
Acima de 89 anos	8 (57,14)	6 (42,86)	4,83 (1,3; 18,03)	
Sexo				
Masculino	15 (36,59)	26 (63,41)	2,27 (0,97; 5,32)	0,0917
Feminino	15 (20,27)	59 (79,73)	1	
Atividade Física				
Não	19 (25)	57 (75)	0,85 (0,36; 2,02)	0,8837
Sim	11 (28,21)	28 (71,79)	1	

Continua

Conclusão

Conclusões				
Variável/Categoria	Óbito		OR	p-valor
	Sim	Não		
	N (%)	N (%)		
Tabagismo				
Sim	9 (23,68)	29 (76,32)	0,83 (0,34; 2,04)	0,8521
Não	21 (27,27)	56 (72,73)	1	
Alcoolismo				
Sim	15 (28,85)	37 (71,15)	1,3 (0,56; 2,99)	0,6900
Não	15 (23,81)	48 (76,19)	1	
Demência dos pais				
Sim	2 (8)	23 (92)	0,19 (0,04; 0,87)	0,0207*
Não	28 (31,11)	62 (68,89)	1	
HAS				
Sim	18 (20,93)	68 (79,07)	0,38 (0,15; 0,93)	0,0543
Não	12 (41,38)	17 (58,62)	1	
DM2				
Sim	7 (21,88)	25 (78,12)	0,73 (0,28; 1,92)	0,6879
Não	23 (27,71)	60 (72,29)	1	
DLP				
Sim	1 (2,7)	36 (97,3)	0,05 (0,01; 0,36)	0,0000*
Não	29 (37,18)	49 (62,82)	1	
BZD				
Sim	4 (20)	16 (80)	0,66 (0,2; 2,17)	0,5860
Não	26 (27,37)	69 (72,63)	1	
ADT				
Sim	3 (13,64)	19 (86,36)	0,39 (0,11; 1,41)	0,1815
Não	27 (29,03)	66 (70,97)	1	
Classificação				
CCL	4 (22,22)	14 (77,78)	1,43 (0,39; 5,17)	0,0050*
Demência	15 (48,39)	16 (51,61)	4,69 (1,8; 12,2)	
Normal	11 (16,67)	55 (83,33)	1	

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DLP: dislipidemia; DM2: diabetes mellitus tipo II; BZD: benzodiazepínico; ADT: Antidepressivo tricíclico; CCL: Comprometimento Cognitivo Leve.

*p-valor significativo menor que 0,05.

Fonte: Dados da Pesquisa.

No que diz respeito à pontuação nos testes de avaliação cognitiva e funcional, todas as variáveis descritas na tabela abaixo, exceto a pontuação no Inventário Neuropsiquiátrico (INP) prévio, apresentaram relação estatisticamente significativa com o desfecho mortalidade. Desta forma, quanto menor a pontuação no MEEM e no CAMCOG e maior valor nas escalas ADL-IS e escala de depressão de Cornell, maior associação com a mortalidade nesta amostra populacional (Tabela 25).

Tabela 25 - Testes de avaliação cognitiva e funcional e associação com mortalidade

Variável/Categoria	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
Escolaridade						
Sim	5,13	4,96	4,00	0,00	15,00	0,0440*
Não	6,71	4,64	4,00	0,00	20,00	
Idade						
Sim	84,67	6,88	86,00	70,00	95,00	0,0385*
Não	81,73	5,12	82,00	73,00	95,00	
CAMCOG prévio						
Sim	62,30	25,06	64,50	7,00	99,00	0,0000*
Não	82,47	15,19	86,00	6,00	103,00	
MEEM prévio						
Sim	19,83	6,75	20,50	4,00	30,00	0,0000*
Não	24,99	4,66	26,00	1,00	30,00	
CDR prévio						
Sim	0,95	1,03	0,75	0,00	3,00	0,0023*
Não	0,33	0,54	0,00	0,00	3,00	
ADL-IS prévio						
Sim	4,70	2,76	3,71	1,00	10,00	0,0001*
Não	2,71	2,14	1,80	1,00	9,92	
INP prévio						
Sim	7,63	10,97	1,00	0,00	35,00	0,1232
Não	4,16	8,71	0,00	0,00	62,00	
Cornell prévio						
Sim	5,63	5,43	3,50	0,00	24,00	0,0387*
Não	3,73	4,48	3,00	0,00	27,00	

CAMCOG: *Cambridge Cognitive Examination*; MEEM: *Mini Exame do Estado Mental*; CDR: *Clinical Dementia Rating*; ADL-IS: *Activities for Daily Living – International Scale*; INP: *Inventário Neuropsiquiátrico*.

*p-valor significativo menor que 0,05

Fonte: Dados da Pesquisa

5.5.1 Mortalidade e Diagnóstico Prévio de Demência

Os pacientes que evoluíram a óbito e tiveram diagnóstico de demência em estudo anterior perfizeram a maior parte da amostra relativa à mortalidade (15 sujeitos dos 30 analisados), conforme descrito previamente. Verificou-se que não houve associação entre as causas do óbito apresentadas com a classificação prévia de demência como visto na Tabela 26.

Tabela 26 - Causas do óbito em relação com ao diagnóstico prévio de demência

Variável/Categorias	Demência prévia		OR	p-valor
	Sim	Não		
	N (%)	N (%)		
Infecção				
Sim	9 (45,0)	11 (55,0)	0,55 (0,12;2,5)	0,700
Não	6 (60,0)	4 (40,0)		
Queda da própria altura				
Sim	1 (100,0)	0 (0,0)	-	1,000
Não	14 (48,3)	15 (51,7)	1	
Parada cardiorrespiratória				
Sim	0 (0,0)	1 (100,0)	-	1,000
Não	15 (51,7)	14 (48,3)	1	
Doença cardiovascular				
Sim	0 (0,0)	1 (100,0)	-	1,000
Não	15 (51,7)	14 (48,3)	1	
Desnutrição				
Sim	1 (100,0)	0 (0,0)	-	1,000
Não	14 (48,3)	15 (51,7)	1	
Doença coronariana				
Sim	1 (100,0)	0 (0,0)	-	1,000
Não	14 (48,3)	15 (51,7)	1	
Falência de múltiplos órgãos				
Sim	1 (100,0)	0 (0,0)	-	1,000
Não	14 (48,3)	15 (51,7)	1	
Morte súbita				
Sim	1 (100,0)	0 (0,0)	-	1,000
Não	14 (48,3)	15 (51,7)	1	
Carcinoma hepatocelular				
Sim	0 (0,0)	1 (100,0)	-	1,000
Não	15 (51,7)	14 (48,3)	1	
TCE				
Sim	0 (0,0)	1 (100,0)	-	1,000
Não	15 (51,7)	14 (48,3)	1	
Isquemia de alças intestinais				
Sim	1 (100,0)	0 (0,0)	-	1,000
Não	14 (48,3)	15 (51,7)	1	

*TCE: Trauma crânioencefálico.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Ao analisar a mortalidade em pacientes portadores de demência, das características clínicas avaliadas, apenas a variável DLP demonstrou estar associada estatisticamente com o desfecho ($p=0,0434$) (Tabela 27).

Tabela 27 - Características clínicas associadas à mortalidade em pacientes classificados com demência.

Variável/Categoria	Óbito		OR	p-valor
	Sim N (%)	Não N (%)		
Escolaridade				
0 anos	6 (85,71)	1 (14,29)	6 (0,34; 107,42)	0,0551
1 a 8 anos	7 (35)	13 (65)	0,54 (0,06; 4,69)	
Acima de 8 anos	2 (50)	2 (50)	1	
Faixa etária				
70 a 79 anos	3 (50)	3 (50)	1	0,1482
80 a 89 anos	7 (36,84)	12 (63,16)	0,58 (0,09; 3,72)	
Acima de 89 anos	5 (83,33)	1 (16,67)	5 (0,34; 72,77)	
Sexo				
Masculino	8 (57,14)	6 (42,86)	1,9 (0,45; 7,98)	0,6002
Feminino	7 (41,18)	10 (58,82)	1	
Atividade Física				
Não	10 (45,45)	12 (54,55)	0,67 (0,14; 3,17)	0,7043
Sim	5 (55,56)	4 (44,44)	1	
Tabagismo				
Sim	2 (25)	6 (75)	0,26 (0,04; 1,55)	0,2200
Não	13 (56,52)	10 (43,48)	1	
Alcoolismo				
Sim	5 (41,67)	7 (58,33)	0,64 (0,15; 2,76)	0,8211
Não	10 (52,63)	9 (47,37)	1	
Demência dos pais				
Sim	1 (20)	4 (80)	0,21 (0,02; 2,19)	0,3326
Não	14 (53,85)	12 (46,15)	1	
HAS				
Sim	8 (47,06)	9 (52,94)	0,89 (0,22; 3,66)	1,0000
Não	7 (50)	7 (50)	1	
DM2				
Sim	3 (42,86)	4 (57,14)	0,75 (0,14; 4,09)	1,0000
Não	12 (50)	12 (50)	1	
DLP				
Sim	0 (0)	5 (100)	-	0,0434*
Não	15 (57,69)	11 (42,31)	1	
BZD				
Sim	4 (80)	1 (20)	5,45 (0,53; 55,8)	0,1719
Não	11 (42,31)	15 (57,69)	1	
ADT				
Sim	1 (20)	4 (80)	0,21 (0,02; 2,19)	0,3326
Não	14 (53,85)	12 (46,15)	1	

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DLP: dislipidemia; DM2: diabetes mellitus tipo II; BZD: benzodiazepínico; ADT: Antidepressivo tricíclico.

*p-valor significativo menor que 0,05.

Fonte: Dados da Pesquisa.

No tocante às escalas de avaliação cognitiva e funcional, percebeu-se que a escolaridade, o CAMCOG prévio e o CDR prévio estão associados com mortalidade em pacientes com demência. Os pacientes portadores de demência que evoluíram a óbito apresentaram menor média de anos estudados, menor escore do teste CAMCOG prévio e maior média do escore CDR prévio (Tabela 28).

Tabela 28 - Escalas de avaliação cognitiva e funcional associadas à mortalidade em pacientes classificados com demência.

Variável/Categoria	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
Escolaridade						
Sim	3,07	4,25	2,00	0,00	15,00	0,0330*
Não	4,63	3,52	4,00	0,00	14,00	
Idade						
Sim	86,53	6,37	87,00	74,00	95,00	0,1497
Não	83,63	4,22	83,50	76,00	90,00	
CAMCOG prévio						
Sim	46,67	21,37	50,00	7,00	78,00	0,0218*
Não	63,00	18,08	64,50	6,00	82,00	
MEEM prévio						
Sim	15,27	5,95	17,00	4,00	24,00	0,0879
Não	18,56	5,81	20,00	1,00	25,00	
CDR prévio						
Sim	1,80	0,77	2,00	1,00	3,00	0,0254*
Não	1,25	0,58	1,00	1,00	3,00	
ADL-IS prévio						
Sim	7,01	1,90	6,32	3,92	10,00	0,1340
Não	5,84	2,31	5,82	1,60	9,92	
INP prévio						
Sim	9,33	12,83	3,00	0,00	35,00	0,8874
Não	6,31	6,27	5,00	0,00	21,00	
Cornell prévio						
Sim	6,73	6,13	5,00	0,00	24,00	0,5644
Não	4,94	3,64	5,50	0,00	12,00	

CAMCOG: *Cambridge Cognitive Examination*; MEEM: *Mini Exame do Estado Mental*; CDR: *Clinical Dementia Rating*; ADL-IS: *Activities for Daily Living – International Scale*; INP: *Inventário Neuropsiquiátrico*.

*p-valor significativo menor que 0,05.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Após entrevistas com familiares dos participantes que evoluíram a óbito diagnosticado com demência em estudo anterior, verificou-se que não foi encontrada associação entre mortalidade e complicações clínicas possíveis em síndromes demenciais, tais como incontinência urinária, incontinência fecal, disfagia, contratura,

presença de lesão por pressão, internação em Instituição de Longa Permanência (ILP) (Tabela 29).

Tabela 29 - Complicações clínicas e relação com o diagnóstico prévio de demência

Variável/Categorias	Demência previa		OR	p-valor
	Sim	Não		
	N (%)	N (%)		
Disfagia				
Sim	8 (57,1)	6 (42,9)	1,7 (0,40;7,3)	0,464
Não	7 (43,8)	9 (56,3)	1	
Contraturas				
Sim	3 (75,0)	1 (25,0)	3,5 (0,32; 38,2)	0,598
Não	12 (46,2)	14 (53,8)	1	
Lesões por pressão				
Sim	4 (66,7)	2 (33,3)	2,4 (0,36; 15,50)	0,651
Não	11 (45,8)	13 (54,2)	1	
ILP				
Sim	3 (100,0)	0 (0,0)	-	0,224
Não	12 (44,4)	15 (55,6)	1	
Incontinência fecal				
Sim	5 (62,5)	3 (37,5)	3,0 (0,38;10,5)	0,681
Não	10 (45,5)	12 (54,5)	1	
Incontinência urinária				
Sim	11 (61,1)	7 (38,9)	3,1 (0,68;14,5)	0,264
Não	4 (33,3)	8 (66,7)	1	

*ILP: Instituição de Longa Permanência

Fonte: Dados da Pesquisa.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A taxa total de conversão cognitiva (CCL para demência; normal para CCL ou para demência) neste estudo foi de 17,6%, cuja fração correspondente à conversão de CCL para demência foi de 21,4% em seguimento de 4,4 anos, semelhante ao encontrado em outros trabalhos científicos (Di CARLO et al. 2007; SHIM et al., 2016; LIMONGI et al., 2017; SHIMADA, H. et al., 2017; GAO et al., 2018). A compreensão das taxas de conversão cognitiva e as variáveis associadas é importante no contexto clínico para melhor intervenção clínica nos subgrupos de maior risco.

Os pacientes, neste estudo, foram seguidos por um período de 12 anos desde o trabalho de Lopes, 2006 com análise longitudinal das funções cognitivas, da funcionalidade e da condição clínica, de forma mais aprofundada nos últimos 4,4 anos, desde o trabalho de Mendonça, 2016.

A taxa de mortalidade na população foi de 27,5%, com associação de tal desfecho com o diagnóstico prévio de demência (50% dos casos que evoluíram a óbito), com correspondência desta associação em trabalhos anteriores e atuais (GANGULI et al., 2005; RUSS et al., 2016; KRAMAROW; TEJADA-VERA, 2019).

A avaliação neuropsicológica do CAMCOG foi escolhida para este trabalho por ser um bom exame para teste das funções cognitivas, com identificação da piora cognitiva de forma precoce. Nesta pesquisa, o CAMCOG teve escores diferentes e com significância estatística na conversão de cognitivamente normal para demência ($p=0,035$).

O grande uso de benzodiazepínicos e de antidepressivos tricíclicos que foi identificado nesta amostra pode ter apresentado interferência no desempenho cognitivo, o que, apesar de inverso às recomendações científicas, representa um demonstrativo da prática real médica da atualidade.

Um tópico importante a ser destacado corresponde à função executiva-praxia. A função praxia pode ser utilizada como forma de rastreamento confiável para demência subcortical e o comprometimento desta função fornece dados prognósticos mais precisos para o declínio cognitivo e para a incapacidade funcional (CECATO et al., 2018).

Os escores totais da praxia e da forma construtiva tiveram diferenças significativas ($p<0,0001$) entre idosos saudáveis e pacientes com DA; além disso tanto a praxia total quanto a forma construtiva podem classificar os estágios de

demência (casos leves e moderados) (CECATO et al., 2018). Na presente pesquisa, diferença entre participantes cognitivamente normais e portadores de demência, incluindo a função praxia, foi corroborada: os pacientes normais que evoluíram para demência tiveram as funções cognitivas - orientação, memória, praxia e percepção visual - alteradas e relacionadas a esta conversão. Com relação à conversão de CCL para demência, apenas a percepção visual mostrou-se significativa.

O CAMCOG também demonstrou importância em pacientes portadores de DP, uma vez que nestes pacientes o comprometimento cognitivo é bem reconhecido e a função executiva uma das principais funções alteradas e testes de avaliações da função cognitiva, como o MEEM, não medem todos os domínios cognitivos com restrições neste grupo de pacientes. O CAMCOG, portanto, demonstrou ser útil, viável, prático e uma ferramenta de triagem cognitiva simples para este fim (ATHEY; WALKER, 2006).

Foi verificado que, em pacientes com DP, é esperado um declínio cognitivo anual de cerca de 3-4 pontos no CAMCOG quando a pontuação no MEEM é maior que 24. Todos os domínios cognitivos têm diminuição na pontuação, porém as funções cognitivas de orientação, expressão, praxia e percepção tiveram maior e mais significativo declínio (ATHEY; WALKER, 2006), semelhante ao observado nesta pesquisa e descritos acima. Tal declínio cognitivo na pontuação do CAMCOG em paciente com DP, principalmente na função executiva, foi visto na presente pesquisa em 01 caso em que o paciente converteu para demência.

No tocante aos sintomas ou sinais relacionados ao aumento do risco de conversão de CCL para demência, destacam-se: ansiedade (OR de 1,18; IC95%: 1,07-1,31, $p=0,002$) (XX; Z, 2017; MAH; BINNS; STEFFENS, 2014), fragilidade física (OR de 1,11; IC95% 1,05–1,18, $p<0,001$) (TREBBASTONI et al., 2017), depressão, delírios, agitação/agressividade, depressão/disforia, desinibição, irritabilidade/labilidade, distúrbios do sono (BIDZAN; BIDZAN; BIDZAN-BLUMA, 2017). De forma análoga, neste trabalho, as conversões de cognitivamente normal para demência e de CCL para demência estiveram relacionadas a mais sintomas de paranoia e outros sintomas psicóticos referidos pelos pacientes e pelos seus acompanhantes ($p=0,035$).

A taxa de progressão anual de CCL para a demência oscila, a depender das populações avaliadas, e é mais alta quando em comparação da conversão de indivíduos normais para demência. Destaca-se que em nosso trabalho, a taxa de

conversão cognitiva de CCL para demência foi consideravelmente maior que a taxa de conversão de normal para demência em 4,4 anos, de forma semelhante ao descrito em literatura internacional e o que reafirma que o CCL pode ser uma fase evolutiva da demência em fase prodrômica.

Em população africana, a taxa de progressão anual de CCL para a demência foi de 5,9% e a taxa de reversão anual de CCL para cognição normal foi de 18,6%. Independente do sexo, as taxas de conversão, sejam da cognição normal para CCL, demência no geral ou DDA aumentaram com a idade. Por outro lado, as taxas de reversão de CCL para normal demonstraram uma tendência decrescente com a idade. (GAO et.al., 2013). Neste presente estudo, a taxa de conversão de CCL para demência esteve relacionada também com a faixa etária (OR: 0,37; $p=0,0369$).

Taxas de conversão de participantes normais, com CCL amnésico e CCL não amnésico para demência foram de 0,4%, 0,4% e 2,2%, respectivamente, em período médio de dois anos de seguimento em estudo com população coreana de 2.693 participantes (SHIM et al., 2016).

Em estudos na população italiana, verificou-se taxa de conversão de CCL para demência semelhante ao estudo atual: Di Carlo e colaboradores demonstraram taxa de conversão de 5,2% em período de seguimento de $3,9 \pm 0,7$ anos (Di CARLO et al. 2007) e Limongi e colaboradores constataram taxa de conversão para demência de 4,1% em acompanhamento de 1 ano (LIMONGI et al., 2017).

No México, a taxa de conversão de CCL para demência em seguimento de 3,5 anos foi elevada, de 61% (76 de 125 participantes foram diagnosticados com demência com a seguinte distribuição de subtipos: demência mista (59,7%), doença de Alzheimer (19,9%) e demência vascular (19,5%). Dos participantes portadores de CCL que evoluíram para demência, comprovou-se que eles apresentaram maior idade ($p < 0,001$), menor escolaridade ($p = 0,016$), menor pontuação nos testes de recordação imediata e tardia ($p < 0,001$), de fluência verbal ($p = 0,012$), de fluência semântica ($p < 0,001$) e escore no MEEM ($p < 0,001$), comparado ao subgrupo com CCL não progressivo. (AGUILAR-NAVARRO et al., 2017). Neste estudo, a idade também foi um fator associado à conversão de CCL para demência, todavia quanto aos escores dos testes de avaliação cognitiva neuropsicológica não houve diferença entre os grupos.

No Japão, 158 participantes (3,8%) foram diagnosticados com DA durante o período de seguimento médio de $43,3 \pm 4,8$ meses. As taxas de conversão para DA

em CCL amnésico de domínio único e de múltiplos domínios e CCL não-amnésico de domínio único e de múltiplos domínios foram, na devida ordem, 4,5%, 20,6%, 13,1%, 21,6% e de cognição normal para DA foi de 4,7% (SHIMADA, et al., 2017). No trabalho atual, os participantes não foram subdivididos em subgrupos de CCL (único ou múltiplos domínios e amnésico e não amnésico) em decorrência do pequeno número de pacientes com CCL que converteram na amostra total.

Em Singapura, a taxa de conversão em pacientes com CCL no início do estudo foi de 4,0% e a de reversão neste grupo foi de 44% durante 6 anos de seguimento. Percebeu-se que os participantes portadores de CCL com queixa de memória mais subjetiva, maior participação em atividades de lazer e maiores escores totais no MEEM têm maior probabilidade de reverter para a cognição normal. DM2 e síndrome metabólica foram identificados como fatores de risco modificáveis para a progressão de CCL para demência (GAO et al., 2018).

Segundo os achados do trabalho de Ganguli, M. e colaboradores, os pacientes com DDA têm aumento de, aproximadamente, 40% na mortalidade do que aqueles sem DDA, após ajuste para os efeitos dos outros preditores no modelo, com risco de mortalidade atribuível à DDA de 4,9%. As covariáveis significativamente associadas à mortalidade foram idade avançada (por ano: OR, 1,07; IC95%, 1,06-1,09), sexo masculino (OR, 1,6; IC95%, 1,4-1,9), um a três AIVD (OR, 1,4 IC95%, 1,2-1,8), quatro a cinco AIVD (OR, 2,3; IC95%, 1,6-3,2), Escore da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos modificado de cinco ou mais (OR, 1,4; IC95%, 1,1 -1,8) e prescrição de medicamentos (por droga: OR, 1,2; 95% CI, 1,1-1,2) (GANGULI et.al., 2005).

Esta associação de diagnóstico de demência e mortalidade foi corroborada em trabalho recente, no qual as taxas de mortalidade ajustadas por idade para demência aumentaram de 2000 a 2017. As taxas de mortalidade por demência variaram de acordo com a idade, sexo, raça e origem hispânica e estado. Em 2017, a DA foi responsável por quase metade de todas as mortes por demência (KRAMAROW; TEJADA-VERA, 2019).

Nesta pesquisa, o risco de morte nos pacientes classificados no estudo prévio como demência foi 4,6 vezes maior do que os pacientes cognitivamente normais. A escolaridade (OR, 4,2; IC95%, 1,04-17,02, $p=0,0248$), a faixa etária ($p=0,0186$), a história familiar de demência nos pais (OR, 0,19; IC95%, 0,04-0,87, $p=0,0207$), a DLP (OR, 0,05; IC95%, 0,01-0,36, $p=0,0000$) e a classificação cognitiva prévia

($p=0,0050$) foram estatisticamente associadas ao óbito. As variáveis relacionadas à mortalidade em pacientes com demência prévia foram: escolaridade ($p=0,0330$), escores de CAMCOG ($p=0,0218$) e CDR ($p=0,0254$) prévios e a DLP ($p=0,0434$). A dislipidemia foi considerada fator protetor neste trabalho e atribuímos essa relação, possivelmente, por melhor proteção lipídica da bainha de mielina e pelos indivíduos com maiores níveis de colesterol serem menos sarcopênicos.

Quanto à DLP, um trabalho recente já havia descrito a relação negativa da DLP com mortalidade. Tal pesquisa demonstrou que o aumento de 1mmol/L no triglicérides está associado ao risco quase 20% menor de declínio cognitivo, de declínio de atividades de vida diária e agravamento da fragilidade em 5 anos de acompanhamento e que quanto maiores valores de triglicérides, menor mortalidade por 5 anos após o ajuste de variáveis (OR= 0,79; IC 95%, 0,69-0,89). As concentrações de triglicérides menores que 2,26 mmol/L foram associadas com maior risco de mortalidade em relação às concentrações maiores que 2,26 mmol/L (LV et al., 2019).

A principal causa de mortalidade nesta pesquisa foi infecção, que não teve relação com diagnóstico prévio de demência ($p=0,700$). Por outro lado, em trabalhos anteriores, verificou-se que infecções pulmonares como broncopneumonia e doenças cardiovasculares são causas frequentes de morte em pacientes com demência e atribui-se este fato aos pacientes portadores de demência estarem mais restritos ao leito, serem mais propensos a condições como estase sanguínea, distúrbio circulatórios, infecções de pele e sepse (BURNS et al., 1990; OSTBYE; HILL; STEENHUIS, 1999; FOLEY; AFFOO; MARTIN, 2015; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2018).

Síndrome demencial é um fator determinante forte para institucionalização, independente da presença de outras doenças crônicas, perfil sociodemográfico e incapacidade funcional, com taxa de até 61% da população observada por 3 anos (AGÜERO-TORRES et al., 2001). A institucionalização também pode ser consequência da carga de estresse do cuidador que tem fatores positivamente modificáveis associados, como a maior carga para o cuidador e não modificáveis, como idade avançada, estado profissionalmente ativo e maior nível de escolaridade do cuidador (VANDEPITTE et al., 2018).

Apesar destes dados consistentes na literatura da relação de diagnóstico de demência e institucionalização, nesta amostra do estudo da população de Ribeirão Preto - SP, a demência não esteve associada a ILP.

Em trabalhos com demência, pesquisadores têm buscado compreender melhor quais regiões sofrem alterações anatômicas estruturais de forma precoce na DA. A região do lobo temporal medial, incluindo o córtex entorrinal e a formação do hipocampo, pode sofrer alterações na DA prodrômica, no entanto, regiões cerebrais diferentes a essa são ainda pouco investigadas (JACK et al., 1999; DICKERSON et al., 2001; SCHEFF; PRICE, 2006).

Em pesquisa publicada em 2009, Bakkour e colaboradores retrataram regiões anatômicas diferentes da região do lobo temporal medial, que sofrem alterações na DA prodrômica. O estudo foi realizado com 49 sujeitos (20 participantes progrediram para demência leve e 29 permaneceram estáveis). Os participantes foram seguidos em tempo médio de 2,7 anos após a RNM (grupo dos que progrediram e que não progrediram para demência foi em 2,3 e 3 anos, respectivamente). Os grupos não diferiram em idade, todavia houve diferença quanto ao CDR-SB e escores do MEEM (BAKKOUR; MORRIS; DICKERSON, 2009).

Na amostra total, medidas de espessura cortical correlacionaram-se com a gravidade do comprometimento cognitivo medido pela CDR-SB, inclusive regiões do córtex temporal medial, temporal inferior e parietal superior, pólo temporal e o giro angular. Ademais, foi constatada correlação entre o escore CDR-SB com a espessura média cortical e o escore do MEEM com o giro angular, giro frontal superior, lobo parietal superior, supramarginal e espessura cortical média. Para medidas volumétricas, a única correlação com CDR-SB ou MEEM foi observada com o volume do córtex entorrinal (BAKKOUR; MORRIS; DICKERSON, 2009).

Na presente pesquisa, não foi possível analisar as regiões de forma semelhante ao trabalho de Bakkour et al. (2009) por não ter sido realizada RNM de encéfalo em todo o grupo de conversão cognitiva.

Após este trabalho, o grupo de pesquisadores desta pesquisa pretende analisar as imagens da espectroscopia das RNM realizadas em estudo anterior e comparar com a conversão cognitiva documentada no atual trabalho (grupo que converteu e grupo controle). Planeja-se, portanto, posteriormente, efetuar a análise das 59 RNM de encéfalo já realizadas.

Em tese de doutorado apresentada em 2005, HaeWon Lee demonstrou que houve redução da relação NAA/Creatina na região do cíngulo posterior (controle:1,79; caso: 1,64) e aumento da relação inusitol/Creatina nos hipocampus (controle:1,08; caso: 1,18) e da relação inusitol/NAA tanto no cíngulo posterior (controle:0,43; caso: 0,49) quanto nos hipocampus (controle:0,70; caso: 0,88) de pacientes com DA em relação ao grupo controle (LEE, 2005).

Nesta pesquisa, não foi comprovada associação entre a conversão para demência e as taxas de metabólitos analisados por espectroscopia de RNM de encéfalo; tal fato se deve, possivelmente, ao pequeno número da amostra que realizou o exame de imagem (9 participantes).

6.1 PONTOS FORTES

O principal ponto forte do nosso estudo foi um seguimento médio em coorte significativa de idosos brasileiros, o que reflete amostra representativa da realidade da população ribeirão-pretana. Os indivíduos avaliados foram extraídos da pesquisa intitulada “Incidência de demência em Ribeirão Preto - SP” cuja população de estudo resultou de amostra representativa constituída de três áreas distintas com relação ao nível socioeconômico do município de Ribeirão Preto.

Critérios diagnósticos idênticos foram utilizados durante todo o período do estudo, o que garante a consistência dos dados. Ademais, as avaliações clínicas e os testes neuropsicológicos foram todos executados pelo mesmo entrevistador.

Foram realizadas avaliações minuciosas dos participantes em relação às funções cognitivas e às comorbidades. Além disso, amostra aleatória foi utilizada para a seleção da avaliação clínica, o que permite o uso de modelos ponderados para análises estáticas.

6.2 LIMITAÇÕES

O estudo incluiu somente participantes brasileiros ribeirão-pretanos; assim, não se sabe se as taxas relatadas aqui são generalizáveis para outras populações idosas. Apresentamos estimativas da taxa de transição para todos os indivíduos com CCL, em vez de vários subtipos de CCL, para preservar tamanho de amostra suficiente para a abordagem de modelagem usada nesta análise.

Houve considerável perda de pacientes entre as avaliações no decorrer dos anos, o que já era previsto por se tratar de pesquisa com a faixa etária dos idosos. Outrossim, além da perda de pacientes por não terem sido encontrados por meio de telefone, carta ou busca ativa, alguns pacientes recusaram-se a participar das fases da pesquisa.

Para os indivíduos que apresentaram conversão de padrão cognitivo normal para CCL ou destes para demência, a avaliação por RNM do encéfalo não foi realizada em alguns casos por recusa de familiares e dos pacientes, apesar de ser normalmente parte da rotina clínica. Ademais, não foi realizada RNM de encéfalo em pacientes que não converteram, o que é importante como comparativo dos resultados.

Nenhum dado de autópsia estava disponível, o que pode ter levado a erro de classificação da doença de Alzheimer e de outras síndromes demenciais.

Verificamos também que a padronização de testes cognitivos e do uso de biomarcadores é um objetivo importante almejado no futuro nas pesquisas clínicas e muitas iniciativas já estão sendo desenvolvidas neste sentido.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÕES

A taxa de conversão para demência em idosos da comunidade de Ribeirão Preto - SP foi de 17,6% no período médio de 4,4 anos, com taxa de conversão anual estimada de 4%, condizente com a taxa anual encontrada em estudos da literatura médica internacional. A taxa de conversão de CCL para demência foi significativamente maior que a taxa de conversão de normal para demência, como esperado.

As funções cognitivas: orientação, memória, praxia e percepção visual demonstraram associação com a conversão de estado cognitivo normal para demência.

A conversão cognitiva dos pacientes portadores de CCL para síndrome demencial teve associação significativa com a idade, com a presença de queixa de sintomas de paranoia e outros sintomas psicóticos e com a função cognitiva de percepção visual.

Não foi verificada associação das alterações estruturais encefálicas analisadas pela relação NAA-NAAG/inusitol com a evolução de CCL para demência.

A taxa de mortalidade da amostra foi de 27,5% e foi maior no grupo classificado com demência (50%) com significância estatística. A principal causa primária do óbito foi infecção e não houve associação desta causa com a presença de demência. A classificação de demência em estudo anterior não esteve relacionada à institucionalização de longa permanência verificada neste estudo.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS¹

ADI (Alzheimer's Disease International). Policy Brief for G8 Heads of Government. The Global Impact of Dementia 2013-2050. **Alzheimer's Disease International**. Londres, 2013. Disponível em: <<http://www.alz.co.uk/research/G8-policy-brief>>. Acesso em: 17 jan. 2019.

AERTS, L. et al. Effects of MCI subtype and reversion on progression to dementia in a community sample. **Neurology**, v. 88, p. 1-8, 2017.

AGÜERO-TORRES, H. et al. Institutionalization in the elderly: The role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 54, Issue 8, p. 795-801, Agost. 2001.

AGUILAR-NAVARRO, S.G. et al. Clinical and Demographic Predictors of Conversion to Dementia in Mexican Elderly with Mild Cognitive Impairment. **Rev Inves Clln.**, v. 69, p. 33-9, 2017.

ALEXOPOULOS, G.S. et al. Cornell Scale for Depression in dementia. **Biol Psychiatry**, v. 23, p. 271-284, 1988.

ALMEIDA, O.P.; ALMEIDA, S.A. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 14, n. 10, p. 858-865, 1999.

ALVES, L. et al. Neuropsychological Predictors of Long-Term (10 Years) Mild Cognitive Impairment Stability. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 62, p. 1703-1711, 2018.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2018 Alzheimer's Disease Facts and Figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 3, p. 367-429, 2018.

ANSTEY, K.J.; CHERBUIN, N.; HERATH, P.M. Development of a new method for assessing global risk of Alzheimer's disease for use in population health approaches to prevention. **Prev Sci**, v. 14, p. 411-421, 2013.

APA (American Psychiatric Association). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5th. ed. American Psychiatric Association, 2013.

ATHEY, R.J.; WALKER, R.W. Demonstration of cognitive decline in Parkinson's disease using the Cambridge Cognitive Assessment (Revised) (CAMCOG-R). **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 21, p. 977-982, 2006.

BAE, J.B. et al. Impact of Mild Cognitive Impairment on Mortality and Cause of Death in the Elderly. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 64, p. 607-616, 2018.

BAKKOUR, A.; MORRIS, J.C.; DICKERSON, B.C. The cortical signature of prodromal AD. Regional thinning predicts mild AD dementia. **Neurology**, v. 72, p. 1048-1055, 2009.

BARNES, D.E.; YAFFE K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. **Lancet Neurol**, v. 10, p. 819-828, 2011.

BELLEVILLE, S. et al. MEMO+: Efficacy, Durability and Effect of Cognitive Training and Psychosocial Intervention in Individuals with Mild Cognitive Impairment. **J Am Geriatr Soc**, 2017.

BIDZAN, M.; BIDZAN, L.; BIDZAN-BLUMA, I. Neuropsychiatric symptoms and faster progression of cognitive impairments as predictors of risk of conversion of mild cognitive impairment to dementia. **Arch Med Sci**, v. 5, Agost. 2017.

BOTTINO, C.M. et al. Combined instruments for the screening of dementia in older people with low education. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 67, n. 2A, p. 185-190, jun. 2009.

BRUCKI, S.M. et al. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3b, p. 777-781, set. 2003.

BRUNNSTRÖM, H.R.; ENGLUND, E.M. Cause of death in patients with dementia disorders. **European Journal of Neurology**, v. 16, p. 488-492, 2009.

BURNS, A. et al. Cause of death in Alzheimer's disease. **Age Ageing**, v. 19, p. 341-344, 1990.

BUSTAMANTE, S.E.Z. et al. Combined instruments on the evaluation of dementia in the elderly: preliminary results. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3A, p. 601-606, set. 2003.

CECATO, J.F. et al. Accuracy of praxis test from Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) for Alzheimer's disease: a cross-sectional study. **Sao Paulo Med J**, v.136, n. 5, p. 390-397, 2018.

CÉSAR, K.G. et al. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 00, n. 0, 2015.

CLEM, M.A. et al. Predictors That a Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Will Remain Stable 3 Years Later. **Cogn Behav Neurol.**, v. 30, n. 1, p. 8-15, Març. 2017.

DECKERS, K. et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 30, p. 234-246, 2015.

Di CARLO, A. et al (2007) CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, pro-gression to dementia. **Neurology**, v. 68, p. 1909-1916, 2007.

DICKERSON, B.C. et al. MRI derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**, v. 22, p. 747-754, 2001.

DING, D. et.al. Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in China: A cross-sectional analysis of the Shanghai Aging Study. **Alzheimer's & Dementia**, p. 1-10, 2014.

FISHER, R. A. On the Interpretation of χ^2 from Contingency Tables, and the Calculation of P. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 85, n. 1, p. 87-94, 1922.

FOLEY, N.C.; AFFOO, R.H.; MARTIN, R.E. A Systematic Review and Meta-Analysis Examining Pneumonia-Associated Mortality in Dementia. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 39, p. 52-67, 2015.

GANGULI, M. et al. Alzheimer Disease and Mortality. A 15-Year Epidemiological Study. **Arch neurol**, v. 62, Maio. 2005.

_____. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: A population study. **Arch Neurol**, v. 68, p. 761 e 767, 2011.

GAO, Q. et al. Mild Cognitive Impairment Reversion and Progression: Rates and Predictors in Community-Living Older Persons in the Singapore Longitudinal Ageing Studies Cohort. **Dement Geriatr Cogn Disord Extra**, v. 8, p. 226-237, 2018.

GAO, S. et al. Mild Cognitive Impairment, Incidence, Progression, and Reversion: Findings from a Community-Based Cohort of Elderly African Americans. **Am J Geriatr Psychiatry**, 2013.

GUAITA, A. et al. Influence of socio-demographic features and apolipoprotein E epsilon 4 expression on the prevalence of dementia and cognitive impairment in a population of 70–74-year olds: The InveCe.Ab study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 60, p. 334-343, 2015.

HENDRIE, H.C. et al. The CAMDEX: replication with a US sample. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 36, p. 402-408, 1988.

HERRERA, E. Jr. et al. Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v.16, n.2, p.103-108, 2002.

HOOIJER, C.; JONKER, C.; LINDEBOOM, J. Cases of mild dementia in the community: Improving efficacy of case findings by concurrent use of pairs of screening tests. **Int J Geriatr Psychiatry**, v.8, n.7, p. 561-564, jul. 1993.

HUEY, E.D. et.al. Course and etiology of dysexecutive MCI in a community sample. **Alzheimer's & Dementia**, v. 9, p.632-639, 2013.

HUGHES, C.P. et al. A new clinical scale for the staging of dementia. **Br J Psychiatry**, n. 140, p. 566-572, jun. 1982.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Diretoria de Pesquisas/Coordenação de População e Indicadores Sociais**. Disponível em: Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/23206-expectativa-de-vida-do-brasileiro-sobe-para-76-anos-mortalidade-infantil-cai>>. Acesso em: 17 jan. 2019.

_____. **Diretoria de Pesquisas/Coordenação de População e Indicadores Sociais**. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/21837-projecao-da-populacao-2018-numero-de-habitantes-do-pais-deve-parar-de-crescer-em-2047>>. Acesso em: 17 jan. 2019.

_____. **Diretoria de Pesquisas/Coordenação de População e Indicadores Sociais**. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/ribeirao-preto/panorama>>. Acesso em: 16 maio 2019.

JACK, C.R. Jr. et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. **Neurology**, v. 52, p. 1397-1403, 1999.

KRAMAROW, E.A; TEJADA-VERA, B. Dementia mortality in the United States: 1999-2016. **Innovation in Aging**, v. 2, n. S1, 2018.

_____. Dementia Mortality in the United States, 2000–2017. **National Vital Statistics Reports**, v. 68, n. 2, 14 mar., 2019.

LAKS, J. et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in community-dwelling elderly: importance of evaluating activities of daily living. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 63, n. 2A, p. 207-212, 2005.

LEE, H.W. **Avaliação da doença de Alzheimer através da espectroscopia de prótons por ressonância magnética**: comparação entre os achados no cíngulo posterior e no hipocampo. Tese (doutorado). Universidade de São Paulo, 2005.

LEITE, C.C. Espectroscopia de prótons por ressonância magnética. **Radiol Bras.**, v. 34, n. 1, São Paulo, jan./fev. 2001.

LIMONGI, F. et al. Prevalence and conversion to dementia of Mild Cognitive Impairment in an elderly Italian population. **Aging Clin Exp Res**, 2017.

LIPNICKI, D.M. et al. Risk Factors for Mild Cognitive Impairment, Dementia and Mortality: The Sydney Memory and Ageing Study. **JAMDA**, v. 1, n. 8, 2016.

LOPES, M.A. **Estudo epidemiológico da prevalência de demência em Ribeirão Preto**. Tese (doutorado). Universidade de São Paulo, 2006.

LOPES, M.A. et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in a community sample in Ribeirão Preto, Brazil. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 22, p. 770-776, 2007.

_____. High Prevalence of Dementia in a Community-Based Survey of Older People from Brazil: Association with Intellectual Activity Rather than Education. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 32, n.2, p. 307-316, 2012.

LU, F.P.; LIN, K.P.; KUO, H.K. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One.**, v. 4, p. e4144, 2009.

LV, Y.B. et al. Triglycerides Paradox Among the Oldest Old: "The Lower the Better?" **J Am Geriatr Soc.**, v. 64, n. 4, p. 741-748, abr. 2019.

MACKINNON, A.; MULLIGAN, R. Combining cognitive testing and informant report to increase accuracy in screening for dementia. **Am J Psychiatry**, v. 155, n. 11, p. 1529-1535, nov. 1998.

MAH, L.; BINNS, M.A.; STEFFENS, D.C. Anxiety symptoms in amnesic mild cognitive impairment are associated with medial temporal atrophy and predict conversion to Alzheimer's disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, 2014.

MANN, H.B.; WHITNEY, D.R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. **The Annals of Mathematical Statistics**, v. 18, n. 1, p. 50-60, 1947.

McKEITH, I.G. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. **Neurology**, v. 65, n. 12, p. 1863-1872, dez. 2005.

McKHANNA, G.M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. **Alzheimers Dement**, v. 7, n. 3, p. 263-269, maio 2011.

MENDONÇA, M.F. **Incidência de demência em idosos residentes na comunidade em Ribeirão Preto – São Paulo**. Tese (doutorado). Departamento de Clínica Médica, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, 2016.

NITRINI, R. et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. **Arq Neuropsiquiatr.**, v.52, p. 457-465, 1994.

NOBILI, A. et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, p.507-519, 2011.

NORDLUND, A. et al. Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Goteborg MCI study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.81, p. 541-546, 2010.

NUNES, B. et al. Prevalence and pattern of cognitive impairment in rural and urban populations from Northern Portugal. **BMC Neurology**, v. 10, p. 42, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: CID-10** Décima revisão. São Paulo: EDUSP, 1994.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONS). **Perspectivas da População Mundial: a Revisão**. 2017.

OSTBYE, T.; HILL, G.; STEENHUIS, R. Mortality in elderly Canadians with and without dementia. A 5-year follow-up. **Neurology**, v. 53, n. 3, 1999.

OWNBY, R.L. et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. **Arch Gen Psychiatry**, v. 63, p. 530-538, 2006.

PADDICK, S.M. et al. Mild Cognitive Impairment in Rural Tanzania: Prevalence, Profile, and Outcomes at 4-Year Follow-up. **Am J Geriatr Psychiatry**, 2015.

PANDYA, S.Y. et al. Predictors of Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v.43, p.2014-214, 2017.

PARADELA, E.M.P.; LOPES, C.S.; LOURENÇO, R.A. Reliability of the Brazilian version of the Cambridge Cognitive Examination Revised CAMCOG-R. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v.67, n.2b, Jun. 2009.

_____. Adaptação para o português do Cambridge Cognitive Examination-Revised aplicado em um ambulatório público de geriatria. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 12, p. 2562-2570, dez., 2009.

PEARSON, K. On the Criterion that a Given System of Deviations from the Probable in the Case of a Correlated System of Variables is Such that it Can be Reasonably Supposed to have Arisen from Random Sampling. In: S. Kotz; N. L. Johnson (Eds.); **Breakthroughs in Statistics: Methodology and Distribution**. p.11-28, 1992.

PETERSEN, R.C. Mild Cognitive Impairment. **Continuum (Minneap Minn)**, v. 22, n. 2. Dementia, p. 404-418, 2016.

PETERSEN R.C., et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. **Arch Neurol.**, v. 56, n. 3, p. 303-308, 1999.

PETERS, R. et al. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. **BMC Geriatr.**, v. 8, p. 36, 2008.

PETERSEN, R.C. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 90, p.126-135, 2018.

PIRLICH, M. et al. The German hospital malnutrition study. **Clinical Nutrition**, v. 25, p. 563-572, 2006.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO (PNUD) da Organização das Nações Unidas (ONU). Disponível: <<http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-uf-2010.html>> Acesso em: 16 maio 2019.

PRINCE, M.J. et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. **Lancet**, v. 385, p. 549-562, fev. 2015.

ROMÁN, G. C. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. **Neurology**, v. 43, n. 2, p. 250-60, fev. 1993.

ROTH, M. et al. CAMDEX: a standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. **British Journal of Psychiatry**, v. 149, p. 698–709, 1986.

RUSS, T.C. et al. Geographical Variation in Dementia Mortality in Italy, New Zealand, and Chile: The Impact of Latitude, Vitamin D, and Air Pollution. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 42, p. 31-41, 2016.

SCAZUFCA, M. et al. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil. **International Psychogeriatrics**, v. 20, p. 394–405, 2008.

SCHEFF, S.W.; PRICE, D.A. Alzheimer's disease-related alterations in synaptic density: neocortex and hippocampus. **J Alzheimer Dis**, v. 9, p. 101-115, 2006.

SHAPIRO, S.S.; WILK, M.B. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). **Biometrika**, v. 52, n. 3/4, p. 591-611, 1965.

SHI, Z. et al. Prevalence and clinical predictors of cognitive impairment in individuals aged 80 years and older in rural China. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 36, n. 3-4, p. 171–178, 2013.

SHIM, S.M. et al. Conversion pattern and predictive factor of mild cognitive impairment in elderly Koreans. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 64, p. 146-150, 2016.

SHIMADA, H. et al. Conversion and Reversion Rates in Japanese Older People With Mild Cognitive Impairment. **JAMDA**, v. 18, n. 9, p. 808.e1-808.e 6. Set. 1, 2017.

TREBBASTONI, A. et al. The impact of Frailty on the risk of conversion from Mild cognitive impairment to Alzheimer's Disease: evidences from a 5-Year Observational study. **Frontiers in medicine**, v. 4, art. 178, 2017.

THE R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2018.

TODD, S. et al. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 28, p. 1109-1124, 2013.

VANDEPITTE S. et al. Factors Associated with the Caregivers' Desire to Institutionalize Persons with Dementia: A Cross-Sectional Study. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 46, p. 298-309, 2018.

VAN DE VORST, I. E. et al. Effect of Vascular Risk Factors and Diseases on Mortality in Individuals with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Am Geriatr Soc**, v. 64, p. 37-46, 2016.

VITICCHI, G. et al. Framingham Risk Score and the Risk of Progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 59, n. 1, p. 67-75, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **1st world report on ageing and Health**. Genebra, 2015.

WILCOXON, F. Individual Comparisons by Ranking Methods. **Biometrics Bulletin**, v. 1, n. 6, p. 80-83, 1945.

WINBLAD, B. et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. **J Intern Med**, v. 256, n. 3, p. 240-246, 2004.

XX, L.; Z, L. The impact of anxiety on the progression of mild cognitive impairment to dementia in Chinese and English data bases: a systematic review and meta-analysis. **Int J Geriatr Psychiatry**, 2017.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Baseado na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde

Nome da Pesquisa: Associação entre alterações cognitivas e estruturais do encéfalo. Uma avaliação longitudinal.

Pesquisadores responsáveis: Rivia Siqueira Amorim e Prof. Dr. Julio Cesar Moriguti.

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar desta pesquisa. Este convite está sendo feito a vários pacientes que participaram de uma pesquisa realizada há cerca de 04 anos que se chamou “Incidência de demência em idosos residentes na comunidade em Ribeirão Preto – São Paulo”.

A participação é **voluntária**. Para participar, é necessário ler atentamente este documento e ouvir nossas explicações em caso de dúvidas. Se houver interesse em participar, solicitaremos que assine no final deste documento.

Por que essa pesquisa está sendo feita?

O objetivo principal desta pesquisa é investigar quantos casos, avaliados em pesquisa realizada anteriormente por equipe médica, evoluíram para um determinado distúrbio de memória, chamado demência, com reavaliação, inclusive, dos fatores de riscos para a demência.

Como será feita essa pesquisa?

Se você concordar em participar da pesquisa, você será examinado(a) pelo médico, terá que responder a uma série de perguntas em no máximo 3 visitas ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e/ou em seu domicílio. Em um desses encontros você terá que fazer exames de sangue e em um outro momento a ser agendado terá que fazer um exame chamado ressonância nuclear magnética de encéfalo. Durante a aplicação do questionário, será necessária a presença de um acompanhante que tenha um convívio bastante próximo.

O exame de ressonância nuclear magnética não causa dor. O paciente fica deitado no aparelho, evitando se movimentar, enquanto são feitas as imagens.

A coleta de sangue será feita por punção de veia.

A entrevista com o médico não causará nenhum tipo de estresse ou esforço físico ao paciente.

Quais os riscos que podem ocorrer?

Nesta pesquisa, algum desconforto pode surgir no momento da coleta de sangue (dor e formação de hematomas no local da punção) ou da realização da ressonância, mas qualquer procedimento poderá ser suspenso caso você não suporte a sua realização. Caso ocorram eventuais danos à sua saúde decorrentes dos procedimentos realizados nesta pesquisa, você poderá ser atendido no Hospital

das Clínicas de Ribeirão Preto e, conforme as leis vigentes no país, o indivíduo tem direito a indenização caso ocorra dano decorrente de participação na pesquisa.

O que acontece se eu não aceitar participar?

Caso não queira participar da pesquisa, você não terá nenhum prejuízo. A recusa na participação da pesquisa não influenciará em qualquer atendimento no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Haverá alguma despesa ou benefícios nesse estudo?

Não haverá nenhuma despesa e nenhum ganho em dinheiro pela participação da pesquisa. Os benefícios incluem o seu encaminhamento para tratamento, no Hospital das Clínicas ou em outros serviços de saúde de Ribeirão Preto, caso você tenha o distúrbio de memória pesquisado ou alguma alteração na avaliação médica ou nos exames realizados.

Todos os dados obtidos serão guardados de maneira sigilosa. Os nomes dos participantes não serão divulgados em nenhum momento.

Qualquer dúvida sobre essa pesquisa em qualquer momento, entrar em contato com **Rivia Siqueira Amorim pelos telefones: celular (079) 99958-7144 ou na Enfermaria de Geriatria 3602-2552, ou pelos e-mail: riviasiq@hotmail.com/riviasiq@usp.br.**

Esta pesquisa tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – telefone: 3602-2228.

Eu, _____, li e estou de acordo com os termos acima e aceito em participar da pesquisa sobre a descoberta de novos casos de demência em Ribeirão Preto, incluindo a retirada de 25ml do meu sangue por punção venosa e a realização de ressonância magnética do cérebro.

Ribeirão Preto, ____/____/____.

Assinatura do paciente ou
responsável legal

Rivia Siqueira Amorim
Médica responsável

ANEXO B – Termo de aceite do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES COGNITIVAS E ESTRUTURAIS DO ENCÉFALO. UMA AVALIAÇÃO LONGITUDINAL.

Pesquisador: Rivia Siqueira Amorim

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65349317.0.0000.5440

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RPUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.974.291

Apresentação do Projeto:

As síndromes demenciais, independente da etiologia, acometem percentual elevado das populações ao redor do mundo e esse número tende a aumentar com o envelhecimento, que corresponde ao principal fator de risco (incidência e prevalência dobram a cada cinco anos a partir dos 60 anos de idade). Em virtude do comprometimento funcional que ocorre com a evolução da demência e da ausência de tratamento curativo para tal afecção, propostas metodológicas que objetivem enriquecer o conhecimento sobre a deterioração progressiva da função cognitiva em pacientes, particularmente idosos, têm sido exaustivamente buscadas para melhor entendimento da doença e, conseqüentemente, melhores possibilidades terapêuticas. Tratar-se-á de estudo prospectivo, analítico e longitudinal realizado em amostra representativa de idosos na população de Ribeirão Preto.

Objetivo da Pesquisa:

O presente estudo se propõe a avaliar se há associação entre alterações estruturais encefálicas com a evolução do comprometimento cognitivo leve (CCL) para demência e, dessa forma, possibilitar melhor compreensão das doenças e intervenção sobre elas.

Objetivo Primário:

1. Avaliar sinais de progressão de déficit cognitivo por métodos de avaliação clínica em pacientes

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.974.291

com 60 anos de idade ou mais portadores de comprometimento cognitivo leve e demência em amostras comunitárias representativas de diferentes estratos da população de Ribeirão Preto – São Paulo. 2. Avaliar possível associação das alterações estruturais encefálicas com a evolução de CCL para demência.

Objetivo Secundário:

1. Descrever a taxa de mortalidade e a causa primária inerente a esse evento e avaliar se há associação com a síndrome demencial. 2. Especificar os fatores de risco em pacientes com demência associados aos desfechos considerados primários: morte, institucionalização de longa permanência e piora da perda da capacidade funcional.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos inerentes à realização da Ressonância Nuclear Magnética de encéfalo (RNMe), que constam no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) Do Hospital das Clínicas Da Universidade de São Paulo- Ribeirão preto: 1. sensação de desconforto em locais fechados e claustrofobia; 2. reação alérgica ao contraste (apesar de rara). A RNMe não poderá ser realizada se paciente com implante metálico no corpo; nesses caso paciente será submetido a Tomografia de crânio sem contraste. Ademais, os riscos relacionados à coleta de amostras de sangue para exames laboratoriais, cujos riscos possíveis estão também descritos no TCLE: 1. dor e formação de hematomas no local da punção.

Benefícios:

Todos os pacientes que fazem seguimento no ambulatório do serviço da geriatria no HCFMRP USP (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo) incluídos nesta pesquisa terão avaliação mais detalhada de sua função cognitiva ao longo deste seguimento e terão volumetria encefálica reavaliada, além de observados com relação às outras alterações estruturais possíveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta critérios bem definidos, uma metodologia bem elaborada e um objetivo claro e bem definido.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão adequados

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 1.974.291

Recomendações:

O estudo encontra-se de adequado as exigências éticas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão , assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão....., podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_811062.pdf	06/03/2017 11:25:35		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_811062.pdf	06/03/2017 11:22:20		Aceito
Orçamento	orcamentodetalhado.docx	06/03/2017 11:21:54	Rivia Siqueira Amorim	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDOC.docx	06/03/2017 11:19:11	Rivia Siqueira Amorim	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	06/03/2017 11:18:53	Rivia Siqueira Amorim	Aceito
Orçamento	assinaturas.pdf	03/03/2017 21:38:16	Rivia Siqueira Amorim	Aceito
Folha de Rosto	doc08776020170216143740.pdf	16/02/2017 17:40:56	Rivia Siqueira Amorim	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	03/02/2017 10:08:44	Rivia Siqueira Amorim	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRÃO PRETO, 21 de Março de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

APÊNDICE A – *Clinical Dementia Rating (CDR)*

Pontuação Categoria	0	0,5	1	2	3
MEMÓRIA	Sem perda de memória, ou esquecimento leve e inconstante	Esquecimento leve e consistente; recordação incompleta de eventos	Perda moderada. Mais intensa para eventos recentes com interferência nas atividades cotidianas.	Perda acentuada; retém somente material intensamente aprendido; material novo é perdido rapidamente	Perda acentuada; permanecem somente fragmentos
ORIENTAÇÃO	Plenamente orientado	Plenamente orientado; leve dificuldade nas relações temporais	Dificuldade moderada nas relações temporais; está orientado especialmente durante o exame, mas pode não estar em outras ocasiões.	Acentuada dificuldade nas relações temporais; geralmente desorientado no tempo e no espaço	Orientado apenas para pessoas
JULGAMENTO E RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve bem problemas cotidianos; cuida bem de finanças; julgamento relativamente preservado	Leve dificuldade na resolução de problemas, similaridades e diferenças	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social geralmente preservado.	Dificuldade acentuada em lidar com problemas, similaridades e diferenças julgamento social geralmente prejudicado.	Incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas.
ATIVIDADES COMUNITÁRIAS	Funcionamento independente no trabalho, compras, e grupos sociais	Leve dificuldade nestas atividades.	Não é independente nestas atividades, mas pode ainda estar engajado em algumas. Parece normal ao exame superficial.	Sem funções independentes fora do lar, mas aparenta estar bem, como se fosse capaz de tê-las	Sem funções independentes fora do lar e aparenta não estar mesmo em condições de tê-las
LAR E PASSATEMPO	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados	Prejuízo leve, porém definido, nas funções do lar; abandono das tarefas mais difíceis e dos passatempos e interesses mais complicados	Preservadas apenas tarefas domésticas simples; interesses muito restritos e sem continuidades	Nenhuma função significativa em casa
CUIDADOS PESSOAIS	Plenamente capaz de cuidar de si mesmo	Plenamente capaz de cuidar de si mesmo	Necessita de ser estimulado	Necessita de ajuda para vestir-se, higiene e manutenção da aparência pessoal	Necessita de muita ajuda nos cuidados pessoais; incontinência esfincteriana freqüente.

Apêndice B – Escala internacional de atividades da vida diária

Escala Internacional de Atividades da Vida Diária (ADL-IS)

As perguntas seguintes abordam atividades diárias que a pessoa sofre a qual estamos fazendo pontuações de dificuldade. Estas perguntas devem ser respondidas por familiares/informantes que conheça bem o sujeito. Por favor, indique o quão frequentemente estas dificuldades ocorrem, marcando os números apropriados. Quanto maior o número, mais dificuldade a pessoa tem para fazer a atividade em questão. Se a dificuldade nunca ocorre marque 1. Se ocorre sempre, marque 10.

A pessoa tem dificuldade para...	pontuação										Não se aplica	Não sei	Escore
	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
1... fazer suas atividades diárias	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
2... cuidar de si próprio	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
3... tomar remédio sem supervisão	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
4... cuidar de sua higiene pessoal	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
5... lembrar de datas, acontecimentos e compromissos importantes	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
6... concentra-se na leitura	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
7... descrever o que ela acabou de ver ou ouvir	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
8... participar de uma conversa	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
9... usar o telefone	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
10... dar um recado a outra pessoa	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
11... sair para uma caminhada sem se perder	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
12... fazer compras	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
13... preparar comida	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
14... contar o dinheiro sem errar	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
15... lidar com suas contas	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
16... ensinar o caminho, se perguntado	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
17... usar eletrodomésticos	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
18... orientar-se em lugar não familiar	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
19... usar sozinho meios de transporte	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
20... participar em atividades de lazer	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
21... continuar com a mesma atividade depois de uma breve interrupção	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
22... fazer duas coisas ao mesmo tempo	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
23... lidar com situações não familiares	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
24... fazer as coisas com segurança sem se machucar	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
25... realizar uma tarefa quando sob pressão	Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sempre	
Total (soma da coluna escore)													

Escore ADL-IS = $\frac{\text{Total}}{\text{Número de itens respondidos}}$

Apêndice C – Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG)

Seção B. Teste de funções cognitivas (CAMCOG)

Antes de iniciar o exame, certifique-se de possuir os seguintes itens:

- O livreto com material para o teste cognitivo
- Lápis
- Relógio de pulso capaz de registrar segundos
- Folha de papel em branco (A4)
- Envelope
- Um prego e um parafuso
- Uma nota de 10 e duas notas de 1 real

Esta secção contém todos os 19 itens do Mini-Exame do Estado Mental de Folstein et al. (1975). Alguns, porém nem todos, itens do MEEM são utilizados para pontuação no mais abrangente Teste Cognitivo Cambridge (CAMCOG).

É importante que você fale pausada e claramente. Se o sujeito demonstrar não ter escutado ou compreendido, repita a questão (exceto se o item proibir especificamente a repetição).

NÃO CORRIJA NO CASO DE RESPOSTAS ERRADAS.

Tome nota de qualquer resposta não usual, incluindo itens de memória extras evocados.

Codificação: Esta seção difere das outras do CAMDEX, nas quais os sujeitos que não sabem, recusam-se a responder ou dão respostas irrelevantes recebem nota 0 (não 8), o que equivale a dar uma resposta incorreta. Quando um escore 9 ou 99 for dado indique porque a questão não foi perguntada.

Eu lhe farei agora algumas perguntas relacionadas a sua memória e concentração. Algumas delas podem ser bastante fáceis, outras podem ser difíceis, mas nós precisamos fazer as mesmas perguntas a todos.

Orientação

Tempo

120. <i>Em que dia da semana nós estamos?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
<i>Qual é data de hoje?</i>			
121. <i>Dia</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
122. <i>Mês</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
123. <i>Ano</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
124. <i>Em que semestre do ano nós estamos?</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9

Local

125. <i>Você poderia me dizer onde estamos agora? Por exemplo, em que estado nós estamos?</i>	Incorreto	0	9
	Correto	1	
126. <i>Qual o nome desta cidade?</i>	Incorreto	0	9
	Correto	1	
127. <i>Diga o nome de duas ruas importantes perto daqui (ou perto de sua casa)</i>	Incorreto	0	9
	Correto	1	
128. <i>Em que andar deste prédio nós estamos?</i>	Incorreto	0	9
	Correto	1	
129. <i>Qual o nome deste lugar ? (ou 'Qual o endereço onde estamos?' Se o exame estiver sendo feito na casa do indivíduo)</i>	Incorreto	0	9
	Correto	1	

Linguagem**Compreensão: Resposta motora**

A instrução deve ser repetida integralmente, se o sujeito não completar toda a sequência de tarefas, sem alteração no tom de voz ou velocidade, para assegurar que seja ouvida e compreendida. Não é permitido sugerir e instruir o sujeito tarefa por tarefa.

Eu irei pedir que você execute algumas tarefas. Por favor, ouça com atenção.

130. <i>Acene com a cabeça</i>	Incorreto	0	9
	Correto	1	
131. <i>Toque sua orelha direita com sua mão esquerda</i>	Incorreto	0	9
	Correto	1	
132. <i>Antes de olhar para o teto, olhe para o chão</i>	Incorreto	0	9
	Correto	1	
133. <i>Bata de leve duas vezes, em cada ombro, com dois dedos, mantendo seus olhos fechados</i>	Incorreto	0	9
	Correto	1	

Compreensão: Resposta verbal

Vou fazer algumas perguntas e gostaria que você respondesse sim ou não

134. <i>Este lugar é um hotel?</i>	Incorreto	0	9
	Correto ('não')	1	
135. <i>As vilas são maiores do que as cidades?</i>	Incorreto	0	9
	Correto ('não')	1	
136. <i>Havia rádio neste país antes de a televisão ser inventada?</i>	Incorreto	0	9
	Correto ('sim')	1	

Expressão: Nomeação

Nas questões 137-138 é necessária nomeação precisa; descrições de função ou respostas aproximadas não são aceitas.

Alguns itens podem ter mais de um nome correto, como indicado. Erros incluem descrições de funções (i.e. 'usado para medir tempo' para relógio) e respostas aproximadas (i.e. 'máquina de pesar' para balanças; 'saco' ou 'carregador' para mala; 'luz' para lâmpada). No caso de respostas aproximadas, você pode dizer 'Você poderia pensar em outra palavra para isto?'.
Assinale cada item nomeado corretamente e coloque o número de respostas certas no campo 'total'.

137. Mostre um lápis
Como isto se chama?

Lápis —

Mostre um relógio de pulso
Como isto se chama?

Relógio —

Total — 9

138. Vou lhe mostrar alguns objetos. Por favor, diga-me o nome de cada um deles

Mostre 'Figuras para nomear' no livreto

Sapato,
sandália —

Máquina de
escrever —

Balança —

Mala, valise —

Relógio de
parede —

Abajur,
lâmpada de
mesa —

Total — 9

139. Diga-me o nome de quantos animais você puder lembrar.
Você tem um minuto de tempo.

Apenas se o paciente pedir esclarecimento, explique que entre os animais estão incluídos pássaros, insetos, humanos, etc. Se este estiver hesitante, tente encorajá-lo com 'Você poderia pensar em mais algum?'.

Registre o número correto em um minuto (repetições não são consideradas).

Liste todos os itens no espaço abaixo

Número correto	_____
Nota:	
Recodificação	0 = 0
	1-4 = 1
	5-9 = 2
	10-14 = 3
	15-19 = 4
	20-24 = 5
	25+ = 6

Expressão: Definições

140. *O que você faz com um martelo?*

Incorreto	0	
(qualquer uso correto)	1	9

141. *Onde as pessoas usualmente compram remédios?*

Loja	0	
(se incapaz de especificar)	0	
Correto	1	9
Drogaria, farmácia		

Nas questões 142-143 uma definição concreta recebe 1 e uma definição abstrata, 2. Exemplos são dados ao lado de cada pontuação.

142. *O que é uma ponte?*

Incorreto	0	
Atravessar a ponte	1	
Atravessa um rio, etc...	2	9

143. *O que é uma opinião?*

Incorreto	0	
Uma boa opinião sobre alguém	1	
Uma idéia pessoal sobre algo	2	9

Expressão: Repetição

Não é permitido repetir a frase, dessa forma é essencial que você a leia clara e pausadamente, enunciando todas as sílabas.

144. *Eu vou dizer algo e gostaria que você repetisse depois que eu terminar:*
'Nem aqui, nem ali, nem lá'

Incorreto	0	
Correto	1	9

Memória

Evocação

146. *Você pode me dizer quais eram os objetos nas figuras coloridas que eu lhe mostrei pouco tempo atrás?*

A descrição ou os nomes são aceitáveis.

Assinale cada item corretamente evocado e registre o número de itens corretos no campo 'total'

Sapato, sandália _____

Máquina de escrever _____

Balança	—	
Mala, valise	—	
Relógio de parede	—	
Abajur, lâmpada de mesa	—	
Total	—	9

Reconhecimento

147. Quais destas figuras eu lhe mostrei antes?

Mostre 'Figuras para reconhecimento' no livreto.

Assinale cada item corretamente lembrado e registre o número de itens corretos no campo 'total'

Sapato, sandália	—	
Máquina de escrever	—	
Balança	—	
Mala, valise	—	
Relógio de parede	—	
Abajur, lâmpada de mesa	—	
Total	—	9

Recuperação de informação remota

Agora eu vou fazer algumas perguntas sobre o passado.			
148. Você poderia me dizer quando terminou a Segunda Guerra Mundial? (dentro de 1 ano)	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(1945)		
149. Você poderia me dizer quando aconteceu o último Golpe Militar no Brasil? (dentro de 1 ano)	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(1964)		
150. Quem foi o Presidente da República que construiu Brasília?	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(Juscelino Kubitschek)		
151. Quem foi o Presidente da República que renunciou 7 meses depois de assumir o cargo?	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(Jânio Quadros)		
152. Por qual motivo Carmem Miranda foi famosa?	Incorreto	0	
Qualquer resposta apropriada verbal ou não-verbal que indique memória presente	Correto	1	9
	(atriz, cantora)		
153. Qual era o nome do Presidente da República que se suicidou no cargo?	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(Getúlio Vargas)		

Recuperação de informação recente

154. Qual é o nome do atual Presidente da República?	Incorreto	0	
	Correto	1	9
155. Quem o antecedeu?	Incorreto	0	
	Correto	1	9
156. Qual é o nome do atual Governador do Estado?	Incorreto	0	
	Correto	1	9
157. Você poderia me dizer alguma coisa que foi notícia nas últimas duas semanas?	Incorreto	0	
	Correto	1	9
Se uma resposta geral for dada, i.e. 'guerra', pergunte por detalhes			

Registro

Eu vou dizer o nome de três objetos. Após tê-los dito, eu gostaria que você os repetisse. Grave quais são, porque eu vou perguntar o nome deles novamente dentro de poucos minutos.

158. Nomeie os três seguintes objetos levando 1 segundo para dizer o nome de cada um: vaso, carro, janela	Vaso	—	
Assinale os itens corretos na primeira tentativa e registre o número de itens corretos no campo 'total'	Carro	—	
	Janela	—	
	Total	—	9

Se qualquer erro ou omissão for feito na primeira tentativa, repita todos os nomes até o sujeito aprender todas os três (máximo de cinco repetições). Registre o número de repetições (registre 0 se todas as respostas forem corretas na primeira tentativa)

Número de repetições —

Atenção/concentração

159. Agora eu gostaria que você fizesse uma contagem regressiva de 20 até 1	Dois ou mais erros	0	
	Um erro	1	
	Correto	2	9
160. Agora eu gostaria que você subtraísse 7 de 100.	93	—	
Em seguida, subtraia 7 do número que você obteve.	86	—	
Continue subtraindo 7 até eu lhe dizer para parar.	79	—	
Registre as respostas. Dê 1 ponto cada vez que a diferença for 7, mesmo que a resposta anterior seja incorreta.	72	—	
	65	—	
Escore máximo=5 pontos	Total	—	9

Memória: Evocação

161. *Quais foram os três objetos que eu lhe pedi que repetisse pouco tempo atrás?*

Assinale cada item respondido corretamente e registre o número de itens corretos no campo 'total'

Vaso	—	
Carro	—	
Janela	—	
Total	—	9

Linguagem: Compreensão de leitura

Mostre "Compreensão de leitura" no livreto. Não é necessário o indivíduo ler em voz alta. Se o sujeito ler a instrução, porém não a executar, diga 'Agora faça o que está escrito.'

Leia esta página e então faça o que está escrito.

162. *Feche seus olhos*

Incorreto	0	
Correto	1	9

163. *Se você tem mais do que 50 anos, coloque suas mãos atrás da cabeça*

Incorreto	0	
Correto	1	9

Registre 1 apenas se a ação for executada corretamente

Praxia

Cópia e desenho

O indivíduo deve desenhar e escrever numa folha de papel em branco

164. *Copie este desenho (pentágono)*

Cada pentágono deve possuir 5 lados e 5 cantos claramente definidos e as intersecções devem formar um diamante

Incorreto	0	
Correto	1	9

165. *Copie este desenho (espiral)*

Três alças conectadas na orientação correta

Incorreto	0	
Correto	1	9

166. *Copie este desenho (casa em 3D)*

Requer janelas, porta e chaminé na posição correta e desenhados em 3D

Incorreto	0	
Correto	1	9

167. *Desenhe um relógio grande e coloque todos os números nele*

Quando o sujeito tiver feito isso, diga:

'Agora coloque os ponteiros, indicando dez para as onze.'

Círculo (quadrado é aceitável)	—	
Todos os números em posições corretas	—	
Hora correta	—	
Total	—	9

Escrita: Espontânea

168. *Escreva uma sentença nesta folha de papel*
 Pergunte ao sujeito o que ele escreveu e transcreva na folha de respostas.

A ortografia e a gramática não são importantes. A sentença deve ter sujeito (real ou implícito) e um verbo. 'Socorro!' ou 'Vá embora' são aceitáveis

Incorreto	0	
Correto	1	9

Praxia: Ideacional

Leia as seguintes instruções e então entregue ao sujeito uma folha de papel.

169. *Eu vou lhe dar uma folha de papel. Quando eu o fizer, pegue-o com sua mão direita. Dobre o papel ao meio, com ambas as mãos, e coloque-o no seu colo.*

Não repita as instruções ou ajude. Pontue como correto um movimento, apenas se ele tiver sido feito na sequência correta. Assinale cada movimento correto e registre o número de acertos no campo 'total'

Pontuação máxima = 3 pontos

Pega com a mão direita	—	
Dobra ao meio	—	
Coloca no colo	—	
Total	—	9

Dê um envelope ao indivíduo

170. *Coloque o papel no envelope e feche-o*

Incorreto	0	
Correto	1	9

Escrita: Ditado

171. *Escreva este nome e endereço no envelope:*

João da Silva

Rua José Camargo, 42

Perdizes

A ortografia e caligrafia não são importantes.

O critério é se a carta chegará ou não ao destinatário:

I.e. 'Jão da Siva' é aceitável; '24' e 'Perdidos' são incorretos.

Em seguida diga:

Por favor, tente se lembrar deste nome e endereço, pois eu pedirei que você os repita mais tarde.

Se o sujeito é incapaz de escrever, diga o endereço devagar, duas vezes, e peça para que ele o memorize

Incorreto	0	
Pobre, mas aceitável	1	
Correto	2	

Praxia: Ideomotor

172. *Mostre-me como você acena dando adeus.*

Incorreto	0	
Correto	1	9

Nas questões 173-174 a mímica correta é necessária. Se o sujeito usa os dedos para representar tesoura ou escova diga, por exemplo, 'Faça de conta que você está segurando uma escova de dentes'. Dê 1 ponto se o sujeito fizer movimentos de escovação, mas não se estiver apenas segurando uma escova de dentes.

173. <i>Mostre-me como você cortaria com uma tesoura</i>	Incorreto	0	
	Resposta concreta	1	
	Mímica correta	2	9
174. <i>Mostre-me como você escovaria seus dentes com uma escova de dentes</i>	Incorreto	0	
	Resposta concreta	1	
	Mímica correta	2	9

Percepção: Tato

175. <i>Eu vou colocar um objeto em sua mão e quero que você me diga o que é sem olhar para ele.</i>	Prego	—	
Coloque um prego e um parafuso, um de cada vez, na palma da mão do sujeito	Parafuso	—	
Assinale cada item correto e registre o número de respostas corretas no total	Total	—	9

Cálculo

Cálculo mental é solicitado. Papel e lápis não são permitidos.

176. <i>Mostre uma nota de 10 reais e duas notas de 1 real e pergunte:</i> <i>Quanto dinheiro eu tenho aqui?</i> <i>Registre a resposta</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(12 reais)		
177. <i>Se alguém lhe der esta quantia de dinheiro como troco para 50 reais, quanto você gastou?</i> <i>Registre a resposta</i>	Incorreto	0	
	Correto	1	9
	(38 reais)		

Memória: Fixação

178. <i>Qual era o nome e o endereço que você escreveu no envelope pouco tempo atrás?</i> Assinale cada item correto e registre o número de respostas certas no 'total'	João	—	
	da Silva	—	
	Rua José Camargo	—	
	42	—	
	Perdizes	—	
	Total	—	9

Pensamento Abstrato

Estas questões investigam a capacidade de pensar de forma abstrata. Respostas abstratas recebem 2, respostas concretas, 1. Exemplos são dados ao lado de cada pontuação. Se o sujeito disser: 'Eles não são semelhantes', diga: 'Eles são semelhantes de alguma maneira. Você poderia me dizer de que maneira eles são semelhantes?'

Eu vou lhe dizer o nome de duas coisas e gostaria que você me dissesse de que maneira elas são semelhantes. Por exemplo, um cachorro e um macaco são semelhantes porque ambos são animais.

179. De que maneira uma maçã e uma banana se assemelham?	Redondo, tem calorias	0	
Registre a resposta.	Alimento, germina, tem casca	1	
Somente nesta questão, se a pontuação for menor que 2 diga:	Fruta	2	9
'Elas também são semelhantes porque ambas são frutas'			
180. De que maneira uma camisa e um vestido se assemelham?	Tem botões	0	
Registre a resposta	Para vestir, feito de pano, mantém você aquecido	1	
	Roupa, vestimenta	2	9
181. De que maneira uma mesa e uma cadeira se assemelham?	De madeira, tem 4 pés, objeto doméstico	0	
Registre a resposta	Usado para refeições	1	
	Móveis	2	9
182. De que maneira uma planta e um animal se assemelham?	Úteis ao homem, carregam germes	0	
Registre a resposta	Crescem, precisam de comida, são da natureza	1	
	Seres vivos	2	9

Percepção: Visual

Pessoas famosas

Mostre 'Reconhecimento de pessoas famosas' no livreto

183. Quem é?	Pelé	—	
Pontue como correto se a figura for reconhecida. O nome correto não é requerido, mas registre qualquer resposta que não corresponda exatamente aos exemplos dados.	Papa	—	
	Total	—	9

Constância de objeto

184. Estas são fotografias de objetos tiradas de ângulos não usuais. Você pode me dizer o que são estes objetos?

O critério é se os objetos são reconhecidos, não importando se são nomeados corretamente. Assim, descrições de função são aceitáveis.

Assinale cada item respondido corretamente e registre o número de acertos no "total"

Óculos	—
Sapato	—
Mala, bolsa	—
Xicara e pires	—
Telefone	—
Cachimbo	—
Total	—

Reconhecimento de pessoas/função

185. Você pode me dizer quem é, ou o que ele/ela faz?

Aponte quaisquer duas pessoas disponíveis, isto é, faxineira, médico, enfermeira, paciente, parente. Se não há ninguém disponível registre 9

Incorreto	0	
Correto	1	9

Passagem de tempo

186. Sem olhar para o relógio, você poderia me dizer que horas são? (hora mais próxima)

Incorreto	0	
Correto	1	9

187. Sem olhar para o relógio, você poderia me dizer há quanto tempo nós estamos conversando?

Tempo em minutos — 999

Registre na folha de pontuação:

— 999

Hora final da entrevista com o paciente

Real duração da entrevista (minutos)

Confira a hora registrada no início da Seção A

Apêndice D – FICHA DE AVALIAÇÃO – PACIENTES COM ÓBITO

NOME DO PACIENTE: _____

IDADE DO PACIENTE NO ÓBITO: _____

NOME DO INFORMANTE: _____

GRAU DE PARENTESCO DO INFORMANTE: _____

IDADE DO INFORMANTE: _____

DATA DO ÓBITO: ____/____/____

CAUSAS MORTIS NO ATESTADO DE ÓBITO:

Nº DE INTERNAÇÕES HOSPITALARES NO ÚLTIMO ANO DE VIDA: _____

Nº DE IDAS À URGÊNCIA E/OU EMERGÊNCIA NO ÚLTIMO ANO DE VIDA: _____

PRESENÇA DE DISFAGIA: SIM () NÃO () PRESENÇA DE ÚLCERAS: SIM ()
NÃO ()

PRESENÇA DE CONTRATURAS: SIM () NÃO ()

PRESENÇA DE INCONTINENCIA URINÁRIA E/OU FECAL: SIM () NÃO ()

ESCALA DE LAWTON:

ESCALA DE KATZ:

DEAMBULAÇÃO: INDEPENDENTE () AUXÍLIO () ACAMADO ()

ILP: SIM () NÃO ()

DEMÊNCIA: SIM () NÃO ()

ETILISMO: SIM () NÃO ()

ATIVIDADE FÍSICA: _____

TABAGISMO: SIM () NÃO ()

COMORBIDADES: _____

OUTRAS QUEIXAS E DADOS IMPORTANTES:

Apêndice E – Carta para estabelecimento de contato

Carta para estabelecimento de contato

Convocamos o senhor (a) _____, residente em _____, com registro no sistema do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC FMRP USP _____, a participar, de forma voluntária, da pesquisa de doutorado intitulada: “Associação entre alterações cognitivas e estruturais do encéfalo. Uma avaliação longitudinal”, cuja pós graduanda é a geriatra Rivia Siqueira Amorim e cujo docente orientador é o Prof. Dr. Julio Cesar Moriguti.

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar desta pesquisa. Este convite está sendo feito como alternativa às várias tentativas de contato telefônico sem sucesso pelo número registrado no HC FMRP USP. Os nomes dos pacientes convocados são provenientes da pesquisa realizada há cerca de 04 anos que se chamou “Incidência de demência em idosos residentes na comunidade em Ribeirão Preto – São Paulo”.

Caso deseje participar dessa fase da pesquisa, solicitamos aos senhores (as) que entrem em contato com **Rivia Siqueira Amorim pelos telefones: celular (079) 99958-7144 ou na Enfermaria de Geriatria 3602-2552, ou pelos e-mail: riviasiq@hotmail.com/ riviasiq@usp.br.**

Esta pesquisa tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – telefone: 3602-2228.

Gratos desde já,

Ribeirão Preto, ____/____/____.

Prof. Dr. Julio Cesar Moriguti
Docente responsável

Dra. Rivia Siqueira Amorim
Médica Responsável

Apêndice F – Tabela com resultados dos exames laboratoriais da pesquisa

Tabela 30 - Valores dos resultados dos exames laboratoriais da amostra baseados na classificação cognitiva atual.

Variável/Categoria	Exames Laboratoriais						p-valor
	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
Glicemia de jejum							
Classificação							
CCL	8	105,0	26,1	95,3	85,2	159,0	0,730
Demência	9	116,7	39,6	94,0	82,5	195,3	
Normal	32	101,9	12,3	99,9	86,0	145,0	
Transt depressivo	2	88,7	19,4	88,5	75,0	102,5	
HBA1C							
Classificação							
CCL	8	6,1	0,5	5,9	5,6	7,0	0,391
Demência	9	6,5	1,5	6,1	5,2	9,2	
Normal	25	5,9	0,5	6,0	5,1	7,0	
Transt. depressivo	1	5,0	-	5,0	5,0	5,0	
Triglicérides							
Classificação							
CCL	8	144,8	80,2	121,0	65,9	330,4	0,441
Demência	10	212,6	378,1	88,9	57,3	1284,6	
Normal	30	119,6	59,4	98,7	36,4	264,6	
Transt. depressivo	1	92,0	-	92,0	92,0	92,0	
LDL							
Classificação							
CCL	7	101,4	30,6	109,0	48,0	131,7	0,872
Demência	9	100,2	35,3	104,0	49,0	152,0	
Normal	30	104,5	27,7	103,0	61,8	200,0	
Transt. depressivo	1	125,0	-	125,0	125,0	125,0	
HDL							
Classificação							
CCL	8	43,7	3,8	42,7	38,2	48,1	0,112
Demência	10	42,0	15,3	42,3	20,0	71,0	
Normal	30	49,5	12,2	47,8	31,9	84,0	
Transt. depressivo	1	67,0	-	67,0	67,0	67,0	
Vitamina B12							
Classificação							
CCL	9	355,3	179,4	312,0	162,0	790,0	0,554
Demência	9	354,8	92,3	364,0	196,0	487,0	
Normal	27	434,4	303,9	322,0	161,0	1500,0	
Transt. depressivo	2	466,5	47,4	466,5	433,0	500,0	

Continua

Conclusão

Variável/Categoria	Exames Laboratoriais						p-valor
	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
Classificação							
CCL	8	10,1	3,9	8,4	6,3	17,1	0,202
Demência	10	11,2	5,0	10,9	4,1	18,8	
Normal	25	12,3	4,4	11,9	4,8	21,8	
Transt. depressivo	1	3,4	-	3,4	3,4	3,4	
TSH							
Classificação							
CCL	10	8,7	15,9	3,2	1,6	53,6	0,071
Demência	12	1,9	0,9	1,8	0,8	4,3	
Normal	31	2,3	1,6	1,9	0,3	6,9	
Transtorno depressivo	2	2,9	1,6	2,9	1,7	4,1	
Ureia							
Classificação							
CCL	10	45,3	14,3	41,6	28,3	76,2	0,818
Demência	11	42,9	14,9	37,3	27,5	69,9	
Normal	29	43,5	12,0	42,7	26,4	83,0	
Transt. depressivo	2	36,4	4,8	36,4	33,0	39,7	
Creatinina							
Classificação							
CCL	10	1,1	0,3	0,9	0,7	1,6	0,244
Demência	12	1,1	0,3	1,1	0,6	1,7	
Normal	32	0,9	0,2	0,9	0,7	1,5	
Transt. depressivo	2	0,8	0,0	0,8	0,8	0,9	
Sódio sérico							
Classificação							
CCL	10	141,2	2,3	141,1	136,8	144,4	0,395
Demência	12	141,2	3,8	142,5	135,3	147,8	
Normal	29	140,6	3,0	141,0	134,0	146,2	
Transt. depressivo	2	137,1	5,5	137,1	133,2	141,0	
Potássio sérico							
Classificação							
CCL	10	4,5	0,4	4,5	3,9	5,1	0,972
Demência	12	4,6	0,4	4,6	4,0	5,2	
Normal	28	4,6	0,3	4,6	3,9	5,4	
Transt. depressivo	2	4,5	0,2	4,5	4,4	4,7	
Cálcio sérico							
Classificação							
CCL	10	9,6	0,7	9,6	8,7	10,7	0,795
Demência	10	9,5	0,4	9,6	8,9	10,2	
Normal	28	9,7	0,6	9,9	8,3	10,6	
Transt. depressivo	2	9,7	2,2	9,7	8,1	11,2	

HbA1C: hemoglobina glicada; LDL: LowDensityLipoproteins; HDL: High DensityLipoproteins; TSH: hormônio tireoestimulante; Transt: Transtorno. *p-valor significativo menor que 0,05.