MARIA NIURES PIMENTEL DOS SANTOS MATIOLI

Associação entre diabetes mellitus e demência: estudo neuropatológico

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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Nitrini

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Matioli, Maria Niures Pimentel dos Santos
Associação entre diabetes mellitus e demência : estudo neuropatológico / Maria Niures Pimentel dos Santos Matioli. -- São Paulo, 2016.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Neurologia.
Orientador: Ricardo Nitrini.

Descritores: 1.Doença de Alzheimer 2.Diabetes mellitus 3.Demência 4.Demência vascular 5.Neuropatologia 6.Autópsia 7.Inquéritos e questionários 8.Estatísticas não paramétricas 9.Modelos lineares 10.Modelos logísticos

USP/FM/DBD-242/16

Dedicatória

Aos meus pais, em memória, José Nilo dos Santos Júnior e Laura Pimentel dos Santos, pelo amor, por me ensinarem a importância do conhecimento e por sempre incentivarem meus estudos.

Ao meu marido, Antonio Carlos Matioli, pelo amor, carinho, paciência e apoio incondicional à realização deste sonho.

Ao meu filho, Matheus dos Santos Matioli, o maior prêmio da minha vida, pelo seu amor e paciência.

Ao meu sogro, Carlos Matioli, e minha sogra, Odete Pereira Matioli pelo apoio incondicional, paciência e carinho.

À minha irmã, Maria Valéria Pimentel Do Monte, e às minhas amigas e irmãs de coração Maria Fernanda Marranghello D`Amico e Rosana Moreira Borguez, pelo apoio, amizade e carinho.

Ao Prof. Dr. Paulo Caramelli, por ter me iniciado no mundo da pesquisa, pelo estímulo e pelos seus ensinamentos.

Às famílias que, diante de um momento de dor da perda de um ente querido, aceitaram doar os órgãos de seu familiar ao Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a realização de pesquisas.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Nitrini, por ter me escolhido para realizar este trabalho. Muito obrigada pela sua orientação, confiança, amizade, dedicação e pelas conversas que tivemos ao longo de todo o trabalho. Obrigada pelos seus ensinamentos, tenha certeza que aprendi e aprendo muito com o senhor, e que para mim foi uma honra imensa ter sido sua orientanda.

À Dra. Cláudia K. Suemoto, professora pesquisadora do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, colega e coorientadora extraoficial pois, infelizmente, não houve tempo para oficializarmos. Agradeço por todo suporte e dedicação ao trabalho. Agradeço por ter me ajudado com os cálculos e pelas suas explicações de estatísticas tão preciosas para mim. Agradeço pela sua amizade, disciplina e por todas as ideias que trocamos nesses anos.

À Dra. Roberta D. Rodriguez, querida amiga e colega, por toda sua ajuda e explicações sobre neuropatologia. Aprendi muito e continuo aprendendo com você. Sua participação foi muito importante para a realização desta tese.

Aos professores e pesquisadores do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da FMUSP: Dra. Lea T. Grinberg, Prof. Dr. Wilson Jacob Filho, Prof. Dr. Carlos Augusto Pasqualucci, Dr. José Marcelo Farfel, Dra. Renata Eloah de Lucena Ferretti-Rebustini e Dra. Renata E. Paraizo Leite.

A todos os demais membros e funcionários do laboratório do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da FMUSP.

À Profa. Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki, pelas valiosas conversas, críticas e sugestões ao trabalho.

À Sra. Alair Mariana dos Santos Silva, bibliotecária da Biblioteca do Departamento de Neurologia da FMUSP, por toda ajuda, especialmente na coleta de artigos de difícil acesso.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO 1

1.1 Aspectos gerais 2

1.2 Doença de Alzheimer 6

1.3 Demência vascular 15

1.4 Diabetes mellitus 25

1.5 Estudos transversais e retrospectivos sobre associação de DM com demência, DA e DV 33

1.6 Estudos epidemiológicos de coorte com base populacional sobre o DM e risco de demência, DA e DV 37

1.7 Estudos de autópsias sobre o DM e risco de alterações neuropatológicas de DA e DV 46

2 OBJETIVOS 51

2.1 Objetivo geral 52

2.2 Objetivos específicos 52

3 MÉTODOS 53

3.1 Banco de Encéfalos Humanos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo 54

3.2 Casuística 55

3.2.1 Avaliação do perfil sociodemográfico, fatores de risco vascular, doenças cardiovascular e cerebrovascular pré-existentes 55

3.2.2 Diagnóstico clínico de demência 57

3.3 Diagnóstico neuropatológico 58

3.3.1 Diagnóstico neuropatológico de doença de Alzheimer 59

3.3.2 Diagnóstico neuropatológico de demência vascular 61

3.3.3 Diagnóstico neuropatológico de demência mista DA + DV..... 61
3.3.4 Diagnóstico neuropatológico de outros tipos de demência 61
3.3.5 Diagnóstico de outras alterações neuropatológicas de demência mista..... 62
3.4 Divisão da amostra 62
3.3 Estatística..... 63
4. RESULTADOS 66
4.1 Amostra total..... 67
4.1.1 Frequências da amostra total: dados demográficos, informante, convivência, causa óbito, de fatores de risco vascular, doenças cardiovascular e cerebrovascular preexistentes, indivíduos em uso de medicamentos 67
4.1.2 Frequência dos achados neuropatológicos dos sujeitos com demência da amostra total..... 70
4.2 Divisão da amostra em diabéticos e não diabéticos..... 71
4.2.1 Diabéticos e não diabéticos: dados demográficos, informante, convivência e causa óbito 71
4.2.2 Frequência de fatores de risco vascular, DAC, ICC, AVC e uso de medicamentos em não diabéticos e diabéticos..... 73
4.2.3 Comparação de sujeitos com e sem demência entre os diabéticos e entre os não diabéticos: frequência dos dados sociodemográficos, de fatores de risco vascular, de uso de medicamentos, doenças cardiovasculares e AVC preexistentes..... 74
4.2.4 Comparação dos dementados diabéticos com os dementados não diabéticos: CDR, IQCODE, frequência de dados demográficos, fatores de risco vascular, de uso de medicamentos, doenças cardiovasculares e AVC preexistentes..... 77
4.2.5 Diagnóstico neuropatológico, análises multivariadas para o diagnóstico clínico de demência e para as alterações neuropatológicas de diabéticos e não diabéticos 78
4.3 Achados neuropatológicos de DA de não diabéticos e diabéticos, cálculo de OR para os achados neuropatológicos de DA segundo presença de DM 83
4.4. Achados neuropatológicos vasculares de não diabéticos e diabéticos, cálculo de OR para essas neuropatologias segundo presença de DM 85
5 DISCUSSÃO 88
5.1 Principais resultados do estudo: demência clínica e os achados neuropatológicos de não diabéticos x diabéticos..... 89

5.2 Representatividade da amostra 94
5.2.1 Dados demográficos, informante, convivência, causa do óbito, fatores de risco vascular, DAC, ICC e AVC prévios, demência e seus achados neuropatológicos da amostra total 94
5.2.2 Dados demográficos, informante, convivência, causa do óbito, fatores de risco vascular, DAC, ICC e AVC prévios, e uso de medicamentos entre diabéticos e não diabéticos 101
5.3 Considerações finais 103
5.4 Fatores que fortalecem o estudo 106
5.5 Fatores limitantes do estudo 106
6 CONCLUSÕES 107
7 ANEXOS 109
7.1 ANEXO 1 - Aprovação do Comitê de Ética da FMUSP. 110
7.2 ANEXO 2 - Carta de autorização do BEHGEEC para a realização deste estudo. 111
7.3 ANEXO 3 - Protocolo de entrevista do BEHGEEC. 112
8 REFERÊNCIAS 125

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AA -	*Alzheimer's Association*
AAC -	angiopatia amiloide cerebral
ABN -	Academia Brasileira de Neurologia
AD -	*Alzheimer disease*
AGE -	produto final de glicação avançada
AP -	anatomopatológico
APOE -	apolipoproteina E
APOE ε4 -	alelo ε4 da apolipoproteina E
ATH -	arterioloesclerose hialina
AVC -	acidente vascular cerebral
βA -	βeta-amiloide
BEEC -	Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral
BEHGEEC -	Banco de Encéfalos Humanos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral
BHE -	barreira hematoencefálica
BNHI -	*Bureau of National Health Insurance*
CADASIL -	arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia
CAMDEX -	*Cambridge Mental Disorders of the Elderly Exami*nation
CARASIL -	arteriopatia cerebral autossômica recessiva com infartos subcorticais e leucoencefalopatia
CCL -	comprometimento cognitivo leve
CDR -	Escala de Avaliação Clínica da Demência; *Clinical Dementia Rating*
CERAD -	*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease*
CID 9 -	Classificação Internacional de Doenças 9ª edição
CID 10 -	Classificação Internacional de Doenças 10ª edição
Cols -	colaboradores

DA -	doença de Alzheimer
DAC -	doença arterial coronariana
DCL -	demência por Corpos de Lewy
DCV -	doença cerebrovascular
DDP -	demência da doença de Parkinson
DGA -	doença por grãos argirofílicos
DLFT -	degeneração lobar frontotemporal
DLP -	dislipidemia
DM -	diabetes mellitus
DM1 -	diabetes mellitus tipo 1
DM2 -	diabetes mellitus tipo 2
DP -	doença de Parkinson
DPP-IV -	enzima dipeptidilpeptidase-4
DSM-IIIR -	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III-Revised*
DSM-IV -	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition*
DSM-V -	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition*
dp -	desvio padrão
DV -	demência vascular
ENF -	emaranhados neurofibrilares
EUA -	Estados Unidos da América
FDG-PET -	tomografia por emissão de pósitron com fluordesoxiglicose
FID -	Federação Internacional de Diabetes
FMUSP -	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSCR -	fluxo sanguíneo cerebral regional
FRV -	fatores de risco vascular
GLP-1 -	*glucagon-like peptide-1*
HAS -	hipertensão arterial sistêmica
HbA1C -	glicohemoglobina
HCFMUSP -	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE -	hematoxilina eosina
HOMA-IR -	modelo de avaliação da homeostase - insulina resistência

HPN -	hidrocefalia de pressão normal
HR -	*hazard ratio*
IBGE -	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF -	International Diabetes Federation
IC -	intervalo de confiança
ICC -	insuficiência cardíaca
IGF -	fator de crescimento similar à insulina (*Insulin-like growth factor*)
InRad -	Instituto de Radiologia
IQCODE -	Questionário sobre Declínio Cognitivo no Idoso; *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*
IRS-1 -	substrato-1 do receptor de insulina
LCR -	líquido cefalorraquidiano
MS -	Ministério da Saúde
N ou n -	número
NFT -	*neurofibrillary tangles*
NHIC -	*National Health Insurance Corporation*
NIA -	*National Institute on Aging*
NINCDS-ADRDA-	*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*
NINDS-AIREN -	*National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*
NP -	neuropatologia ou neuropatológico
NPq -	*Neuritic plaques*
NR -	não relatado
OCTO -	*Origins of variance in old-old*
OMS -	Organização Mundial de Saúde
OR -	*odds ratio*
p -	nível de significância estatística
PET -	tomografia por emissão de pósitron
PET-PiB -	tomografia por emissão de pósitron com marcador de βA por *Pittsburgh compound B*
PN -	placas neuríticas
PNAD -	Pesquisa Nacional por Amostra Domiciliar

PNS -	Pesquisa Nacional de Saúde
PPA -	proteína precursora de amiloide
PPA-βA -	proteína precursora de amiloide fração βA
PS -	placas senis
PS-1 -	pré-senilina 1
PS-2 -	pré-senilina 2
RI -	receptor de insulina
RM -	ressonância magnética
RR -	risco relativo
SBD -	Sociedade Brasileira de Diabetes
SMART -	*The Statistical Modeling of Aging and Risk of Transition*
SPECT -	tomografia por emissão de fóton único
SPSS -	*Statistical Package for the Social Sciences*
SUS -	Sistema Único de Saúde
SVOC-USP -	Serviço de Verificação de Óbitos da Capital da Universidade de São Paulo
TC -	tomografia computadorizada
TMGC -	taxa de metabolismo de glicose cerebral
TOTG -	teste oral de tolerância à glicose
VaD -	*vascular dementia*
VASCOG -	*International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders*
VIGITEL -	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WAR -	*The World Alzheimer Report*
WHICAP -	*Washington Haights-Inwood Columbia Aging Project*
$\chi 2$ -	teste do Qui-quadrado

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de demência e suas características 4

Tabela 2 - Biomarcadores que reforçam o diagnóstico de doença de Alzheimer 8

Tabela 3 - Bases patológicas do comprometimento cognitivo vascular 15

Tabela 4 - Critérios da *International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders* (VASCOG) para DV ou comprometimento cognitivo vascular maior 20

Tabela 5 - Evidências de etiologia vascular para o comprometimento cognitivo 21

Tabela 6 - Diagnóstico de diabetes mellitus (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015) 26

Tabela 7 - Estudos epidemiológicos transversais e retrospectivos sobre associação de DM e demência 35

Tabela 8 - Estudos epidemiológicos sobre o DM e risco de demência, DA e DV 39

Tabela 9 - Estudos com autópsias associando DM às alterações neuropatológicas de DA e vascular 48

Tabela 10 - Áreas do encéfalo coletadas, coloração e imuno-histoquímica aplicadas na rotina do BEHGEEC 59

Tabela 11 - Categorias das variáveis analisadas 65

Tabela 12 - Frequências da amostra total: dados demográficos, informante, convivência, causa óbito, de fatores de risco vascular, doenças cardiovascular e cerebrovascular preexistentes, indivíduos em uso de medicamentos 68

Tabela 13 - Frequência do diagnóstico de demência clínica e seus achados neuropatológicos da amostra total (N=1.037) 70

Tabela 14 - Diabéticos e não diabéticos: dados demográficos, informante, convivência e causa óbito 72

Tabela 15 - Frequência de fatores de risco vascular, doenças cardiovasculares e AVC preexistentes, e uso de medicamentos em não diabéticos e diabéticos 73

Tabela 16 - Frequência dos dados sociodemográficos, de fatores de risco vascular, de uso de medicamentos, doenças cardiovasculares e AVC preexistentes entre diabéticos e não diabéticos com e sem demência 75

Tabela 17 - CDR e IQCODE dos indivíduos com demência diabéticos e não diabéticos 77

Tabela 18 - Frequência do diagnóstico de demência clínica e seus achados neuropatológicos de diabéticos e não diabéticos 79

Tabela 19 - Resultado do OR para demência clínica segundo a presença de diabetes bruto e ajustado pelas características de interesse dos indivíduos..... 80

Tabela 20 - Resultado do OR para os achados neuropatológicos de demência segundo presença de diabetes com valor bruto e ajustado pelas características de interesse dos indivíduos..... 82

Tabela 21 - Braak-Braak e CERAD de não diabéticos e diabéticos..... 83

Tabela 22 - Cálculo de OR para os achados neuropatológicos de DA segundo presença de DM e ajustado pelas características de interesse dos indivíduos..... 84

Tabela 23 - Presença de alterações vasculares em não diabéticos e diabéticos.... 85

Tabela 24 - O número de infartos lacunares e o grau de ATH entre não diabéticos e diabéticos 86

Tabela 25 - Resultado dos modelos para cada tipo de lesão neuropatológica vascular segundo presença de DM bruto e ajustado pelas características de interesse dos indivíduos..... 87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Neuroimagem por ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitron com marcador de βA por *Pittsburgh compound B* (PET-PiB) marcado com C^{11} em indivíduo controle e paciente com DA 10

Figura 2 - Macroscopia da doença de Alzheimer 11

Figura 3 - Alterações neuropatológicas da doença de Alzheimer: patologia β-amiloide 12

Figura 4 - Alterações neuropatológicas na doença de Alzheimer: patologia Tau 13

Figura 5 - Angiopatia amiloide cerebral (AAC) 13

Figura 6 - DV subcortical: imagem de ressonância magnética 18

Figura 7 - DV por múltiplos infartos: ressonância magnética 19

Figura 8 - Doença de pequenos vasos 23

Figura 9 - Microscopia de infartos e lesões na substância branca e córtex 24

Figura 10 - Microscopia de hemorragia e microssangramentos cerebral 25

Figura 11 - Meta-análise da associação de DM com a incidência de qualquer demência em idosos do WAR 2014 44

Figura 12 - Meta-análise da associação de DM com a incidência de DA do WAR 2014 45

Figura 13 - Meta-análise da associação do DM com a incidência de DV em idosos do WAR 2014 45

Resumo

Matioli MNPS. *Associação entre diabetes mellitus e demência: estudo neuropatológico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

A literatura científica vem debatendo sobre a existência de uma associação entre diabetes mellitus (DM) e demência, doença de Alzheimer (DA) e demência vascular (DV). O DM é um conhecido fator de risco para a doença cerebrovascular (DCV) e DV, porém não há consenso até o momento do real papel do DM no desenvolvimento das alterações neuropatológicas da DA. **Objetivos**: verificar a associação entre DM e demência, DM e alterações neuropatológicas da DA e DV. **Métodos**: os dados foram coletados do Banco de Encéfalos Humanos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da FMUSP estudados de 2004 a 2015. A amostra foi dividida em dois grupos: não diabéticos e diabéticos. Os diagnósticos de DM e de demência foram estabelecidos *post-mortem* mediante entrevista com informante. O diagnóstico de demência exigiu escore ≥ 1 na Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR) e Questionário sobre Declínio Cognitivo no Idoso (IQCODE) ≥ 3,42. O diagnóstico etiológico da demência foi determinado por exame neuropatológico por imuno-histoquímica. A proporção de casos de demência, de DA e de DV de não diabéticos e diabéticos foi determinada, assim como a relação entre DM e placas neuríticas (PN) e emaranhados neurofibrilares (ENF), e neuropatologia vascular. As análises estatísticas empregadas foram o teste de Mann-Whitney e regressão linear múltipla para variáveis quantitativas, teste de χ^2, teste exato de Fisher e regressão logística múltipla para variáveis categóricas. **Resultados**: amostra total foi de 1.037 indivíduos, sendo 758 não diabéticos (73,1%) e 279 diabéticos (26,9%). Demência foi constatada em 28,7% em diabéticos. O DM não se associou à frequência mais elevada de demência (OR: 1,22; IC 95%: 0,81-1,82; p=0,34). O DM não está associado com ENF (p=0,81), PN (p=0,31), grupo infarto (p=0,94), angiopatia amiloide (p=0,42) e arteriolosclerose hialina (p=0,07). Após o ajuste para variáveis demográficas e para os fatores de risco vascular, o diagnóstico de DM não se associou ao diagnóstico neuropatológico de DA e vascular. **Conclusão**: o DM não está associado à demência e às alterações neuropatológicas da DA e de DV.

Descritores: doença de Alzheimer; diabetes mellitus; demência; demência vascular; neuropatologia; autópsia; inquéritos e questionários; estatísticas não paramétricas; modelos lineares; modelos logísticos.

Abstract

Matioli MNPS. *Association between Alzheimer's disease and dementia: a neuropathologic study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

The scientific literature has been debating the existence of an association between diabetes mellitus (DM) and dementia, Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VaD). DM is a known risk factor for cerebrovascular disease (CVD) and VaD, but there is still no consensus on the real role of DM in the development of AD neuropathology. **Objectives**: to investigate the association among DM and dementia, neuropathology (NP) of AD and VaD. **Methods**: Data were collected from the cases included in the Brain Bank of the Brazilian Aging Brain Study Group between 2004 and 2015. Cases were divided into 2 groups: no diabetics and diabetics. Clinical diagnosis of dementia was determined by the scores ≥ 1.0 in the Clinical Dementia Rating (CDR) and ≥ 3.42 in the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE). Etiological diagnoses of dementia were determined by neuropathological examination, using immunohistochemistry. The proportion of dementia cases, AD and VaD of no diabetics and diabetics were investigated as well as the relationship among DM and neuritic plaques (NPq) and neurofibrillary tangles (NFT). Mann-Whitney test and multiple linear regression for quantitative variables, and chi-square test and multiple logistic regression for categorical variables were the statistical analyses applied. **Results**: Total sample included 1037 subjects, divided in 758 (73.1%) no diabetics and 279 diabetics (26.9%). Dementia was present in 27.8% of diabetics. DM did not increase the frequency for dementia (OR: 1.22; IC 95%: 0.81-1.82; p=0.34). DM was not associated with NFT (p=0.81), NPq (p=0.31), infarct group (0.94), cerebral amyloid angiopathy (0.42) and hyaline arteriolosclerosis (p=0.07). After adjustment for demographic variables and vascular risk factors, DM was not associated with DA and vascular NP. **Conclusion**: DM is not associated with dementia, AD and vascular neuropathology.

Descriptors: Alzheimer disease; diabetes mellitus; dementia; dementia, vascular; neuropathology; autopsy; surveys and questionnaires; statistics, nonparametric; linear models; logistic models.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais

O envelhecimento populacional é um fenômeno crescente que vem acontecendo em todo o mundo, e ocorrerá principalmente nos países em desenvolvimento como o Brasil. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 900 milhões de idosos viviam em todo o mundo em 2015, representando 12,3% da população mundial, e as estimativas são de que em 2050 corresponderão a 2 bilhões ou 21,5% (WHO, 2015). Em 2015, a população de idosos estimada no Brasil foi de 23 milhões, equivalendo a 12,5% da população total de brasileiros. Segundo as projeções da OMS, os idosos serão 64 milhões e corresponderão a 30% da população brasileira em 2050 (WHO, 2015). Consequentemente, as doenças crônicas e degenerativas que afetam principalmente os idosos comprometerão um número crescente dessa camada da população, como a demência e o diabetes mellitus (DM), constituindo um grande desafio para o sistema de saúde pública global.

Demência afetou 47 milhões de pessoas em todo o mundo em 2015, com 60% dos doentes em países de baixa e média renda (WHO, 2015). Em 2030, esse número vai chegar a 75 milhões. A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, especialmente na população idosa. O custo global dos cuidados em demência foi estimado em US$ 604 bilhões em 2010, e este custo será de US$ 1,2 trilhões em 2030 (WHO 2015).

A Federação Internacional de Diabetes (FDI) relatou que 382 milhões de pessoas tiveram diabetes em 2013, número que poderá subir para 592 milhões até 2035 (IDF, 2015). Despesas globais de saúde devido ao DM foram de US$ 88,4 bilhões em 2013. Tal custo deverá chegar a US$ 98,4 bilhões em 2035. Quase 77% dos diabéticos vivem em países de baixa e média renda, sendo o DM tipo 2 (DM2) o mais prevalente entre os idosos (IDF, 2015). Em 2014, *The World Alzheimer Report* (WAR) (Prince *et al*., 2014) concluiu que o DM em idade avançada, e provavelmente na meia idade, está associado ao aumento do risco de todas as formas de demência, particularmente da demência vascular (DV).

Demência é denominada como Transtorno Neurocognitivo Maior segundo os critérios do DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition,* 2013), caracterizado por declínio em habilidades cognitivas (ex: memória, linguagem, funções executivas, aprendizagem) de forma evidente e suficiente para interferir com a independência do indivíduo para atividades básicas de vida diária (ex: vestir-se, banhar-se, comer, tomar medicamentos corretamente, etc.) (DSM-V, 2013; Fargo; Bleiler, 2014). A DA é responsável por 35% a 80% dos casos de demência em idosos (Grinberg *et al*., 2013; Guerchet; Albanese, 2014). A DV, demência causada pela doença cerebrovascular (DCV), é a segunda causa correspondendo a cerca de 20% a 30% dos casos, e a primeira entre as demências de origem secundária. Sua prevalência também aumenta com o envelhecimento (Gorelick *et al*., 2011; Grinberg *et al*., 2013; Guerchet; Albanese, 2014). Outras causas de demência podem ser encontradas, em menor proporção, especialmente na população idosa, tais como Demência por Corpos de Lewy (DCL), Degeneração Lobar Frontotemporal (DLFT) e demência da doença de Parkinson (DDP) (Guerchet; Albanese, 2014). Estudos de autópsias têm demonstrado, particularmente nos indivíduos mais idosos, a presença de mais de um tipo de neuropatologia de demência nos cérebros examinados. Assim, a denominada demência mista é frequente em idosos, sendo a associação entre DA e DCV a forma mais comum (Jellinger, 2007; Jellinger; Attems, 2007; Schneider *et al*., 2007 e 2009). A Tabela 1 apresenta resumidamente, os principais tipos de demência e suas características (Alzheimer's Association, 2014).

Tabela 1 - Tipos de demência e suas características

Tipo de demência	Características
Doença de Alzheimer (DA)	A forma mais comum corresponde a 60%-80% dos casos. Cerca de 50% dos casos de DA apresentam apenas neuropatologia de DA (DA pura), e nos outros casos pode haver concomitância com outras neuropatologias (demências mistas). Dificuldade de lembrar eventos recentes são sintomas iniciais mais comuns da doença; apatia e depressão também podem estar presentes no início. Posteriormente, os sintomas incluem prejuízo de comunicação, desorientação topográfica, confusão, diminuição do julgamento, alterações de comportamento, e mais tardiamente dificuldades para falar, engolir e andar. Em 2011 foram publicados os novos critérios diagnósticos para DA, nos quais ficou estabelecida a distinção entre DA e demência da DA, pois a DA é uma doença insidiosa e progressiva do cérebro que se inicia muito antes dos sintomas emergirem. A marca da patologia de DA inclui o acúmulo progressivo de depósitos de polímeros do peptídeo beta-amiloide (placas amiloides) no espaço entre os neurônios e de proteína Tau retorcida dentro dos neurônios (emaranhados neurofibrilares). Essas alterações são acompanhadas de lesão e morte de neurônios.
Demência vascular (DV)	Previamente conhecida como demência multi-infarto ou pós-AVC (acidente vascular cerebral), corresponde a 10%-30% dos casos de demência. Em muitos casos, a doença cerebrovascular coexiste com neuropatologia de DA, uma das causas mais comuns da denominada demência mista. Prejuízo das funções executivas, que incluem planejamento, organização e monitoramento das atividades são sintomas iniciais, em oposição aos sintomas iniciais de perda de memória característico da DA. DV pode ocorrer devido a múltiplos infartos cerebrais ou a um infarto estrategicamente localizado e mais raramente devido a hemorragias. DV também pode decorrer de doença de pequenos vasos, na qual há comprometimento isquêmico progressivo do parênquima encefálico.
Demência por Corpos de Lewy (DCL)	Indivíduos com DCL apresentam demência associada a sinais parkinsonianos, alucinações visuais bem formadas e flutuações intensas do desempenho e do nível de consciência. Distúrbios do sono, particularmente alterações comportamentais durante a fase do sono com movimentos oculares rápidos (ou sono REM, de *rapid eye movements*), redução das habilidades visuoepaciais e intolerância a neurolépticos também são frequentes. Esses sintomas podem ocorrer na ausência de distúrbio significativo da memória. Corresponde de 5% a 10% de todas as causas de demência. Os corpos de Lewy são agregados anormais de proteína alfa-sinucleína que se acumulam em neurônios, inicialmente descritos na substância negra na doença de Parkinson. Quando presentes no córtex cerebral podem causar a DCL. Em estudos neuropatológicos, a DCL pode coexistir com DA, e os sintomas de ambas as doenças podem emergir e levar a confusão no diagnóstico. A DV pode coexistir e contribuir para o quadro clínico.

continua

Tabela 1 - Tipos de demência e suas características (conclusão)

Tipo de demência	Características
Demência da doença de Parkinson (DDP)	Problemas com o movimento (bradicinesia, rigidez, tremores e alteração de marcha) são sintomas comuns na DP. Na DP, agregados de alfa-sinucleína surgem na substância negra, causando degeneração dos neurônios e déficit de dopamina. Conforme a DP progride, corpos de Lewy podem comprometer neurônios corticais e causar comprometimento cognitivo e DDP. Enquanto na doença de Parkinson predominam sintomas motores e somente mais tardiamente pode manifestar-se demência, na DCL o comprometimento cognitivo é mais precoce e mais intenso.
Degeneração Lobar Frontotemporal (DLFT)	Inclui a DLFT variante comportamental e a afasia progressiva primária. Os sintomas iniciais incluem marcada alteração de personalidade e do comportamento na variante comportamental da DLFT, com relativa preservação da memória. Alterações da linguagem, particularmente dificuldade de expressão (na afasia progressiva primária variante agramática, anteriormente denominada não fluente) ou anomia com progressiva redução da compreensão do significado das palavras (na afasia progressiva primária variante semântica) Neurônios dos lobos frontais e temporais são especialmente afetados, e apresentam inclusões de proteínas distorcidas, principalmente as proteínas Tau e TDP-43 (de 43 kD *transactive response* DNA *binding protein* TDP-43) (atualmente conhecida como TARDBP). As alterações no cérebro da DLFT variante comportamental podem ocorrer em indivíduos com ≥ 65 anos, similar a DA, mas a maioria dos pacientes desenvolve a doença antes dos 65 anos.
Demência mista	Caracterizada por anormalidades presentes em mais de um tipo de demência, mais comumente DA com DV, seguida por DA com DCL, e DA com DV mais DCL. DV com DCL é menos comum. Recentes estudos sugerem que as demências mistas são mais comuns do que se pensava, e com cerca da metade de todos os casos de demência compostas de neuropatologias mistas.
Doença de Creutzfeldt-Jakob	Doença muito rara, rapidamente progressiva e fatal, com prejuízo da memória, coordenação e alterações de comportamento. Caracteriza-se por extensa alteração esponjosa do córtex cerebral em que há acúmulo de uma forma de proteína normal, mas que se encontra anormalmente distorcida e é denominada príon (ou príon patológico em oposição à forma não distorcida denominada príon celular).
Hidrocefalia de pressão normal (HPN)	Os sintomas de HPN incluem dificuldade de marcha, perda de memória e inabilidade no controle urinário. Causada por prejuízo na reabsorção do líquido cefalorraquidiano e seu consequente acúmulo com dilatação dos ventrículos laterais. Antecedentes de hemorragia cerebral (particularmente subaracnóidea) e meningite aumentam o risco de HPN. Correção cirúrgica pode ser eficaz.

Fonte: adaptado de Alzheimer's Association, 2014.

1.2 Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa conhecida por causar inicialmente déficits de memória recente que evolui progressivamente para demência, e por afetar principalmente a população idosa. Entretanto, a DA pode comprometer indivíduos não idosos, sendo classificada em duas formas de apresentação: a) forma esporádica, a mais prevalente e que acomete principalmente os idosos; b) forma familiar, mais comum em indivíduos abaixo de 65 anos, relacionada à herança genética com mutações já reconhecidas nos genes da proteína precursora de amiloide (PPA), da pré-senilina 1 (PS-1) e pré-senilina 2 (PS-2) (Hooper *et al*., 2008), mas com outras alterações genéticas ainda não identificadas. A fisiopatologia da DA não está totalmente esclarecida, mas a teoria da cascata de amiloide tem sido a mais aceita. Segundo esta teoria, a clivagem anômala da PPA, por meio das enzimas β e γ secretases, resulta na produção de peptídeos beta-amiloide (βA), especialmente de oligômeros solúveis do peptídeo βA de 42 aminoácidos (Hooper *et al*., 2008). Na DA ocorre progressivo desenvolvimento de agregados fibrilares de βA que se depositam e formam as placas senis (PS) e neuríticas (PN) no interstício, e há formação de emaranhados neurofibrilares (ENF) compostos de proteína Tau hiperfosforilada agregadas nos microtúbulos dos neurônios (Perl, 2010; de La Monte et al., 2012). Em casos típicos de DA, a deposição de βA precede os ENF com origem aparente nos lobos frontal e temporal, hipocampo e no sistema límbico. Menos comumente, a doença parece emergir de outras regiões do cérebro neocórtex (parietal e occipital), com preservação relativa do hipocampo. Os ENF se iniciam nos lobos temporais mediais e hipocampo, e progressivamente se espalham para outras áreas do neocórtex. Ocorrem ruptura da função sináptica e do citoesqueleto neuronal, atrofia cerebral e declínio cognitivo como consequências das alterações neuropatológicas da DA (Perl, 2010; de La Monte et al., 2012; Masters *et al*., 2015).

Em 2011, o *National Institute on Aging* (NIA) *e a Alzheimer's Association* (AA), devido às crescentes pesquisas no campo da DA e o surgimento dos biomarcadores, propuseram novas diretrizes para o diagnóstico de DA, subdividindo a doença em três estágios: estágio pré-clínico, comprometimento cognitivo leve da DA e a demência da DA (Albert *et al*., 2011; Jack *et al*., 2011; Mckhann *et al*., 2011; Sperling *et al*., 2011). A Academia Brasileira de Neurologia (ABN) (Frota *et al*.,

2011) propôs os critérios para o diagnóstico de DA modificados e adaptados baseados no NIA-AA de 2011. Depois de longo estágio pré-clínico a DA se caracteriza clinicamente por perda da memória de curta duração, com acometimento de outras funções cognitivas, evoluindo do comprometimento cognitivo leve (CCL) para demência. Acredita-se que a neuropatologia da DA se instale no cérebro cerca de 20 anos ou mais antes que algum sintoma clínico apareça (Fargo; Bleiler, 2014). No estágio pré-clínico, o indivíduo não apresenta perda de memória ou outros sintomas da doença, mas sim a positividade de algum dos biomarcadores sugestivos da presença de patologia da DA (Tabela 2) (Frota *et al*., 2011; Sperling *et al*., 2011).

O CCL da DA apresenta evidência de déficit progressivo de memória com ou sem comprometimento de outros domínios cognitivos, com preservação da independência em atividades funcionais, podendo haver problemas leves para executar tarefas complexas anteriormente habituais (ex: preparar uma refeição especial, preencher a declaração de imposto de renda), mas sem preencher critérios para demência (Albert *et al*., 2011). O déficit cognitivo deve corresponder às pontuações entre 1 e 1,5 desvio-padrão abaixo do esperado em avaliação neuropsicológica. O paciente não deve apresentar sinais ou sintomas de outras doenças ou problemas de saúde que possam causar declínio cognitivo ou demência (ex: AVC, doenças sistêmicas, síndrome depressiva, uso de medicações que causem transtornos cognitivos e/ou comportamentais, sequelas de trauma cranioencefálico, parkinsonismo e sinais de DLFT, entre outros). A presença de alteração genética positiva para DA também favorece o diagnóstico de CCL da DA (Albert *et al*., 2011). A pesquisa de biomarcadores não é recomendada de forma rotineira na prática clínica, sendo mais utilizada como pesquisa, mas quando realizada e positiva fortalece o diagnóstico de CCL por DA (Albert *et al*., 2011; Frota *et al*., 2011).

Tabela 2 - Biomarcadores que reforçam o diagnóstico de Doença de Alzheimer

Métodos	Resultados
Exame de neuroimagem estrutural: TC ou preferencialmente RM cerebral	Alargamento dos sulcos corticais e dos ventrículos Atrofia mesial temporal em exames de RM, por análise visual, volumetria manual ou automatizada Microsangramentos podem sugerir AAC
Neuroimagem com biomarcadores de "assinatura patológica"	Identificação de placas neuríticas com emprego PET (positron emission tomography) para amiloide (ou amyloid-PET), em que são utilizados compostos radioativos com C^{11} ou F18 que se ligam e marcam as placas neuríticas.
Neuroimagem: biomarcadores de degeneração neuronal e disfunção sináptica	SPECT e FDG-PET (de *fluor desoxi-glucose*): revelam déficits regionais de perfusão (SPECT) e metabolismo (FDG-PET) em córtex têmporo-parietal posterior bilateral e giro cíngulo posterior/pré-cúneo
LCR: dosagem de peptídeo β-amiloide com 42 aminoácidos e das proteínas tau e tau-hiperfosforilada	Ocorre diminuição de peptídeo β-amiloide com 42 aminoácidos e aumento das proteínas tau e tau-hiperfosforilada, constituindo a chamada assinatura patológica da DA
Genéticos	Presença de mutações nos genes da PPA, da PS-1 e PS-2

Fonte: Caramelli *et al*., 2011; Vinters, 2015.

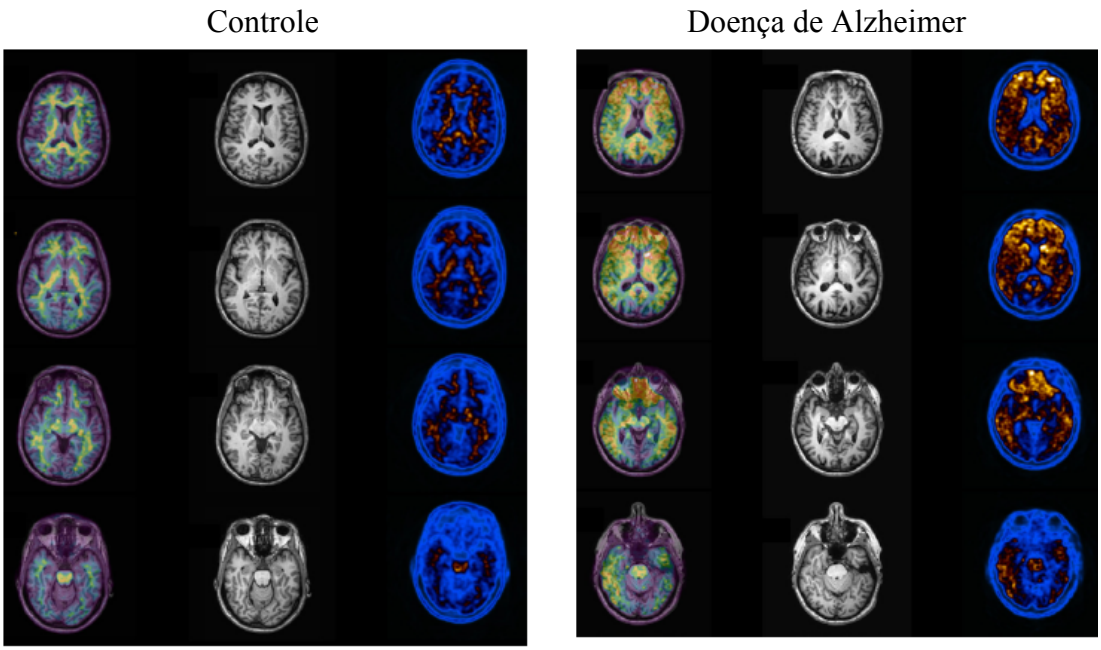
TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; AAC: angiopatia amiloide cerebral; PET: tomografia por emissão de pósitrons; SPECT: tomografia por emissão de fóton único; LCR: líquido cefalorraquidiano; PPA: proteína precursora de amiloide; PS-1: pré-senilina 1; PS-2: pré-senilina 2.

A demência por DA tem seu critério dividido em provável e possível (McKhann *et al*., 2011). Diz-se que a demência por DA é provável quando o paciente apresenta critérios para demência e tem adicionalmente as seguintes características: início insidioso (meses ou anos) com história clara ou observação de piora cognitiva. Os déficits cognitivos são iniciais e mais proeminentes em uma das seguintes categorias: apresentação amnéstica (deve haver outro domínio afetado), a forma mais comum da doença; apresentação não amnéstica (deve haver outro

domínio afetado), mais raramente. A tomografia computadorizada (TC) ou, preferencialmente, a ressonância magnética (RM) cerebral deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou comorbidades, principalmente a DVC. O diagnóstico de demência da DA provável não deve ser aplicado quando houver: evidência de DCV importante, características centrais de demência por corpos de Lewy (DCL), ou da variante comportamental da demência frontotemporal, ou de afasia progressiva primária manifestando-se como a variante semântica, ou como a variante agramática. Não pode haver evidência de outra doença ativa e concomitante, neurológica ou não neurológica, ou de uso de medicação que possa ter efeito substancial sobre a cognição. Os seguintes itens, quando presentes, aumentam o grau de confiabilidade do diagnóstico clínico da demência por DA provável: a) evidência de declínio cognitivo progressivo, constatado em avaliações sucessivas; b) comprovação da presença de mutação genética causadora de DA (genes da PPA, PS-1 e PS-2); c) positividade de biomarcadores que reflitam o processo patogênico da DA (marcadores moleculares por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou líquido cefalorraquidiano (LCR); ou neuroimagem estrutural e funcional). A Figura 1 mostra a RM estrutural e PET com marcador de proteína βA em indivíduo controle e com DA.

O diagnóstico de demência da DA possível (Frota *et al*., 2011; McKhann *et al*., 2011) deve ser feito quando o paciente preenche os critérios diagnósticos clínicos para demência da DA, porém apresenta alguma das seguintes circunstâncias: a) curso atípico: início abrupto e/ou padrão evolutivo distinto do curso lentamente progressivo que é observado usualmente; b) apresentação mista: há evidência de outras etiologias (doença CBV concomitante; características de DCL; outra doença neurológica ou uma comorbidade não neurológica ou uso de medicação que possam ter efeito substancial sobre a cognição); c) detalhes de história insuficientes sobre instalação e evolução da doença.

A demência da DA é dita como definida (Frota *et al*., 2011) quando preenche critérios clínicos e cognitivos para demência da DA, e o exame neuropatológico demonstra a presença de patologia de DA segundo os critérios do NIA e do Reagan Institute Working Group (Hyman; Trojanowski, 1997).

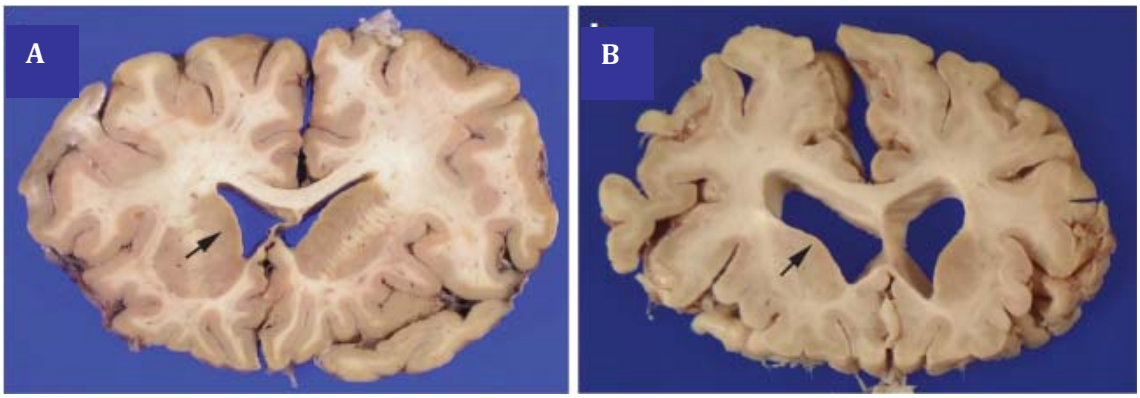


Fonte: (Promteangtrong *et al*., 2015)

A coluna da direita corresponde à imagem de PET-PiB, a coluna do meio é relativa à RM e a coluna da esquerda é a fusão do PET-PiB +RM. Note a imagem anormal do PET-PiB em paciente com diagnóstico clínico de DA, com marcada captação no córtex frontal e parietal.

Figura 1 - Neuroimagem por ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitron com marcador de βA por *Pittsburgh compound B* (PET-PiB) marcado com C^{11} em indivíduo controle e paciente com DA

No exame neuropatológico, a macroscopia da DA se caracteriza a fresco por diminuição do peso do cérebro e alargamento dos sulcos corticais; quando fixado em fatias é possível visualizar atrofia cortical usualmente difusa e simétrica, alargamento do sistema ventricular (dilatação ex-vácuo), e algumas vezes a presença de atrofia e/ou palidez da substância branca subcortical (Vinters, 2015) (Figura 2).



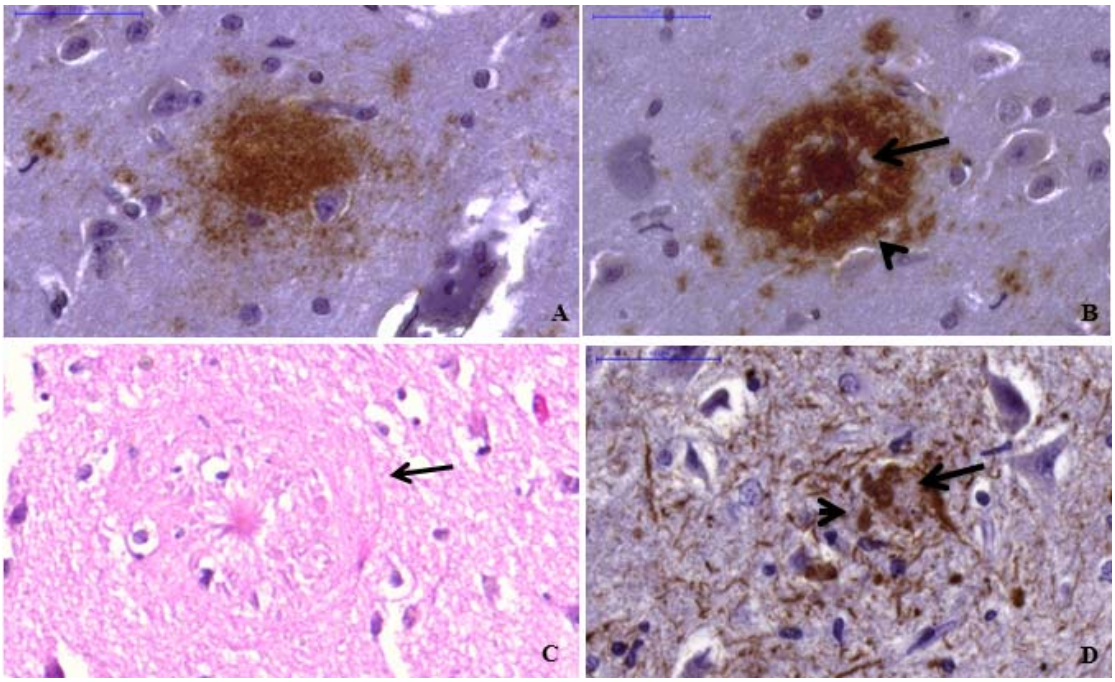
Fonte: (Vinters, 2015)

Cortes coronais fixados de cérebros de dois pacientes, um sem demência (quadro A) e outro com (quadro B); os cortes estão emparelhados no nível coronal (perto da cabeça do núcleo caudado). As setas indicam ventrículos laterais relativamente normais no caso controle (quadro A) versus ventrículos laterais marcadamente alargados no indivíduo com Doença de Alzheimer (quadro B). O afinamento cortical é menos proeminente.

Figura 2 - Macroscopia da doença de Alzheimer

O exame neuropatológico por meio de microscopia corresponde ao padrão ouro para o diagnóstico de DA, através de técnicas de coloração com hematoxilina e eosina, prata, tioflavina S e imuno-histoquímica permitem detectar as PS, PN e ENF presentes nessa doença. As PS são compostas por depósitos de βA de forma irregular e são ditas como placas difusas, mas quando apresentam esses depósitos formando um núcleo proeminente são ditas como PS maduras (Vinters, 2015) (Figura 3). As PS recebem o nome de PN quando contêm componente neuronal de tau ou fosfotau nos neuritos (dendritos e axônios) que estão distorcidos e alargados, recebendo o nome de neuritos distróficos, circundando o núcleo amiloide (Vinters, 2015) (Figura 3). Os ENF são compostos de proteína Tau hiperfosforilada dentro dos neurônios como pares filamentosos helicoidais, aparecendo como inclusões citoplasmáticas basofílicas, acompanhados por filamentos de neuropilo do parênquima adjacente (Vinters, 2015) (Figura 4). ENF podem aparecer em cérebros de indivíduos sem DA, por outras condições neurológicas, tais como panencefalite subaguda esclerosante, encefalopatia traumática crônica, e complexo parkinsonismo-esclerose lateral amiotrófica-demência de Guam (Wisniewski *et al.*, 1979; Vinters, 2015). A angiopatia amiloide cerebral (AAC) pode ser encontrada em capilares e vênulas de

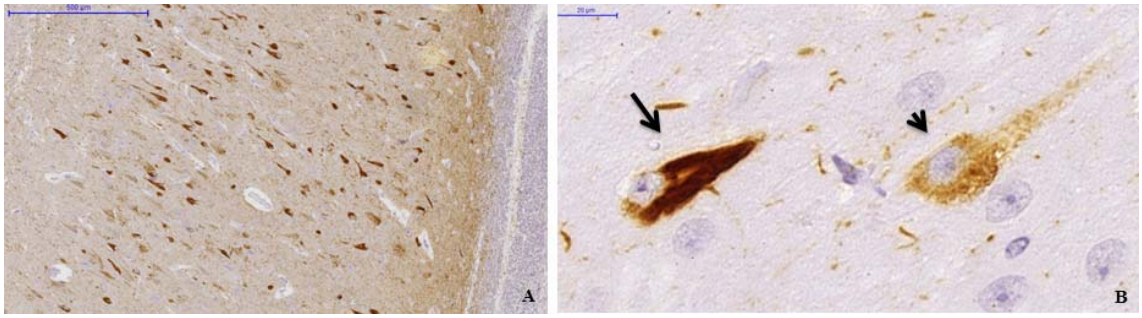
pacientes com DA, e favorece o aparecimento de microsangramentos (Vinters, 2015) (Figura 5).



Fonte: imagem cedida pela Dra. Roberta D. Rodriguez, Banco de Encéfalos Humanos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral (BEHGEEC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

(A) placa difusa e (B) placa neurítica na imuno-histoquímica utilizando o anticorpo contra proteína β-amiloide. Na placa neurítica clássica observa-se um centro (seta), constituído de A β 40, e o halo, de A β42 (ponta da seta); (C) placa neurítica observada na coloração com hematoxilina-eosina (seta); (D) neuritos distróficos de uma placa neurítica clássica observados com imuno-histoquímica contra proteína tau hiperfosforilada. É possível observar os neuritos distróficos (ponta da seta) que são tau-positivos ao redor do centro (seta) composto de proteína β-amiloide e tau-negativo. Barra: 50µm.

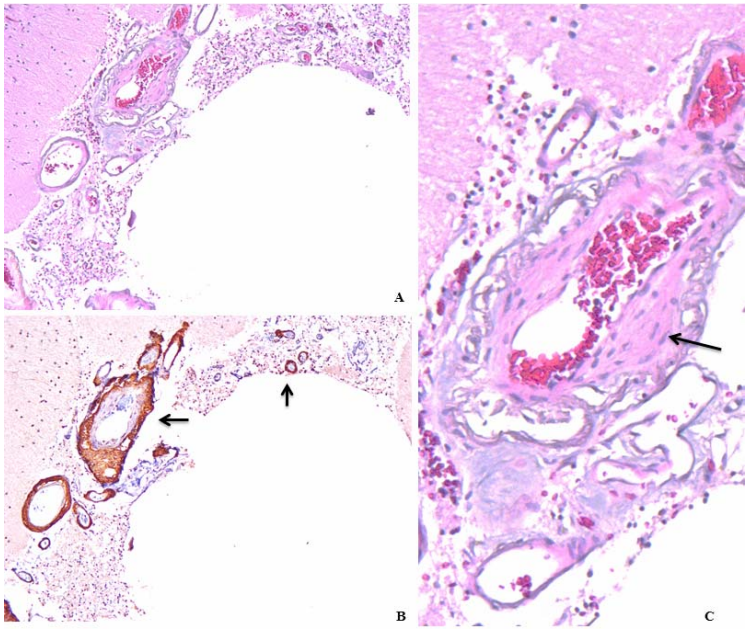
Figura 3 - Alterações neuropatológicas da doença de Alzheimer: patologia β-amiloide



Fonte: imagem cedida pela Dra. Roberta D. Rodriguez, BEHGEEC - FMUSP

Alterações neuropatológicas da Doença de Alzheimer na imuno-histoquímica utilizando o anticorpo contra tau hiperfosforilada: (A) patologia neurofibrilar no setor CA1 do hipocampo caracterizada por depósitos intracelulares de proteína tau hiperfosforilada; (B) emaranhado neurofibrilar (seta) e pré-emaranhado (ponta da seta). Barra: 500µm em A e 20µm em B.

Figura 4 - Alterações neuropatológicas na doença de Alzheimer: patologia Tau



Fonte: imagem cedida pela Dra. Roberta D. Rodriguez, BEHGEEC - FMUSP

Angiopatia amiloide cerebral: (A) vasos da leptomeninge corados com hematoxilina-eosina; (B) imuno-histoquímica com anticorpo contra proteína β-amiloide demonstra presença de material composto por essa proteína (seta); (C) nota-se o espessamento da camada média com depósito de material eosinofílico (seta). Aumento: 25X em A e B, e 400X em C.

Figura 5 - Angiopatia amiloide cerebral (AAC)

Tendo em vista que os achados neuropatológicos descritos acima podem ser encontrados em indivíduos sem demência, os neuropatologistas utilizam critérios com a finalidade de quantificar os ENF, as PS e PN, permitindo melhorar a acurácia do diagnóstico da demência por DA. Os critérios de Braak e Braak (1991) classificam os ENF quanto à quantidade e distribuição em seis estágios em crescente extensão de comprometimento: I/II quando ENF estão presentes em córtex entorrinal e estruturas próximas; III/IV quando ENF também são abundantes em hipocampo e amigdala e se estendem levemente para o córtex associativo; e V/VI os ENF também estão distribuídos difusamente por todo neocórtex. Os critérios do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease* (CERAD) (Mirra *et al*., 1991) baseiam-se em método semiquantitativo de determinação do número de PN, sendo dividido em: zero – ausência de placas neuríticas no tecido cerebral analisado; em A – leve; B – moderado; e C – frequente. Os critérios acima, para ENF e PN, estão descritos em detalhe no capítulo *Métodos* desta tese.

Em 1997, foram estabelecidos critérios neuropatológicos para o diagnóstico de DA pelo NIA/Reagan Institute of the Alzheimer Association, conhecidos como *NIA–Reagan Criteria* (Hyman; Trojanowski, 1997) que associam os estágios de Braak e Braak (1991) com os critérios do CERAD (Mirra *et al*., 1991). Posteriormente, Thal e cols. (2002) propuseram nova classificação neuroanatômica de depósito de βA dividida em cinco fases: depósito em neocórtex, alocórtex, prosencéfalo basal-estriado-diencéfalo, tronco cerebral e cerebelo, sendo o estágio final representando a maioria dos casos de patologia avançada de βA. O CERAD avalia somente PN; em contrapartida, os critérios de Thal e cols. (2002) avaliam todo tipo de depósito de βA independentemente de sua morfologia (Boluda *et al*., 2014). Em 2012, novas diretrizes foram criadas por NIA-AA (Hyman *et al*., 2012) para o diagnóstico neuropatológico de DA, utilizando os critérios de Thal e cols. (2002) somados aos de Braak e Braak (1991), e vêm sendo estudados, adaptados e aplicados pelos bancos de cérebro mais recentemente.

1.3 Demência vascular

A DV tem formas de apresentação variadas, dependentes do local do acometimento da DCV (Gorelick *et al.*, 2011). Pode ser causada por comprometimento de grandes e/ou pequenos vasos cerebrais, por processos isquêmicos, hipoperfusão e/ou hemorrágicos (Tabela 3). Mutações genéticas podem ser causas de DV, e incluem a arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL), arteriopatia cerebral autossômica recessiva com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CARASIL) e angiopatia amiloide familiar (Gorelick *et al.*, 2011; Chui; Segal-Gidan, 2014). As manifestações clínicas podem ser decorrentes de múltiplos infartos, por infarto localizado em área estratégica para cognição, por doença de pequenos vasos que afetam principalmente a substância branca ou pela combinação deles.

Tabela 3 - Bases patológicas do comprometimento cognitivo vascular

Comprometimento de grandes vasos ou doença aterotromboembólica
- Demência por múltiplos infartos: múltiplos infartos corticais ou subcorticais, comumente com infarto incompleto perifocal envolvendo substância branca
- Infarto estrategicamente situado em área crítica para a cognição (ex: hipocampo, prosencéfalo basal, giro angular, porção anteromedial do tálamo e núcleo caudado, territórios de artéria cerebral anterior ou posterior)
Doença de pequenos vasos
- Vascular subcortical: doença de Binswanger, infartos lacunares, lacunas múltiplas com extensos infartos incompletos perifocais, CADASIL (arteriopatia autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia), CARASIL (arteriopatia cerebral autossômica recessiva com infartos subcorticais e leucoencefalopatia)
- Córtico-subcortical: angiopatia hipertensiva e arteriosclerótica, angiopatia amiloide cerebral, vasculites e doenças do colágeno, oclusão venosa
Lesão vascular isquêmica por hipoperfusão
- Encefalopatia difusa anóxica-isquêmica
- Infarto incompleto de substância branca, infarto de zona intermediária
- Esclerose hipocampal
- Esclerose cortical laminar
Lesão vascular hemorrágica
- Hemorragia intracerebral, micros sangramentos subcortical ou cortical múltiplos
- Hematoma subdural traumático, hemorragia subaracnóidea

Fonte: adaptado de Román, 2002; Sachdev *et al.*, 2014.

Pacientes com DV por múltiplos infartos apresentam quadros agudos, geralmente evoluem em degraus, com flutuação da cognição, intercalados por períodos de estabilidade e, às vezes, com melhora cognitiva. Costumam apresentar alterações sensoriais e motoras lateralizadas, como hemiparesias, perdas hemisensoriais, perdas de campo visual, assimetria de reflexos ou mesmo hiperreflexia, que acompanham os déficits cognitivos sugerindo comprometimento de grande vaso. Afasia, agnosia e apraxia também podem estar presentes (Aggarwal; Decarli, 2007). O quadro clínico da DV por infarto estrategicamente situado varia consideravelmente conforme a localização da lesão. Algumas das manifestações clínicas que podem estar presentes são prejuízo de memória, confusão e flutuação do nível de consciência, apatia, falta de espontaneidade, perseveração e afasia leve (Rockwood, 2002; Román, 2002).

A DV subcortical tem início gradual e progressão lenta, corresponde a cerca de 50% dos casos da DV, está associada principalmente às lesões de pequenos vasos afetando a substância branca, gânglios da base e/ou tálamo. Pode ser pontuada por eventos agudos que ocasionam súbitos déficits neurológicos (Rockwood, 2002; Aggarwal; Decarli, 2007). Os déficits cognitivos nesses casos são decorrentes da interrupção dos circuitos córtico-subcorticais, afetando principalmente as funções executivas, atenção, velocidade de processamento da informação e o comportamento (Engelhardt *et al*., 2011; DSM-V, 2013).

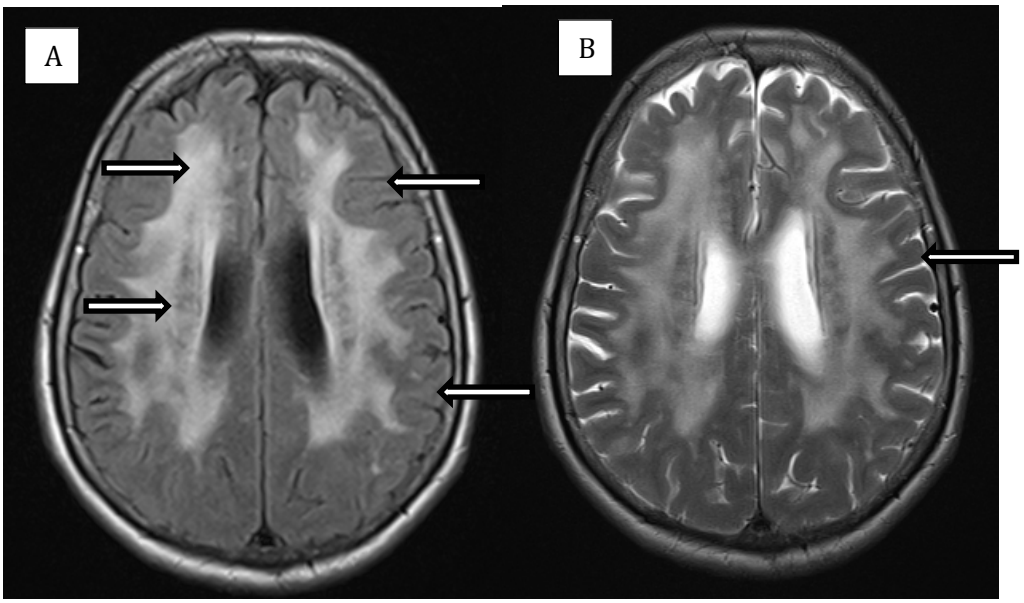
Os indivíduos idosos são suscetíveis não só às lesões tromboembólicas dos grandes vasos cerebrais, mas também às lesões isquêmicas de pequenos vasos, resultando em lacunas, microinfartos corticais e leucoencefalopatia periventricular isquêmica do tipo Binswanger. Repetidos episódios de isquemia cerebral por hipoperfusão afetam territórios profundos da substância branca que são perfundidos por pequenos vasos (arteríolas medulares). O envelhecimento produz tortuosidade e alongamento dessas arteríolas, acarretando dilatação dos espaços perivasculares de Virchow-Robin, diminuição do lúmen vascular por arteriosclerose e, como resultado, há alteração da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral e hipoperfusão das substâncias branca e cinzenta cerebral (Pugh; Lipsitz, 2002; Román *et al*., 2002). A maioria dos infartos lacunares vistos nessa população é silenciosa ou se manifesta como problemas de marcha ou alterações súbitas da cognição que não são

clinicamente reconhecidas como acidente vascular cerebral (AVC) (Román *et al*., 2002). O exame neurológico pode ser normal ou pode haver discretos achados neurológicos focais (ex: alteração de marcha, reflexos assimétricos). Na DV subcortical a disfunção executiva está presente, mas com comprometimento menos intenso da memória. A memória episódica de evocação imediata e tardia, e a aprendizagem, geralmente estão mais comprometidas do que a memória de reconhecimento (Roman *et al*., 2002).

A unidade neurovascular sofre efeitos deletérios dos fatores de risco vascular [ex.: a hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM, dislipidemia (DLP), doenças cardíacas, etilismo, tabagismo e sedentarismo] e a sua disfunção resulta em prejuízo na função da barreira hematoencefálica (BHE), na regulação do fluxo sanguíneo cerebral, no suporte nutricional e na capacidade reparadora frente à injúria cerebral (Gorelick *et al*., 2011; Farooq; Gorelick, 2013). Há aumento do estresse oxidativo e da resposta inflamatória que interferem na proliferação e diferenciação de oligodendrócitos e de suas células precursoras, ocasionando liberação de fatores de crescimento. Como consequência há aumento da permeabilidade vascular e extravasamento de proteínas e desmielinização. Esse processo afeta e diminui a transmissão do impulso nervoso, interfere na função da BHE e compromete a reparação de lesões da substância branca (Gorelick *et al*., 2011; Farooq; Gorelick, 2013).

A neuroimagem tem papel fundamental no diagnóstico da DV sob todas as suas formas de apresentação. A RM é superior a TC, pois permite avaliar o cérebro sob diferentes planos (axial, sagital e coronal), e com maior nitidez as alterações de substância branca e de núcleos cinzentos profundos, como tálamo, caudado e gânglios da base (Farooq; Gorelick, 2013). A Figura 6 mostra a RM de um paciente com DV subcortical e a Figura 7 apresenta a DV por múltiplos infartos. Lesões que comprometam 25% ou mais da substância branca são relevantes para o diagnóstico. Ainda não existe um consenso dos estudos com relação ao volume e ao número de infartos, lesões em substância branca e atrofia encontrados na neuroimagem e suas correlações com os quadros de DV. A tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e o PET demonstram, respectivamente, hipoperfusão ou hipometabolismo nas áreas afetadas. Padrão multifocal pode ser visto na DV por múltiplos infartos, e

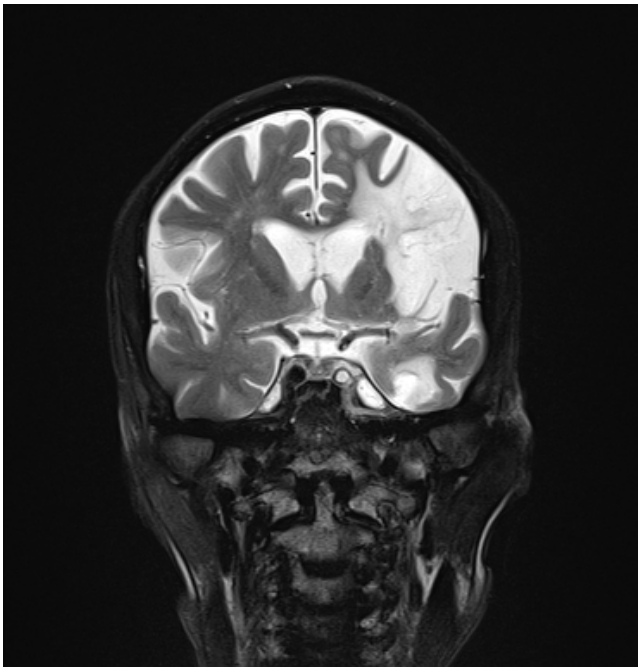
um padrão mais difuso está associado à lesão extensa da substância branca e lacunas (O'Brien, 2007). Espectroscopia por RM, sequências de difusão e sequências de tensão de difusão vêm sendo estudadas na tentativa de identificar DV e diferenciá-la de DA, mas ainda não são recomendados para o uso de rotina na prática clínica (Aggarwal; Decarli, 2007).



Fonte: imagem cedida pela Dra. Maria da Graça M. Martin, Instituto de Radiologia (InRad) do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP)

Doença vascular de pequenos vasos difusa com demência. Imagens de corte axial em FLAIR (A) e T2 (B) mostrando hiperintensidade difusa e confluente de substância branca (setas) em paciente idoso de 69 anos com hipertensão e diabetes de longa data.

Figura 6 - DV subcortical: imagem de ressonância magnética



Fonte: imagem cedida pela Dra. Maria da Graça M. Martin, Instituto de Radiologia (InRad) do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP)

Corte coronal em T2: observa-se infarto frontal e temporal esquerdos, e é possível observar que a carótida interna esquerda no segmento cavernoso tem alto sinal, significando fluxo lento ou mais provavelmente oclusão.

Figura 7 - DV por múltiplos infartos: ressonância magnética

O diagnóstico de DV é feito de acordo com a história clínica, o exame físico, a avaliação neuropsicológica, os achados de neuroimagem, segundo critérios diagnósticos definidos. Diversos critérios são descritos para o diagnóstico de DV, não havendo um critério uniforme. Mais recentemente a *International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders* (VASCOG) propôs novas diretrizes para DV denominada Comprometimento Cognitivo Vascular Maior, somando características clínicas (Tabela 4) às evidências de comprometimento vascular (Tabela 5) (Sachdev *et al*., 2014).

Tabela 4 - Critérios da *International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders* (VASCOG) para DV ou comprometimento cognitivo vascular maior

DV ou Comprometimento Cognitivo Maior

(A) Evidência de substancial declínio cognitivo documentado ou inferidos a partir de um nível prévio de desempenho em domínio cognitivo ≥ 1. Evidência do declínio é baseada em:

(a) As preocupações do paciente, um informante experiente, ou o do clínico de diminuição significativa de habilidades específicas; e

(b) Claros e significativos déficits em avaliação cognitiva objetiva com base em uma medida validada de função neurocognitiva (ou testes neuropsicológicos formais ou um avaliação clínica equivalente) em domínio cognitivo ≥ 1, com queda de ≥ 2 DPs abaixo da média (ou abaixo do terceiro percentil) de pessoas de mesmo sexo, idade, educação, e fundo sociocultural, quando uma avaliação neuropsicológica formal está disponível, ou um nível equivalente, tal como avaliado pelo clínico.

(B) Os déficits cognitivos são suficientes para interferir com a independência (por exemplo, no mínimo necessitando de ajuda com atividades instrumentais da vida diária, ou seja, tarefas mais complexas tais como gestão de finanças ou medicamentos)

Fonte: Sachdev *et al*., 2014.
DPs: desvios-padrões; DV: demência vascular

Tabela 5 - Evidências de etiologia vascular para o comprometimento cognitivo

(A) Um dos seguintes quadros clínicos:

(1) Início dos déficits cognitivos está temporalmente associado a ≥ 1 evento vascular (o início é frequentemente abrupto com evolução em degraus ou flutuação do curso por múltiplos eventos vasculares, com os déficits cognitivos persistindo após 3 meses do evento. Entretanto, a isquemia subcortical pode produzir quadro gradual de curso lento e progressivo, nos quais o caso A2 se aplica). Evidência de evento vascular por um dos seguintes:

(a) História documentada de AVC, com declínio cognitivo temporalmente associado a ele;

(b) Sinais neurológicos focais associados ao AVC.

(2) Evidência de declínio predominantemente associado à velocidade de processamento da informação, atenção complexa, e/ou disfunção fronto-executiva na ausência de história de AVC ou de AIT. Um dos seguintes quadros está adicionalmente presente:

(a) Presença inicial de distúrbio da marcha (em pequenos passos, ou marcha magnética, apraxia-ataxia, ou marcha Parkinsoniana), manifestada por instabilidade e quedas frequentes;

(b) Alteração inicial da frequência urinária, urgência ou incontinência, os sintomas não são explicados por doenças urológicas;

(c) Alterações da personalidade e do humor: abulia, depressão ou incontinência emocional.

(B) Presença de alteração cerebrovascular significativa na neuroimagem (TC ou RM). Um dos seguintes:

(1) Infartos de grande vaso ≥ 2 são necessários para DV.

(2) Um extenso ou estratégico infarto único, tipicamente em tálamo ou gânglio da base, é suficiente para DV.

(3) Múltiplos infartos (>2) fora do tronco cerebral; 1-2 lacunas devem ser suficientes se em local estratégico ou em combinação com extensas lesões de substância branca.

(4) Lesões extensas e confluentes de substância branca.

(5) Hemorragia intracerebral em local estratégico, ou ≥ hemorragias intracerebrais.

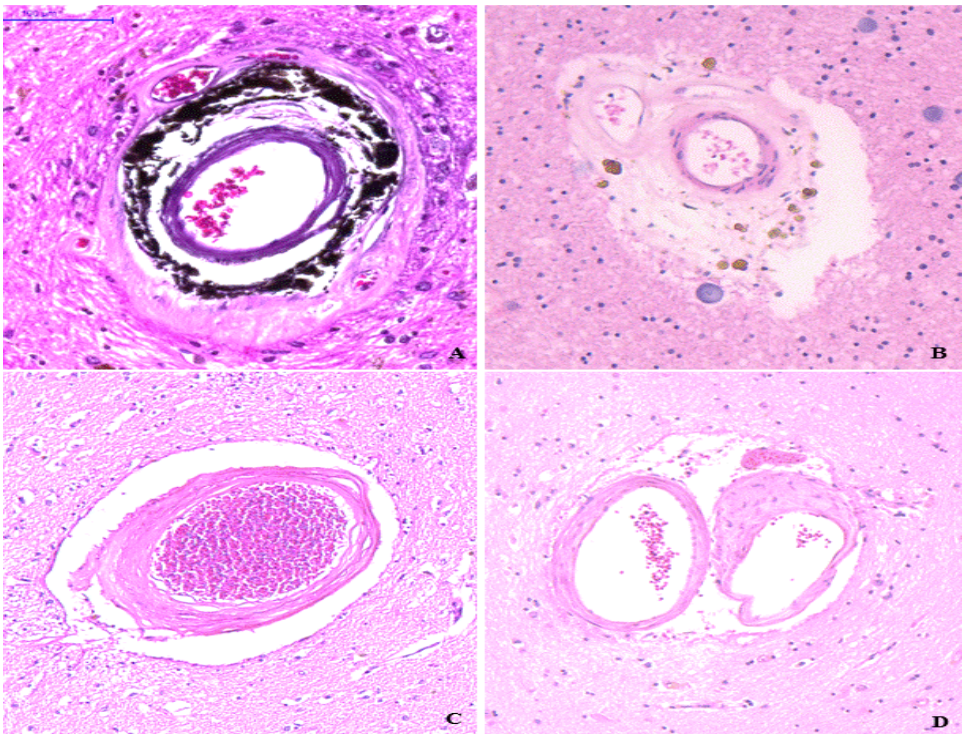
(6) A combinação dos quadros acima.

Fonte: adaptado de Sachdev *et al*., 2014.

AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética.

Em 2011, a ABN publicou os critérios para o diagnóstico de DV (Engelhardt *et al*., 2011), e de forma sucinta descreveu como elementos-chave: a) a presença de síndrome demencial com comprometimento de memória e/ou função executiva; b) evidência de causa vascular (pós-íctus vascular ou isquemia subcortical); c) relação adequada temporal (imediata, subaguda ou insidiosa) e funcional (lesão de estruturas de integração cognitiva).

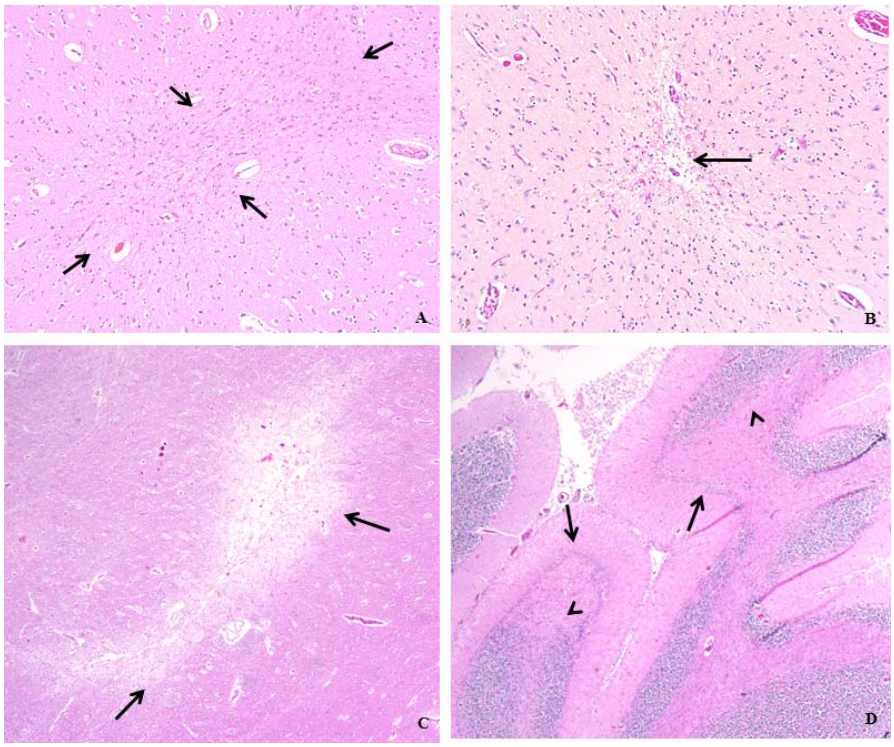
É importante salientar que não há um critério bem estabelecido no exame anatomopatológico (AP) para o diagnóstico de DV (Jellinger, 2008; Gorelick *et al*., 2011; Grinberg *et al*., 2013). O exame de AP para DCV deve incluir a descrição da presença, localização e número de grandes infartos (> 1 cm na máxima dimensão), infartos lacunares (0,5 a 1 cm de diâmetro) e hemorragias que usualmente são vistos na macroscopia, assim como a notificação de microinfartos (<0,5 cm de diâmetro), micro-hemorragias, doença microvascular [arteriolosclerose hialina (ATH), aterosclerose, angiopatia amiloide] vistos na microscopia, e leucoencefalopatia (Hachinski *et al*., 2006; Grinberg; Thal, 2010). ATH é caracterizada por um espessamento amorfo e hialino na parede das arteríolas ocasionando estreitamento de seu lúmen (Maitra, 2010). A leucoencefalopatia corresponde às alterações não necróticas da substância branca especialmente na sua porção profunda e nas fibras em U periventricular, com variados graus de rarefação (dismielinização e perda de axônio), astrocitose, edema e reação macrofágica (Hachinski *et al*., 2006; Grinberg; Thal, 2010). As lesões da substância branca estão associadas à doença de pequenos vasos (Hachinski *et al*., 2006; Grinberg; Thal, 2010). As Figuras 8, 9 e 10 apresentam microscopia de lesões vasculares (imagens cedidas pela Dra. Roberta D. Rodriguez, BEHGEEC - FMUSP).



Fonte: imagem cedida pela Dra. Roberta D. Rodriguez, BEHGEEC - FMUSP

(A) Siderocalcinose: denso depósito de minerais na camada média; (B) arterioloesclerose hialina, com depósito de material hialino entre o endotélio e a camada média; (C, D) arterioloesclerose hiperplásica (lesão em casca de cebola), espessamento concêntrico da camada íntima. Coloração com hematoxilina-eosina, aumento 400X.

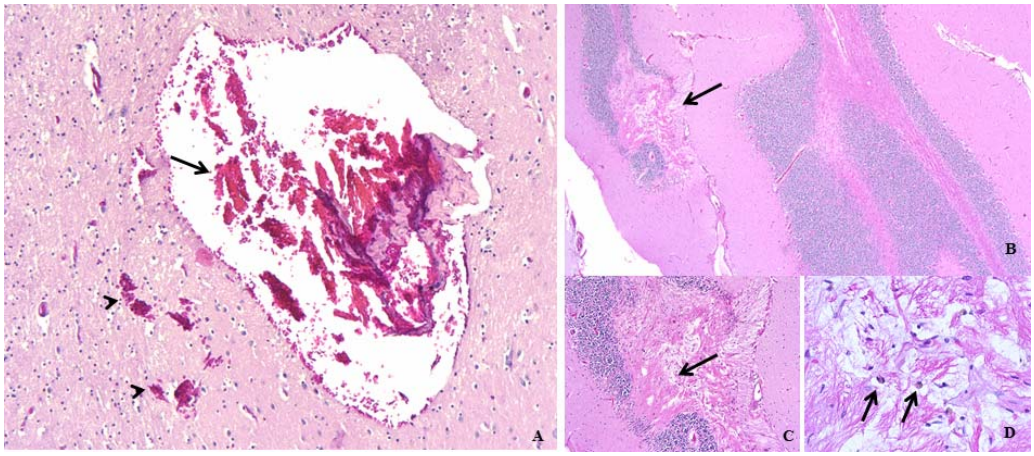
Figura 8 - Doença de pequenos vasos



Fonte: imagem cedida pela Dra. Roberta D. Rodriguez, BEHGEEC - FMUSP

(A) Microinfarto crônico em córtex temporal, observa-se a demarcação entre o tecido normal e o infarto (setas); (B) microinfarto cortical com microcavitação (seta); (C) infarto lacunar em putamen; (D) extenso infarto crônico envolvendo a camada granular (ponta da seta) e das células de Purkinje (setas). Coloração com hematoxilina-eosina; aumento: 100X em A,B,C e 25X em D.

Figura 9 - Microscopia de infartos e lesões na substância branca e córtex



Fonte: imagem cedida pela Dra. Roberta D. Rodriguez, BEHGEEC - FMUSP

(A) Microssangramento em gânglios da base, extravasamento dentro do espaço perivascular (seta), pequenos focos de hemorragia próximos ao vaso (ponta da seta); (B) microcavitação em córtex cerebelar (seta); (C) observa-se uma área de necrose (seta); (D) macrófagos com grânulos de hemossiderina sugestivos de hemorragia intraparenquimatosa antiga (seta). Coloração com hematoxilina-eosina: aumento 100X em A, C; 25X em B e 400X em D.

Figura 10 - Microscopia de hemorragia e microssangramentos cerebral

1.4 Diabetes mellitus

O DM é um distúrbio metabólico, podendo ser determinado geneticamente, associado à deficiência relativa ou absoluta de insulina, acarretando alterações metabólicas, complicações vasculares e neuropáticas. As alterações metabólicas incluem não apenas a hiperglicemia e a incapacidade das células dos tecidos e músculos em utilizar a glicose, mas também modificações no metabolismo de proteínas e lipídios (IDF, 2013). As alterações vasculares correspondem a macroangiopatia (aterosclerose) e microangiopatia, acarretam principalmente cardiopatia (em especial a coronariopatia), DCV (como o AVC), insuficiência arterial periférica (amputações de extremidades), retinopatia (provocando cegueira) e nefropatia (evoluindo para insuficiência renal) (IDF, 2013). A neuropatia diabética pode levar à disfunção do aparelho digestivo, urinário e à disfunção erétil, além de comprometer a inervação das extremidades (ex.: o pé diabético) (IDF, 2013). O DM é dividido em DM tipo 1 (DM1), DM2, DM gestacional e outros tipos específicos (secundário às outras endocrinopatias, infecções, induzidos por fármacos, neoplasias e outros).

O DM1, conhecido como insulinodependente, é causado por reação autoimune, na qual anticorpos atacam as células Beta do pâncreas produtoras de insulina, e o paciente necessita de administração diária de insulina para viver. Afeta principalmente crianças e adultos jovens, mas raramente pode ocorrer em outras idades (IDF, 2013). O DM gestacional aparece durante a gravidez, pode levar a uma série de riscos para a mãe e o bebê, além de aumentar a chance de desenvolver DM2 em idade mais avançada (IDF, 2013). O DM2, conhecido como diabetes resistente à insulina ou não insulinodependente, tende a ser relacionado às doenças do envelhecimento, caracterizado por uma resistência endógena à insulina. A causa do DM2 não está bem esclarecida, mas estudos experimentais têm associado a resistência insulínica aos reduzidos níveis de expressão do seu receptor, à reduzida ativação do receptor quinase de insulina e substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1), à alteração na sequência de sinalização e ao aumento da expressão de proteínas associadas à inflamação (Lebrun; Van, 2008; Boura-Halfon; Zick, 2009; Gogg *et al*., 2009; Tanti; Jager, 2009). O DM2 é frequentemente associado à obesidade, tabagismo, sedentarismo, e os pacientes apresentam hiperglicemia, intolerância à glicose, aterosclerose, HAS, DLP e adiposidade, os quais, em conjunto com o DM, são considerados fatores de risco para DA e DV (Arab *et al*., 2011; Gorelick *et al*., 2011). O diagnóstico de DM pode ser feito por meio das dosagens de glicemia de jejum, ou glicemia randômica, ou glico-hemoglobina (HbA1C) ou pelo teste oral de tolerância à glicose (TOTG) segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) de 2015 descritas na Tabela 6 (SBD, 2015).

Tabela 6 - Diagnóstico de diabetes mellitus

Diagnóstico de diabetes mellitus	
Glicemia de jejum	≥ 126 mg/dl* ou
Teste oral de tolerância à glicose	≥ 200 mg/dl* ou
Glico-hemoglobina (HbA1C)	≥ 6,5%* ou
Glicemia randômica	≥ 200 mg/dl em pacientes com sintomas de hiperglicemia ou em crise hiperglicêmica

Fonte: SBD, 2015, adaptado da *Position Statement/ American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care*

*: na ausência de hiperglicemia inequívoca, esses critérios devem ser confirmados.

O número de indivíduos portadores de DM vem aumentando em todo o mundo nas últimas décadas. Em 2013 a Federação Internacional de Diabetes estimou que 382 milhões de pessoas eram portadoras de DM, número que subirá para 592 milhões em menos de 25 anos (IDF, 2013). O DM levou a 5,1 milhões de mortes e a um custo de US$ 548 milhões em despesas de saúde (11% do total gasto em saúde em todo o mundo) em 2013 (IDF, 2013). A maioria dos 382 milhões de diabéticos está entre 40 e 59 anos, e cerca de 80% deles vivem em países de baixo e médio rendimento (IDF, 2013), os quais apresentarão um crescimento populacional importante nos próximos 19 anos (Whiting *et al*., 2011). Em 2013, cerca de 11,9 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos apresentavam DM no Brasil (IDF, 2013). A perspectiva de crescimento do DM para a América do Sul e Central é preocupante e está projetada para aumentar em 60% até 2035 (IDF, 2013). Todos os tipos de DM estão em crescimento, mas particularmente o DM2 que aumentará em 55% em 2035 em todo o mundo (IDF, 2013).

O DM tem sido considerado, especialmente em estudos populacionais (Ott *et al*., 1999; Peila *et al*., 2002; Luchsinger *et al*., 2005; Wang *et al*., 2012), um fator de risco independente para demência, assim como para os seus dois principais subtipos DA e DV, porém algumas questões ainda permanecem controversas (Ahtiluoto *et al*., 2010). O DM é conhecido inequivocamente por aumentar o risco de DCV, mas os achados sobre sua associação com as alterações neuropatológicas de DA ainda permanecem em discussão (Ahtiluoto *et al*., 2010). Questões têm sido levantadas sobre essa associação, se os pacientes com DA são mais predispostos ao DM ou se os pacientes com DM são mais propensos ou aceleram o aparecimento da DA (Arab *et al*., 2011).

O exato mecanismo pelo qual o DM afeta o cérebro não está totalmente elucidado, mas provavelmente envolve a DCV e alterações neurodegenerativas (Bornstein *et al*., 2014). A insulina atravessa a BHE por um mecanismo receptor dependente (Yu *et al*., 2006), mas os seus níveis de expressão no cérebro são modestos em relação aos seus níveis circulantes (Arab *et al*., 2011). Receptores de insulina (RI) são expressos na vasculatura cerebral e medeiam o tráfego de insulina através da BHE (Pardrige *et al*., 1985). Insulina, o fator de crescimento similar à insulina (IGF) e o gene codificador do RI são expressos em neurônios e glia,

particularmente em estruturas atingidas por doenças neurodegenerativas, tais como o hipocampo, lobo temporal e diencéfalo (de la Monte; Wands, 2005; Zeger *et al*., 2007; de la Monte *et al*., 2009; Freude *et al*., 2009). Insulina, o IGF e o gene codificador do RI participam de funções como o crescimento, metabolismo, sobrevivência, expressão de genes, síntese proteica, estrutura do citoesqueleto, função de neurotransmissão, formação de sinapses e plasticidade, regulação e manutenção de funções cognitivas (de la Monte; Wands, 2005; D'Ercole; Ye, 2008; Cardoso *et al*., 2009; de La Monte, 2012).

Alterações na vasculatura cerebral, distúrbios na sinalização de insulina cerebral, resistência insulínica, toxicidade da glicose, estresse oxidativo, acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGE), episódios de hipoglicemia e pro-inflamação são mecanismos fisiopatológicos possivelmente envolvidos com o desenvolvimento de alterações neuropatológicas da DA (de La Monte, 2012; Bornstein *et al*., 2014; De Felice; Ferreira, 2014). A inibição da sinalização da insulina/IGF contribui para a DA por meio dos seguintes mecanismos: aumenta a atividade de quinases que fosforilam de forma aberrante a proteína Tau; aumenta a expressão da proteína precursora de amiloide fração βA (PPA-βA) favorecendo seu acúmulo; estresse oxidativo do retículo endoplasmático; geração de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio que lesam proteínas, DNA, RNA e lipídios; disfunção mitocondrial; e ativação de cascatas pro-inflamatórias e pro-apoptotica (de la Monte, 2012). Alguns autores sugerem a hipótese de que a DA possa ser considerada uma doença metabólica ou até mesmo uma forma de "diabetes tipo 3" (Steen *et al*., 2005; de La Monte; Wands, 2008; de La Monte, 2012).

Muitos estudos têm demonstrado uma associação positiva entre DM e DA, principalmente os estudos de coorte (Ott *et al*., 1999; Peila *et al*., 2002; Xu *et al*., 2004; Arvanitakis *et al*., 2004; Ahtiluoto *et al*., 2010; Wang *et al*., 2012), em modelos animais ou celulares (MacAulay *et al*., 2007; De la Monte; Wands, 2008; Liao; Xu, 2009; Wang *et al*., 2010), porém esses achados não têm sido confirmados em sua totalidade por estudos neuropatológicos (Heitmer; Dickson, 1997; Beeri *et al*., 2005; Arvanitakis *et al*., 2006; Nelson *et al*., 2009; Sonnen *et al*., 2009; Ahtiluoto *et al*., 2010).

A DV no diabético não tem um modelo neuropatológico bem definido, podendo ocorrer na presença de macro e/ou microinfartos corticais e/ou subcorticais, a doença de pequenos vasos, ou ao conjunto dessas alterações (Nelson *et al*., 2009). O risco relativo de AVC clinicamente detectável em diabéticos varia de 1,7 a 5,5 (Nelson *et al*., 2009). Alguns estudos populacionais que avaliaram fatores determinantes do aparecimento de demência em indivíduos pós-AVC, encontraram uma associação positiva entre DM e demência, particularmente para DV e para demência mista do tipo DA+DV (Tatemichi *et al*., 1993; Censori *et al*., 1996; Desmond *et al*., 2000). Entretanto, outras pesquisas não obtiveram nenhuma associação do DM com DV (Loeb *et al*., 1992; Kokmen *et al*., 1996; Inzitari *et al*., 1998; Pohjasvaara *et al*., 1998; Ivan *et al*., 2004). O estudo epidemiológico de Ohara e cols. (2011) encontrou um aumento do risco para demência e DA, mas não para DV. Tem sido sugerido que DM teria um efeito maior em acelerar o aparecimento da demência pós-AVC em relação ao seu efeito a longo prazo (Pasquier *et al*., 2006). É importante lembrar que a mortalidade elevada relacionada ao AVC pode mascarar a associação entre DM e demência pós-AVC (Li *et al*., 2014).

Estudos de neuroimagem estruturais e funcionais têm avaliado alterações em cérebros de diabéticos, porém não existem modelos específicos que sejam característicos de DM1 e DM2 (Biessels; Reijmer, 2014). Baker e cols. (2011) verificaram se o grau de resistência à insulina estava associado à diminuição da taxa de metabolismo de glicose cerebral (TMGC) em áreas vulneráveis para DA (córtex parietotemporal, frontal e cíngulo), por meio da medida de FGT-PET realizada em idosos diabéticos, pré-diabéticos e não diabéticos, com idade média de 74,4 anos e cognitivamente normais. Durante a tarefa de codificação da memória, os indivíduos saudáveis apresentaram ativação nos córtices pré-frontal inferior e anterior direito, córtex temporal inferior, e região medial e posterior do cíngulo. Os indivíduos pré-diabéticos e os diabéticos apresentaram qualitativamente diferentes modelos de ativação cerebral durante essa tarefa, caracterizados por ativação difusa e extensa, e recordaram menos itens no teste de memória tardia. Baker e cols. (2011) concluíram que a resistência à insulina pode ser um marcador de risco para DA que está associado à TMGC e prejuízo cognitivo em estágios mais iniciais da doença, até mesmo antes do comprometimento cognitivo leve.

Hirao *et al*. (2011), em estudo longitudinal, avaliaram o fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCR) em pacientes com DA com DM (n=36) e sem DM (n=35), por meio do SPECT. Na fase final, após uma média de 32 meses, reavaliaram o SPECT de 23 pacientes com DA (12 sem DM e 11 com DM). O SPECT inicial mostrou que os pacientes com DA sem DM apresentaram menor FSCR no giro temporal inferior esquerdo e direito. No seguimento, o novo SPECT mostrou que FSCR diminuiu em regiões mais generalizadas acometendo lobos límbicos, frontal, temporal e parietal em pacientes com DA sem DM em relação aos com DA e DM. Os autores concluíram que anormalidades funcionais no cérebro de pacientes com DA diferem de acordo com a presença inicial de DM e durante o seguimento refletindo diferenças neuropatológicas (Hirao *et al*., 2011). O estudo de Tomita e cols. (2013) avaliou o acúmulo de proteína βA em cérebros de indivíduos com DA com DM (n=4) ou sem DM (n=11), e controles normais (n=14), pelo PET com marcador BF-227 (marcador para proteína βA). Esse estudo verificou a presença de abundantes agregados de βA no córtex cerebral de pacientes com DA com e sem DM, e a extensão da distribuição do BF-227 no cérebro desses indivíduos não foi significantemente diferente. Os autores concluíram que os resultados sugerem que a extensão e o grau de distribuição de depósitos de βA em pacientes com DA, diabéticos ou não, não devem ser muito diferentes (Tomita *et al*., 2013). Um estudo de revisão encontrou leve atrofia cerebral em RM que aumenta gradualmente com o tempo em DM2 em relação aos indivíduos idosos não diabéticos, além de maior frequência de lesões vasculares, especialmente os infartos lacunares, porém a associação de diabéticos com alterações de substância branca e micro sangramentos cerebrais não foi muito clara (Brundel *et al*., 2014). Biessels e Reijmer (2014), em revisão de literatura, descreveram que no DM2 há atrofia cortical e subcortical, com algumas variações em relação às regiões cerebrais, além de aumento de lesões de pequenos vasos, em especial dos infartos lacunares na RM, porém no DM1 as alterações são caracterizadas por reduções regionais em adultos. No DM2 foi encontrada redução de conectividade da rede padrão *default mode*, por comprometimento de regiões do giro frontal medial, pré-cúneo e giro temporal medial, associada à redução da memória, função executiva e velocidade de processamento mental (Musen *et al*., 2012). Em estudo que avaliou o metabolismo

cerebral por FDG-PET e acúmulo de βA por PET-PiB em cérebros de diabéticos sem demência, demonstrou que havia hipometabolismo semelhante ao que ocorre em DA, porém o acúmulo de βA foi similar entre diabéticos e controles sem demência (Roberts *et al*., 2014). O estudo de Fukasawa e cols. (2015) analisou o fluxo sanguíneo cerebral por SPECT e acúmulo de βA por PET-PiB de pacientes com DA e em diabéticos. Esse estudo encontrou hipocaptação parietotemporal e em outras áreas no grupo com DA, e redução em pequenas áreas frontotemporal e límbica em diabéticos com demência (incluindo casos de DA). Seis de nove diabéticos com demência que fizeram PET-PiB não apresentaram acúmulo de βA ou obtiveram resultados contraditórios. Esse estudo concluiu que em demência o DM deve contribuir por meio de outros mecanismos fisiopatológicos diferentes da DA (Fukasawa *et al*., 2015). Recente meta-análise (Moulton *et al*., 2015) analisou os efeitos regionais estruturais em cérebros de DM1 e DM2 por RM, sendo excluídos casos que apresentavam unicamente dados de substância branca. No grupo com DM1 os autores encontraram redução bilateral de substância cinzenta do tálamo em adultos, mas no DM2 havia redução global do volume cerebral e atrofia regional em hipocampo, gânglios da base, lobos órbito-frontal e occipital. Os autores concluíram que a atrofia talâmica em DM1 deve estar associada a déficits cognitivos, porém no DM2 a atrofia global deve refletir os efeitos ateroscleróticos e a atrofia hipocampal seria um efeito de uma potencial etiologia neuropatológica comum para demência e também depressão (Moulton *et al*., 2015).

Até o presente momento, não há nenhum tratamento específico para a prevenção ou redução do declínio cognitivo em pacientes diabéticos (Bornstein *et al*., 2014). Estudos têm sido realizados com medicações utilizadas para o tratamento do DM com a finalidade de obter possíveis benefícios na prevenção de CCL e demência. Entretanto, o controle rigoroso de glicemia aumenta a mortalidade em diabéticos e episódios de hipoglicemia severa têm sido associados ao risco elevado de demência (Whitmer *et al*., 2009; Bornstein *et al*., 2014). O estudo longitudinal randomizado "ACCORD MIND" (Launer *et al*., 2011) investigou a função cognitiva e o volume cerebral em indivíduos diabéticos seguidos de 20-40 meses, com idade média de 62,3 anos. Os diabéticos foram divididos em dois grupos: com intenso controle glicêmico (HbA1C<6%) e com controle padrão (HbA1C de 7% a 7,9%). O

grupo com controle rigoroso da glicemia apresentou volume cerebral maior, porém não houve diferença nos escores cognitivos obtidos entre os dois grupos. Os autores concluíram que os resultados encontrados não sustentam a indicação de um controle rigoroso de glicemia para reduzir os efeitos adversos do DM em relação à cognição (Launer *et al*., 2011). A metformina, conhecida biguanida para o tratamento oral do DM, age diminuindo a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora periférica ao efeito da insulina (SBD, 2015). Embora a metformina tenha efeito antioxidante e antiapoptótico em cérebros de ratos (Vardarli *et al*., 2014), ela tem sido associada ao aumento do depósito de peptídeo amiloide em culturas de neurônios (Chen *et al*., 2009) e ao aumento do risco de prejuízo cognitivo em humanos (Moore *et al*., 2013). Barini e cols. (2016) relataram aumento da agregação da proteína Tau e exacerbação de comportamento anormal em modelos de ratos com taupatias.

As glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona) são antidiabéticos orais sensibilizadores de insulina, com ação na musculatura, adipócitos e hepatócitos, e foram utilizadas em alguns estudos com DA e ou CCL (Watson *et al*., 2005; Miller *et al*., 2011; Seaquist *et al*., 2013). Em estudo duplo cego placebo controlado, 30 sujeitos com DA leve e com CCL amnéstico foram randomizados durante 6 meses, 20 deles receberam rosiglitazona e 10 foram tratados com placebo (Watson *et al*., 2005). Os resultados mostraram melhora na evocação tardia e na atenção no grupo com rosiglitazona, e o grupo com placebo apresentou diminuição de βA42 no plasma o que seria compatível com a progressão da DA nesse grupo. Miller e cols. (2011), em revisão de literatura sobre o uso de rosiglitazona e pioglitazona para o tratamento de DA em humanos, concluíram que os dados publicados foram conflitantes e insuficientes para recomendar a utilização desses medicamentos para essa finalidade. Dados obtidos do estudo ACCORD MIND sugerem que o tratamento com rosiglitazona foi associado ao aumento no declínio cognitivo após 40 meses, porém esse resultado pode ter sido influenciado pelas diferenças inexplicáveis entre os pacientes (Seaquist *et al*., 2013). Esse estudo não encontrou nenhuma relação entre insulina e função cognitiva (Seaquist *et al*., 2013). Alguma evidência foi encontrada com o uso de insulina intranasal em pacientes com CCL e DA, com melhora no desempenho em memória verbal, atenção e funcional em relação ao placebo, assim

como verificou um aumento da relação plasmática de βA40/βA42 indicando um potencial efeito não só na cognição como também no metabolismo de βA (Reger *et al*., 2008).

Os antidiabéticos orais conhecidos como inibidores da enzima dipeptidilpeptidase-4 (DPP-IV) ou gliptinas (sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, saxagliptina) agem aumentando o nível de hormônios *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) (SBD, 2015). Os efeitos do GLP-1 incluem o aumento da secreção de insulina quando a glicemia se eleva, diminuição ou esvaziamento gástrico e redução da síntese do glucagon (SBD, 2015). Algumas gliptinas foram utilizadas em estudos com DA (D'Amico *et al*., 2010; Pintana *et al*., 2013). A sitagliptina retardou o aparecimento da neuropatologia de DA (D'Amico *et al*., 2010) e apresenta melhor comportamento de aprendizado em ratos transgênicos (Pintana *et al*., 2013). A vildagliptina e a sitagliptina protegem contra o estresse oxidativo em ratos com resistência à insulina (Pintana *et al*., 2013). Outra classe de antidiabéticos, aplicados via subcutâneo, os miméticos e análogos do GLP-1 (exanetidina, liraglutida) também têm sido testados em DA. A revisão sistemática sobre os efeitos dos análogos da GLP-1 em DA descreveu que em ratos há diminuição das placas de βA, do estresse oxidativo e da resposta inflamatória cerebral (Garcia-Casares *et al*., 2014). Bao e cols. (2015) descreveram o efeito neuroprotetor da liraglutida e sugerem seu potencial benefício para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Em artigo de revisão sobre a liraglutida e seus efeitos neuroprotetores, Candeias e cols. (2015) relataram que essa droga tem efeitos antiaptótico, anti-inflamatório, antioxidante contra AVC, DA e DM, além de promover inibição da microglia, melhora do comportamento e cognição, e dos biomarcadores de DA.

1.5 Estudos transversais e retrospectivos sobre associação de DM com demência, DA e DV

Em 1984, um estudo de caso controle (Heyman *et al*., 1984) foi pioneiro em avaliar a relação de doenças preexistentes, como o DM em associação com DA. Estudos nos anos subsequentes da década de 1980 também não foram positivos para essa associação (Amaducci *et al*., 1986; Wolf-Klein *et al*., 1988). Em 1990, o estudo

de Broe *et al*. encontrou associação positiva entre DM e DA; a partir desse ponto, estudos passaram a avaliar a questão DM x demência, DV, DA e demência mista (DA + DV). Não houve associação de DM e DA no estudo de Kokmen *et al*. em 1991. Kuusisto et al. (1997) encontraram associação positiva entre resistência insulínica e DA independente do genótipo da Apolipoproteína E (APOE).

Ladin *et al*. (1993) encontraram glicemia menor em pacientes com DA em relação a DV e outras demências. Alguns estudos analisaram apenas a relação entre DM e DV, sendo positiva em dois deles (Lindsay *et al*., 1997: Stella *et al*., 2007) e, em um estudo, negativa para a associação de DM à DV por multi-infartos (Gorelick *et al*., 1993). Os estudos de Haan *et al*. (2003) e Valcour *et al*. (2005) encontraram risco aumentado para demência não especificada em pacientes com DM (Haan *et al*., 2003; Valcour *et al*., 2005). Associação positiva foi relatada entre DM e demência, DA e DV (Ott *et al*., 1996; Bowirrat *et al*., 2002). Nielson *et al*. (1996) descreveram que o DM estava presente em maior proporção nos pacientes com DV (11,8%), seguidos por demência mista (8,8%) e em menor proporção em DA (0,8%). Boston *et al*. (1999) e Tariot *et al*. (1999) descreveram grande proporção de diabéticos somente em DV. É importante salientar que esses estudos são em sua maioria do tipo caso-controle. O diagnóstico de DM variou entre medidas indiretas (autorrelato, informante, prontuário médico, uso de medicamentos) e diretas (glicemia de jejum e TOTG), assim como a forma e os critérios utilizados para o diagnóstico de demência, DA e DV. Esses fatores interferem nos resultados dos estudos e na forma de interpretá-los. O resumo desses estudos citados acima está descrito na Tabela 7.

Tabela 7 - Estudos epidemiológicos transversais e retrospectivos sobre associação de DM e demência

Primeiro autor, ano	**País e amostra**	**Idade (anos)**	**Diagnóstico do diabetes**	**Demência (N de casos) e critério diagnóstico**	**Resultados**	**Covariáveis**
Heyman *et al.*, 1984	EUA, caso-controle: 40 DA e 80 controles	51-71	Autorrelato ou por informante	"Duke University Hospital Uniform criteria" para DA	DM em 7,5% de DA, e 8,8% em controles	NR
Amaducci *et al.*, 1986	Itália, caso-controle, 119 casos, controles com 116 de hospital e 97 da população	41-80	Autorrelato ou por informante	DA (119) NINCDS-ADRDA	Sem associação de DA e DM OR: 0,7 (p=0,54) para controles em hospital e 1,0 (p=1,0) para controles	NR
Wolf-Klein *et al.*, 1988	EUA, 173 homens e 165 mulheres	62-98	Prontuário médico	DA (75) NINCDS-ADRDA	Menos diabéticos em casos de DA	NR
Broe et al., 1990	Auatrália, caso controle, 170 DA e 170 controles	52-96	Autorrelato	DA (170) NINCDS-ADRDA	Associação positiva entre DA e DM OR: 0,6 (IC:0,2-1,6)	Análise univariada
Kokmen *et al.*, 1991	EUA, caso-controle, 415 casos e 415 controles	NR	Prontuário médico	DA (415) Critério consenso similar ao DSM-III-R	DM não associado à DA OR: 1,2 (IC:0,8-1,8)	NR
Landin *et al.*, 1993	Suécia, retrospectivo 38 DA, 14 DV, 19 com outras demências	NR	Prontuário médico	DA (38) NINCDS-ADRDA DV (14) DSM-III-R Outras demências (19)	Pacientes com DA tiveram níveis mais baixos de glicose com parados a DV e a outras demências	NR
Gorelick *et al.*, 1993	EUA, caso controle, 61 com doença por multi-infartos	≥ 60	Prontuário médico	DV por multi-infartos DSM-III-R	DM não associado à DV por multi-infartos	NR
Ott *et al.*, 1996	The Rotterdam Study Holanda, estudo com base populacional, 6330 indivíduos	55-99	Uso de medicamentos, glicemia randomizada, TOTG	Demência (265) DSM-III-R DA (194) NINCDS-ADRDA DV (44) NINDS-AIREN	Associação positive de DM com demência, DA e DV OR: 1,3 (IC:1,0-1,9) DA OR: 1,3 (IC:0,9-1,9) DV OR:2,1 (IC:1,1-4,0)	Idede, sexo, educação, doença vascular
Nielson *et al.*, 1996	EUA, estudo observacional, 265 casos de demência	74	Prontuário médico	DA (123) NINCDS-ADRDA VD (51) critério da Califórnia Mistos (57)	DM foi encontrado em 0,8% na DA, 11,8% em DV e 8,8% em demência mista	NR
Lindsay *et al.*, 1997	Canadá, caso controle pareado, 129 DV e 535 controles	NR	Prontuário médico	DV, DSM-III-R, quadro clínico	Associação positiva entre DM e DV OR:1,7 (IC:0,9-3,1)	Idade, sexo e educação

continua

Tabela 7 - Estudos epidemiológicos transversais e retrospectivos sobre associação de DM e demência

Primeiro autor, ano	País e amostra	Idade (anos)	Diagnóstico do diabetes	Demência (N de casos) e critério diagnóstico	Resultados	Covariáveis
Kuusisto *et al.*, 1997	Finlândia, 980 sujeitos	69-78	Glicemia de jejum	DA (46) NINCDS-ADRDA	Associação positiva entre resistência insulínica e DA OR:1,1 (IC:09-2,4)	Idade, sexo e educação
Boston *et al.*, 1999	Reino Unido, 438 indivíduos de amostra com base populacional	75+	Autorrelato	DA (222) DV (34) CAMDEX	Grande proporção de diabéticos em DV (p=0,002)	Idade e sexo
Tariot *et al*, 1999	EUA, 467 indivíduos de instituição de longa permanência	74,8	Prontuário médico	DA (85) NNCDS-ADRDA, DV (84) diagnóstico clínico	Diabetes presente em 6,1% nos DA e 47,4% nos DV	Idade, sexo e raça
Bowirrat *et al*, 2002	Israel, em 823 árabes	60+	Prontuário médico	DA (168) DSM-IV DV (49)	Associação positiva entre DM com DA e DV DA OR:1,1(0,6-1,7) DV OR:1,8 (IC:0,9-3,5)	Análise univariada
Haan *et al*, 2003	EUA, 1789 latinos	60+	Autorrelato, ou uso de medicamentos ou glicemia de jejum	Demência (69) DA (31), NINDS-ADRDA DV (14), Critério da Califórnia	43% do risco de demência foi atribuído ao diabetes	NR
Valcour *et al.*, 2005	EUA, 203 indivíduos infectados por HIV-1	20-76	Autorrelato ou glicemia de jejum	Demência (39) Testes neuropsicológicos e exame neurológico	Associação positiva entre DM e demência OR:5,4 (IC:1,7-17,7)	Idade, educação e fatores de risco vascular
Stella *et al.*, 2007	Brasil, 78 pacientes ambulatoriais	60+	Prontuário médico	DV (78) CID-10 Neuroimagem	23,1% de DM em pacientes com DV	NR

Fonte: baseado em Li *et al*., 2014.

CAMDEX: Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination; CID 10: classificação internacional de doenças 10ª edição; DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III-Revised; DA: doença de Alzheimer; DM: diabetes mellitus; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4ª edição; DV: demência vascular; EUA: Estados Unidos da América; IC: intervalo de confiança; N: número; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NINDS-AIREN: National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; NR: não relatado; OR: *odds ratio;* TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

1.6 Estudos epidemiológicos de coorte com base populacional sobre o DM e risco de demência, DA e DV

Diversos estudos epidemiológicos de coorte com base populacional têm avaliado o DM como fator de risco para demência, DA e DV. A Tabela 8 apresenta os principais estudos epidemiológicos, suas diferenças metodológicas mais importantes e os seus resultados. Esses trabalhos diferem em relação à população estudada, ao tempo de seguimento, da maneira de estabelecer o diagnóstico de DM, da avaliação neuropsicológica empregada; nos critérios utilizados para o diagnóstico de demência, em relação aos métodos de neuroimagem, sendo uma minoria deles associados à avaliação dos casos com autópsias (Leibson *et al*., 1997; Peila *et al*., 2002; Akomolafe *et al*., 2006; Ahtiluoto *et al*., 2010; Ohara *et al*., 2011). Os estudos não deixam clara a distinção sobre o tempo de exposição ao DM, e se o início foi na idade adulta ou em idade mais avançada. Provavelmente, os estudos nos quais o diagnóstico de DM foi feito de forma indireta (autorrelato, informante, prontuário médico e uso de medicamentos) incluíram indivíduos diabéticos que não haviam sido identificados.

Onze estudos fizeram o diagnóstico de DM por autorrelato e/ou uso de medicamentos e/ou por histórico médico (Katzman *et al*., 1989; Brayne *et al*., 1998; Luchsinger *et al*., 2001; Hassing *et al*., 2002; Arvanitakis *et al*., 2004; Luchsinger *et al*., 2005; Borenstein *et al*., 2005; Hayden *et al*., 2006; Ahtiluoto *et al*., 2010; Cheng *et al*., 2011; Wang *et al*., 2012). Apenas dois estudos utilizaram a dosagem específica de glicemia jejum para o diagnóstico de DM (Irie *et al*., 2008; Kimm *et al*., 2011). Onze estudos utilizaram métodos diretos com indiretos para diagnosticar DM (Leibson *et al*., 1997; Curb *et al*., 1999; Ott *et al*., 1999; MacKnight *et al*., 2002; Peila *et al*., 2002; Schneider *et al*., 2004; Xu *et al*., 2004 e 2009; Akomolafe *et al*., 2006; Raffaitin *et al*., 2009; Ohara *et al*., 2011), sendo que sete deles acessaram os diabéticos não diagnosticados através de glicemia de jejum e/ou TOTG (Ott *et al*., 1999; MacKnight *et al*., 2002; Peila *et al*., 2002; Xu *et al*., 2004; Akomolafe *et al*., 2006; Raffaitin *et al*., 2009; Ohara *et al*., 2011). Alguns estudos que utilizaram a genotipagem da APOE, em presença de um ou dois alelos ε4, conhecido fator de risco para DA, obtiveram um aumento de risco para DA em diabéticos quando o alelo ε4 da APOE (APOE ε4) estava presente (Xu *et al*., 2004; Akomolafe *et al*.,

2006; Irie *et al*., 2008). Em oposição a esses achados, Borenstein e cols. (2005) encontraram associação positiva entre DM e DA somente na ausência deste alelo.

A maioria desses estudos epidemiológicos mostrou uma associação positiva de DM com DA (Leibson *et al*., 1997; Brayne *et al*., 1998; Ott *et al*., 1999; Peila *et al*., 2002; Arvanitakis *et al*., 2004; Luchsinger *et al*., 2005; Borenstein *et al*., 2005; Ahtiluoto *et al*., 2010; Kimm *et al*., 2011; Cheng *et al*., 2011; Ohara *et al*., 2011; Wang *et al*., 2012). Entretanto, outros trabalhos descreveram nenhuma associação entre DM e DA, porém positiva para DM e DV (Curb *et al*., 1999; Luchsinger *et al*., 2001; MacKnight *et al*., 2002; Hassing *et al*., 2002; Raffaitin *et al*., 2009; Xu *et al*., 2009). Hayden e cols. (2006) encontraram aumento do risco de DV em diabéticos, mas apenas em mulheres. Somente o estudo de Ohara *et al*. (2011) mostrou que o DM aumentou o risco para DA, mas não para DV. Nem todos os estudos avaliaram a questão DM, DA e DV, pois alguns estudaram apenas o DM como fator de risco para DA e encontraram a associação positiva entre eles (Leibson *et al*., 1997; Brayne *et al*., 1998; Arvanitakis *et al*., 2004; Luchsinger *et al*., 2005; Irie *et al*., 2008; Cheng *et al*., 2011; Wang *et al*., 2012).

Tabela 8 - Estudos epidemiológicos sobre o DM e risco de demência, DA e DV

Primeiro autor, ano	Coorte /País (média de seguimento em anos)	Idade média (anos)	N total da amostra final	N DM	N SEM DM	Diagnóstico do DM	RESULTADO
Katzman 1989	Bronx Aging Study, EUA (3,7)	79	434			Autorrelato	DM fator de risco para DV, não para DA DA HR: 0,5 (IC: 0,64-2,05) DV HR: 2,53 (IC: 1,15-5,66)
Leibson [c] 1997	The Rochester Epidemiology Project EUA (9,9)	59-71	1.455	1.455	Zero	Glicemia de jejum ou TOTG ou medicamentos	DM aumentou o risco para demências e DA Demência RR: 1,66 (IC: 1,34-2,05) DA [a] RR: 2,27 (IC: 1,55-3,31) DA [b] RR: 1,37 (IC: 0,94-2,01)
Brayne 1998	"*Population-based Cambrige City over-75s Cohort* " Reino Unido (2,4)	84	2.609			Autorrelato	Associação positiva entre DM, demência e DA. Demência: OR: 2,62 (IC: 0,89-7,75); DA: OR: 1,44 (IC: 0,12-17)
Ott [e] 1999	"Rotterdam Study" Holanda (2,1)	69,3	6.370	692	5.678	Autorrelato TOTG Glicemia de jejum	Associação positiva entre DM, demência e DA. Risco para demência: RR: 1,9 (IC: 1,3-2,8); DA: RR: 1,9 (IC:1,2-3,1); DV: RR: 2,0 (IC:0,7-5,6); DA+DV: RR: 3,0 (IC:1-9,3); para pacientes tratados com insulina o risco de demência: RR: 4,3(IC:1,7-10,5)
Curb 1999	Honolulu-Asia Aging Study, EUA (25) Homens japoneses americanos	45-68	3.774			Histórico médico TOTG	Nenhuma associação ente DM e DA. Associação positiva entre intolerância à glicose inicial e DV.
Luchsinger 2001	"WHICAP" EUA (4,3)	75,6	1.262	255	1.007	Histórico ou medicamentos	DM associação positiva com DV por infartos, mas não para DA. DV RR: 3,4 (IC: 1,70-6,91) DA RR: 1,3 (IC: 0,84-1,88)
MacKnight[e] 2002	"Canadian Study of Health and Aging" Canada (5)	74	5.574	503	5.071	Glicemia ou medicamentos	DM associada apenas a DV. DV RR: 2,03 (IC: 1,15-3,5) DA RR: 1,3 (IC: 0,83-2,1)

continua

Tabela 8 - Estudos epidemiológicos sobre o DM e risco de demência, DA e DV (continuação)

Primeiro autor, ano	Coorte /País (média de seguimento em anos)	Idade média (anos)	N total da amostra final	N DM	N SEM DM	Diagnóstico do DM	RESULTADO
Hassing 2002	"OCT-Twin Study" Suécia (2)	84	702	108	694	Autorrelato Histórico Medicamentos	DM foi associado à DV e não à DA. DV RR: 3,63 (IC: 1,35-9,76). DA: RR: 0,85 (IC: 0,36-2,02)
Peila [a, c,d,e] 2002	Honolulu Asia Aging Study EUA (2,9)	72-93	2.574	900	1.674	Autorrelato Histórico Medicamentos Glicemia de jejum ou TOTG	DM associação positiva com demência, DA, DA+DCV, DV. Demência RR: 1,5 (IC: 1,0-2,2) DA RR: 1,6 (IC: 0,9-3,0) DV RR: 2,3 (IC: 1,0-2,6) DA+DCV RR: 1,8 (IC: 1,1-2,9)
Arvanitakis 2004	"Religous Order Study" EUA (5,5)	75	824	127	697	Autorrelato Histórico ou medicamentos	Associação positiva entre DM e DA. DA RR: 1,65 (IC:1,1-2,47)
Schneider 2004	Israeli Ischaemic Heart Disease Study, Israel (35) Apenas homens	48	1892	47	1845	Histórico ou medicamentos Glicemia de jejum e TOTG	Associação positiva entre DM e demência Demência OR:1,83(IC:1,40-5,71)
Xu[c] 2004	"Kungsholmen Project" Suécia (6)	81,5	1.301	114	1.187	Histórico ou Medicamentos ou Glicemia	DM associação positiva com demência e DV, e se associa à DA na presença de APOEe4 ou HAS. Demência HR:1,5 (IC: 1-2,1) DV HR: 2,6 (IC: 1,2-6,1) DA HR: 1,3 (IC: 0,9-2,1)
Luchisinger 2005	"Medicare recipientes, northern Manhattan" EUA (5,5)	76,2	1.138	230	908	Autorrelato ou Medicamentos	Associação positiva entre DM e DA. DA OR: 2,40 (IC: 1,8-3,2)

continua

Tabela 8 - Estudos epidemiológicos sobre o DM e risco de demência, DA e DV (continuação)

Primeiro autor, ano	Coorte /País (média de seguimento em anos)	Idade média (anos)	N total da amostra final	N DM	N SEM DM	Diagnóstico do DM	RESULTADO
Borenstein 2005	Kame Project EUA (6)	Sem DA: 72,3 Com DA: 77,7	1.859 90% ancestrais de japoneses	/	/	Autorrelato ou Medicamentos	DM associação positiva com DA na ausência de APOE ε4 DA HR: 3,3 (IC: 1,4-8,1)
Akomolafe [c,e] 2006	Framingham Study EUA (12,7)	70	2.210	202	2.008	Histórico ou medicamentos ou glicemia	DM não aumentou o risco de demência e DA especialmente na ausência de APOE ε4 e elevados níveis de homocisteína plasmática DA RR: 0.32 (IC: 0.23-0.47)
Hayden 2006	Cache County Study of Memory,Health and Aging, EUA (3,4)	74	3.264			Aurorrelato e/ou medicamentos	DM aumentou o risco de DV apenas em mulheres DV HR:3,33(IC:1,09-4,30)
Irie 2008	The Cardiovascular Health Study Cognition Study EUA (5,4)	80,1	2.547	320	2.227	Glicemia de jejum	DM associado à APOE ε4 tem alto risco para demência e DA DA HR:4,58(IC:2,18-8,65) DA mista HR:3,89(IC:1,46-10,4)
Raffaitin[e] 2009	Three-City Study França (3,5)	73,4	7.087	538	6.549	Medicamentos Glicemia de jejum	DM não associada à DA, mas à demência e à DV Demência HR: 1,58 (IC: 1,05-2,38) DV HR: 2,53 (IC: 1,15-5,66) DA HR: 1,15 (IC: 0,64-2,05)
Xu 2009	"Kungsholmen Project" Suécia (5,1)	DM=81,6 NL=81,4	1.248	75	1.173	Histórico ou medicamentos ou Glicemia	DM associado à DV e não à DA DV HR: 3,21 (IC: 1,20-8,63)
Ahtiluoto [c,d] 2010	Vantaa 85+ Study Finlândia (3,7)	88	131	457	588	Autorrelato ou medicamentos	DM aumentou a incidência de DA e DV DA HR: 2,45 (IC: 1,33-4,53) DV HR: 2,15 (IC: 1,06-4,36)

continua

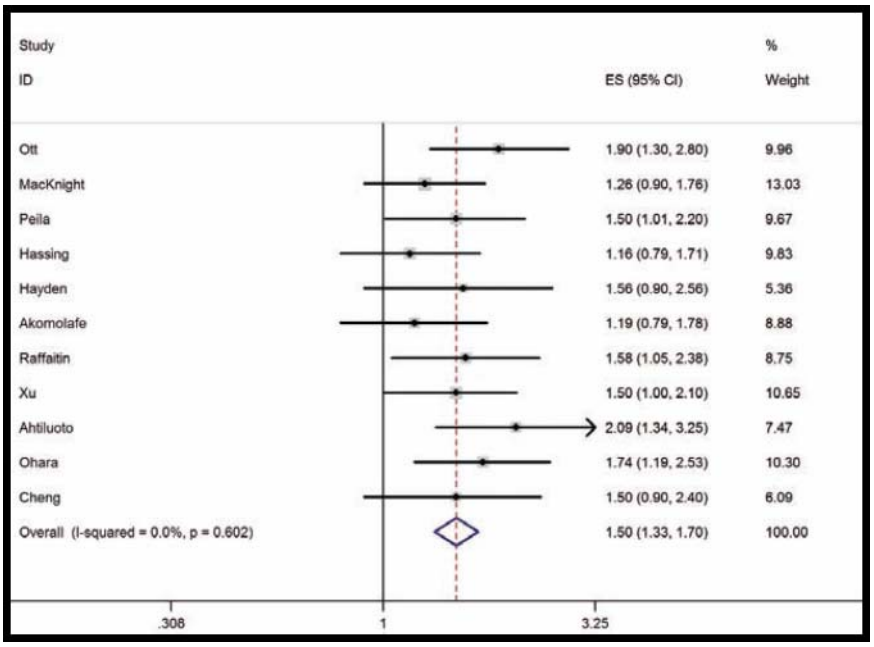
Tabela 8 - Estudos epidemiológicos sobre o DM e risco de demência, DA e DV (conclusão)

Primeiro autor, ano	Coorte /País (média de seguimento em anos)	Idade média (anos)	N total da amostra final	N DM	N SEM DM	Diagnóstico do DM	RESULTADO
Kimm [a] 2011	NHIC Coreia do Sul (10,7)	52	49.0445	33.350	457.095	Glicemia de jejum	DM aumentou o risco para DV e DA DA HR: 1,6 (IC: 1,3-2,0) DV HR: 2,0 (IC: 1,5-2,8)
Kimm [b] 2011	NHIC Coreia do Sul (10,7)	54	358.060	18.261	339.799	Glicemia de jejum	DM aumentou o risco para DV e DA DA HR: 1,4 (IC: 1,1-1,7) DV HR: 2.8 (IC: 2.0-3.9)
Cheng 2011	"WHICAP" EUA (3,9)	76	1.488	253	1.235	Autorrelato ou medicamentos	DM aumentou o risco para demência e DA Demência HR: 1,5 (IC0: 9-2,4) DA HR: 1,3 (IC0: 8-2,2)
Ohara[c,e] 2011	Hisayama Study Japão (10,9)	69	1.017	150	1.078	TOTG e glicemia de jejum	DM aumentou o risco para demência e DA, mas não para DV Demencia HR: 1,74 (IC: 1,19-2,53) DA HR: 2,05 (IC: 1,18-3,57) DV HR: 1,82 (IC: 0,89-3,71)
Wang 2012	BNHI Taiwan (9)	60	1.230.403	615.529	614.871	Histórico médico	DM risco aumentado para DA DA HR:,45 (IC1: 38-1,52)

APOE ε4: Apolipoproteina E alelo ε4; BNHI: Bureau of National Health Insurance; DA: doença de Alzheimer; DM: diabetes mellitus; DV: demência vascular; *HR: hazard ratio*; IC: intervalo de confiança de 95%; N: número; NHIC: National Health Insurance Corporation; OCTO: *Origins of variance in old-old*; OR: *odds ratio;* RR: risco relativo; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; si: sem informação; WHICAP: *Washington Haights-Inwood Columbia Aging Project*.

[a] : este estudo foi estratificado para homem; [b] : este estudo foi estratificado para mulheres; [c]: estudos com autópsias; [d]: estudos que analisaram APOE ε4; [e] : estudos que avaliaram os diabéticos não diagnosticados com glicemia de jejum e/ou TOTG.

O relatório do *The World Alzheimer Report* de 2014 sobre demência e redução de fatores de risco (Prince *et al*., 2014) publicou a associação do DM com a incidência de demência, DA e DV, por intermédio da realização de meta-análise de estudos epidemiológicos de coortes sobre essas associações em idosos. Onze estudos demonstraram associação entre DM e incidência de qualquer demência (Figura 11) com RR: 1,50 (IC 95%: 1,33-1,70). A associação entre DM e a incidência de qualquer demência também foi relatada em sete estudos que verificaram a presença de DM nos indivíduos que não tinham esse diagnóstico previamente, e obtiveram RR: 1,50 (IC: 1,30-1,73) (Ott *et al*., 1999; MacKnight *et al*., 2002; Peila *et al*., 2002; Xu *et al*., 2004; Akomolafe *et al*., 2006; Raffaitin *et al*., 2009; Ohara *et al*., 2011).

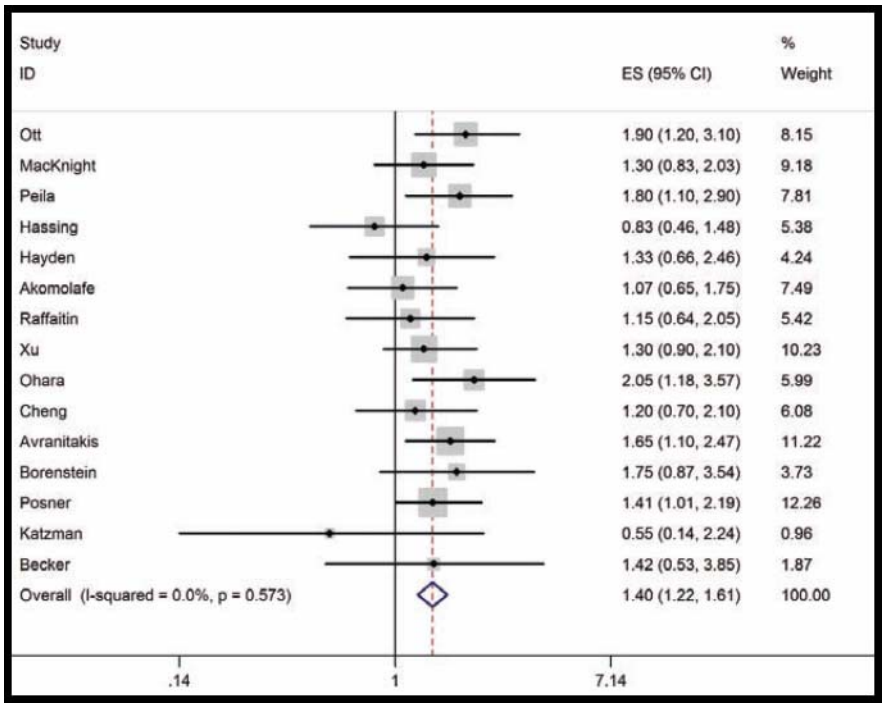


Fonte: Prince *et al*., 2014.

Figura 11 - Meta-análise da associação de DM com a incidência de qualquer demência em idosos do WAR 2014

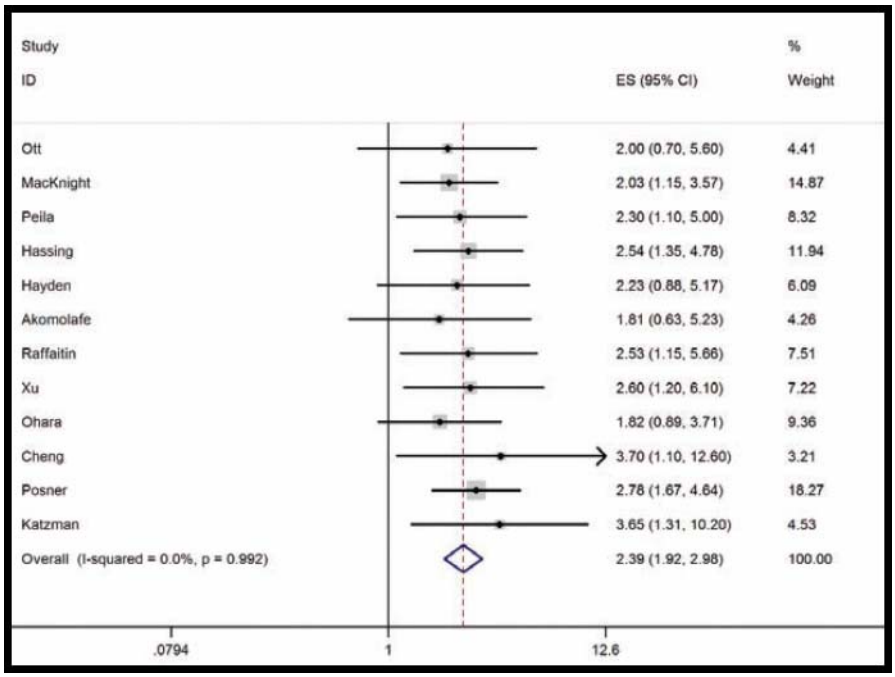
A associação entre DM e incidência de DA foi encontrada em 15 estudos com RR: 1,40 (IC 95%:1,22-1,61) (Figura 12) e em sete estudos que acessaram também diabetes em sujeitos não diagnosticados previamente o RR: 1,46 (IC 95%:1,21-1,75) (Ott *et al*., 1999; MacKnight *et al*., 2002; Peila *et al*., 2002; Xu *et al*., 2004; Akomolafe *et al*., 2006; Raffaitin *et al*., 2009; Ohara *et al*., 2011).

A associação entre DM e incidência de DV foi relatada em 12 estudos (Figura 13), com RR: 2,39 (IC 95%: 1,92-2,98), e nos mesmos sete estudos descritos acima que avaliaram diabetes não diagnosticado o RR: 2,14 (IC 95%: 1,60-2,86) (Ott *et al*., 1999; MacKnight *et al*., 2002; Peila *et al*., 2002; Xu *et al*., 2004; Akomolafe *et al*., 2006; Raffaitin *et al*., 2009; Ohara *et al*., 2011). O relatório conclui que o DM em idosos está associado ao aumento do risco para todas as formas de demência, particularmente a DV.



Fonte: Prince *et al*., 2014.

Figura 12 - Meta-análise da associação de DM com a incidência de DA do WAR 2014



Fonte: Prince *et al*., 2014.

Figura 13 - Meta-análise da associação do DM com a incidência de DV em idosos do WAR 2014

1.7 Estudos de autópsias sobre o DM e risco de alterações neuropatológicas de DA e DV

Poucos estudos neuropatológicos investigaram o DM como fator de risco para DA e ou DV (Tabela 9). Eles variaram em relação à metodologia, à população estudada, ao critério neuropatológico, em particular para DV, e à forma de diagnosticar o diabetes. Apenas quatro não analisaram a associação do DM com patologia cerebrovascular (Heitmer; Dickson, 1997; Beeri *et al*., 2005 e 2008; Matsuzaki *et al*., 2010).

A maioria desses estudos neuropatológicos não encontrou associação positiva entre DM e neuropatologia de DA (Heitmer; Dickson, 1997; Beeri *et al*., 2005 e 2008; Arvanitakis *et al*. 2006; Nelson *et al*., 2009; Sonnen *et al*., 2009; Ahtiluoto *et al*., 2010). Em 2005, Beeri e cols. descreveram diminuição de PN em córtex e hipocampo, e de ENF em córtex de diabéticos. Posteriormente, em estudo de 2008, Beeri e cols. publicaram a presença de número menor de PN em diabéticos em uso concomitante de antidiabéticos orais com insulina em relação aos diabéticos sem tratamento, ou em uso isoladamente de insulina ou antidiabéticos orais, e também aos não diabéticos. Nelson e cols. (2009) relataram menor quantidade de PN em lobo temporal e ENF em *subiculum* do grupo com DM. Associação positiva com DA foi encontrada em diabéticos na presença de APOE ε4 (Peila *et al*., 2002; Alafuzoff *et al*., 2009; Matsuzaki *et al*., 2010; Malek-Ahmadi *et al*., 2013). Peila *et al*. (2002) relataram em DM com APOE ε4 maior número de PN em hipocampos, de ENF em córtex e hipocampos. Alafuzoff *et al*. (2009) encontraram carga maior de βA nos diabéticos com APOE ε4 só para os estágios de Braak V-VI. O estudo de Matsuzaki *et al*. (2010) avaliou a associação entre índices para DM [glicemia de jejum, TTOG, insulinemia de jejum e índice HOMA-IR (Modelo de Avaliação da Homeostase - insulino resistência)] e DA, e encontrou maior risco de PN na presença de APOE ε4 associado à hiperglicemia, hiperinsulinemia e alteração no índice HOMA-IR, porém nenhuma associação com ENF.

Os achados em relação ao DM e DCV, apesar de serem positivos, diferem entre si. Peila e cols. (2002) encontraram associação positiva com grande infarto cerebral, porém risco maior para AAC somente nos diabéticos com presença de APOE ε4. Ahtiluoto e cols. (2010) descreveram associação positiva com infarto

cerebral. Arvanitakis *et al*. (2006) relataram associação positiva com infarto cerebral e subcortical, mas sem diferença em relação ao infarto cortical entre diabéticos e não diabéticos. Alafuzoff *et al*. (2009), Nelson e cols. (2009) e Sonnen e cols. (2009) encontraram associação positiva apenas com microinfartos. O maior estudo publicado recentemente (Abner *et al*., 2016) avaliou 2.365 cérebros provenientes de 11 diferentes coortes, sendo 507 de diabéticos, e não encontrou associação entre DM e DA, apenas com infartos cerebrais, especialmente lacunas.

Tabela 9 - Estudos com autópsias associando DM às alterações neuropatológicas de DA e vascular

Primeiro autor, ano (média de anos de seguimento)	Estudo e/ou Coorte /País (N total)	Amostra autópsias N total N DM (idade média do óbito)	Diagnóstico de DM	Resultados: NP de DA	Resultados: NP Vascular
Heitner 1997	Estudo retrospective Albert Einstein College of Medicine and Jacobi Medical Center EUA (101)	T=101 DM=49 (69)	Histórico médico	Sem associação entre DM e DA. Sem diferença estatística entre a NP de indivíduos com DA entre diabéticos e controles	NA
Peila [a, b] 2002 (2,9)	Honolulu Asia Aging Study EUA (2574)	T=216 DM=si	Autorrelato Uso de medicamentos Glicemia de jejum	Associação positiva entre diabéticos com APOE ε4 e NP de DA. PN em hipocampo (RR:3,0; IC:1,2-7,3) ENF em córtex (RR:3,5; IC:1,6-7,5) e hipocampo (RR:2,5; IC:1,5-3,7)	Associação positiva para grande infarto (RR: 1,8; IC:1,1-3,0) e AAC (RR:6,6; IC:1,5-29,6)
Beeri [a] 2005	Mount Sinai School of Medicine's department of Psychiatry Brain Bank EUA	T=385 DM=61	Histórico médico e glicemia	Associação negativa de DM e DA: menos PN em córtex (p<0,01) e hipocampo (p=0,019) Menos ENF em córtex (p=0,047)	NA
Arvanitakis 2006 (si)	Religious Order Study EUA (1060)	T=233 DM=36 (86)	Autorrelato Uso de medicamentos	Ausência de associação de DM com PN (p=0,20), placas difusas (p=0,93) e ENF (p=0,33)	Associação positiva com infarto cerebral (OR:2,47; IC:1,2-5,2; p=0,02), infarto subcortcal (OR:3,14; IC:1,4-6,8); P=0,01), sem diferença com infarto cortical (OR:3,3; IC:1,1-9,6; P=0,06)

continua

Tabela 9 - Estudos com autópsias associando DM às alterações neuropatológicas de DA e Vascular (continuação)

Primeiro autor, ano (média de anos de seguimento)	Estudo e/ou Coorte /País (N total)	Amostra autópsias N total N DM (idade média do óbito)	Diagnóstico de DM	Resultados: NP de DA	Resultados: NP Vascular
Beeri 2008 (20)	Mount Sinai School of Medicine's department of Psychiatry Brain Bank EUA	T=248 DM=124 (não DM=81,4; DM=81,0)	Histórico médico, TTOG e glicemia	Sem diferença em ENF entre DM e não DM. O grupo com DM e em uso concomitante de insulina com antidiabéticos orais teve menos PN em relação aos outros diabéticos sem tratamento, ou com medicamentos orais ou insulina, e aos não diabéticos	NA
Alafuzoff [a] 2009 (8)	Kupio University Hospital Finlândia (1165)	T=701 DM=134 (74)	Histórico médico com uso de medicamentos ou glicemia	Ausência de associação do DM com NP de DA Carga maior de βA em DM com APOE ε4 (p<0,05) só para os estágios de Braak V-VI	Ausência de associação do DM com grande infarto e AAC. Associação positiva com microinfarto
Nelson 2009 (si)	University Kentucky Alzheimer's Disease EUA (234)	T=139 DM=50 (DM=84,7; não DM =88,2)	Histórico médico	Associação negativa com DA, sem diferença estatística, porém menos PN em lobo temporal (p=0,04) e ENF em *subiculum* (p=<0,01) de diabéticos	Associação positiva com microinfartos (p=0,01) e sem diferença estatística com infartos lacunares, grandes infartos ou infartos hemorrágicos
Sonnen 2009 (371 dias para os sujeitos sem demência 366 dias para dementados)	The Adult Changes in Thought Study EUA (259)	T=196 DM=59 (DM=86; não DM =84; média da amostra total=86)	Histórico médico: CID 9, ou uso de medicamentos, ou glicemia ou HbA1C	Não houve diferença entre dementados com ou sem diabetes em relação aos ENF Dementados sem diabetes tiveram o CERAD maior em relação aos diabéticos dementados e controles	Diabéticos com demência apresentaram associação positiva (p<0,05) com microinfartos em estruturas cerebrais profundas e interleucina 6 cortical

continua

Tabela 9 - Estudos com autópsias associando DM às alterações neuropatológicas de DA e Vascular (conclusão)

Primeiro autor, ano (média de anos de seguimento)	Estudo e/ou Coorte /País (N total)	Amostra autópsias N total N DM (idade média do óbito)	Diagnóstico de DM	Resultados: NP de DA	Resultados: NP Vascular
Ahtiluoto [a] **2010 (si)**	Vantaa 85+ Study Finlândia (588)	T=291 DM=70 (DM=88,2; não DM =88,9)	Autorrelato ou uso de medicamentos	Associação negativa com β-amiloide (OR:0,48; IC:0,23-0,98) e com ENF (OR:0,72; IC:0,39-1,33)	Associação positiva com infarto cerebral (OR:1,88; IC:1,06-3,34)
Matsuzaki [a] **2010 (5)**	The Hisayama Study, Japão (2520)	T=135	Glicemia e insulina de jejum TTOG HOMA-IR	Presença de hiperglicemia e hiperinsulinemia, HOMA-IR alterado foram associados ao maior risco de PN em presença de APOE ε4. Nenhuma associação com ENF	NA
Malek-Ahmadi [a] **2013 (13)**	The Banner Sun Health Research Institute Brain and Body Donation Program EUA (1332)	T=362 DM= 40 (T=83,0)	Histórico médico	Ausência de associação do DM com PN e ENF. Associação positiva do DM com DA em presença de APOE ε4.	NA
Abner [a] 2016	The SMART database Dados de 11 centros de pesquisa (EUA) (6143)	T=2365 DM=507 (T=88,7; DM=87,8; Não DM=89,0)	Autorrelato, ou uso de medicamentos	Nenhuma associação entre DM e NP de DA.	Associação positiva do DM com qualquer infarto (OR:1,57; IC:1,23-2,0; p<0,0001) e especialmente com infartos lacunares (OR:1,71; IC:1,39-2,12; p<0,0001)

[a] : estudos que avaliaram APOE ε4 (Apolipoproteina E alelo ε4); [b] estudo estratificado para homem;

AAC: angiopatia amiloide cerebral; βA: β-amiloide; CID 9: classificação internacional de doenças 9ª edição DA: doença de Alzheimer; DM: diabetes mellitus; DV: demência vascular; ENF: emaranhados neurofibrilares; EUA: Estados Unidos da América; HbA1C: glico-hemoglobina; IC: intervalo de confiança de 95%; NA: não avaliado; NP: neuropatologia; OR: *odds ratio*; si: sem informação; PN: placas neuríticas; SMART: *the Statistical Modeling of Aging and Risk of Transition*; TTOG: teste de tolerância oral à glicose.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Verificar a associação entre diabetes mellitus e demência.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Verificar a associação entre diabetes mellitus e alterações neuropatológicas da doença de Alzheimer: placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares.

2.2.2 Verificar a associação entre diabetes mellitus e alterações neuropatológicas da demência vascular e da doença cerebrovascular.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Banco de Encéfalos Humanos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

O presente estudo foi realizado no Banco de Encéfalos Humanos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral (BEHGEEC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (Grinberg *et al*., 2007). O Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral (GEEC) foi criado em 2003, sendo constituído por uma equipe multidisciplinar de pesquisadores: médicos patologistas, geriatras, neurologistas, psiquiatras, profissionais das áreas de enfermagem, biologia e fisioterapia. O BEHGEEC tem como objetivos: a) coletar e estudar um grande número de encéfalos de indivíduos cognitivamente normais e portadores de doenças relacionadas ao processo de envelhecimento cerebral; b) proporcionar material de qualidade para uma pesquisa multidisciplinar; c) desvendar vários aspectos do processo de envelhecimento cerebral e das doenças neurodegenerativas (Grinberg *et al*., 2007).

Os encéfalos que compõem o acervo do BEHGEEC são provenientes do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital da Universidade de São Paulo (SVOC-USP), de indivíduos a partir de 50 anos de idade do óbito. A coleta dos encéfalos para o BEHGEEC teve início em 2004 (Grinberg *et al*., 2007). Os critérios de exclusão dos cérebros, adotados pelo BEHGEEC compreendem:

a) presença de infarto cerebral agudo, ou hemorragias ou trauma na macroscopia no exame imediato requerido para o preenchimento do atestado de óbito;
b) indivíduos com condições crônicas que poderiam prejudicar a função cognitiva antes da morte interferindo na homeostasia cerebral (insuficiência cardíaca severa, insuficiência renal crônica e metástase cerebral);
c) indivíduos com indicação de acidose devido ao estado agonizante severo (líquido cefalorraquidiano pH<6,5);
d) informantes sem confiabilidade ou incapazes de fornecer as informações funcionais e clínicas pertencentes à entrevista (a fonte elegível deve ter contato semanal com o falecido durante pelo menos 6 meses) (Grinberg *et al*., 2007).

O status clínico-funcional é avaliado por meio de protocolos clínicos por intermédio de um informante, e a avaliação neuropatológica segue os critérios internacionais para o envelhecimento cerebral e doenças associadas (Grinberg *et al*., 2007). O BEHGEEC foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP sob o número 285-04 (Grinberg *et al*., 2007).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP sob o número 077/12 (Anexo 1). No Anexo 2 consta a carta de autorização do BEHGEEC para a realização deste estudo.

3.2 Casuística

Em um estudo transversal, foram selecionados retrospectivamente os dados de indivíduos acima de 50 anos catalogados no BEHGEEC da FMUSP que apresentaram diagnóstico anatomopatológico (AP) fechado no período de 2004 a 2015. A coleta dos dados foi realizada por meio da revisão de prontuários e do banco de dados eletrônico do BEHGEEC.

Os critérios de exclusão do presente estudo foram: prontuários não encontrados ou incompletos que impedissem a análise das variáveis a serem estudadas.

3.2.1 Avaliação do perfil sociodemográfico, fatores de risco vascular, doenças cardiovascular e cerebrovascular pré-existentes

Rotineiramente, são coletadas informações sobre dados demográficos, perfil de risco vascular, dados clínicos, funções cognitivas e capacidade funcional do falecido, por intermédio de um protocolo de entrevista clínica semiestruturada estabelecido pelo BEHGEEC (Anexo 3). Esse protocolo é aplicado ao informante/cuidador no SVOC-USP por uma equipe de enfermagem treinada e capacitada para reconhecer possíveis fatores que possam interferir na resposta do informante. Escalas para a investigação da presença de sintomas comportamentais, de depressão e de parkinsonismo também são aplicadas pelo protocolo de entrevista (Anexo 3), porém estas informações não foram utilizadas neste estudo por não terem relação direta com o tema abordado.

O perfil do informante/cuidador foi categorizado em: cônjuge, filho(a) e outros (outros parentes e cuidador informal). O tempo de convivência com o sujeito pode ser diário, semanal ou mensal.

Os dados demográficos colhidos durante a entrevista foram:

- Idade: em anos;
- Gênero: masculino e feminino;
- Raça: negros, pardos, brancos e asiáticos;
- Escolaridade: analfabetos e anos de educação formal;
- Condição socioeconômica: acessada de acordo com a classificação criada pela Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado (ABIPEME) (Almeida; Wickerhauser, 1991). A ABIPEME classifica os indivíduos em cinco diferentes classes socioeconômicas: A, B, C, D e E. A classe social A corresponde àquela de maior poder aquisitivo, e a classe E representa a de menor poder.

A causa do óbito foi obtida no banco de dados do BEHGEEC e determinada pelo laudo de autópsia do SVOC-USP. Para este projeto, as diferentes causas de óbito foram agrupadas, segundo o CID-10, em cardiovascular, respiratória e outras, para facilitar o cálculo estatístico. Quando a causa do óbito não foi identificada, foi agrupada como indeterminada.

Fatores de risco vascular (FRV) pesquisados no estudo foram: DM, HAS, DLP, sedentarismo, etilismo e tabagismo. As doenças cardiovascular e cerebrovascular preexistentes relatadas foram: doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca (ICC) e AVC. Esses dados foram fornecidos pelo informante/cuidador no momento da entrevista clínica.

A informação sobre o uso de medicamentos também é coletada de rotina pelo protocolo do BEHGEEC. Para este estudo, os medicamentos foram catalogados durante a coleta dos dados em: antidiabéticos (antidiabéticos orais e/ou insulina), anti-hipertensivos e outros. Posteriormente, para fins estatísticos, os casos foram classificados como em uso ou não de medicamentos.

3.2.2 Diagnóstico clínico de demência

A avaliação das funções cognitivas é realizada no BEHGEEC pela aplicação da Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR) (Morris, 1993) e do Questionário sobre declínio cognitivo no idoso (IQCODE) (Jorm; Jacomb, 1989). A entrevista foi validada em nossa população previamente por Ferretti e cols. (2010).

O CDR foi desenvolvido por Hughes *et al*. (1982), adaptada por Morris (1993), versão em português por Montaño e Ramos (2005) e validada por Chaves e cols (2007). Outros estudos com material de autópsias (Haroutunian *et al*., 1998 e 1999) já utilizaram essa mesma forma de avaliação cognitiva. O CDR é uma entrevista feita com o paciente e com um informante, porém no BEHGEEC é obviamente aplicada apenas ao informante/cuidador. O CDR abrange seis categorias diferentes: memória, orientação, julgamento e resolução de problemas, assuntos comunitários, tarefas do lar e atividades de lazer, e autocuidado. O seu escore clínico é determinado pela análise dessas categorias individuais, sugerindo a ausência ou presença de demência e sua gravidade (Anexo 3):

- CDR zero = sem demência;
- CDR 0,5 = demência questionável;
- CDR 1 = demência leve;
- CDR 2 = demência moderada;
- CDR 3 = demência grave.

A escala IQCODE (Jorm; Jacomb, 1989) é utilizada no BEHGEEC para dar suporte ao diagnóstico de declínio cognitivo. O IQCODE foi desenvolvido para medir o declínio cognitivo baseado em informações fornecidas por um informante/cuidador, comparando o estado cognitivo atual do sujeito avaliado em relação ao que ele apresentava há 10 anos. É composta de 26 itens que abordam aspectos da memória (aquisição de novas informações e recuperação de conhecimentos prévios) e da inteligência (verbal e desempenho). Para cada um dos itens, o informante deve classificar o desempenho atual do paciente de maneira qualitativa em: “muito melhor”, “melhor”, “não muito alterado”, “um pouco pior” ou “muito pior” (Anexo 3). A melhor nota de corte recomendada (Jorm, 2004) é de 3,44 devido ao ajuste entre sensibilidade e especificidade, porém, no Brasil, foram utilizadas as notas de corte de 3,40 (Nunes *et al*., 2007) e 3,41 (Bustamante *et al*.,

2003) com boa acurácia, diferenciando os casos cognitivamente normais daqueles com demência.

Neste projeto de pesquisa procurou-se identificar e estudar demência clínica a partir dos casos leves. Para tanto, o diagnóstico clínico de demência foi estabelecido quando o falecido apresentava CDR ≥ 1 com IQCODE ≥ 3,42. A entrevista clínica foi anteriormente validada por Ferretti e cols. (2010), mostrando sensibilidade de 86,6% e especificidade de 84,4% para o diagnóstico de demência, e uma sensibilidade de 65,3% e especificidade de 93,7% para o diagnóstico da cognição normal.

3.3 Diagnóstico neuropatológico

O BEHGEEC apresenta uma rotina quanto às áreas de encéfalo coletadas e estudadas. A técnica de coloração utilizada e aplicada às lâminas é feita com hematoxilina-eosina (HE) e imuno-histoquímica (Tabela 10). O diagnóstico neuropatológico (NP) é determinado por meio de imuno-histoquímica (Grinberg *et al*, 2007). O diagnóstico NP é catalogado como indeterminado quando não há consenso entre os achados neuropatológicos e o diagnóstico clínico de demência.

Tabela 10 - Áreas do encéfalo coletadas, coloração e imuno-histoquímica aplicadas na rotina do BEHGEEC

ÁREAS	HE	Tau hiperfosforilada	β-amiloide	α-sinucleína
Giro frontal médio e inferior	X	X	X	
Córtex temporal	X	X	X	X
Córtex calcarino occipital	X			
Cíngulo anterior e frontal superior	X			X
Lobo parietal superior e inferior	X			
Hipocampo	X	X	X	X
Amígdala	X	X	X	X
Tálamo	X			
Núcleos da base na altura da comissura anterior	X		X*	
Mesencéfalo incluindo a substância negra	X	X	X*	X
Ponte incluindo o lócus ceruleus	X			X
Bulbo incluindo núcleo do X/XI nervos cranianos	X			X
Cerebelo	X		X*	X
Bulbo olfatório	X			X

Fonte: Grinberg *et al*., 2007.

HE: hematoxilina-eosina; * áreas incluídas na análise imuno-histoquímica com anticorpo contra β-amiloide em 2013.

3.3.1 Diagnóstico neuropatológico de doença de Alzheimer

Os Critérios de Braak e Braak (1991), do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease* (CERAD) (Mirra *et al*., 1991) e do *National Insitute of Aging – Reagan Institute* (Montine *et al*., 2012), são utilizados para determinar o diagnóstico de DA.

O CERAD é um método semiquantitativo que avalia a patologia amiloide por meio da caracterização do número de placas neuríticas e divido em:

CERAD 0 – ausência de placas neuríticas no tecido cerebral analisado;
CERAD A – leve (1-5 placas neuríticas por campo, aumento 100X);
CERAD B – moderado (6-15 placas neuríticas por campo, aumento 100X);
CERAD C – frequente (>15 placas neuríticas por campo, aumento 100X).

Segundo a idade do óbito, o CERAD é classificado em:

1) Idade de óbito < 50 anos: placas esparsas já permitem nível C (achados histológicos são indicativos de DA);
2) Idade entre 50-75 anos: placas esparsas correspondem a nível B (achados histológicos são sugestivos de DA) e frequência moderada de placas corresponde ao nível C);
3) Idade > 75 anos: placas moderadas: nível B; somente placas frequentes correspondem ao nível C (indicativos de DA).

Os Critérios de Braak e Braak (1991) classificam os ENF quanto à quantidade e distribuição em:

I – número reduzido de ENF restritos ao córtex transentorrinal;
II – moderado número de ENF no córtex entorrinal e poucos no setor CA1 do hipocampo;
III – moderado número de ENF no setor CA1 do hipocampo e subículum, com poucos ENF no núcleo basal de Meynert e amígdala;
IV – ENF com acometimento grave do hipocampo, poucas alterações neurofibrilares no isocórtex temporal sem envolvimento do córtex sensitivo e motor primário;
V – ENF com alterações moderadas a graves no isocórtex temporal, porém o córtex sensitivo e motor primário, relativamente, poupados;
VI – ENF com envolvimento da camada granular do giro denteado, alterações graves no tálamo, claustro, hipotálamo e substância negra, e córtex sensorial primário.

O diagnóstico neuropatológico de DA foi estabelecido quando presentes CERAD B ou C somados ao estágio de Braak e Braak ≥ III segundo *National Insitute of Aging – Reagan Institute* (Montine *et al*., 2012).

Os casos de DA que apresentaram doença de pequenos vasos do tipo ATH ou AAC foram incluídos como diagnóstico de DA. Os casos com alterações

neuropatológicas de DA associadas às alterações de outras doenças foram classificados nos grupos identificados abaixo como demência mista DA + DV e outras alterações neuropatológicas de demência mista.

3.3.2 Diagnóstico neuropatológico de demência vascular

Para o presente estudo, o diagnóstico de DV foi feito na presença de um grande infarto crônico (>1 cm) ou de pelo menos três infartos lacunares em área estratégica (tálamo, córtex frontocingular, prosencéfalo basal, área temporal medial, gânglios da base e giro angular) (Jellinger; Attems, 2006; Grinberg *et al*., 2013).

Outros achados vasculares foram estudados pelo BEHGEEC e descritos neste trabalho, mas não entraram no diagnóstico de DV: a presença exclusiva de doença de pequenos vasos (arteriosclerose/aterosclerose e ATH) e de AAC (Grinberg *et al*., 2013).

3.3.3 Diagnóstico neuropatológico de demência mista DA + DV

O diagnóstico foi estabelecido em presença de DA e DV concomitante segundo os critérios descritos acima.

3.3.4 Diagnóstico neuropatológico de outros tipos de demência

Este grupo foi determinado quando outros achados neuropatológicos estavam presentes isoladamente, segundo os critérios abaixo utilizados pelo BEHGEEC:

- Demência por corpúsculos de Lewy (DCL): critérios descritos por McKeith *et al*. (2005);
- Demência secundária à doença de Parkinson (DDP): critério descrito por Braak *et al* (2003);
- Degeneração lobar frontotemporal (DLFT): critérios de Mackenzie *et al*. (2010);
- Doença por grãos argirofílicos (DGA): por Saito *et al*. (2004).

3.3.5 Diagnóstico de outras alterações neuropatológicas de demência mista

Foi determinado para este estudo quando havia a presença de duas ou mais combinações de achados neuropatológicos descritos acima, com exceção para a presença exclusiva de DA + DV. Como por exemplo: DA + DCL, DA + DDP, DA + DLFT, DV + DDP, DA + DV + DDP, DA + DV + DCL, DA + DGA, DA + DV + DGA.

3.4 Divisão da amostra

Inicialmente, os dados determinados para a amostra total foram:

- Dados sociodemográficos;
- FRV: HAS, DM, DLP, tabagismo, etilismo e sedentarismo;
- Doenças cardiovasculares (DAC, ICC) e AVC preexistentes;
- Tipo de informante e sua frequência de convívio com o falecido;
- Causa do óbito;
- Presença de demência;
- Etiologia neuropatológica da demência.

Em uma segunda etapa, a amostra total foi dividida em dois grupos: grupo constituído de indivíduos sem diabetes e o grupo composto por diabéticos. Foram considerados diabéticos quando havia essa menção por parte do informante/cuidador durante a entrevista clínica e/ou do relato de uso de medicação para o tratamento do DM. Os dados estudados e comparados entre não diabéticos e diabéticos nesta etapa foram:

- Dados sociodemográficos;
- FRV: HAS, DLP, tabagismo, etilismo e sedentarismo;
- Doenças cardiovasculares (DAC, ICC) e AVC preexistentes;
- Tipo de informante e sua frequência de convívio com o falecido;
- Causa do óbito;
- Uso de medicamentos;
- Presença e o grau de gravidade clínica da demência;
- Etiologia neuropatológica da demência.

Em uma terceira etapa foram comparados os achados de neuropatologia de DA e de DCV entre diabéticos e não diabéticos:

- Braak e Braak;
- CERAD;
- Presença e o número de infartos cerebrais (Farfel *et al*, 2013);
- Presença e o grau de ATH dividido em: leve, moderado e severo (Farfel *et al*., 2013);
- Presença de AAC.

3.5 Estatística

O objetivo do estudo é verificar se o DM está associado à demência clínica quando ajustado para confundidores. Verificar se o DM está associado às classificações de demência e às lesões neuropatológicas quando controlados os demais fatores de risco dos pacientes. A Tabela 11 apresenta as categorias das variáveis analisadas.

Inicialmente, uma análise descritiva das variáveis estudadas foi realizada para a caracterização da amostra, assim como para a caracterização de sua divisão em diabéticos e não diabéticos. As análises estatísticas variaram de acordo com as categorias das variáveis analisadas. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

O teste de Qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para variáveis categóricas, com correção de Yates para tabelas 2x2, sendo o teste exato de Fisher aplicado quando o número (N/n) avaliado fosse muito pequeno.

O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para variáveis quantitativas, em comparação entre dois grupos independentes.

Para a comparação das frequências das variáveis sociodemográficas, fatores de risco vascular, doenças cardiovasculares e AVC preexistentes, e uso de medicamentos entre os diabéticos e não diabéticos com e sem demência, foram empregados os testes do χ^2 , Teste t-Student não-pareado e teste de Mann-Whitney.

Foram usados modelos de regressão logística múltipla (Hosmer e Lemeshow, 2000) para a presença de demência clínica e também para cada tipo de lesão

neuropatológica, sendo estimados os *odds ratios* (OR) brutos e ajustados pelos modelos relativamente à presença de diabetes.

Para a classificação da demência foram estimados modelos de regressão múltipla logística multinominal, tendo os normais como referência, calculados os OR brutos e ajustados pelos modelos relativamente à presença de diabetes.

Para os escores Braak e CERAD foram utilizados modelos lineares generalizados com distribuição de Poisson e ligação logarítmica (McCullagh; Nelder, 1989) para verificar a associação do diabetes nesses escores.

Os programas BioEstat 3.0 e SPSS [(*Statistical Package for the Social Sciences*), Inc., Chicago, IL] versão 20.0 foram utilizados para as análises estatísticas.

Tabela 11 - Categorias das variáveis analisadas

Variáveis	Categoria
Idade	Quantitativa discreta
Gênero	Qualitativa nominal
Escolaridade	Quantitativa discreta
Raça	Qualitativa nominal
Classe social	Qualitativa ordinal
Informante	Qualitativa nominal
Convivência com o paciente	Qualitativa ordinal
Óbito	Qualitativa nominal
Fatores de risco vascular, DAC, ICC e AVC preexistentes	Qualitativa nominal
Medicação	Qualitativa nominal
CDR	Qualitativa ordinal
IQCODE	Quantitativa contínua
Braak-Braak	Qualitativa ordinal
CERAD	Qualitativa nominal
Demência clínica = CDR ≥ 1 + IQCODE ≥3,42	Qualitativa nominal
Casos fechados de AP: Neuropatologia da demência	Qualitativa nominal
Grãos argirofílicos	Qualitativa nominal
Grupo infarto	Qualitativa nominal
Arterioloesclerose hialina	Qualitativa nominal
Angiopatia amiloide cerebral	Qualitativa nominal
Esclerose hipocampal	Qualitativa nominal
Patologia da doença de Parkinson	Qualitativa nominal

AP: anatomopatológico; AVC: acidente vascular cerebral; CDR: Escala de Avaliação Clínica da Demência; CERAD: *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease*; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca; IQCODE: Questionário sobre Declínio Cognitivo no Idoso

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Amostra total

4.1.1 Frequências da amostra total: dados demográficos, informante, convivência, causa óbito, de fatores de risco vascular, doenças cardiovascular e cerebrovascular preexistentes, indivíduos em uso de medicamentos

No período de 2004 a 2015, foram realizados exames neuropatológicos do encéfalo de 1.083 indivíduos, porém 46 foram excluídos do estudo por prontuário incompleto. A amostra final resultou em 1.037 casos (95,8% da amostra inicial), sendo 52,2% do gênero feminino, idade média de 74,4 anos e escolaridade média de 4,1 anos. Os analfabetos estavam presentes em 18,9% da amostra. A raça branca (58,5%) e a classe social C (47,3%) foram predominantes. A maioria dos informantes foi constituída por filhos (71,2%), sendo a convivência diária a mais frequente (68,2%). A principal causa de óbito foi cardiovascular (53,1%). A HAS (65,6%) correspondeu ao fator de risco vascular mais frequente. O DM estava presente em 26,9% dos sujeitos. Cerca de metade da amostra fazia uso de medicamentos (54,3%) e foi constituída de sedentários (52,0%). Tabela 12.

Tabela 12 - Frequências da amostra total: dados demográficos, informante, convivência, causa óbito, de fatores de risco vascular, doenças cardiovascular e cerebrovascular preexistentes, indivíduos em uso de medicamentos

Dados	**Amostra total N=1037**
Gênero, n(%)	F= 541 (52,2) M= 496 (47,8)
Idade (anos), média (dp),	74,4(dp=11,5)
mediana (25%;75%)	76 (66;83)
Escolaridade (anos), média (dp),	4,0(dp=3,7)
Mediana (25%;75%)	4 (1;4)
Raça, n(%)	
Branca	**628 (60,6)**
Negra	210 (20,2)
Parda	180 (17,4)
Amarela	19 (1,8)
Classe social, n(%)	
A	56 (5,4)
B	262 (25,3)
C	**490 (47,3)**
D	208 (20,1)
E	20 (1,9)
Sem informação	1 (0,1)
Informante, n(%)	
Filha (a)	**738 (71,2)**
Cônjuge	81 (7,8)
Neto (a)	73 (7,0)
Outros	144 (13,9)
Sem informação	1(0,1)
Convivência, n(%)	
Diária	**565 (68,2)**
Semanal	124 (14,9)
Mensal	32 (3,9)
Sem informação	108 (13,0)

continua

Tabela 12 - Frequências da amostra total: dados demográficos, informante, convivência, causa óbito, de fatores de risco vascular, doenças cardiovascular e cerebrovascular preexistentes, indivíduos em uso de medicamentos (conclusão)

Dados		**Amostra total N=1037**
Causa óbito, n(%)		
Cardiovascular		**551 (53,1)**
Respiratório		315 (30,4)
Outras		169 (16,3)
Indeterminada		2 (0,2)
Fatores de risco vascular da amostra total, n(%)		
HAS		680 (65,6)
Sedentarismo		539 (52,0)
DM		279 (26,9)
DLP		93 (9,0)
Tabagismo:	ex-tabagista	234 (22,6)
	Tabagista	266 (25,6)
Etilismo:	ex-etilista	151 (14,6)
	Etilista	233 (22,5)
Doenças cardiovasculares prévias, n(%)		
DAC		225 (21,7)
ICC		176 (17,0)
AVC, n(%)		167 (16,1)
Indivíduos em uso de medicamentos, n(%)		563 (54,3)

N (%): número (porcentagem); F: feminino; M: masculino; dp: desvio padrão HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca; DLP: dislipidemia; AVC: acidente vascular cerebral.

4.1.2 Frequência dos achados neuropatológicos dos sujeitos com demência da amostra total

O diagnóstico clínico retrospectivo de demência estava presente em 27,5% (N=285) da amostra, sendo o achado neuropatológico de DA o mais frequente (N=76; 26,7%). Em 62 casos (22,9%) o diagnóstico NP foi indeterminado, pois não houve concordância entre o diagnóstico clínico de demência e alterações neuropatológicas (ex.: CDR>1 sem alteração neuropatológica). Inversamente, 271 sujeitos (26,1%) não preenchiam critérios para o diagnóstico clínico de demência, porém apresentavam alguma alteração no seu AP. Tabela 13.

Tabela 13 - Frequência do diagnóstico de demência clínica e seus achados neuropatológicos da amostra total (N=1.037)

Ausência de demência, n(%)	752 (72,5)
Ausência de demência, mas com achado no AP alterado, n(%)	271 (26,1)
Demência, n(%)	285 (27,5)
Neuropatologia, n(% */% §)	
DA	76 (7,3* /26,7§)
Outras alterações neuropatológicas de demência mista	55 (5,3 */ 19,3§)
Outras alterações neuropatológicas de demência	38 (3,7*/ 13,3§)
DV	36 (3,5 */ 12,6§)
DA +DV	18 (1,7* / 6,3§)
Diagnóstico Indeterminado	62 (6,0 * / 22,9§)

*: % em relação à amostra total; §: % em relação aos casos totais de demência; AP: anatomopatológico; DA: doença de Alzheimer; DV: demência vascular; DA + DV: demência da doença de Alzheimer com demência vascular.

4.2 Divisão da amostra em diabéticos e não diabéticos

Os casos estudados foram divididos em dois grupos: 758 (73,1%) encéfalos de não diabéticos e 279 (26,9%) encéfalos de diabéticos.

4.2.1 Diabéticos e não diabéticos: dados demográficos, informante, convivência e causa óbito

Os grupos estavam equiparados em relação ao gênero, idade, escolaridade, raça, classe social e causa do óbito. A taxa de analfabetismo foi de 19,1% em não diabéticos e de 18,3% em diabéticos. Os dados sobre os indivíduos que entraram no estudo foram fornecidos em sua maioria por filhos em ambos os grupos, porém com frequência maior de filhos e cônjuges nos diabéticos. A convivência diária foi a mais frequente entre os informantes nos dois grupos. A morte por doença cardiovascular foi a mais frequente, sem diferença de idade do óbito por essa causa entre os grupos [não diabéticos: 74,0 anos (N=399); diabéticos: 72,8 anos (N=152); p=0,19]. Tabela 14.

Tabela 14 - Diabéticos e não diabéticos: dados demográficos, informante, convivência e causa óbito

Dados	Não diabéticos N=758	Diabéticos N=279	p
Gênero, n (%)*			0,30
Feminino	388 (51,2)	153 (54,8)	
Masculino	370 (48,8)	126 (45,2)	
Idade média (dp)#,	74,7 (11,7)	73,5 (10,9)	0,16
mediana (25%; 75%)	76,0 (66,0; 83,0)	75,0 (65,0; 82,0)	
Escolaridade média (dp)#,	4,1 (3,6)	4,2 (3,7)	0,58
mediana (25%; 75%)	4,0 (1,0; 4,0)	4,0 (1,0; 4,0)	
Raça, n (%)§			0,67
Branca	456 (60,2)	172 (61,7)	
Negra	157 (20,7)	53 (19,0)	
Parda	129 (17,0)	51 (18,3)	
Amarela	16 (2,1)	3 (1,1)	
Classe social, n (%)§			0,16
A	45 (5,9)	11 (3,9)	
B	190 (25,1)	72 (25,8)	
C	346 (45,7)	144 (51,6)	
D	161 (21,2)	47 (16,9)	
E	15 (2,0)	05 (1,8)	
Sem informação	1 (0,1)	Zero	
Informante*			**0,01**
Filho (a)	523 (69,0)	215 (77,1)	
Cônjuge	56 (7,4)	25 (9,0)	
Outros	179 (23,6)	38 (13,6)	
Sem informação	Zero	01 (0,3)	
Convivência§			0,71
Diária	536 (70,7)	194 (69,5)	
Semanal	112 (14,8)	45 (16,1)	
Mensal	29 (3,8)	10 (3,6)	
Sem informação	81 (10,7)	30 (10,8)	
Causa Óbito§			0,83
Cardiovascular	399 (52,6)	152 (54,5)	
Respiratório	234 (30,9)	81 (29,0)	
Outras	124 (16,4)	45 (16,1)	
Indeterminada	01 (0,1)	01 (0,4)	

N, n: número; %: porcentagem; p: nível de significância estatística; *: teste de Qui-quadrado; dp: desvio-padrão; #: teste de Mann-Whitney; §: teste exato de Fisher.

4.2.2 Frequência de fatores de risco vascular, DAC, ICC, AVC e uso de medicamentos em não diabéticos e diabéticos

Os indivíduos com diabetes apresentaram um número proporcionalmente maior de frequência de hipertensos, dislipidêmicos, sedentários, DAC e AVC prévios, e uso de medicamentos em relação aos não diabéticos. Tabela 15.

Tabela 15 - Frequência de fatores de risco vascular, doenças cardiovasculares e AVC preexistentes, e uso de medicamentos em não diabéticos e diabéticos

Dados	**Não diabéticos (N=758) N (%)**	**Diabéticos (N=279) N (%)**	**p**
HAS*	456 (60,2)	224 (80,3)	**<0,0001**
DLP*	43 (5,7)	50 (17,9)	**<0,0001**
Sedentarismo*	379 (50,0)	160 (57,3)	**0,04**
Tabagismo*: Tabagista	208 (27,4)	58 (20,8)	0,08
Ex-tabagista	164 (21,6)	70 (25,1)	
Etilismo*: Etilista	178 (23,5)	55 (19,7)	0,42
Ex-etilista	110 (14,5)	41 (14,7)	
DAC*	151 (19,9)	74 (26,5)	**0,02**
ICC*	121 (16,0)	55 (19,7)	0,15
AVC*	109 (14,4)	58 (20,8)	**0,01**
Indivíduos em uso de Medicamentos*	374 (49,3)	189 (67,7)	**<0,0001**

N(%): número (porcentagem); HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca; DLP: dislipidemia; AVC: acidente vascular cerebral; p: nível de significância estatística; *: teste de Qui-quadrado.

4.2.3 Comparação de sujeitos com e sem demência entre os diabéticos e entre os não diabéticos: frequência dos dados sociodemográficos, de fatores de risco vascular, de uso de medicamentos, doenças cardiovasculares e AVC preexistentes

Demência foi diagnosticada em 27,1% (N=205) dos indivíduos não diabéticos e em 28,7% (N=80) dos diabéticos, sem diferença estatística entre eles (p=0,84).

Comparando-se os indivíduos com demência em relação aos sem demência, os dementados eram mais velhos, predominantemente do gênero feminino e de escolaridade mais baixa em relação aos não dementados, independentemente do DM. Houve diferença em relação à raça entre dementados e não dementados diabéticos. Embora a frequência da raça branca fosse maior em ambos, houve mais indivíduos da raça negra e parda entre os dementados diabéticos. Verificou-se menor frequência de HAS e DLP nos casos com demência e não diabéticos em relação aos não dementados. A frequência de sujeitos sedentários e com antecedente de AVC foi maior nos indivíduos com demência do que nos sem demência em diabéticos e não diabéticos. Houve maior frequência de indivíduos em uso de medicamentos nos diabéticos com demência comparados aos diabéticos sem demência. Tabela 16.

Tabela 16 - Frequência dos dados sociodemográficos, de fatores de risco vascular, de uso de medicamentos, doenças cardiovasculares e AVC preexistentes entre diabéticos e não diabéticos com e sem demência

Variável	Grupo sem DM			Grupo com DM		
	Sem demência (N = 553)	Com demência (N = 205)	**P**	Sem demência (N = 199)	Com demência (N = 80)	**p**
Sexo, n (%)			**<0,001**			**0,031**
Feminino	260 (47,0)	128 (62,4)		101 (50,8)	52 (65,0)	
Masculino	293 (53,0)	77 (37,6)		98 (49,2)	28 (35,0)	
Idade (anos)			**<0,001***			**<0,001***
média (dp)	72,6 (11,8)	80,3 (9,7)		71,5 (10,9)	78,5 (9,4)	
mediana (mín.; máx.)	73 (50; 105)	81 (54; 102)		72 (50; 96)	79 (50; 98)	
Escolaridade (anos de estudo)			**<0,001£**			**0,001£**
média (dp)	4,4 (3,7)	3,2 (3,4)		4,6 (3,8)	3,2 (3,4)	
mediana (mín.; máx.)	4 (0; 25)	3 (0; 19)		4 (0; 16)	3 (0; 15)	
Raça, n (%)			0,089#			**0,026#**
Branca	336 (60,8)	120 (58,5)		132 (66,3)	40 (50)	
Negra	104 (18,8)	53 (25,9)		33 (16,6)	20 (25,0)	
Parda	99 (17,9)	30 (14,6)		31 (15,6)	20 (25,0)	
Amarela	14 (2,5)	2 (1,0)		3 (1,5)	0 (0)	
Classe social, n (%)			0,414#			0,218#
A	28 (5,1)	17 (8,3)		5 (2,5)	6 (7,5)	
B	134 (24,3)	56 (27,3)		52 (26,1)	20 (25,0)	
C	260 (47,1)	86 (42,0)		106 (53,3)	38 (47,5)	
D	119 (21,6)	42 (20,5)		34 (17,1)	13 (16,3)	
E	11 (2,0)	4 (2,0)		2 (1,0)	3 (3,8)	

continua

Tabela 16 - Frequência dos dados sociodemográficos, de fatores de risco vascular, de uso de medicamentos, doenças cardiovasculares e AVC preexistentes entre diabéticos e não diabéticos com e sem demência (conclusão)

Variável	Grupo sem DM		P	Grupo com DM		p
	Sem demência (N = 553)	Com demência (N = 205)		Sem demência (N = 199)	Com demência (N = 80)	
HAS, n (%)			**<0,001**			0,082
Não	199 (36,0)	103 (50,2)		34 (17,1)	21 (26,3)	
Sim	354 (64,0)	102 (49,8)		165 (82,9)	59 (73,8)	
DLP, n (%)			**0,047**			0,065
Não	516 (93,3)	199 (97,1)		158 (79,4)	71 (88,8)	
Sim	37 (6,7)	6 (2,9)		41 (20,6)	9 (11,3)	
DAC, n (%)			0,109			0,062
Não	435 (78,7)	172 (83,9)		140 (70,4)	65 (81,3)	
Sim	118 (21,3)	33 (16,1)		59 (29,6)	15 (18,8)	
ICC, n (%)			0,201			0,210
Não	459 (83,0)	178 (86,8)		156 (78,4)	68 (85,0)	
Sim	94 (17,0)	27 (13,2)		43 (21,6)	12 (15,0)	
AVC, n (%)			**<0,001**			**0,016**
Não	496 (89,7)	153 (74,6)		165 (82,9)	56 (70,0)	
Sim	57 (10,3)	52 (25,4)		34 (17,1)	24 (30,0)	
Sedentarismo, n (%)			**<0,001**			**<0,001**
Não	249 (50,6)	29 (17,6)		78 (42,2)	7 (11,7)	
Sim	243 (49,4)	136 (82,4)		107 (57,8)	53 (88,3)	
Medicação, n (%)			0,183#			**0,004#**
Nenhuma	152 (36,5)	52 (32,1)		16 (10,5)	1 (1,9)	
Em uso	204 (63,5)	110 (67,9)		137 (89,5)	52 (98,1)	

DM: diabetes mellitus; Teste qui-quadrado; # Teste da razão de verossimilhanças; * Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney

4.2.4 Comparação dos dementados diabéticos com os dementados não diabéticos: CDR, IQCODE, frequência de dados demográficos, fatores de risco vascular, de uso de medicamentos, doenças cardiovasculares e AVC preexistentes

Houve maior frequência de falecidos dementados com CDR=3 nos não diabéticos e de CDR 1 e 2 nos diabéticos. Os não diabéticos com demência faleceram com a média de IQCODE mais elevada. Tabela 17.

Não houve diferença estatística em relação à idade (p=0,12), gênero (0,79), escolaridade (p=0,88), raça (p=0,12), classe social (p=0,76), tabagismo (p=0,80), etilismo (p=0,26), DAC (p=0,72), ICC (p=0,83), AVC (p=0,52) e uso de medicamentos (p=0,11) entre os dementados dos dois grupos. Apenas a HAS (p<0,001) e a DLP (p=0,01) foram mais frequentes nos sujeitos dementados diabéticos. A Tabela 16 mostra essas frequências sem o cálculo de significância estatística que foi realizado e adicionado neste parágrafo.

Tabela 17 - CDR e IQCODE dos indivíduos com demência diabéticos e não diabéticos

	Não diabéticos com demência	**Diabéticos comdemência**	**P**
CDR, n (%)*			
Total	205	80	**0,03**
1	45 (22,0%)	26 (32,5%)	
2	42 (20,5%)	22 (27,5%)	
3	118 (57,5%)	32 (40,0%)	
IQCODE#			
Média (dp)	4,43 (0,48)	4.30 (0,45)	**0,04**

CDR: *clinical dementia rating scale;* IQCODE: questionário sobre declínio cognitivo no idoso; dp: desvio padrão; *: teste de Qui-quadrado; #: teste de Mann-Whitney.

4.2.5 Diagnóstico neuropatológico, análises multivariadas para o diagnóstico clínico de demência e para as alterações neuropatológicas de diabéticos e não diabéticos

Tanto no grupo não diabético quanto no diabético a neuropatologia de DA foi a causa mais frequente de demência, porém sem diferença estatística entre os dois grupos. Para facilitar o cálculo estatístico, a DA+DV e outras alterações neuropatológicas mistas foram agrupadas na classificação neuropatologias mistas. Nos não diabéticos as demais causas neuropatológicas de demência, em ordem decrescente de frequência, foram: neuropatologias mistas, alterações neuropatológicas de outros tipos de demência e DV. Entretanto, nos diabéticos a frequência decrescente foi: DV, neuropatologias mistas e alterações neuropatológicas de outros tipos de demência. Apesar da diferença entre a distribuição das causas de demência entre diabéticos e não diabéticos, houve diferença estatística somente entre as frequências de neuropatologias mistas, sendo esta mais frequente nos não diabéticos. A frequência de casos indeterminados foi elevada em ambos os grupos, mas sem diferença estatística entre eles. Tabela 18.

Tabela 18 - Frequência do diagnóstico de demência clínica e seus achados neuropatológicos de diabéticos e não diabéticos

	Não diabéticos N= 758	**Diabéticos N=279**	**p**
Demência#	205 (27,1*)	80 (28,7*)	0,837
Neuropatologia, n(%*/ %§)			
DA #	52 (6,9*/ 25,4§)	24 (8,6*/ 30,0§)	(0,41*/ 0,52§)
DV #	22 (2,9 */ 10,7§)	14 (5,0*/ 17,5§)	(0,15*/ 0,18§)
NP mistas #†:			**(0,05*/ 0,02§)**
Outras NP mistas	46(6,1*/ 22,4§)	09 (3,2*/ 11,3§)	
DA +DV	15 (2,0 */ 7,3§)	03 (1,1*/ 3,8§)	
Outras neuropatologias #	27 (3,6*/ 13,2§)	11 (3,9*/ 13,8§)	(0,92*/ 0,95§)
Diagnóstico Indeterminado#	43 (5,7*/ 21,0§)	19 (6,8 */ 23,8§)	(0,59*/ 0,73§)

*: % de casos com demência e seus respectivos "p" em relação ao número total da amostra de cada grupo. §: % de casos com demência e seus respectivos "p" em relação ao número total de casos de demência da amostra de cada grupo. DA: doença de Alzheimer; DV: demência vascular; DA + DV: demência de Alzheimer com demência vascular; NP: neuropatologias; p: nível de significância estatística; #: teste de Qui-quadrado; †: para facilitar o cálculo estatístico o p foi calculado para a soma de DA+DV com outras neuropatologias mistas.

Em relação ao total de casos de DA, encontramos DA pura em 84,6% dos sujeitos não diabéticos (N=44) e em 70,8% dos diabéticos (N=17), e a presença de DA com ATH em 29,2% dos diabéticos (N=7) e em 15,4% dos não diabéticos (N=8), sem diferença estatística entre os grupos (p=0,22).

Foi realizada regressão logística para o cálculo do OR para demência clínica segundo a presença de diabetes, com valores brutos e ajustado pelas características de interesse dos indivíduos. Os sujeitos com DM não apresentaram maior frequência de demência quando o cálculo foi ajustado para idade, gênero, escolaridade, HAS, DLP, sedentarismo, tabagismo e alcoolismo. Tabela 19.

Tabela 19 - Resultado do OR para demência clínica segundo a presença de diabetes com valores bruto e ajustado pelas características de interesse dos indivíduos

DM	**Demência clínica, n (%)**		**OR Bruto**	**OR Modelo 1**	**OR Modelo 2**
	Não	Sim	**(IC 95%)**	**(IC 95%)**	**(IC 95%)**
Não	553 (73,0)	205 (27,0)	1,00	1,00	1,00
Sim	199 (71,3)	80 (28,7)	1,08 (0,80-1,47)	1,18 (0,85-1,63)	1,22 (0,81-1,82)
p			0,602	0,328	0,340

OR: *odds ratio;*IC: intervalo de confiança de 95%. Resultado da regressão logística: Modelo 1 ajustado para idade, gênero, raça e escolaridade; Modelo 2: adicionados hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo e alcoolismo ao ajuste do modelo 1; p: nível de significância estatística

O modelo de regressão logística multinominal foi utilizado para determinar o OR dos achados neuropatológicos dos sujeitos com ou sem demência clínica, segundo a presença de diabetes e ajustado pelas características de interesse dos indivíduos. O achado de outras neuropatologias mistas apresentou menor chance de ocorrência nas pessoas diabéticas quando controladas as características idade, gênero, raça e escolaridade (modelo 1). Entretanto, após ajuste do modelo 2 (modelo 1+ ajuste para HAS, DLP, sedentarismo, tabagismo e uso de álcool), esse achado não se confirmou. Tabela 20.

Tabela 20 - Resultado do OR para os achados neuropatológicos de demência segundo presença de diabetes com valor bruto e ajustado pelas características de interesse dos indivíduos

Neuropatologia N (%)	**DM**		**OR Bruto (IC: 95%)**	**p**	**OR Ajustado * (IC: 95%)**	**P**
	Não	**Sim**				
Normal	284 (44,0)	106 (44,5)	1,00		1,00	
DA	91 (14,1)	41 (17,2)	1,21 (0,78-1,86)	0,392	1,42 (0,82-2,48)	0,210
DV	41 (6,3)	20 (8,4)	1,31 (0,73-2,33)	0,365	1,21 (0,54-2,70)	0,647
DA + DV	18 (2,8)	5 (2,1)	0,74 (0,27-2,05)	0,569	1,16 (0,37-3,65)	0,803
Outras NPs	123 (19,0)	49 (20,6)	1,07 (0,72-1,59)	0,749	1,24 (0,77-2,02)	0,376
Outras NPs mistas	89 (13,8)	17 (7,1)	0,51 (0,29-0,90)	**0,020**	0,57 (0,30-1,10)	0,092
Total	646	238				

DM: diabetes mellitus; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança de 95%: Resultado da regressão logística multinominal; DA: doença de Alzheimer; DV: demência vascular; DA + DV: demência de Alzheimer com demência vascular. NPs: neuropatologias mistas; *: modelo ajustado para idade, gênero, raça, escolaridade, hipertensão arterial, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo e uso de álcool; p: nível de significância estatística.

4.3 Achados neuropatológicos de DA de não diabéticos e diabéticos, cálculo de OR para os achados neuropatológicos de DA segundo presença de DM

Não houve diferença entre os cérebros examinados de não diabéticos e diabéticos em relação aos achados de ENFs (p=0,81) segundo a classificação de Braak-Braak e também em relação às PNs segundo o CERAD (p=0,31). Tabela 21.

Tabela 21 - Braak-Braak e CERAD de não diabéticos e diabéticos

	Não diabéticos (N=605) N (%)	**Diabéticos (N=224)** N (%)	**p**
Braak-Braak*			**0,81**
Zero	146 (19,4)	60 (21,6)	
I	116 (15,4)	46 (16,6)	
II	214 (28,4)	73 (26,3)	
III	116 (15,4)	49 (17,6)	
IV	73 (9,7)	21 (7,6)	
V	41 (5,4)	14 (5,0)	
VI	47 (6,2)	15 (5,4)	
CERAD *			0,31
Zero	452 (59,6)	181 (64,9)	
A	111 (14,7)	35 (12,5)	
B	106 (14,0)	29 (10,4)	
C	89 (11,7)	34 (12,2)	

N (%): número (porcentagem); p: nível de significância estatística; *: teste Qui-quadrado.

O resultado da regressão logística multinominal mostrou que o DM não está associado às alterações neuropatológicas de DA (ENF e PN) após o ajuste para as variáveis idade, gênero, raça, escolaridade, HAS, DLP, sedentarismo, tabagismo e uso de álcool. Tabela 22.

Tabela 22 - Cálculo de OR para os achados neuropatológicos de DA segundo presença de DM e ajustado pelas características de interesse dos indivíduos

	OR Bruto (IC: 95%)	**p**	**OR Adjusted* (IC: 95%)**	**p**
Emaranhados neurofibrilares	-0,122 (-0,356; 0,112)	0,31	-0,20 (-0,222; 0,183)	0,85
Placas neuríticas	-0,079 (-0,227; 0,068)	0,29	-0,037 (-0,178; 0,103)	0,60

OR: *odds ratio*; * Resultado da regressão logística multinominal: modelo ajustado para idade, gênero, raça, escolaridade, hipertensão arterial, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo e uso de álcool; IC: intervalo de confiança; p: nível de significância estatística.

4.4 Achados neuropatológicos vasculares de não diabéticos e diabéticos, cálculo de OR para essas neuropatologias segundo presença de DM

As alterações vasculares de ATH, AAC e infartos cerebrais foram examinados nos dois grupos, sem haver diferença estatística entre não diabéticos e diabéticos. Tabela 23.

Tabela 23 - Presença de alterações vasculares em não diabéticos e diabéticos

Alterações Vasculares, n(%) *	Não diabéticos N=758	Diabéticos N=279	p
Grupo infarto	92 (12,1)	35 (12,5)	0,94
ATH	102 (13,5)	51 (18,3)	0,07
AAC	38 (5,0)	10 (3,6)	0,42

ATH: arteriolosclerose hialina; AAC: angiopatia amiloide cerebral; N (%): número (porcentagem);
*: teste do qui-quadrado; p: nível de significância estatística.

O número de infartos lacunares e o grau de ATH foram avaliados entre diabéticos e não diabéticos, porém esses dados estavam disponíveis apenas para uma parte da amostra, sendo assim não foram analisados para a amostra total. O número de infartos lacunares foi calculado respectivamente para 66,5% (N=504) e 66,7% (N=186) da amostra total de não diabéticos e diabéticos, respectivamente. O grau de ATH foi determinado em 66,5% (N=504) de não diabéticos e 66,3% (N=185) de diabéticos. Não houve diferença quanto ao número de infartos lacunares entre não diabéticos e diabéticos. Para facilitar o cálculo estatístico, os casos de grau moderado e severo foram tomados em conjunto, mas na Tabela 24 estão descritos separadamente. O grau de ATH não mostrou diferença estatística (p=0,48) entre os grupos. Tabela 24.

Tabela 24 - O número de infartos lacunares e o grau de ATH entre não diabéticos e diabéticos

Variável	DM			**p**
	Não	**Sim**	**Total**	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Infarto lacunar*				0,53
Ausente	376 (74,6)	133 (71,5)	509 (73,8)	
1 a 2	58 (11,5)	28 (15,1)	86 (12,5)	
3 a 4	13 (2,6)	8 (4,3)	21 (3,0)	
5 a 6	36 (7,1)	9 (4,8)	45 (6,5)	
7 a 8	4 (0,8)	2 (1,1)	6 (0,9)	
> 8	17 (3,4)	6 (3,2)	23 (3,3)	
Total	504 (100)	186 (100)	690 (100)	
ATH§				0,48
Ausente	297 (58,9)	103 (55,7)	400 (58,1)	
Leve	119 (23,6)	47 (25,4)	166 (24,1)	
Moderado	83 (16,50)	35 (18,9)	118 (17,1)	
Severo	05 (1,0)	Zero (0,0)	05 (0,7)	
Total	504 (100)	185 (100)	689 (100)	

DM: diabetes mellitus; n (%): número (porcentagem); n (%): número (porcentagem); ATH: arteriolosclerose hialina; *: Teste de Mann-Whitney; p: grau de significância estatística; §: teste do qui-quadrado.

Foi aplicada regressão logística para o cálculo do OR para cada tipo de lesão neuropatológica vascular segundo presença de DM com valor bruto e ajustado pelas características de interesse dos indivíduos. Não houve associação entre diabéticos com as alterações vasculares infarto cerebral e AAC. Entretanto, parece apresentar uma tendência de associação do DM com ATH (Tabela 25).

Tabela 25 - Resultado dos modelos para cada tipo de lesão neuropatológica vascular segundo presença de DM bruto e ajustado pelas características de interesse dos indivíduos

Lesão Neuropatológica	**OR Bruto (IC: 95%)**	**p**	**OR Ajustado (IC: 95%)**	**p**
Grupo infarto*	1,04 (0,68-1,57)	0,868	0,96 (0,57-1,62)	0,878
Arteriolosclerose hialina*	1,43 (0,99-2,07)	0,056	1,48 (0,96-2,28)	0,074
Angiopatia amiloide cerebral*	0,70 (0,35-1,43)	0,328	0,60 (0,25-1,42)	0,245

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança de 95%; p: nível de significância estatística *: Resultado da regressão logística; ¶: todos os modelos foram ajustados para idade, sexo, raça, escolaridade, hipertensão arterial, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo e uso de álcool.

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

5.1 Principais resultados do estudo: demência clínica e os achados neuropatológicos de não diabéticos x diabéticos

O presente estudo não encontrou diferença nas frequências de demência e de suas causas, das alterações neuropatológicas de DA e da DV entre diabéticos e não diabéticos. Os diabéticos dementados faleceram em fase leve e moderada do quadro demencial e a DV foi a segunda causa de demência nesse grupo.

A ausência de diferença na frequência de demência entre não diabéticos (27,1%) e diabéticos (28,7%) em nosso estudo é compatível com outros relatos de estudos que avaliaram essa questão (Arvanitakis *et al*., 2006; Ahtiluoto *et al*., 2010; Abner *et al*., 2016). Entretanto, esses estudos descreveram frequência elevada em relação ao nosso. Arvanitakis e cols. (2006) encontraram demência em 44,2% dos não diabéticos e em 50% dos diabéticos (p=0,52), porém os sujeitos eram mais velhos com a idade média de 84 anos, enquanto em nosso estudo a média era de 74,4 anos. Ahtiluoto e cols. (2010) descreveram frequência bem elevada de demência, presente em 65,9% dos não diabéticos e em 60% dos diabéticos (p=0,381) em indivíduos com idade média de 88 anos. Abner e cols. (2016) relataram demência em 38,2% dos não diabéticos e em 39,1% dos diabéticos (p=0,69), também com uma amostra de idade média de 88,7 anos. Contudo, o estudo de Alafuzoff e cols. (2009) encontrou um número maior de dementados no grupo de não diabéticos (p<0,01), 31% em não diabéticos e 21% nos diabéticos, mas com idade média semelhante ao presente estudo.

Em nosso estudo, os sujeitos com demência, tanto os não diabéticos como os diabéticos, eram mais velhos e tinham escolaridade mais baixa em relação aos não dementados de ambos os grupos. Esses dados têm o suporte da literatura, pois é descrito que a idade e a escolaridade são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de demência (Herrera *et al*., 2002; Bottino *et al*., 2008; Scazufka *et al*., 2008; Farfel *et al*., 2013; Alzheimer's Association, 2014). As demências são descritas como mais prevalentes no gênero feminino (Alzheimer's Association,

2014), e no nosso estudo também foram mais frequente em mulheres, tanto em diabéticos como em não-diabéticos.

Quanto à raça, pardos e negros foram mais frequentes nos dementados diabéticos em relação aos não dementados. Nos não diabéticos não houve diferença quanto à raça. Não há um consenso sobre frequência elevada de negros nos indivíduos com demência, pois esse achado depende muito da população estudada e das dificuldades de acesso aos serviços especializados por parte dessa população. Entretanto, alguns estudos mostraram alta prevalência de demência em americanos afrodescendentes (Husaini *et al*., 2003; Krishnan *et al*., 2005; Alzheimer's Association, 2014). Em estudo realizado em diabéticos seguidos por 10 anos, foi encontrado risco elevado de demência em diabéticos americanos afrodescendentes e americanos nativos (Mayeda *et al*., 2014). O estudo de Mayeda e cols. (2016) mostrou incidência mais elevada de demência em americanos afrodescendentes em relação aos nativos do Alaska, índios americanos, latinos, nativos das ilhas do Pacífico, brancos e descendentes de asiáticos.

Menor frequência de hipertensos foi encontrada no grupo dementado em relação ao não dementado entre os não diabéticos em nosso estudo. Segundo a meta-análise realizada pelo World Alzheimer Report (2014), HAS não está associada à incidência de demência entre os idosos, mas na idade adulta ela aumenta o risco para demência, particularmente a DV. Havia maior número de sujeitos sedentários no grupo dos dementados de diabéticos e não diabéticos, achado este que pode ser consequência do quadro demencial e/ou estar associado a um provável aumento de risco para o desenvolvimento de demência em sedentários (Barnes; Yaffe, 2011). Antecedente de AVC é um conhecido fator de risco para demência (Gorelick *et al*., 2011), e foi mais frequente entre os dementados de ambos os grupos. Quase a totalidade dos dementados diabéticos fazia uso de medicamentos (98,1%), podendo refletir o grau do comprometimento clínico desse grupo, mas não houve diferença entre dementados e não dementados não diabéticos em relação ao uso de medicamentos.

Os sujeitos com demência e diabéticos faleceram, em sua maior parte, em fase leve e moderada de demência, correspondendo a 60% dos dementados diabéticos. É possível que os sujeitos com DM e demência fossem mais

comprometidos clinicamente, pois havia mais indivíduos hipertensos e dislipidêmicos entre eles, e por isso vieram a falecer antes que o grau de demência chegasse a um patamar mais avançado, embora não fossem estatisticamente mais jovens do que os não diabéticos dementados.

Embora a frequência das causas de demência não tenha variado entre os grupos, a sua distribuição foi diferente. A DA foi a primeira causa de demência entre os dois grupos. Entretanto, nos não diabéticos, a segunda causa foi "outras alterações neuropatológicas mistas" e, nos diabéticos, a DV. Em nosso trabalho encontramos a presença de ATH em 29,2% dos casos de DA em diabéticos, quase o dobro do encontrado nos não diabéticos (15,4%), embora não tenhamos encontrado diferença estatística entre os grupos. É possível que a diferença na distribuição das causas de demência possa ser explicada por diabéticos serem um grupo com mais fatores de risco vascular atuando em conjunto, demonstrando a importância do papel do DM na DCV. É importante salientar que em nosso trabalho foi utilizado um critério mais conservador para o diagnóstico neuropatológico de DV. Nos não diabéticos, o papel das doenças neurodegenerativas foi mais importante, tendo em vista que DV ficou em quarto lugar nesse grupo.

DM não se associou com maior frequência de demência neste estudo, mesmo após o ajuste para dados demográficos, HAS, DLP, sedentarismo, tabagismo e alcoolismo. Entre os estudos epidemiológicos, nosso resultado é compatível com o estudo de Akomolafe e cols. (2006), que não encontrou maior frequência de demência em diabéticos, especialmente na ausência de APOE ε4 ou de níveis elevados de homocisteína nos indivíduos estudados. Dos estudos neuropatológicos entre diabéticos e não diabéticos, citados na Tabela 9, apenas dois deles comentam sobre o risco ou incidência de demência (Peila *et al*., 2002; Ahtiluoto *et al*., 2010). O estudo de Peila *et al*. (2002) descreveu risco aumentado para o desenvolvimento de demência em diabéticos (RR:1,6; IC:1,0-2,3) e o estudo de Ahtiluoto *et al*. (2010) relatou o dobro de incidência de demência nesse grupo.

O DM não se associou a frequência mais elevada de nenhum tipo particular de demência no presente estudo, diferentemente dos estudos de coorte que mostraram risco aumentado para DA em pacientes diabéticos (Leibson *et al*., 1997; Brayne *et al*., 1998; Ott *et al*., 1999; Arvanitakis *et al*., 2004; Luchisinger *et al*.,

2005; Borenstein *et al*., 2005; Irie *et al*., 2008; Cheng *et al*., 2011; Ohara *et al*., 2011; Wang *et al*., 2012), para DV (Luchisinger *et al*., 2001; MacKnight *et al*., 2002; Hassing *et al*., 2002; Xu *et al*., 2004; Raffaitin *et al*., 2009; Xu *et al*., 2009), ambas (Ott *et al*., 1999; Peila *et al*., 2002; Ahtiluoto *et al*., 2010; Kimm *et al*., 2011), e DA com DV (Ott *et al*., 1999; Peila *et al*., 2002). Interessantemente, alguns estudos populacionais que avaliaram fatores determinantes do aparecimento de demência em indivíduos pós-AVC não obtiveram nenhuma associação entre DM e demência, DV ou DA+DV (Loeb *et al*., 1992; Kokmen *et al*.,1996; Inzitari *et al*., 1998; Pohjasvaara *et al*., 1998; Ivan *et al*., 2004). É importante ressaltar que os estudos de coorte e populacionais diferem (Tabela 8) em relação às características sociodemográficas das populações estudadas, número de indivíduos, critérios para o diagnóstico de DM e de demência, na avaliação neuropsicológica e no método de neuroimagem utilizado, e apenas um pequeno número deles teve estudo de autópsia associado (Leibson *et al*., 1997; Peila *et al*., 2002; Akomolafe *et al*., 2006; Ahtiluoto *et al*., 2010; Ohara *et al*., 2011).

Em nosso estudo, o DM não se mostrou associado às alterações neuropatológicas de DA, achado similar aos outros estudos com avaliação neuropatológica que avaliaram a associação entre DM e NP de DA (Heitmer; Dickson, 1997; Peila *et al*., 2002; Beeri *et al*., 2005; Arvanitakis *et al*., 2006; Alafuzoff *et al*., 2009; Nelson *et al*., 2009; Sonnen *et al*., 2009; Ahtiluoto *et al*., 2010; Malek-Ahmad *et al*., 2013; Abner *et al*., 2016). Esses estudos não encontraram associação positiva entre DM e NP de DA, inclusive alguns deles encontraram diminuição de PN e/ou de ENF em cérebros de diabéticos (Beeri *et al*., 2005; Alafuzoff *et al*., 2009; Nelson *et al*., 2009). Beeri e cols. (2005) descreveram menor quantidade de PNs em córtex e hipocampo, e de ENFs em córtex nos cérebros de diabéticos. Alafuzoff e cols. (2009) relataram menor carga de βA nos diabéticos com APOE ε4, e Nelson e cols. (2009) observaram menor quantidade de PNs em lobo temporal e de ENFs no *subiculum* de diabéticos. O presente estudo não coletou dados referentes à quantidade de PN e ENF de cada região cerebral separadamente estudada na patologia, tendo apenas a pontuação total de CERAD, Braak-Braak, da positividade ou não da presença de ENF e PN. Dados do genótipo APOE não foram utilizados neste estudo.

Em nosso estudo, o DM não mostrou associação com o aumento da frequência clínica de DV ou de infarto lacunar, AAC e ATH. Após regressão logística para cada subtipo de alteração neuropatológica vascular, não houve aumento da frequência de nenhuma delas. A não associação do DM com infarto lacunar é compatível com o resultado do estudo de Nelson *et al*. (2009) que também descreveu uma associação negativa entre DM e infarto lacunar. Os relatos sobre a associação de DM e alterações neuropatológicas vasculares diferem entre os trabalhos. Peila e cols. (2002) encontraram associação positiva com grande infarto. Alafuzoff e cols. (2009) relataram nenhuma diferença significativa na incidência de lesões vasculares em indivíduos diabéticos dementados em relação aos não diabéticos dementados, mas encontraram uma discreta, porém não significativa, diferença no número de microinfartos, sendo mais vistos em dementados diabéticos. Arvanitakis e cols. (2006) descreveram a associação positiva do DM com infarto cerebral e com infarto subcortical, porém sem diferença estatística em relação ao infarto cortical. Nelson e cols. (2009) relataram associação positiva com microinfartos, mas não para infartos lacunares, grande infarto ou infartos hemorrágicos. Sonnen e cols. (2009) encontraram associação positiva com microinfartos em estruturas cerebrais profundas, porém Ahtiluoto e cols. (2010) relataram associação positiva com infarto cerebral. Esses estudos de clínico-neuropatológicos diferem tanto na população estudada e no desenho da pesquisa, quanto ao critério utilizado para DV, pois não existe um critério uniforme para o diagnóstico neuropatológico de DV aceito universalmente. Abner e cols. (2016) descreveram risco aumentado para infartos cerebrais, especialmente para os infartos lacunares nos cérebros de diabéticos. Nosso estudo não avaliou a distribuição das lesões vasculares por áreas cerebrais, nem número de infartos lacunares e a severidade da ATH para toda a amostra.

Houve uma tendência de associação do DM com as alterações de pequenos vasos do tipo ATH (OR:1,48; IC:0,96-2,28; p=0,074) no presente estudo. Essa alteração vascular é reconhecidamente associada ao DM, porém não exclusiva dele, pois aparece em HAS e também em idosos não diabéticos e sem hipertensão (Maitra, 2010). A ATH é mais prevalente e mais severa em diabéticos, e está associada à duração da doença e ao nível de pressão sanguínea nesses pacientes (Maitra, 2010).

Alguns autores descreveram que a alteração microvascular é a principal associação histopatológica encontrada em cérebros de diabéticos (Alafuzoff *et al*., 2009; Nelson *et al*., 2009; Sonnen *et al*., 2009).

5.2 Representatividade da amostra

5.2.1 Dados demográficos, informante, convivência, causa do óbito, fatores de risco vascular, DAC, ICC e AVC prévio, demência e seus achados neuropatológicos da amostra total

A amostra total avaliada neste estudo correspondeu à grande maioria (95,8%) dos encéfalos com exame anatomopatológico realizado no período de 2004 a 2015. Os dados fornecidos à entrevista clínica foram obtidos de uma fonte de boa confiabilidade, pois os 68,2% dos informantes tinham convivência diária com o falecido e 71,2% foram constituídos por filhos. As características de gênero e raça, com predomínio de mulheres e da raça branca, vão de encontro aos dados de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2010b) que descreve as predominâncias do gênero feminino (55,8%) e da raça branca (55,4%) entre a população idosa do Brasil. A escolaridade encontrada neste estudo (18,9% de analfabetos e 25% com até 1 ano de escolaridade) reflete a baixa escolaridade entre os brasileiros idosos que foi de 26,5% de analfabetos, de 30,7% para analfabetos e menos de 1 ano de instrução, e de 19,5% de 1 a 3 anos de estudo segundo o censo de 2010 do IBGE (2010b). No estado de São Paulo essas taxas corresponderam respectivamente a 14,1%, 20,9% e 18,2% em idosos em 2010 (IBGE, 2010b). A classe social C (47,3%) foi a mais frequente e é a predominante no Brasil (Fundação Getúlio Vargas, 2010). Compatível com os estudos epidemiológicos de demência em São Paulo (Bottino *et al*., 2008) e em Tremembé (César *et al*., 2015) que relataram predomínio da classe C. A idade média da amostra foi de 74,4 anos, sendo compatível com a média de expectativa de vida do brasileiro correspondente a 75,4 anos, e um pouco abaixo da expectativa no estado de São Paulo de 77,8 anos em 2015 (IBGE, 2016).

O DM apresentou uma alta frequência na amostra estudada de 26,9% quando comparada a outros dados de prevalência (Lebrão *et al*., 2008; IBGE 2010a; Mendes

et al., 2011; Iser *et al*., 2015; Nascimento *et al*., 2015; Oliveira *et al*., 2015) que apresentaram taxas de 16% a 22,9%, porém muito próximo ao descrito no estudo de prevalência de demência em Tremembé, em São Paulo, que encontrou 28,9% de idosos diabéticos (César *et al*., 2015). O DM autorreferido estava presente em 21,5% dos idosos do Município de São Paulo em 2006 (Lebrão *et al*., 2008). Dados do Ministério da Saúde do Brasil, por intermédio da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2012, mostram que os indivíduos diabéticos foram de 18,5% entre 55-64 anos e de 22,9% naqueles com idade ≥ 65 anos. A região sudeste apresenta uma frequência de 17,7% de DM em idosos de 60 anos ou mais segundo os dados do IBGE (2010a). Mendes e cols. (2011) descreveram uma prevalência de 17,6% de DM em idosos residentes na cidade de São Paulo, por autorrelato, em 2003. Nascimento e cols. (2015) relataram uma prevalência de 16% DM em idosos em 2008, com dados da Pesquisa Nacional por Amostra Domiciliar (PNAD) em indivíduos com idade ≥ 60 anos. Iser e cols. (2015) determinaram a prevalência de DM autorreferido de aproximadamente 20% para indivíduos com idade ≥ 65 anos, no Brasil, em 2013, resultado da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, uma parceria do Ministério da Saúde (MS) com o IBGE (MS-IBGE, 2014). Oliveira e cols. (2015) relataram 18,5% de diabéticos entre idosos de da coorte de Bambuí, em Minas Gerais. Em relação aos estudos neuropatológicos com diabéticos e não diabéticos, as frequências descritas de DM foram de 15% (Arvanitakis *et al*., 2006), 15,8% (Beeri *et al*., 2005), 19% (Alafuzoff *et al*., 2009), 21,4% (Abner *et al*., 2016), 22,3% (Ahtiluoto *et al*., 2010) e 35% (Peila *et al*., 2002). Desse modo, o presente estudo apresenta uma frequência de DM não muito diferente do relatado em estudos neuropatológicos.

A frequência de HAS encontrada na amostra total foi de 65,6%. Ela é compatível com alguns dados da literatura (Lebrão *et al*., 2008; Ministério da Saúde, 2013; Picon *et al*., 2013; César *et al*., 2015; Oliveira *et al*., 2015), mas acima dos dados do IBGE (2010a), do VIGITEL (2012) e da PNAD (Nascimento e cols., 2015). A HAS autorreferida estava presente em 62,3% dos idosos do Município de São Paulo em 2006 (Lebrão *et al*., 2008). O IBGE (2010a) encontrou 55,3% de frequência de HAS na população do Sudeste de idade ≥ 60 anos. Dados do VIGITEL de 2012 mostraram uma frequência de HAS de 50% nos indivíduos entre 55-64 anos

e de 59,2% nos acima de 65 anos de idade. O estudo de Picon e cols. (2013) avaliou 16 estudos em uma meta-análise sobre a prevalência de HAS entre idosos em áreas urbanas do Brasil, no período entre 1980 a 2010. Esses autores encontraram uma prevalência de 68% de HAS nesse período, de 49,0% por autorrelato em amostras domiciliares, e de 53,8% em entrevistas telefônicas (Picon *et al*., 2013). Nascimento e cols. (2015) publicaram dados da PNAD de prevalência de 53% de HAS em idosos em 2008. Em publicação oficial do Ministério da Saúde (Cadernos de Atenção Básica– Hipertensão Arterial Sistêmica), estimou-se a prevalência de HAS chegando a mais de 50% para indivíduos com 60 a 69 anos e 75% em indivíduos com mais de 70 anos (Ministério da Saúde, 2013). Dados da PNS de 2013 revelaram HAS em 44,4% dos sujeitos entre 60 e 64 anos, 52,7% entre 65 e 74 anos e 55% entre as pessoas com 75 anos ou mais. O estudo de Bambuí em Minas Gerais relatou HAS em 70,4% dos idosos (Oliveira *et al*., 2015). O estudo de Tremembé em São Paulo encontrou 71,6% de hipertensos em idosos (César *et al*., 2015).

O sedentarismo foi um fator de risco presente em 52,0% dos sujeitos estudados, uma taxa elevada nesta amostra, mas há estudos que mostram sua alta prevalência na população idosa brasileira (Zaitune *et al*., 2007; Siqueira *et al*., 2008; Alves *et al*., 2010; Ferreira *et al*., 2010). A prevalência de sedentarismo em idosos no Município de Campinas foi 70,9% (Zaitune *et al*., 2007). O Estudo populacional realizado nas regiões Sul e Nordeste do Brasil (Siqueira *et al*., 2008) encontrou a prevalência de 58,0% de sedentarismo entre os idosos e de 31,8% nos adultos. Pereira e cols. (2008) referiram inatividade física presente em 40% dos idosos avaliados em 16 capitais estaduais. O estudo de Goiânia apresentou 59,8% de idosos sedentários (Ferreira *et al*., 2010). Alves e cols. (2010) encontraram uma prevalência de sedentarismo de 68,3% (IC95%: 65,3-71,3%) na população idosa e de 37,1% (IC95%: 34,0-40,2) nos adultos, pesquisa realizada em 10 municípios do estado de Pernambuco. VIGITEL de 2012 descreve a frequência de 35,8% de fisicamente inativos em sujeitos com idade ≥ 65 anos e de 16,9% entre os de 55-64 anos.

A frequência de DLP foi relativamente baixa na amostra (9,0%) quando comparada a outros dados de estudos populacionais que encontraram 33% de hipercolesterolemia (Pereira *et al*., 2008), de 33,3% (Leite-Cavalcanti *et al*., 2009) e 23,4% (Ferreira *et al*., 2010) de DLP. A PNS em 2013 (MS-IBGE, 2014) encontrou

uma prevalência de 25,9% de colesterol elevado em indivíduos com mais de 60 anos. É possível que muitos informantes desconhecessem a presença de DLP no presente estudo e esse dado pode estar subestimado.

As informações obtidas na entrevista clínica sobre tabagismo e etilismo do BEHGEEC não fornecem dados quantitativos, dificultando suas análises mais detalhadas, assim como a comparação com relatos da literatura. O tabagismo estava presente em 25,6% dos falecidos estudados, sendo mais alto em relação à prevalência em alguns estudos populacionais que o descreveram em 17,3% (Oliveira *et al*., 2015), 13,2% (Alves *et al*., 2010), 12,7% (Pereira *et al*., 2008), 12,2% (Zaitune *et al*., 2012), 10% (Ferreira *et al*., 2010), 9,5% (Lebrão *et al*., 2008) e 4,3% (Leite-Cavalcanti *et al*., 2009) na população idosa. A PNS de 2013 (MS-IBGE, 2014) estimou o uso do tabaco em 13,3% dos indivíduos com 60 anos ou mais no Brasil. Da mesma forma, o relato de etilismo foi maior (22,5%) quando comparado a 9,4% (Leite-Cavalcanti *et al*., 2009), 5,9% (Ferreira *et al*., 2010) e 3,2% (Pereira *et al*., 2008) descritos em estudos populacionais nacionais, mas compatível com estudo de Lebrão e cols. (2008) que relatou 28,9% de idosos fazendo uso de bebida alcóolica na cidade de São Paulo em 2006. Dados da PNS de 2013 (MS-IBGE, 2014) mostraram que 14,2% dos idosos com 60 anos ou mais consomem bebida alcóolica pelo menos uma vez por semana.

Os dados de prevalência de ICC no Brasil são escassos (Jorge *et al*., 2011), mas dados do DATASUS estimam que há dois milhões de pacientes com insuficiência cardíaca (Nogueira *et al*., 2010). O estudo sobre o primeiro registro brasileiro de ICC, que envolveu 51 centros de pacientes admitidos em hospitais públicos e privados, relatou que a média de idade dos pacientes foi de 64 anos, porém 73,1% estavam acima de 75 anos e 65,2% eram provenientes da região Sul/Sudeste (Albuquerque *et al*., 2015). Um estudo sobre o perfil de saúde cardiovascular dos idosos, desenvolvido em 16 capitais brasileiras, por meio de inquérito domiciliar, determinou uma frequência de 12,6% de DAC nessa população (Pereira *et al*., 2008). Lebrão *et al*. (2008) relataram que a doença cardíaca, sem especificar qual, estava presente em 22,6% dos idosos na cidade de São Paulo em 2006. As frequências de DAC (21,7%) e ICC (17,0%) no nosso estudo podem ser

explicadas pela presença de frequências elevadas de fatores de risco cardiovascular da amostra estudada.

A frequência de AVC (16,1%) foi elevada na nossa amostra quando comparada a alguns estudos que avaliaram a sua prevalência por autorrelato e/ou resposta aos questionários específicos ou revisão de prontuários (Pereira *et al*., 2009; Abe *et al*., 2011; Copstein *et al*., 2013). É importante ressaltar que são escassos os estudos de prevalência de AVC no Brasil. Estudos que avaliaram, por meio da resposta a um questionário, a prevalência de AVC encontraram índice de 8,4% na cidade de Porto Alegre em indivíduos de idade ≥ 20 anos (Copstein *et al*., 2013), de 6,6% para indivíduos com idade ≥ 35 anos (Abe *et al*., 2011) e de 8,6% dos idosos do Município de São Paulo (Lebrão *et al*., 2008). O estudo realizado no Município de Vassouras, utilizando a revisão de prontuários médicos do Programa de Saúde da Família, obteve uma prevalência de 2,9% de AVC em idosos ≥ 60 anos (Pereira *et al*., 2009). A alta frequência de AVC deve ser consequência dos fatores de risco vascular presentes nos sujeitos do nosso estudo, demonstrando a complexidade do comprometimento clínico desses indivíduos.

A alta frequência de HAS, DM e sedentarismo encontrada deve refletir o risco elevado de morte cardiovascular dessa população. O local onde são coletados os dados também contribuiu para esse achado, pois o SVOC-USP tem o papel de esclarecer os óbitos de causa não definida, que são em sua maioria por comprometimento cardiovascular, como pode ser visto neste estudo correspondendo a 53,1% dos óbitos da amostra.

Demência foi encontrada em 27,5% da nossa amostra total, porém não foi estratificada por faixa etária neste estudo, sendo bem elevada quando comparada à prevalência no Brasil que variou de 5,1% a 17,1% em recente estudo de revisão sistemática (Boff *et al*., 2015) e em estudos descritos para a cidade de São Paulo. Em três estudos epidemiológicos realizados na cidade de São Paulo a prevalência de demência variou, sendo de 5,1% no estudo de Scazufca e cols. (2008), de 6,9% no estudo de Lebrão e Duarte (2003), e de 12,9% descrito por Bottino e cols. (2008). Dentro do estado de São Paulo, o estudo de Catanduva encontrou 7,1% de demência nas pessoas com idade de 65 anos ou mais (Herrera *et al*., 2002); em Ribeirão Preto a prevalência de demência foi de 12,5% na população de 60 anos ou mais, e de 15,2%

quando considerada a população de 65 anos ou mais (Lopes *et al*., 2012); na cidade de Tremembé foi de 17,5% de demência na população idosa (César *et al*., 2015). Nosso resultado foi compatível com a prevalência de demência para indivíduos acima de 75 anos (27,5%) na cidade de Caeté, em Minas Gerais (Teixeira *et al*., 2009). A frequência elevada de demência em nosso estudo pode estar relacionada à natureza da nossa amostra, pois os casos estudados foram de indivíduos provenientes do SVO, e não de indivíduos vivos. Quando comparamos nosso resultado aos estudos de autópsia, a nossa frequência de demência foi menor em relação a outros relatos [33,6% (Grinberg *et al*., 2009), 34% (Seno *et al*., 1999), 35,5% (Schneider *et al*., 2007), 36% (Sonnen *et al*., 2007), 46% (Akatsu *et al*., 2002), 46,4% (Jellinger, 2008), 57,5% (Schneider *et al*., 2009), 67% (Brayne *et al*., 2009)], porém maior que o relatado em outros estudos [12 % (Riekse *et al*., 2004), 14,6% (Grinberg *et al*., 2013), 18,6% (White, 2009), e 26% (Schneider *et al*., 2007)]. Três estudos neuropatológicos envolvendo diabéticos e não diabéticos relataram frequência de demência em sua amostra total, e elas foram mais elevadas em relação ao nosso achado, sendo de 45% (Arvanitakis e cols., 2006), 29% (Alafuzoff *et al*., 2009) e 38,4% (Abner *et al*., 2016).

A prevalência dos achados neuropatológicos para sujeitos com demência difere em estudos de autópsias, pois depende da origem da fonte de dados, do desenho do estudo, dos critérios neuropatológicos adotados, da faixa etária abrangida, da etnia e genética, da geografia e de fatores ambientais. O diagnóstico neuropatológico de DA foi o mais frequente neste estudo, correspondendo a 26,7% dos casos de demência, porém abaixo de alguns resultados descritos em estudos de autópsias que variaram de 32,7% a 46,8% da amostra (Seno *et al*., 1999; Bacchetta *et al*., 2007; White, 2009; Brayne *et al*., 2009; Grinberg *et al*., 2009; Jellinger; Attems, 2010; Grinberg *et al*., 2013). Entretanto, nosso estudo encontrou demência por DA com frequência acima das relatadas em outros estudos de autópsias que variaram de 4,5% a 22% (Akatsu *et al*., 2002; Riekse *et al*., 2004; Schneider *et al*., 2007; Jellinger, 2008; Schneider *et al*., 2009; Jellinger, 2009).

O diagnóstico de “outras alterações neuropatológicas mistas” assumiu a segunda causa de demência (19,3%), e somado ao diagnóstico de DA+DV (6,3%)

reforçam a descrição da literatura de que as patologias mistas são muito frequentes em estudos de autópsias (Guerchet; Albanese, 2014; Kawas *et al*., 2015).

As alterações neuropatológicas de DCL, doença de Parkinson, DLFT, DGA e esclerose hipocampal foram incluídas no grupo "outras alterações neuropatológicas" devido à baixa frequência de cada uma delas isoladamente na amostra. O grupo "outras alterações neuropatológicas" correspondeu à terceira causa de demência e atingiu 13,3% dos casos que foram concordantes com a literatura. Os estudos de autópsia descreveram separadamente DCL de outras neuropatologias. Esses estudos relataram as variações de frequência entre 2% a 22,5% para DCL (Seno *et al*., 1999; Akatsu *et al*., 2002; Jellinger, 2008; Jellinger, 2009; Schneider *et al*., 2009; White, 2009) e de 3,9% para outras neuropatologias (Jellinger; Attems, 2010).

Não existe um critério neuropatológico bem estabelecido e padronizado para definir DV, e de modo geral cada centro tem adotado seu próprio critério (Grinberg *et al*., 2013). Neste estudo a DV correspondeu à quarta causa de demência. A frequência de DV em estudos de autópsia variou consideravelmente de 2% a 86% (Seno *et al*., 1999; Akatsu *et al*., 2002; Bachetta e cols., 2007; Schneider *et al*., 2007; Jellinger, 2008; Jellinger *et al*., 2009; White, 2009; Grinberg *et al*., 2009; Brayne *et al*., 2009; Schneider *et al*., 2009; Jellinger; Attems, 2010; Grinberg *et al*., 2013). Neste trabalho foi utilizado um critério mais conservador para DV, sendo sua frequência encontrada em 12,6% dos casos de demência, compatível com os resultados de alguns estudos (Schneider *et al*., 2007; Jellinger, 2008).

Da mesma forma que ocorre para DV, o diagnóstico neuropatológico de demência mista DA + DV depende do critério neuropatológico adotado especialmente para a neuropatologia vascular, variando sua prevalência de 1,1% a 18% (Akatsu *et al*., 2002; Schneider *et al*., 2007; Jellinger, 2008; Schneider *et al*., 2009; Jellinger, 2009; Brayne *et al*., 2009; White, 2009; Jellinger; Attems, 2010; Grinberg *et al*., 2013). Neste estudo adotamos um critério mais rigoroso para a demência mista de DA + DV, e apesar de ter ficado como a quinta causa de demência, a sua frequência observada de 6,3% dos casos está dentro dos achados da literatura.

5.2.2 Dados demográficos, informante, convivência, causa do óbito, fatores de risco vascular, DAC, ICC e AVC prévios, e uso de medicamentos entre diabéticos e não diabéticos

Os dados demográficos (gênero, idade, raça, escolaridade e classe social) estavam equiparados entre não diabéticos e diabéticos. Informantes filhos e cônjuges apresentaram uma frequência um pouco maior entre os diabéticos, mas apesar da significância estatística, essas frequências também foram elevadas entre os não diabéticos. O tempo de convivência com o falecido não variou entre os dois grupos, enfatizando a confiabilidade das informações em ambos.

A maioria dos estudos neuropatológicos não apresentou diferença estatística com relação ao gênero (Heitner; Dickson, 1997; Beeri *et al*., 2005 e 2008; Alafuzzof *et al*., 2009; Nelson *et al*., 2009; Sonnen *et al*., 2009; Ahtiluoto *et al*, 2010; Matsuzaki *et al*., 2010; Malek-Ahmad *et al*., 2013), apenas o estudo de Peila e cols. (2002) foi realizado somente com os homens. Dois estudos mostraram predominância do gênero masculino em diabéticos com diferença estatística significativa (Arvanitakis *et al*., 2006; Abner *et al*., 2016). Dois estudos relataram a idade média entre 60-70 anos (Heitner; Dickson, 1997; Matsuzaki *et al*., 2010), outros dois trabalhos com faixa etária média entre 71-79 anos (Peila *et al*., 2002; Alafuzoff *et al*., 2009) assim como nosso estudo, e os demais com idade superior a 80 anos (Schneider *et al*., 2004; Beeri *et al*., 2005 e 2008; Arvanitakis *et al*., 2006; Alafuzzof *et al*., 2009; Nelson *et al*., 2009; Sonnen *et al*., 2009; Ahtiluoto *et al*, 2010; Malek-Ahmad *et al*., 2013; Abner *et al*., 2016). Nos estudos de Nelson *et al*. (2009) e Abner *et al*. (2016) os indivíduos diabéticos faleceram com idade inferior aos não diabéticos com diferença estatística significativa, apesar da idade média entre eles ter sido superior a 80 anos.

A média da escolaridade de não diabéticos e diabéticos foi bem inferior aos dados da literatura. Cinco estudos neuropatológicos descreveram a escolaridade em suas amostras e as médias foram superiores a 10 anos de estudo (Peila *et al*., 2002; Arvanitakis *et al*., 2006; Nelson *et al*., 2009; Abner *et al*., 2016), e em um a escolaridade foi ligeiramente maior entre os não diabéticos (Abner *et al*., 2016). Em relação à raça, apenas o estudo de Heitner e Dickson (1997) descreve raças, como brancos, negros e hispânicos, sem diferença estatística entre diabéticos e não

diabéticos. “The Honolulu-Asia Aging Study” (Peila *et al*., 2002) avaliou exclusivamente americanos descendentes de japoneses e o estudo de “Hasyama” foi realizado no Japão (Matsuzaki *et al*., 2010). Nenhum dos estudos descreveu as raças como relatado no presente estudo, mas assim como os autores Heitner e Dickson (1997), nós não encontramos diferenças entre não diabéticos e diabéticos.

A HAS (80,3%; p<0,0001), DLP (17,9%; p<0,0001) e o sedentarismo (57,3%; p=0,04) foram os fatores de risco vascular mais frequentes nos diabéticos de nosso estudo com diferença significativa em relação aos não diabéticos. A frequência de HAS em diabéticos foi compatível com dados descritos no estudo de revisão sistemática de Colosia e cols. (2013) que encontrou uma prevalência de HAS em diabéticos variando de acordo com a região estudada, em média de 50-75%, e no Brasil ela variou de 50 a 90%. A prevalência de DLP em diabéticos pode variar de 31% a 63%, sendo mais frequente em diabéticos obesos (Garcia-Caballero *et al*., 2014). A frequência de DLP foi mais alta em diabéticos, entretanto esse número foi menor em relação à literatura, possivelmente pelo desconhecimento do informante entrevistado e/ou do diagnóstico não ter sido realizado. A alta frequência de sedentários entre diabéticos pode ter ocorrido em virtude das complicações inerentes ao próprio diabetes, associado ou não aos outros FRV presentes, assim como o próprio sedentarismo pode ter contribuído para o desenvolvimento do DM.

Em relação aos estudos neuropatológicos (Tabela 9) entre diabéticos e não diabéticos, apenas dois estudos mencionaram a frequência de hipertensos nos grupos estudados (Nelson *et al*., 2009; Abner *et al*., 2016). O estudo de Nelson e cols. (2009) relatou 64 % de HAS nos diabéticos e 55% nos não diabéticos, sem diferença estatística entre eles. Nosso resultado foi compatível com o estudo de Abner e cols. (2016) que mostrou 81,5% de HAS nos diabéticos e de 67,7% nos não diabéticos, com diferença estatística entre eles (p<0,0001). O estudo de Peila e cols. (2002) relatou as medidas de pressão sistólica e diastólica, do nível de colesterol, e todas estavam mais altas em diabéticos. O sedentarismo não foi relatado em nenhum dos estudos neuropatológicos revisados nesta tese, presentes na Tabela 9.

A DAC (diabéticos: 26,5%; p=0,02) e o AVC (diabéticos: 20,8%; p=0,01) preexistentes foram mais frequentes nos diabéticos, possivelmente refletindo complicações do DM. Peila e cols. (2002) também encontraram maior frequência de

DAC em diabéticos (20,4%; p<0,001), semelhante ao nosso achado. Esses autores não encontraram diferença estatística em relação à presença de AVC, com uma frequência bem menor (4,8% em diabéticos; p=0,192) em relação ao presente estudo. O estudo de Nelson *et al*. (2009) relatou cirurgia coronariana em 14% dos diabéticos e 7% nos não diabéticos, e a presença de isquemia cerebral transitória em 14% dos diabéticos e 8% dos não diabéticos, mas sem diferença estatística entre eles. Ahtiluoto e cols. (2010) descreveram presença de doença cardiovascular em 84,6% dos diabéticos e 76,5% nos não diabéticos, 30% de AVC nos diabéticos e 25,3% nos não diabéticos, sem diferença estatística entre eles.

O número de indivíduos que fazia uso de medicamentos no momento do óbito também foi maior nos diabéticos (67,7%; p<0,0001), podendo ser decorrente do comprometimento do DM e de sua interação com vários fatores de risco vascular agindo em conjunto nesse grupo, assim como a presença de complicações clínicas. O estudo de Peila *et al*. (2002) relatou uma frequência maior de diabéticos fazendo uso de anti-hipertensivos (48,9%) em relação aos não diabéticos (38,9%: p<0,0001). Nelson *et al*. (2009) descreveram maior tomada de medicamentos ao dia entre os não diabéticos (p<0,0001). O DM é uma doença metabólica complexa e esses resultados devem refletir o grau de comprometimento da saúde dos diabéticos. Apesar desses dados, não houve diferença estatística entre as causas de óbito entre não diabéticos e diabéticos, sendo a cardiovascular a mais frequente, possivelmente pelas características do SVOC-USP já comentadas anteriormente.

5.3 Considerações finais

A DA foi a principal causa de demência não somente nos não diabéticos, mas nos diabéticos também, mostrando ser a principal causa em idosos, com baixa escolaridade, independentemente da presença de fatores de risco vascular, como o DM. Nossos resultados não evidenciaram maior frequência de demência em diabéticos nem diferença com relação à presença de alterações neuropatológicas de DA entre indivíduos diabéticos e não diabéticos.

Há uma inconsistência entre estudos clínicos que apontam maior prevalência de demência e DA em diabéticos do que em não diabéticos, e os estudos neuropatológicos que em sua maioria não confirmam esses achados. Uma das

hipóteses levantadas para justificar a associação do DM com demência é de que a demência seja causada por DVC. Entretanto, no nosso estudo também não houve diferença com relação aos marcadores utilizados para DVC. É importante ressaltar que um estudo neuropatológico como este não pode pretender avaliar todas as hipóteses aventadas para a associação de DM com demência e DA. A relação entre DM e o diagnóstico de demência por DA não deve ser explicado somente pelo favorecimento ao aumento do depósito de ENFs ou de PNs (Arvanitakis *et al*., 2006). DM possivelmente diminui a resiliência do cérebro, mas não causa diretamente DA (Prince *et al*., 2014). É importante ressaltar que os estudos de autópsia são limitados para determinar sequência e causalidade, especialmente no desenho transversal, no entanto, eles fornecem informações confiáveis sobre o diagnóstico de DA, pois o exame anatomopatológico constitui o padrão ouro para o seu diagnóstico (Chui *et al*., 2012).

No presente estudo, a falta de associação entre DM e DA pode em parte estar associada à ausência da mensuração do genótipo da APOE, pois alguns estudos neuropatológicos mostraram essa associação somente na presença do alelo ε4 da APOE (Peila *et al*., 2002; Alafuzoff *et al*., 2009; Matsuzaki *et al*., 2010; Malek-Ahmadi *et al*., 2013). A presença do alelo ε4 da APOE é um conhecido fator de risco para a DA de início tardio e está associado ao aumento do depósito de proteínas de βA neurotóxicas e diminuição do seu *clearence* cortical (Akter *et al*., 2011). O mecanismo exato de interação do alelo ε4 da APOE e o DM não foi completamente explicado, mas a presença do alelo ε4 da APOE provavelmente potencializa os efeitos do DM na neuropatologia DA (Malek-Ahmadi *et al*., 2013).

Os distúrbios na sinalização de insulina cerebral, resistência insulínica, toxicidade da glicose, estresse oxidativo, acúmulo de AGEs, episódios de hipoglicemia e distúrbios no metabolismo de βA são descritos como possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos com o desenvolvimento das alterações neuropatológicas de DA (de La Monte, 2012; Bornstein *et al*., 2014; Yarchoan *et al*., 2014). Esses mecanismos não são testados em estudos neuropatológicos como o nosso. É preciso ter em mente que o DM é uma doença metabólica complexa que afeta o metabolismo celular e o organismo como um todo. Outro fato importante a ressaltar é que os estudos que demonstraram um aumento de NP de DA em cérebros

diabéticos de animais geneticamente modificados e em ambiente experimental, costumam ser realizados muitas vezes em condições laboratoriais ideais, diferentemente de estudos epidemiológicos e de autópsias realizados em humanos.

Há evidências sugerindo que a patogênese da interação entre DM e outros fatores de risco vascular é de origem cerebrovascular e mediada por um aumento da carga de infartos cerebrais e outras lesões vasculares (Vegalatos; Eslick, 2013). O DM está associado ao aumento de infartos e doença de pequenos vasos cerebrais, declínio cognitivo e DV (Chui *et al.*, 2012; Richardson *et al.*, 2012; Prince *et al.*, 2014). A DCV tem sido relatada como um importante fator associado à presença e ao aparecimento dos sintomas clínicos de DA, pois uma menor carga neuropatológica de ENF e PN seria necessária para o desenvolvimento de demência (Snowdon *et al.*, 1997; Beeri *et al.*, 2005; Nelson *et al.*, 2009; Ahtiluoto *et al.*, 2010). Em nosso trabalho a presença de ATH em casos de DA em diabéticos foi quase o dobro do encontrado nos não diabéticos, mas não houve diferença estatística significativa entre suas frequências. Sendo assim, não podemos afirmar que essas alterações de pequenos vasos em diabéticos tenham maior contribuição para o aparecimento do quadro clínico de DA. Talvez em virtude do pequeno número de casos analisados não foi possível encontrarmos essa diferença.

O *World Alzheimer Report* de 2014 concluiu que o DM é fator de risco muito mais evidente para DV do que para DA, e a DCV é um dos principais mecanismos envolvidos (Prince *et al.*, 2014). Embora não tenha havido aumento da frequência e da associação entre DM e DV, DM e as alterações vasculares cerebrais neste estudo, a DCV foi importante nesse grupo, pois a DV assumiu a segunda causa de demência nos diabéticos enquanto nos não diabéticos a DV correspondeu à quarta causa de demência. Além desse fato, a ATH mostrou uma tendência ao aumento de sua frequência entre os sujeitos diabéticos. A ausência de diferença de frequência DCV entre diabéticos e não diabéticos pode ser explicada, pelo menos em parte, pelas características da nossa amostra. Os cérebros estudados foram provenientes do SVOC-USP, onde a principal causa de óbito foi cardiovascular, pela presença importante de fatores de risco vascular, de doenças preexistentes (DAC, ICC e AVC) e com frequência de uso de medicamentos em ambos os grupos, demonstrando a importância da doença vascular como um todo nos dois grupos.

5.4 Fatores que fortalecem o estudo

Alguns fatores fortalecem os resultados obtidos neste estudo neuropatológico, como o número elevado de cérebros avaliados e a presença de número elevado de indivíduos sem declínio cognitivo. Nesse sentido, esta amostra aproxima-se mais de uma amostra populacional. Todas as avaliações NP foram realizadas com imuno-histoquímica e todos os diagnósticos basearam-se nos mesmos critérios. O exame neuropatológico foi realizado por neuropatologistas cegos às informações clínicas.

O presente estudo relatou a presença de vários fatores de risco vascular os quais não foram totalmente descritos em grande parte dos estudos de autópsias envolvendo cérebros de diabéticos. Comparado aos demais estudos neuropatológicos, este estudo apresentou uma amostra com a menor escolaridade e foi o primeiro realizado em um país de baixa e média renda.

5.5 Fatores limitantes do estudo

É importante ressaltar as limitações deste estudo. Em primeiro lugar, o viés de seleção da amostra, pois os sujeitos foram provenientes do SVO, onde a causa principal de morte é cardiovascular. Em segundo, todos os dados sobre o falecido em relação aos fatores de risco vascular, doenças prévias e uso de medicamentos, foram fornecidos por informantes, sem prontuário médico ou exames laboratoriais prévios que pudessem enfatizar essas informações, e não havia relato sobre o tempo de duração do diabetes ou de qualquer outro fator de risco vascular. Em terceiro, o diagnóstico clínico de demência foi feito após a morte. Quarto, o estudo foi transversal sendo possível que falso-positivos e falso-negativos para DM e outros fatores de risco vascular possam ter feito parte tanto do grupo controle quanto do grupo de diabéticos. Estudos transversais não permitem estabelecer relação de causa e efeito. Quinto, o exame neuropatológico foi semi-quantitativo e não houve dosagem de APOE ε4.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

O DM não se associou a maior frequência de demência.

O DM não se associou a maiores frequências de demências da DA, DV ou DA+DV.

O DM não se associou a maior acometimento por PNs e por ENFs quando avaliados pelos critérios do CERAD e pelo estágio de Braak-Braak, respectivamente.

O DM não se associou a maior frequência de alterações neuropatológicas de infartos lacunares, ATH e AAC. Houve apenas uma tendência de maior frequência de ATH em diabéticos.

Outros estudos são necessários para esclarecer melhor as questões sobre o papel do DM como fator de risco e sua associação com alterações neuropatológicas de DA e DV, especialmente estudos com coortes e suas respectivas autópsias. É importante que os novos estudos determinem, por meio de medidas laboratoriais, o diagnóstico de DM para toda a amostra a ser estudada, tanto para os sujeitos com relato inicial de DM assim como para aqueles sem DM, diminuindo a chance de erro diagnóstico. Determinar a duração, severidade e tratamento dos diabéticos em estudos de coortes com neuropatológico. A criação de um critério uniforme neuropatológico para DV permitirá melhorar as comparações e conclusões de estudos envolvendo diabéticos e não diabéticos com DV. Adicionalmente, estudos de coortes com autópsias em pacientes com e sem DM, utilizando a dosagem de biomarcadores para DA e/ou de PET com marcador para amiloide, poderão contribuir para elucidar a associação entre DM e DA.

7 Anexos

7.1 - ANEXO 1: Aprovação do Comitê de Ética da FMUSP

MEDICINA

USP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **11/04/2012, APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 077/12 intitulado: **"ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E DEMÊNCIA: ESTUDO NEUROPATOLÓGICO"** apresentado pelo **Departamento de NEUROLOGIA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Prof.Dr. Ricardo Nitrini / Dra. Cláudia Kimie Suemoto

Pesquisador (a) Executante: Maria Niures Pimentel dos Santos Matioli

CEP-FMUSP, 12 de Abril de 2012.

Prof. Dr.Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

7.2 - ANEXO 2 - Carta de autorização do BEHGEEC para a realização deste estudo.

MEDICINA
USP 100 ANOS 1912 - 2012

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

São Paulo, 29 de novembro de 2011

À DIRETORIA CLÍNICA / COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Eu, Profa. Dra. Cláudia K. Suemoto, coordenadora do Banco de Encéfalos Humanos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da FMUSP, autorizo Maria Niures Pimentel dos Santos Matioli a realizar sua pesquisa de doutorado "Associação entre Diabetes Mellitus e Demência: estudo neuropatológico", junto ao nosso banco de dados, de acordo com a reunião realizada com os demais membros do conselho executivo do grupo.

Atenciosamente,

Claudia Kimie Suemoto
Professora Doutora da Disciplina de Geriatria
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina da USP

7.3 ANEXO 3: Protocolo de entrevista do BEHGEEC

ENTREVISTA CLÍNICA **NPROT** **NSVO**

Data da necropsia: ____/____/____

Nome:_____**Idade:** ____ **DN:** ____/____/____
Sexo: _____ **Raça:** □B □N □P □A **Natural:** ____ **Proced:** ____ **Estado Civil:** □S □C □V □A □D **Filhos:** _____
Escolaridade: _____ anos (□ A □ <4a □ <8a □ <12a □ >15a) □ Dextro □ Canhoto
Profissão: □do lar □ doméstica □outros_____
Situação: □ Ainda trabalhava □ Aposentado _____a □ Ap por invalidez _____ a □ Outro_____

Informante

□ Parentesco: _____ Freq com o pcte: □D □S □M_____ Cuidador primário: □ sim □ não
Com quem residia: _____

Causa do Óbito: _____
Como correu o óbito: □ em casa □ no hospital: _____
_____
_____
_____

HPMA:
_____
_____
_____
_____

AP: □ Nega ou desconhece qualquer antecedente patológico
□ HAS □ DM □ DAC □ ICC (TF_____) □ Arritmia □ MP □ IVP/ OAC □ IRC □ DLP
□ AVCi // h prévio? Há___ a – □ sem seqüela □ com seqüela: □cognitiva □motora _____
□ AIDS □ Sífilis □ AO/ OP □ Dist Tireóide □ Bronquite/ Asma □ DPOC_____
□ Down □ Depressão □ Esquizofrenia □ Mania □ D Parkinson
□ TTOs anteriores: Clínicos:_____Cirúrgicos: _____
□ Não fazia tratamento ou acompanhamento médico atualmente_____

□ Sd demencial diagnosticada em vida: □não □sim Há_____a Etiologia: _____
□ História compatível com Síndrome demencial: □não □sim
Início dos sintomas: □ lento □súbito □memória □comportamento □outro_____
Curso: □ lento e progressivo □ rápido □ evolução em degraus □ curso flutuante

Função anterior à morte

□ Acuidades visual e auditiva preservadas □ ↓acuidade visual □óculos □hipoacusia □prótese
□ Dentição preservada □uso de prótese dentária □ disfagia □ SNG/SNE
□ Sedentário □ Atividade física: □ caminhada □ doméstica □ outra_____Freq_____/sem-ano
□ Andava: □ sem auxílio □ com auxílio: □pessoas □parede/ móveis □equipamentos auxiliares
□ Amputações _____ □ Lesões cutâneas (úlceras) _____□ Acamado
□ Independente □ Dependente □ Tomava decisões sozinho □ Não tomava decisões
□ Em que situações convivia com muitas pessoas_____

FR: □ Obesidade (P____ A_____ IMC_____) □ Reposição hormonal _____

Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly

(IQCODE – Versão retrospectiva)

Gostaríamos que você se lembrasse de como era seu amigo ou familiar há 10 anos atrás e compare com o estado em que ele estava há 3 meses antes de sua morte.
Comparada com há 10 anos atrás, como estava a pessoa antes de sua morte:

	Muito melhor (1)	**Um pouco melhor (2)**	**Não muito alterado (3)**	**Um pouco pior (4)**	**Muito pior (5)**
1. Reconhecer a face das pessoas amigas e da família					
2. Lembrar do nome de parentes e amigos					
3. Lembrar de coisas sobre a família e amigos (aniversários, ocupações, endereços...)					
4. Lembrar de coisas que aconteceram recentemente					
5. Lembrar de conversas que teve nos últimos dias					
6. Esquecia o que queria dizer no meio de uma conversa					
7. lembrar-se de seu próprio endereço e telefone					
8. lembrar (saber) que dia e mês era					
9. Lembrar onde as coisas são usualmente guardadas					
10. Lembrar-se de onde encontrar as coisas que foram colocadas em lugares fora do comum					
11. Adaptar-se a qualquer mudança na sua rotina diária					
12. Saber como funcionam os eletrodomésticos					
13. Aprender a usar novos eletrodomésticos/ utensílios domésticos					
14. Aprender coisas novas em geral					
15. Lembrar-se de coisas que aconteceram em sua vida quando era jovem					
16. Lembrar-se de coisas que aprendeu quando era jovem					
17. Entender o significado de palavras não comuns					
18. Entender o significado do que está escrito em jornais e revistas					
19. Acompanhar uma estória em um livro ou pela TV					
20. Escrever uma carta para um amigo ou com fins de trabalho					
21. Saber sobre eventos históricos importantes do passado					
22. Tomar decisões com problemas do dia a dia					
23. Manusear dinheiro para compras					
24. Lidar com problemas financeiros (ex: pensão, conta bancária)					
25. Lidar com outros problemas matemáticos, por exemplo: saber quanto comprar de comida, saber quanto tempo se passou entre as visitas dos familiares/ amigos.					
26. Usar sua inteligência para entender o que está acontecendo e o motivo pelo qual está acontecendo.					

ESCORE CLÍNICO DE DEMÊNCIA – FOLHA DE REGISTRO

Esta é uma entrevista semi-estruturada. Por favor, faça todas estas perguntas. Faça quaisquer questões adicionais que sejam necessárias para determinar o CDR do sujeito. Por favor, tome nota das informações das perguntas adicionais.

QUESTÕES SOBRE MEMÓRIA PARA O INFORMANTE

1. Ele/ela tem algum problema com sua memória ou seu pensamento (raciocínio)? ☐ SIM ☐ NÃO

   1a - Se sim, é um problema constante? (em oposição a eventual, raro) ☐ SIM ☐ NÃO

2. Ele/ela pode se lembrar de eventos recentes? ☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente

3. Ele/ela pode se lembrar de uma lista curta de itens (compras)? ☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente

4. Houve algum declínio na memória durante o último ano? ☐ SIM ☐ NÃO

5. Sua memória está comprometida a tal ponto que teria interferido em suas atividades de vida diária de alguns anos atrás? (ou atividades pré-aposentadoria) (opinião de outros informantes) ☐ SIM ☐ NÃO

6. Ele/ela se esquece completamente de um evento importante (ex. viagem, festa, casamento em família) algumas semanas depois do evento? ☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente

7. Ele/ela se esquece de detalhes pertinentes de um evento importante? ☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente

8. Ele/ela se esquece completamente de informações importantes do passado distante (ex. data de nascimento, data de casamento, local do emprego)? ☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente

9. OBS - Questão removida por não ser aplicável.

QUESTÕES SOBRE ORIENTAÇÃO PARA O INFORMANTE

Com que freqüência ele/ela sabe o exato:

1. Dia do Mês?

   ☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente ☐ Não sabe

2. Mês?

   ☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente ☐ Não sabe

3. Ano?

   ☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente ☐ Não sabe

4. Dia da semana?

   ☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente ☐ Não sabe

5. Ele/ela tem dificuldades com relações temporais (quando os eventos ocorreram em relação uns com os outros)?

   ☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente ☐ Não sabe

6. Ele/ ela pode achar seu caminho em ruas conhecidas?

☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente ☐ Não sabe

7. Com que freqüência ele/ela sabe como ir de um lugar para o outro fora de sua vizinhança?

☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente ☐ Não sabe

8. Com que freqüência ele/ela pode encontrar seu caminho dentro de casa?

☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente ☐ Não sabe

QUESTÕES SOBRE JULGAMENTO E RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS PARA O INFORMANTE

1. Em geral, se você tivesse que avaliar as habilidades dele/dela para resolver problemas atualmente, você consideraria que elas são:

☐ Tão boas quanto sempre foram. ☐ Boas, mas não tão boas quanto antes.

☐ Regulares. ☐ Ruins. ☐ Não há nenhuma habilidade.

2. Avalie sua habilidade em lidar com pequenas quantias de dinheiro (ex.: trocar dinheiro, dar gorjeta):

☐ Não há perda. ☐ Alguma perda. ☐ Perda grave

3. Avalie sua habilidade em lidar com transações financeiras complicadas (ex.: pagar contas, controle de conta bancária):

☐ Não há perda. ☐ Alguma perda. ☐ Perda grave.

4. Ele/ela pode lidar com uma emergência doméstica (ex. vazamento nos encanamentos, pequenos incêndios):

☐ Tão bem quanto antes.

☐ Pior do que antes por causa da dificuldade de pensamento (raciocínio).

☐ Pior do que antes, por outra razão. (qual)_____

5. Ele/ela pode entender situações ou explicações?

☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente ☐ Não sabe

6. Ele/ela se comporta de modo apropriado* [isto é, em sua maneira usual (pré-doença)]em situações sociais e em interação com outras pessoas?

☐ Freqüentemente ☐ Às vezes ☐ Raramente ☐ Não sabe

* Este item avalia comportamento, não aparência.

QUESTÕES SOBRE ASSUNTOS COMUNITÁRIOS PARA O INFORMANTE

Ocupacional

1. O sujeito ainda está trabalhando? ☐ SIM ☐ NÃO ☐ N/A

   Se não aplicável - vá para o item número 4
   Se sim - vá para o item número 3
   Se não - vá para o item número 2

2. Os problemas de memória ou de pensamento (raciocínio) contribuíram para a decisão do sujeito de se aposentar? (A questão 4 é a próxima) ☐ SIM ☐ NÃO ☐ N/A

3. O sujeito tem dificuldade significante em seu trabalho por causa de problemas com memória ou pensamento (raciocínio)?
   ☐ Raramente ou nunca ☐ Às vezes ☐ Freqüentemente ☐ Não sabe

Social

4. Ele/ela alguma vez dirigiu carro? ☐ SIM ☐ NÃO

5. Ele/ela dirige carros atualmente? ☐ SIM ☐ NÃO

6. Se não, é devido a problemas de memória ou pensamento (raciocínio)? ☐ SIM ☐ NÃO

7. Se ele/ela ainda está dirigindo, há problemas ou riscos devido ao pensamento (raciocínio) pobre? ☐ SIM ☐ NÃO

8. Ele/ela é capaz de fazer compras para suas próprias necessidades independentemente?
   ☐ Raramente ou nunca ☐ Às vezes ☐ Freqüentemente ☐ Não Sabe

   (precisa ser acompanhado em qualquer compra)

   (Pode comprar um número limitado de itens, compra itens duplicados ou esquece itens necessários)

9. Ele/ela é capaz de fazer atividades independentemente fora de sua casa?
   ☐ Raramente ou nunca ☐ Às vezes ☐ Freqüentemente ☐ Não sabe

   (Freqüentemente incapaz de realizar atividades sem ajuda)

   (Atividades limitadas ou de rotina, por exemplo,participação superficial na igreja ou reuniões,idas a salão de beleza).

   (Participação significativa em atividades,por exemplo, votar)

10. Ele/ela é levado a eventos sociais fora da casa de familiares? ☐ SIM ☐ NÃO
    Se não, por que não?_____

11. Um observador casual do comportamento do sujeito pensaria que ele está doente? ☐ SIM ☐ NÃO

12. Se institucionalizado, ele/ela participa bem de atividades sociais? ☐ SIM ☐ NÃO

IMPORTANTE:
As informações coletadas são suficientes para classificar o nível de comprometimento do sujeito em assuntos comunitários?

Se não, por favor, investigue mais.
Atividades na comunidade: tais como ir à igreja, visitar amigos ou família, atividades políticas, organizações profissionais tais como associações, outros grupos profissionais, clubes sociais, organização de serviços, programas educacionais).

* Por favor, adicione notas se necessário para esclarecer o nível de funcionamento do sujeito nesta área.

QUESTÕES SOBRE O LAR E ATIVIDADES DE LAZER PARA O INFORMANTE

1a) Que mudanças ocorreram em suas habilidades de realizar tarefas domésticas? _____

1b) O que ele/ela ainda pode fazer bem? _____

2a) Que mudanças ocorreram em suas habilidades para realizar seus passatempos (hobbies)? _____

2b) O que ele/ela ainda pode fazer bem? _____

3) Se institucionalizado, o que ele/ela não pode mais fazer bem (Casa e Hobbies) _____

Atividades da vida diária (Blessed):

	Nenhuma perda		Perda grave
4. Habilidade para realizar tarefas domésticas	0	0,5	1

Por favor, descreva _____

5. Ele/ela é capaz de realizar tarefas domésticas até o nível de: (Escolha uma, o informante não precisa ser perguntado diretamente)

☐ Sem função significativa

(Realiza atividades simples, tais como fazer a cama, somente com muita supervisão)

☐ Funciona somente em atividades limitadas

(Com alguma supervisão, lava a louça com limpeza aceitável, coloca a mesa)

☐ Funciona independentemente em algumas atividades

(Opera equipamentos, tal como aspirador de pó, prepara refeições simples)

☐ Funciona em atividades usuais mas não no nível usual

☐ Funciona normalmente em atividades usuais

IMPORTANTE:

As informações coletadas são suficientes para classificar o nível de comprometimento do sujeito em CASA & HOBBIES?

Se não, por favor investigue mais.

Tarefas Domésticas: Tais como cozinhar, lavar, limpar, fazer compras, levar o lixo para fora, limpar o quintal, manutenção de cuidados básicos e reparos básicos na casa

Hobbies: Costurar, pintar, artesanato, leitura, entretenimento, fotografia, jardinagem, ir ao teatro ou concerto, trabalho em madeira, participação em esportes.

ESCORE CLÍNICO DE DEMÊNCIA (CDR)

Escore Clínico de Demência (CDR)	0	0,5	1	2	3

	Comprometimento				
	Normal 0	**Questionável 0,5**	**Leve 1**	**Moderada 2**	**Grave 3**
Memória	Sem perda de memória ou esquecimento leve e inconstante.	Esquecimento leve e constante (em oposição a eventual); recordação parcial de eventos; esquecimento "benigno".	Moderada perda de memória; mais marcada para eventos recentes; déficit interfere nas atividades cotidianas.	Perda de memória grave; somente retém material intensamente aprendido; material novo rapidamente perdido.	Perda de memória grave; restam apenas fragmentos.
Orientação	Plenamente orientado.	Plenamente orientado, exceto por leve dificuldade nas relações temporais.	Dificuldade moderada com relações temporais; orientado para lugar do exame; pode ter desorientação geográfica em outros lugares.	Dificuldade grave com relações temporais; usualmente desorientado para o tempo, freqüentemente para o espaço.	Orientado apenas para pessoa.
Julgamento e resolução de problemas	Resolve bem problemas diários e administra bem negócios e finanças; bom julgamento em relação ao desempenho prévio.	Leve dificuldade em resolver problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada para administrar problemas, similaridades e diferenças; julgamento social usualmente mantido.	Grave dificuldade em administrar problemas, similaridades e diferenças; julgamento social usualmente comprometido.	Incapaz de fazer julgamentos ou de resolver problemas.
Assuntos Comunitários	Função independente no nível usual no trabalho, em compras, grupos sociais ou de voluntários.	Leve dificuldade nessas atividades	Incapaz de funcionar independentemente nessas atividades, embora ainda possa engajar-se em algumas; parece normal à inspeção casual.	Nenhuma referência a funcionamento independente fora de casa. Parece estar bem para ser levado a atividades fora de ambiente familiar.	Nenhuma referência a funcionamento independente fora de casa. Parece estar muito doente para ser levado a atividades fora de ambiente familiar
Tarefas do Lar e Atividades de Lazer	Vida no lar, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida no lar, passatempos e atividades intelectuais levemente comprometidos.	Dificuldade leve mas evidente nas funções do lar; tarefas mais difíceis abandonadas; passatempos e interesses mais complexos abandonados.	Somente tarefas simples preservadas, interesses muito restritos e mal sustentados.	Sem função significativa em casa.
Autocuidado	Plenamente capaz para o autocuidado.		Necessita estímulo.	Requer ajuda para vestir-se, higiene e cuidado com objetos pessoais.	Requer muita ajuda para o cuidado pessoal, incontinência freqüente.

Inventário Neuropsiquiátrico

(Cummings et al – 1994)

- Responder baseando-se nas mudanças que ocorreram desde que o paciente começou a ter problemas de memória
- Marcar sim apenas quando o sintoma estiver presente no último mês. Do contrário, marcar não.
- Responda honestamente e meticulosamente às questões

Total: _____/144 pontos

Delírios Sim Não NA	O paciente acredita que alguém está tentando rouba-lo ou prejudica-lo? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0 1 2 3 4 5	
Alucinações Sim Não NA	O paciente age como se escutasse vozes? Fala com pessoas que não existem? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0 1 2 3 4 5	
Agitação/ Agressividade Sim Não NA	O paciente é teimoso e rejeita ajuda dos outros? Tem períodos que se recusa a cooperar? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0 1 2 3 4 5	
Depressão/ Disforia Sim Não NA	O paciente age como se estivesse triste ou de "baixo astral" Refere sentir-se triste ou deprimido? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0 1 2 3 4 5	
Ansiedade Sim Não NA	O paciente fica agitado quando se separa de você? Ele apresenta sinais de nervosismo, preocupado, assusta-se por razões não aparentes? Parece muito tenso ou irrequieto? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0 1 2 3 4 5	
Elação/ Euforia Sim Não NA	O paciente parece animado demais ou excessivamente feliz – sem razão? Acha graça onde outros não acham? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0 1 2 3 4 5	
Apatia/ Indiferença Sim Não NA	O paciente parece menos interessado em suas atividades habituais ou nas atividades e planos dos outros? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0 1 2 3 4 5	
Desinibição Sim Não NA	O paciente parece agir impulsivamente? Ex, diz coisas que podem magoar as pessoas sem qualquer constrangimento ou fala abertamente coisas íntimas que em geral não se diz em público? Tira a roupa em frente de outras pessoas/ público – momentos não apropriados? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0 1 2 3 4 5	
Irritabilidade/ Labilidade Sim Não NA	O paciente é impaciente e mau-humorado? Ele tem dificuldades para lidar com atrasos ou para ficar esperando algo que esteja programado? Seu humor é instável? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0 1 2 3 4	
Distúrbios Motores Sim Não NA	O paciente fica fazendo coisas repetitivas, como lidar andando ao redor da casa, mexendo nos botões da roupa, enrolando um cordão ou fazendo outras coisas repetitivamente? Anda sem motivo aparente? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0 1 2 3 4 5	
Comportamentos Noturnos Sim Não NA	O paciente acorda você a noite, acorda muito cedo, cochila muito durante o dia? Tem dificuldade para dormir? Ele levanta à noite (não contar vezes que levanta p/ urinar e volta a dormir imediatamente)? Anda ao acaso à noite, veste-se ou perturba seu sono? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0 1 2 3 4 5	
Apetite e alimentação Sim Não NA	O paciente perdeu ou ganhou peso? Mudou o gosto pelos alimentos? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0 1 2 3 4 5	

FREQUENCIA

1 – ocasionalmente – menos que 1X/sem
2 – Algumas vezes – cerca de 1X/sem
3 – Freqüentemente – várias vezes, menos que todos os dias
4 – Muito freqüentemente – 1 ou + vezes/ dia

SEVERIDADE

1 – Leve – presente, mas produzindo pouca aflição no paciente
2 – Moderada – aflitiva e perturbadora
3 – Marcada – muito perturbadora

ESTRESSE DO CUIDADOR

0 = Nenhum
1 = Mínimo (levemente estressante, lidar com a situação não chega a ser um problema
2 = Leve (não muito estressante, geralmente fácil de lidar com a situação)
3 = Moderado (razoavelmente estressante, nem sempre fácil de lidar com a situação
4 = Importante (muito estressante, difícil de lidar com a situação)
5 = Muito importante (extremamente estressante, incapaz de lidar com a situação)

Índice de Katz para Atividades de Vida Diária

(Katz, S; Down, TD; Cash, HR et al – 1970)

Banho	I - Independente – não necessita de auxílio A - Auxílio – recebe assistência para banhar uma parte do corpo (dorso/pernas) D - Dependente - necessita que alguém o banhe
Vestuário	I - Alcança as roupas e se veste sem auxílio A - Necessita de auxílio apenas para amarrar sapatos D - Necessita de auxílio para alcançar as roupas, para se vestir – do contrário não se veste completamente ou permanece totalmente despido
Uso de sanitário	I - Consegue chegar ao banheiro, usa o sanitário, e recoloca o vestuário sem auxílio (pode usar equipamento auxiliar como bengala, cadeira de roda, usar comadre e esvaziar pela manhã) A - Necessita de auxílio para ir até o banheiro, ou para sua higienização/ recomposição do vestuário após uso do sanitário/ ou no uso de comadre D - Não usa o banheiro para eliminações
Transferência	I - Independente (cama/ cadeira)– pode necessitar de bengala, andador. A - Necessita de ajuda para sentar-se/ deitar-se/ levantar-se D - Não sai da cama
Continência	I - Tem controle de esfíncter vésico – intestinal A - Apresenta "acidentes ocasionais" – perder urina/ conteúdo fecal ocasionalmente D - Necessita de auxílio para o controle urinário/intestinal; uso de SVD; incontinência
Alimentação	I - Se alimenta sem auxílio A - Se alimenta sozinho, mas necessita de assistência para cortar os alimentos ou passar manteiga no pão. D - Necessita de auxílio para alimentar-se; usa SNG/SNE; Soroterapia/ Nutrição parenteral.

I = 1 ponto e D = 0 ponto

TOTAL: _____/6

Avaliação de Parkinsonismo (Adaptado de Tanner et al, 1990)

	SIM	NÃO
1. Tinha dificuldade para se levantar de uma cadeira?		
2. Notou se a letra (escrita) ficou pequena, se reduziu de tamanho?		
3. Notou ou alguém comentou se a sua voz estava mais baixa ou mais fraca que era antes?		
4. Tinha alterações do equilíbrio ao caminhar?		
5. Os pés ficavam presos ou agarrados no chão ao atravessar portas?		
6. Acha o seu rosto ficou mais "parado", menos expressivo do que era antes?		
7. Tinha tremores nos braços ou nas pernas?		
8. Tinha dificuldades de abotoar as roupas?		
9. Arrastava os pés ou dava passos curtos ao caminhar?		

ESCALA DE ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DA VIDA DIÁRIA (IADL)

(Lawton & Brody)

A – Habilidade para usa o telefone

1. Utiliza o telefone por iniciativa própria	1
2. Disca alguns números conhecidos	1
3. Atende mas não faz ligações	1
4. Não usa o telefone de modo algum	0

B – Compras

1. Faz compras independente/e	1
2. Faz pequenas compras independente/e	0
3. Precisa ser acompanhado nas compras	0
4. Incapaz de fazer compras	0

C – Preparo de alimentos

1. Planeja, prepara e serve adequadamente as refeições independentemente	1
2. Prepara adequadamente as refeições se alguém lhe fornecer os ingredientes	0
3. Aquece, serve e prepara refeições, mas não garante uma dieta adequada	0
4. Necessita que alguém prepare e sirva a refeição	0

D – Tarefas domésticas

1. Matem a casa sozinho ou com auxílio ocasional (p.ex: auxílio para tarefas pesadas)	1
2. Realiza tarefas diárias leves, como lavar louça, fazer a cama	1
3. Realiza tarefas diárias leves, mas não consegue fazê-las dentro dos padrões de limpeza	1
4. Necessita de auxílio com todas as tarefas domésticas	1
5. Não faz/ participa de nenhuma tarefa doméstica	0

E – Lavanderia

1. Lava completamente as roupas	1
2. Lava pequenas peças: meias, etc	1
3. Toda a roupa deve ser lavada por terceiros	0

F – Transporte

1. Usa independentemente transportes públicos ou dirige seu próprio carro	1
2. Chama de táxi, mas não usa transporte público	1
3. Usa transporte público se acompanhado	1
4. Locomove-se limitadamente de táxi ou carro com auxílio de outros	0
5. Não sai de casa/ Não usa nenhum transporte	0

G – Medicação

1. É responsável por tomar sua medicação em dose e horários corretos	1
2. Assume responsabilidade por tomar sua medicação se separada anteriormente por outros	0
3. Não é capaz de tomar sua medicação	0

H – Finanças

1. Controla suas finanças independentemente (conta de banco, talão de cheque, preenche cheques, paga contas)	1
2. Controla contas no dia a dia, mas necessita de auxílio com banco, compras maiores,...	1
3. Incapaz de controlar finanças	0

Lawton,MP; Brody, EM - The instrumental activities of Daily Living Scale. Gerontologist, 1969, 9: 179 - 186

Total: _____/ 8 pontos

Perguntas adicionais:

Ele(a) esquece panela no fogo, torneira aberta ou ferro ligado?

Ele(a) pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?

Episódio Maior Depressivo no Passado – SCID

Critérios para classificar como depressão maior: Cinco (ou mais) dos seguintes critérios presentes durante período maior ou igual a duas semanas, sendo que um dos cinco deve ser ou (1) humor deprimido, ou (2) perda do interesse ou prazer.

1) Já houve, pelo menos uma vez na vida dele(a), algum momento em que se sentiu deprimido(a), ou na pior na maior parte do dia, quase todos os dias? (Como é que foi isso?)
SE SIM: Durou mais que duas semanas? SIM ( ) NÃO ( )

Critério: 1 2 3

2) Naquele tempo ou em outro momento, ele(a) perdeu o interesse ou o prazer pelas coisas que costumava gostar? (Como é que foi isso?) Isso acontecia quase todos os dias?

SE SIM: Durou mais que duas semanas? **SIM ( ) NÃO ( )**

Critério: 1 2 3 ? Quando foi isso?_____

3) Naquele período ele(a) perdeu ou ganhou peso? Ele(a) estava tentando perder peso?
SE NÃO: Como estava o apetite dele(a)? (Tinha que forçar para comer? Comia menos/mais que o habitual? Isso acontecia quase todos os dias?)

Critério 1 2 3 ? Assinalar: Perda de peso ou redução do apetite_____ Ganho de peso ou aumento do apetite _____

4) Como estava o sono dele(a)? (Dificuldade para dormir, acordando freqüentemente, dificuldades em ficar acordado, acordando muito cedo, ou, dormindo demais? Quantas horas por noite comparado com o habitual? Isso acontecia quase todas as noites?)
Critério: 1 2 3 ? Assinalar: Insônia_____ Hipersônia_____

5) Ele(a) estava tão inquieto(a) ou agitado(a) que não era capaz de ficar parado(a)? (Isso acontecia todos os dias?)
SE NÃO: E o contrário: falando e se movendo mais devagar do que o normal dele(a)? (Isso acontecia todos os dias?)
Critério: 1 2 3 ? Assinalar: agitação psicomotora_____ retardo psicomotor_____

6) Como estava a energia dele(a)? (Cansado(a) o tempo inteiro? Quase todos os dias?)
Critério: 1 2 3 ?

7) Como ele se sentia em relação a si mesmo? (Inútil, sem valor?) Quase todos os dias?
SE NÃO: Ele se sentia culpado por coisas que fazia ou deixava de fazer? Quase todos os dias?
Critério: 1 2 3 ? Assinalar: Sentimento de inutilidade_____ Culpa inadequada_____

8) Ele(a) tinha dificuldade para se concentrar ou pensar? (Com que tipo de coisas isso interferia?) Quase todos os dias?
SE NÃO: Era difícil para ele(a) tomar decisões sobre coisas do dia a dia? Quase todos os dias?
Critério: 1 2 3 ? Assinalar: Capacidade de pensar diminuída_____ Indecisão_____

9) As coisas estavam tão ruins que ele(a) pensava muito em morte ou que estaria em melhor situação se estivesse morto(a)? E quanto a se ferir?

Critério: 1 2 3 ? Assinalar: Pensamentos de morte recorrentes____ Ideação suicida____Tentativa de suicídio

10) Durante aquele tempo ficou difícil para ele(a) trabalhar, cuidar das coisas em casa, ou se relacionar com as pessoas?

SIM ( ) NÃO ( )

11) Pouco antes de tudo isso começar ele estava bebendo em excesso ou usando drogas? SIM ( ) NÃO ( )

12) Pouco antes disso começar ele estava fisicamente doente? SIM ( ) NÃO ( )

13) Isso começou logo depois de alguém próximo a ele(a) morrer? SIM ( ) NÃO ( )

Durou mais que 2 meses? SIM ( ) NÃO ( )

OBS: Houve algum outro episódio de depressão na vida do paciente? ( ) SIM ( ) NÃO
Quando ocorreu (eram) ?_____

CONSIDERAR:			
1 – ausente ou falso	2 – subliminar (duvidoso)	3 – limiar ou verdadeiro	? – informação inadequada

Episódio Maníaco no Passado - SCID

Critérios para classificar como mania no passado : Humor elevado e mais três dos outros sintomas, ou humor irritável e mais quatro dos outros sintomas.

HUMOR ELEVADO: Já houve algum período de tempo em ele(a) estava se sentindo tão bem, agitado(a) ou excitado(a) que vocês perceberam que ele(a) não estava no seu normal? Ou ficava tão excitado(a) que se envolvia em problemas?
Critério 1 2 3 ?

Durou pelo menos 1 semana? Ou ele(a) teve que procurar um hospital? Sim ( ) Não ( )

Quando foi isso? _____

HUMOR IRRITÁVEL: Houve algum período em que ele(a) estava tão irritado(a), que era pego(a) gritando com as pessoas ou começando brigas ou discussões?

Durou mais que 1 semana? Ou ele(a) teve que procurar um hospital? Sim ( ) Não ( )
Critério: 1 2 3 ? Quando foi isso?_____

3) Naquele período como ele(a) se sentia em relação a si mesmo? (Mais confiante do que o habitual? Com algum poder ou habilidade especial?)
Critério 1 2 3 ?

4) Naquele tempo ele(a) tinha que dormir menos que o habitual? (Mesmo assim se sentia descansado?)
Critério: 1 2 3 ?

5) Naquele tempo ele(a) estava muito mais falante que o habitual? (Vocês tinham dificuldade para interromper ou entender o que ele(a) estava falando?)
Critério: 1 2 3 ?

6) Naquele tempo os pensamentos passavam rapidamente pela cabeça dele(a)?
Critério: 1 2 3 ?

7) Naquele tempo ele(a) era tão facilmente distraído(a) por coisas a sua volta que tinha dificuldades para se concentrar ou continuar o que estava fazendo?
Critério: 1 2 3 ?

8) Naquele período, como ele(a) passava o tempo? (Ele(a) se envolvia em tantas atividades a ponto de vocês ficarem preocupados?)
SE NÃO: Ele(a) estava fisicamente inquieto(a)? (Qual a intensidade disso?)
Critério: 1 2 3 ? Assinalar: aumento na atividade _____ agitação psicomotora_____

9) Naquele tempo, ele(a) fez alguma coisa que pudesse trazer problemas para ele(a) mesmo(a) ou para vocês (Comprando coisas que não precisava?) (Tendo comportamento sexual inadequado?)

Critério: 1 2 3 ?

10) Durante aquele tempo ficou difícil para ele(a) trabalhar, cuidar das coisas em casa, ou se relacionar com as pessoas?

SIM ( ) NÃO ( )

11) Pouco antes de tudo isso começar ele(a) estava bebendo em excesso ou usando drogas?

SIM ( ) NÃO ( )

12) Pouco antes disso começar, ele(a) estava fisicamente doente?

SIM ( ) NÃO ( )

CONSIDERAR:
1 – ausente ou falso 2 – subliminar (duvidoso) 3 – limiar ou verdadeiro ? – informação inadequada

CLASSIFICAÇÃO SÓCIO ECONÔMICA
Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado
(ABIPEME)

A- Em sua casa tem?

	NÃO	SIM	QUANTIDADE					
			1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6 ou +**
Televisão			2	4	6	8	10	12
Empregada mensalista			6	12	18	24	24	24
Rádio			1	2	3	4	5	6
Banheiro			2	4	6	8	10	12
Aspirador de pó			5	5	5	5	5	5
Máquina de lavar			2	2	2	2	2	2
Automóvel de passeio			4	8	16	16	16	16

TOTAL:_____

B- Qual a instrução do chefe de família?

Sem Instrução/ primário incompleto	0
Primário completo/ ginásio incompleto	1
Ginásio completo/ colegial incompleto	3
Colegial completo/superior incompleto	5
Superior completo	10

TOTAL:_____

CLASSE ABIPEME	
CLASSE	**PONTOS**
A	35 OU +
B	21 a 34
C	10 a 20
D	05 a 09
E	00 a 04

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

Abe IM, Lotufo PA, Goulart AC, Benseñor IM. Stroke prevalence in a poor neighbourhood of São Paulo, Brazil: applying a stroke symptom questionnaire. *Int J Stroke.* 2011;6:33-9.

Abner EL, Nelson PT, Kryscio RJ, Schmitt FA, Fardo DW, Woltjer RL, Cairns NJ, Yu L, Dodge HH, Xiong C, Masaki K, Tyas SL, Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z. Diabetes is associated with cerebrovascular but not Alzheimer neuropathology. *Alzheimers Dement.* 2016 Jan 23:1-8. pii.

Aggarwal NT, Decarli C. Vascular dementia: emerging trends. *Semin Neurol.* 2007;27:66-77.

Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B, Sulkava R, Kivipelto M. Diabetes, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology.* 2010;75: 1195-202.

Akatsu H, Takahashi M, Matsukawa N, Ishikawa Y, Kondo N, Sato T, Nakazawa H, Yamada T, Okada H, Yamamoto T, Kosaka K. Subtype analysis of neuropathologically diagnosed patients in a Japanese geriatric hospital. *J Neurol Sci.* 2002;196:63-9.

Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA, Wolf PA, Seshadri S. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2006;63:1551-5.

Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:365-76.

Alafuzoff I, Aho L, Helisalmi S, Mannermaa A, Soininen H. Beta-amyloid deposition in brains of subjects with diabetes. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2009;35:60-8.

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-9.

Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, Almeida DR; Investigadores Estudo BREATHE. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104:433-42.

Almeida PM, Wickerhauser H. *O critério ABA/ABIPEME*: em busca de uma atualização. São Paulo: Associação Brasileira de Anunciantes, Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado; 1991.

Alves JGB, Siqueira FV, Figueiroa JN, Facchini LA, Silveira DS, Piccini RX, Tomasi E, Thumé E, Hallal PCl. Prevalência de adultos e idosos insuficientemente ativos moradores em áreas de unidades básicas de saúde com e sem Programa Saúde da Família em Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2010;26:543-56.

Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimers Dement.* 2014;10:e47-92.

Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, Fieschi C, Livrea P, Pedone D, Bracco L, Lippi A, Gandolfo C, Bino G, et al. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of Italian population. *Neurology.* 1986;36:922-31.

Arab L, Sadeghi R, Walker DG, Lue LF, Sabbagh MN. Consequences of aberrant insulin regulation in the brain: can treating diabetes be effective for Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9:693-705.

Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol.* 2004;61:661-6.

Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, Li Y, Arnold SE, Wang Z, Bennett DA. Diabetes is relatef to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology.* 2006;67:1960-5.

Bacchetta JP, Kovari E, Merlo M, Canuto A, Herrmann FR,Bouras C, Gold G, Hof PR, Giannakopoulos P. Validation of clinical criteria for possible vascular dementia in the oldestold. *Neurobiol Aging.* 2007;28:579-85.

Baker LD, Cross D, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance is associated with Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol.* 2011;68:51-7.

Bao Y, Jiang L, Chen H, Zou J, Liu Z, Shi Y. The neuroprotective effect of liraglutide is mediated by glucagon-like peptide 1 receptor-mediated activation of cAMP/ PKA/CREB pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36:2366-78.

Barini E, Antico O, Zhao Y, Asta F, Tucci V, Catelani T, Marotta R, Xu H, Gasparini L. Metformin promotes tau aggregation and exacerbates abnormal behavior in a mouse model of tauopathy. *Mol Neurodegener.* 2016; 9:11-16.

Barnes DE, Yaffe K. The project impact of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10:819-28.

Beeri MS, Silverman JM, Davis KL, Marin D, Grossman HZ, Schmeidler J, Purohit DP, Perl DP, Davidson M, Mohs RC, Haroutunian V. Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer's disease neuropathology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:471-5.

Beeri MS, Schmeidler J, Silverman JM, Gandy S, Wysocki M, Hannigan CM, Purohit DP, Lesser G, Grossman HT, Haroutunian V. Insulin in combination with other diabetes mediction is associated with less Alzheimer neuropathology. *Neurology.* 2008;71:750-7.

Biessels GJ, Reijmer YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI. *Diabetes.* 2014;63:2244-52.

Blasko I, Stampfer-Kountchev M, Robatscher P, Veerhuis R, Eikelenboom P, Grubeck-Loebenstein B. How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. *Aging Cell.* 2004;3:169-76.

Boff MS, Sckyia FS, Bottino CMC. Prevalence of dementia among Brazilian population: systematic review. Rev Med (Sao Paulo). 2015;94:154-61.

Boluda S, Toledo JB, Irwin DJ, Raible KM, Byrne MD, Lee EB, Lee VM, Trojanowski JQ. A comparison of Aβ amyloid pathology systems and correlation with clinical diagnosis. *Acta Neuropathol.* 2014;128:543-50.

Borenstein AR, Wu Y, Mortimer JA, Schellenberg GD, McCormick WC, Bowen JD, McCurry S, Larson EB. Developmental and vascular risk factors for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2005;26:325-34.

Bornstein NM, Brainin M, Guekht A, Skoog I, Korczyn AD. Diabetes and the brain: issues and unmet needs. *Neurol Sci.* 2014;35:995-1001.

Boston PE, Dennis MS, Jagger C. Factors associated with vascular dementia in elderly community population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14:761-6.

Bottino CM, Azevedo Jr D, Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J, Scalco AZ, Bazzarella MC, Lopes MA, Litvoc J. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26:291-9.

Boura-Halfon S, Zick Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:E581-91.

Bowirrat A, Friedland RP, Korczyn AD. Vascular dementia among elderly Arabs in Wadi Ara. *J Neurol Sci.* 2002;203-204:73-6.

Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82:239-59.

Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24:197-211.

Brayne C, Gill C, Huppert FA, Barkley C, Gehlhaar E, Girling DM, O'Connor DW, Paykel ES. Vascular risks and incident dementia: results from a cohort study of the very old. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1998;9:175-80.

Brayne C, Richardson K, Matthews FE, Fleming J, Hunter S, Xuereb JH, Paykel E, Mukaetova-Ladinska EB, Huppert FA, O'Sullivan A, Dening T; The Cambridge City Over-75s Cohort Cc75c Study Neuropathology Collaboration. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge City over-75s cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis.* 2009;18:645-58.

Broe GA, Henderson AS, Creasey H, McCusker E, Korten AE, Jorm AF, Longley W, Anthony JC. A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology.* 1990;40:1698-707.

Brundel M, Kappelle LJ, Biessels GJ. Brain imaging in type 2 diabetes. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24:1967-81.

Bustamante SE, Bottino CM, Lopes MA, Azevedo D, Hototian SR, Litvoc J, Jacob-Filho W. Instrumentos combinados na avaliação de demência em idosos: resultados preliminares. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61:601-6.

Candeias EM, Sebastiao IC, Cardoso SM, Correia SC, Carvalho CI, Plácido AI, Santos MS, Oliveira CR, Moreira PI, Duarte AI. Gut-brain connection: the neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World J Diabetes.* 2015;6:807-27.

Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Exames complementares. *Dement Neuropsychol.* 2011;5:11-20.

Cardoso S, Correia S, Santos RX, Carvalho C, Santos MS, Oliveira CR, Perry G, Smith MA, Zhu X, Moreira PI. Insulin is a two-edged knife on the brain. *J Alzheimers Dis.* 2009;18:483-507.

Censori B, Manara O, Agustinis C, Camerlingo M, Casto L, Galavotti B, Partziguian T, Servalli MC, Cesana B, Belloni G, Mamoli A. Dementia after first stroke. *Stroke.* 1996;27:1205-10.

César KG, Brucki SM, Takada LT, Nascimento LF, Gomes CM, Almeida MC, Oliveira MO, Porto FH, Senaha ML, Bahia VS, Silva TB, Ianof JN, Spíndola L, Schmidt MT, Jorge MS, Vale PH, Cecchini MA, Cassimiro L, Soares RT, Gonçalves MR, Martins AC, Daré P, Smid J, Porto CS, Carthery-Goulart MT, Yassuda MS, Mansur LL, Nitrini R. Prevalence of cognitive impairment without dementia and dementia in Tremembé, Brazil. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2015 Dec 2 [Epub ahead of print].

Chamnan P, Simmons RK, Forouhi NG, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Incidence of type 2 diabetes using proposed HbA1c diagnostic criteria in the EPIC-Norflok cohort: Implication for preventive strategies. Diabetes Care. 2011;34:950-6.

Chaves MLF, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, Almeida VL, Kaye J. Validity of Clinical Dementia Rating Scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21:210-7.

Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, Kwak YD, Ma T, Thompson RC, Zhao Y, Smith L, Gasparini L, Luo Z, Xu H, Liao FF. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE 1 transcription. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:3907-12.

Cheng D, Noble J, Tang MX, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA. Type 2 diabetes and late-onset Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31:424-30.

Chui HC, Zheng L, Reed BR, Vinters HV, Mack WJ. Vascular risk factors and Alzheimer's disease: are these risk factors for plaques and tangles or concomitant vascular pathology that increses the likehood of dementia? An evidenced-based review. *Alzheimers Res Ther.* 2012;4:1.

Chui HC, Segal-Gidan F. Vascular cognitive impairment. In: Nair AK, Sabbagh MN. *Geriatric Neurology.* 1th ed. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2014. Chapter 9.4, p. 224-238.

CID-10. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 10ª ed. Geneve: Organização Mundial de Saúde; 2006.

Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetic mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:327-38.

Copstein L, Fernandes JG, Bastos GA. Prevalence and risk factors for stroke in a population of Southern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71:294-300.

Curb JD, Rodriguez BL, Abbot RD, Petrovitch H, Ross GW, Masaki KH, Foley D, Blanchette PL, Harris T, Chen R, White LR. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes and glucose tolerance. *Neurology.* 1999; 52:971-5.

D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Abbatecola AM, Ferraraccio F, Rossi F, Paolisso G. Long-term inhibition of dipeptidyl peptase-4 in Alzheimer's prone mice. *Exp Gerontol.* 2010;45:202-7.

De Felice FG, Ferreira ST. Inflamation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer Disease. *Diabetes.* 2014;63:2262-72.

De la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012; 9:35-66.

De la Monte SM, Longato L, Tong M, Wands JR. Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10:1049-60.

De la Monte SM, Re E, Longato L, Tong M. Dysfunctional pro-ceramide, ER stress, and insulin/IGF signaling networks with progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;30:S217-29.

De la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 Diabetes evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:1101-13.

De la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2005;7:45-61.***

D'Ercole AJ, Ye P. Expanding the mind: insulin-like growth factor I and brain development. *Endocrinology.* 2008;149:5958-62.

Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, Sano M, Mohr JP, Aboumatar S, Tseng CL, Chan S, Williams JB, Remien RH, Hauser WA, Stern Y. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology.* 2000;54:1124-31.

DSM-V: Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th ed. Arlington, VA; American Psychiatric Association; 2013.

Engelhardt E, Tocquer C, Andre C, Moreira DM, Okamoto IH, Cavalcanti JLS; Working Group on Alzheimer's Disease and Vascular Dementia of the Brazilian Academy of Neurology. Demência vascular: critérios diagnósticos e exames complementares. *Dement Neuropsychol.* 2011;5:251-63.

Farfel JM, Nitrini R, Suemoto CK, Grinberg LT, Ferretti RE, Leite RE, Tampellini E, Lima L, Farias DS, Neves RC, Rodriguez RD, Menezes PR, Fregni F, Bennett DA, Pasqualucci CA, Jacob Filho W; Brazilian Aging Brain Study Group. Very low levels of education and cognitive reserve: a clinicopathologic study. *Neurology.* 2013;81:650-7.

Fargo K, Bleiler L. Alzheimer's Association Report: Alzheimer's disease facts and figures, 2014. *Alzheimers Dement*. 2014;10:e47-92.

Farooq UM, Gorelick PB. Vascular cognitive impairmente. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;14:330-6.

Ferreira CCC, Peixoto MRG, Barbosa MA, Silveira EA. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em idosos usuários do Sistema Único de Saúde de Goiânia. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:621-8.

Ferretti REL, Damin AE, Brucki SMD, Morillo LS, Perroco TR, Campora F, Moreira EG, Balbino ES, Lima MCA, Battela C, Ruiz L, Grimberg LT, Farfel JM, Leite REP, Suemoto CK, Pasqualucci CA, Rosemberg S, Saldiva PHN, Jacob-Filho W, Nitrini R. Post-Mortem diagnosis of dementia by informant interview. *Dement Neuropsycol.* 2010;4:138-44.

Freude S, Schilbach K, Schubert M. The role of IGF-1 receptor and insulin receptor signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: from model organisms to human disease. *Curr Alzheimer Res.* 2009;6:213-23.

Frota NAF, Nitrini R, Damaceno BF, Forlenza O, Dias-Tosta E, Silva AB, Herrera Jr E, Magaldi RM. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol.* 2011;5:5-10.

Fukasawa R, Hanyu H, Shimizu S, Kanetaka H, Sakurai H, Ishii K. Identification of diabetes-related dementia: Longitudinal perfusion SPECT and amyloid PET studies. *J Neurol Sci.* 2015;349:45-51.

Fundação Getúlio Vargas do Rio de Janeiro – FGV 2010. Disponível em: www.fgv.br

Garcia-Caballero M, Reyes-Ortiz A, Martínez-Moreno JM, Toval-Mata JA. Glycemic and lipid metabolic disorders in diabetic and non-diabetic patients bmi<35 ou bmi>35 before gastric by-pass. *Nutr Hosp.* 2014;29:1095-102.

Garcia-Casares N, Garcia-Arnés JA, Gómez-Huelgas R, Valdivielso-Felices P, García-Arias C, González-Santos P. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mimetics: a new treatment for Alzheimer's disease? *Rev Neurol.* 2014;59: 517-24.

Gogg S, Smith U, Jansson P A. Increased MAPK activation and impaired insulin signaling in subcutaneous microvascular endothelial cells in type 2 diabetes: the role of endothelin-1. *Diabetes.* 2009;58:2238-45.

Gorelick PB, Brody J, Cohen D, Freels S, Levy P, Dollear W, Forman H, Harris Y. Risck factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts. A case-control analysis in predominantly African-American hospital-based patients. *Arch Neurol*. 1993;50:714-20.

Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42:2672-713.

Grinberg LT, Ferretti RE, Farfel JM, Leite R, Pasqualucci CA, Rosemberg S, Nitrini R, Saldiva PH, Filho WJ; Brazilian Aging Brain Study Group. Brain bank of the Brazilian aging brain study group - a milestone reached and more than 1,600 collected brains. *Cell Tissue Bank*. 2007;8:151-62.

Grinberg LT, Ferretti RE, Leite REP, Farfel JM, Santos EB, Andrade MP, Alho ATL, do Canno Lima M, Oliveira KC, Caetano-Junior A, T. SE, Polichiso L, Zoriki CS, Pasqualucci CAG, Jacob-Filho W, Nitrini R, Group BABS. Vascular dementia, an avoidable disease, may be much more common than presumed: a postmortem study in a large population-based series (abs.). *Alzheimers Dement.* 2009;5:P164.

Grinberg LT, Nitrini R, Suemoto CK, Lucena Ferretti-Rebustini RE, Leite RE, Farfel JM, Santos E, Andrade MP, Alho AT, Lima M do C, Oliveira KC, Tampellini E, Polichiso L, Santos GB, Rodriguez RD, Ueda K, Pasqualucci CA, Jacob-Filho W. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics.* 2013;68:1140-5.

Grinberg LT; Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol.* 2010;119:277-90.

Guerchet M, Albanese E. Background. In: Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014, Dementia and risk reduction an analysis of protective and modifiable factors. London: Alzheimer's Disease Internacional ADI; 2014. Chapter 1. p. 6-11.

Haan MN, Mungas DM, Gonzales HM, Ortiz TA, Acharya A, Jagust WJ. Prevalence of dementia in older latinos: the influence of type 2 diabetes mellitus, stroke and genetic factors. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:169-77.

Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalaria RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Wallin A, Dichgans M, Marler JR, Leblanc GG. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standars. *Stroke.* 2006; 37:2220-41.

Haroutunian V, Perl DP, Purohit DP, Marin D, Khan K, Lantz M, Davis KL, Mohs R. Regional distribution of neuritic plaques in the nondemented elderly and subjects with very mild Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1998;55:1185-91.

Haroutunian V, Purohit DP, Perl DP, Marin D, Khan K, Lantz M, Davis KL, Mohs R. Neurofibrillary tangles in nondemented elderly subjects and mild Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1999;56:713-8.

Hassing LB, Johansson B, Nilson SE, Berg S, Pedersen NL, Gatz M, McClearn G. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer1s disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr.* 2002;14:239-48.

Hayden KM, Zardi PP, Lyktsos CG, Khachaturian AS, Bastian LA, Charoonruk G, Tschanz JT, Norton MC, Pieper CF, Munger RG, Breitner JC, Welsh-Bohmer KA; Cache County Investigators. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20:93-100.

Heitner J, Dickson D. Diabetics do not have increased Alzheimer-type pathology compared with age-matched control subjects. *Neurology.* 1997; 49:1306-11.

Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16:103-8.

Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, Helms MJ, Sigmon AH, Weinberg T. Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol.* 1984;15:335-41.

Hirao K, Hanyu H, Sato T, Kanetaka H, Shimizu S, Sakurai H, Iwamoto T. A longitudinal SPECT study of different patterns of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease with or without diabetes. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2011;1:62-74.

Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2008;104:1433-9.

Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: Wiley; 2000. 320p.

Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982;140:566-72.

Husaini BA, Sherkat DE, Moonis M, Levine R, Holzer C, Cain VA. Racial differences in the diagnosis of dementia and its effects on the use and costs of health care services. *Psychiatr Serv.* 2003;54:92-6.

Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997;56:1095-7.

Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Thies B, Trojanowski JQ, Vinters HV, Montine TJ. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8:1-13.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2010 (a): Síntese de indicadores sociais: Uma análise das condições de vida da população brasileira. Disponível em: www.ibge.gov.br.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2010 (b): Características gerais da população, religião e pessoas com deficiência. Disponível em: www.ibge.gov.br

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2016. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. Disponível em: www.ibge.gov.br

International Diabetes Federation (IDF) sixth edition, 2013. Diabetes Atlas: Disponível em: www.idf.org/diabetesatlas

International Diabetes Federation, 2015. Global guideline for managing older people with type 2 diabetes. Disponível em: www.idf.org.

Inzitari D, Di Carlo A, Pracucci G, Lamassa M, Vanni P, Romanelli M, Spolveri S, Adriani P, Meucci I, Landini G, Ghetti A. Incidence and determinants of postroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. *Stroke.* 1998;29:2087-93.

Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, Launer LJ. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE ε4. The Cardiovascular Health Sudy Cognition Study. *Arch Neurol.* 2008;65:89-93.

Iser BPM, Stopa SR, Chueiri PS, Szwarcwald CL, Malta DC, Monteiro HOC, Duncant BB, Schmidt MI. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol Serv Saúde, Brasília*, 2015;24:305-14.

Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, Wolf PA. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 2004;35:1264-8.

Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7:257-62.

Jellinger KA, Attems J. Prevalence and impact of cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and parkinsonism. *Acta Neurol Scand.* 2006;114(1): 38-46.

Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement.* 2007;3:40-53.

Jellinger KA. The pathology of ''vascular dementia'': a critical update. *J Alzheimers Dis.* 2008;14:107-23.

Jellinger KA. Criteria for the neuropathological diagnosis of dementing disorders: routes out of the swamp? *Acta Neuropathol.* 2009;117:101-10.

Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci.* 2007;257:80-7.

Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol.* 2010;119:421-33.

Jorge AJL, Rosa MLG, Fernandes LCM, Freire MC, Rodrigues RC, Correia DMS, Kang HC, Mesquita ET; Investigadores do Estudo DIGITALIS. Estudo de prevalência de insuficiência cardíaca em indivíduos cadastrados no Programa Médico de Família - Niterói. Estudo DIGITALIS: desenho e método. *Rev Bras Cardiol.* 2011;24:320-5.

Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): sócio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med.* 1989;19:1015-22.

Jorm AF. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr.* 2004;16:275-93.

Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, Frishman W, Gidez L, Eder H, Ooi WL. Development of dementia illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol.* 1989;25:317-24.

Kawas CH, Kim RC, Sonnen JA, Bullain SS, Trieu T, Corrada MM. Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Neurology*. 2015; 85:535-42.

Kimm H, Lee PH, Shin YJ, Park KS, Jo J, Lee Y, Kang HC, Jee SH. Mid-life late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52:e117-22.

Kokmen E, Beard CM, Chandra V, Offord KP, Schoenberg BS, Ballard DJ. Clinical risk factors for Alzheimer's disease: a population-based case control study. *Neurology*. 1991;41:1393-7.

Kokmen E, Whisnant JP O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology*. 1996;46:154-9.

Krishnan LL, Petersen NJ, Snow AL, Cully JA, Schulz PE, Graham DP, Morgan RO, Braun U, Moffett ML, Yu HJ, Kunik ME. Prevalence of dementia among Veterans Affairs medical care system users. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;20:245-53.

Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hänninen T, Kervinen K, Kesäniemi YA, Riekkinen PJ, Laakso M. Association between features of insulin resitance syndrome and Alzheimer's disease idependently of apolipoprotein E4 phenotype: cross-sectional population based study. *Br Med J.* 1997;315:1045-9.

Landin K, Blennow K, Wallin A, Gottfries CG. Low blood pressure and blood glucose levels in Alzheimer's disease. Evidence for a hypometabolic disorder? *J Intern Med*. 1993;233:357-63.

Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, Sullivan M, Horowitz KR, Ding J, Marcovina S, Lovato LC, Lovato J, Margolis KL, O'Connor P, Lipkin EW, Hirsch J, Coker L, Maldjian J, Sunshine JL, Truwit C, Davatzikos C, Bryan RN; ACCORD MIND Investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCOR MIND): a randomized open-label substudy. *Lancet Neurol*. 2011;10:969-77.

Lebrão ML, Duarte YAO. O projeto SABE no município de São Paulo: uma abordagem inicial. Brasília: Organização Pan Americana da Saúde; 2003.

Lebrão ML, Duarte YAO, Santos JLF, Laurenti R. Evolução nas condições de vida e saúde da população idosa do Município de São Paulo. *São Paulo em Perspectiva.* 2008;22:30-45.

Lebrun P, Van OE. SOCS proteins causing trouble in insulin action. *Acta Physiol* (Oxf). 2008;192:29-36.

Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:301-8.

Leite-Cavalcanti C, Rodrigues-Gonçalves MC, Rios-Asciutti LS, Leite-Cavalcanti A. Prevalência de doenças crônicas e estado nutricional em grupo de idosos brasileiros. *Rev Salud Publica.* 2009;11:865-77.

Li J, Shao YH, Gong YP, Lu YH, Liu Y, Li CT. Diabetes mellitus and dementia – a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18:1778-98.

Liao FF, Xu H. Insulin signaling in sporadic Alzheimer's disease. *Sci Signal.* 2009;2:e36.

Lindsay J, Hebert R, Rockwood K. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for vascular dementia. *Stroke.* 1997;28:526-30.

Loeb C, Gandolfo C, Croce R, Conti M. Dementia associated with lacunar infarcto. *Stroke.* 1992;23:1225-9.

Lopes MA, Ferrioli E, Nakano EY, Litvoc J, Bottino CMC. High prevalence of dementia in a community-based survey of older people from Brazil: association with intellectual activity rather than education. *J Alzheimers Dis.* 2012;32:307-16.

Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer's disease. *Neurology.* 2005;65:545-51.

Luchsinger JA, Tang M-X, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol.* 2001;154:635-41.

MacAulay K, Doble B W, Patel S, Hansotia T, Sinclair EM, Drucker DJ, Nagy A, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase 3alpha-specific regulation of murine hepatic glycogen metabolism. *Cell Metab.* 2007;6:329-37.

Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJ, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DM. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol.* 2010;119:1-4.

MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;14:77-83.

Maitra A. O sistema endócrino. In: Abbs AK, Kumar V, Fausto N, Aster JC. *Robbins e Cotran - Patologia: Bases patológicas das doenças*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. Cap 24, p. 1148.

Malek-Ahmadi M, Beach T, Obradov A, Sue L, Belden C, Davis K, Walker DG, Lue L, Adem A, Sabbagh MN. increased Alzheimer's disease neuropathology is associated with type 2 diabetes and ApoE e4 carriers status. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10:654-9.

Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, Sekita A, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: The Hasayama Study. *Neurology.* 2010;75:764-70.

Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15056.

Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Whitmer RA. Inequalities in dementia incidence between six racial and ethnic groups over 14 years. *Alzheimers Dement.* 2016;12:216-24.

Mayeda ER, Karter AJ, Huang ES, Moffet HH, Haan MN, Whitmer RA. Racial/ethnic differences in dementia risk among older type 2 diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care.* 2014;37:1009-15.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-9.

McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models.* 2nd ed. New York, USA: Chapman and Hall; 1989. p.511.

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65:1863-72.

Mendes TAB, Goldbaum M, Segri NJ, Barros MB, Cesar CL, Carandina L, Alves MC. Diabetes mellitus: fatores associados à prevalência em idosos, medidas e práticas de controle e uso dos serviços de saúde em São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2011;27:1233-43.

Miller BW, Willet KC, Desilets AR. Rosiglitazone and pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother*. 2011;45:1416-24.

Ministério da Saúde. *Estratégia para o cuidado da pessoa com doença crônica/Hipertensão arterial sistêmica*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013. Série A Normas e manuais técnicos; Cadernos de Atenção Básica; nº 37.

Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1991;41:479-86.

Montaño MBMM, Ramos LR. Validação da versão em português da *Clinical Dementia Rating*. *Rev Saude Pública.* 2005;39:912-7.

Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Vinters HV, Hyman BT; National Institute on Aging; Alzheimer's Association. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol.* 2012;123:1-11.

Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Ellis KA, Bush AI, Faux NG, Martins R, Szoeke C, Rowe C, Watters DA; AIBL Investigators. Increased risck of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care.* 2013;36:2981-7.

Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43:2412-4.

Moulton CD, Costafreda SG, Horton P, Ismail K, Fu CH. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. *Brain Imaging Behav.* 2015;9:651-62.

Musen G, Jacobson AM, Bolo NR, Simonson DC, Shenton ME, McCartney RL, Flores VL, Hoogenboom WS. Resting-state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2012;61:2375-9.

Nascimento CM, Mambrini JV, Oliveira CM, Giacomin KC, Peixoto SV. Diabetes, hypertension and mobility among Brazilian older adults: findings from the Brazilian National Household Sample Survey (1998, 2003 and 2008). *BMC Public Health.* 2015;15:591-7.

Nelson PT, Smith CD, Abner EA, Schmitt FA, Scheff SW, Davis GJ, Keller JN, Jicha GA, Davis D, Wang-Xia W, Hartman A, Katz DG, Markesbery WR. Human cerebral neuropathology of type 2 diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792:454-69.

Nielson KA, Nolan JH, Berchtold NC, Sandman CA, Mulnard RA, Cotman CW. Apolipoprotein-E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease? *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:897-904.

Nogueira PR, Rassi S, Correa KS. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da insuficiência cardíaca em hospital terciário. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95: 392-8.

Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2007;190: 359-60.

O'Brien JT. Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia. *Br J Radiol*. 2007;80:S71-7.

Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in community: the Hisayama Study. *Neurology.* 2011;77:1126-34.

Oliveira C, Marmot MG, Demakakos P, Vaz de Melo Mambrini J, Peixoto SV, Lima-Costa MF. Mortality risk attributable to smoking, hypertension and diabetes among English and Brazilian older adults (The ELSA and Bambui cohort ageing studies). Eur J Public Health. 2015;Dec 14.pii.

Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. Diabetologia. 1996;39:1392-7.

Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999;53:1937-42.

Pardrige WM, Eisenberg J, Yang J. Human blood-brain barrier insulin receptor. *J Neurochem.* 1985;44:1771-8.

Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Fontaine P. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab.* 2006:32:403-14.

Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 Diabetes, APOE Gene, and the risk for dementia and related pathologies. The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes.* 2002;51:1256-62.

Pereira AB, Alvarenga H, Pereira Júnior RS, Barbosa MT. Prevalência de acidente vascular cerebral em idosos no Município de Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil, através do rastreamento de dados do Programa de Saúde da Família. *Cad Saúde Pública*. 2009;25:1929-36.

Pereira JC, Barreto SM, Passos VM. Perfil de saúde cardiovascular dos idosos brasileiros precisa melhorar: estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91:1-10.

Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med.* 2010;77:32-42.

Pesquisa Nacional de Saúde (PNS). Ministério da Saúde e IBGE, 2014. Disponível em: www.brasil.gov.br/saúde/2014.

Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Fuchs SC. Prevalence of hypertension among elderly persons in urban Brazil: a systematic review with meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2013;26:541-8.

Pintana H, Apaijai N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin resistant rats. *J Endocrinol.* 2013;218:1-11.

Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical determinants of postroke dementia. *Stroke.* 1998;29:75-81.

Prince M, Luchsinger JA, Albanese E. Cardiovascular risk factors. In: Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. *World Alzheimer Report 2014*, Dementia and risk reduction an analysis of protective and modifiable factors. London: Alzheimer's Disease Internacional ADI; 2014. Chapter 5. p. 66-83.

Promteangtrong C, Kolber M, Ramchandra P, Moghbel M, Houshmand S, Schöll M, Werner TJ, Alavi A, Buchpiguel C. Multimodality imaging approaches in Alzheimer's disease Part II: 1H MR spectroscopy, FDG PET and amyloid PET. *Dement Neuropsychol.* 2015;9:330-42.

Pugh KG, Lipsitz LA. The microvascular frontal-subcortical syndrome of aging. *Neurobiol Aging.* 2002;23:421-31.

Raffaitin C, Gin H, Empana JP. Helmer C, Berr C, Tzourio C, Portet F, Dartigues JF, Alpérovitch A, Barberger-Gateau P. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care.* 2009;32:169-74.

Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, Plymate SR, Breitner JC, DeGroodt W, Mehta P, Craft S. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology.* 2008;70:440-8.

Richardson K, Stephan BCM, Ince PG, Brayne C, Matthews FE, Esiri MM. The neuropathology of vascular disease in the Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (MRC CFAS). *Curr Alzheimer Res.* 2012;9:687-96.

Riekse RG, Leverenz JB, McCormick W, Bowen JD, Teri L, Nochlin D, Simpson K, Eugenio C, Larson EB, Tsuang D. Effect of vascular lesions on cognition in Alzheimer's disease: a community-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1442-8.

Roberts RO, Knopman DS, Cha RH, Mielke MM, Pankratz VS, Boeve BF, Kantarci K, Geda YE, Jack CR Jr, Petersen RC, Lowe VJ. Diabetes and elevated HbA1c are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation. *J Nucl Med.* 2014;55:759-64.

Rockwood K. Vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurological Sci*. 2002;203-4:23-7.

Román GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin North Am*. 2002;86:477-99.

Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002;1:426-36.

Sachdev P, Kalaria R; O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, Blacker D, Blazer DG, Chen C, Chui H, Ganguli M, Jellinger K, Jeste DV, Pasquier F, Paulsen J, Prins N, Rockwood K, Roman G, Scheltens P; Internationlal Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014;28:206-18.

Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Tanaka N, Kakuta Y, Yamanouchi H, Murayama S. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004;63:911-8.

Scazufca M, Menezes PR, Vallada HP, Crepaldi AL, Pastor-Valero M, Coutinho LMS, Di Rienzo VD, Almeida OP. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatr.* 2008;20:394-405.

Schneider BM, Goldbourt U, Silverman JM, Noy S, Schmeidler J, Ravona-Springer R, Sverdlick A, Davidson M. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology.* 2004;63:1902-7.

Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007;69:2197-204.

Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2009;66:200-8.

Seaquist ER, Miller ME, Fonseca V, Ismail-Beigi F, Launer LJ, Punthakee Z, Sood A. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD MIND. *J Diabetes Complications*. 2013;27:485-91.

Seno H, Ishino H, Inagaki T, Iijima M, Kaku K, Inata T. A neuropathological study of dementia in nursing homes over a 17-year period, in Shimane Prefecture, Japan. *Gerontology.* 1999;45:44-8.

Siqueira FV, Facchini LA, Piccini RX, Tomasi E, Thumé E, Silveira DS, Hallal PC. Atividade física em adultos e idosos residentes em áreas de abrangência de unidades básicas de saúde de municípios das regiões Sul e Nordeste do Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2008; 24:39-54.

Snowdon DA, Greitner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: The Nun Study. *JAMA.* 1997;227:813-7.

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) 2015. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2014-2015. Disponível em: www.diabetes.org.br.

Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, Haneuse S, Li G, Schellenberg GD, Craft S, Leverenz JB, Montine TJ. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol.* 2007; 62:406-13.

Sonnen JA, Larson EB, Brickell K, Crane PK, Woltjer R, Montine TJ, Craft S. Different pattenrs of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *Arch Neurol.* 2009;66:315-22.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelinbes for Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement.* 2011;7:280-92.

Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? *J. Alzheimers Dis*. 2005;7:63-80.

Stella F, Banzato CE, Gasparetto Sé EV, Scudeler JL, Pacheco JL, Kajita RT. Risk factors for vascular dementia in elderly psychiatric outpatients with preserved cognitive functions. *J Neurol Sci*. 2007;257:247-9.

Tanti JF, Jager J. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9:753-62.

Tariot PN, Ogden MA, Cox C, Williams TF. Diabetes and dementia in a long-term care. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:423-9.

Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Figueroa M, Gropen TI, Stern Y, Sano M, Remien R, Williams JB, Mohr JP, et al. Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann Neurol.* 1993;33:568-75.

Teixeira AL, Caramelli P, Barbosa MT, Santos AP, Pellizzaro M, Beato RG, Guimarães HC, Machado JCB, Marra H, Coutinho CFA, Moreira CV, Almeida MA, Dezontini NF, Fonseca SR, Koenig AM, Santos EL, Fialho PPA, Machado TH, Carvalho VA, Cunningham MQ, Maia DP, Sakurai E. Prevalence of major psychiatric disorders in a cohort of oldest old in Brazil: The Pietà study. *Alzheimers Dement.* 2009;5:P392.

Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of Aβ-deposition in the brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002;58:1781-800.

Tomita N, Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Une K, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Brain accumulation of amyloid β protein visualized by positron emission tomography and BF-227 in Alzheimer's disease patients with or without diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13:215-21.

Valcour VG, Shikuma CM, Shiramizu BT, Williams AE, Watters MR, Poff PW, Grove JS, Selnes OA, Sacktor NC. Diabetes, insulin resistance, and dementia among HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:31-6.

Vardarli I, Arndt E, Deacon CF, Holst JJ, Nauck MA. Effects of sitagliptin and metformin treatment on incretin hormone and insulin secretory responses to oral and "isoglycemic" intravenous glucose. *Diabetes.* 2014;63:663-74.

Vegalatos NT; Eslik GD. Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: the confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship. *Epidemiol Rev*. 2013;35:152-60.

Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) Brasil 2012. Estimativas sobre a frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 Estados brasileiros e no Distrito Federal em 2012. Disponível em: www.saude.gov.br/bvs.

Vinters HV. Emerging concepts in Alzheimer's Disease. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:291-329.

Xu WL, Qui CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology.* 2004;63:1181-6.

Xu WL, von Strauss, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2009;52:1031-9.

Wang X, Zheng W, Xie JW, Wang T, Wang SL, Teng WP, Wang ZY. Insulin deficiency exacerbates cerebral amyloidosis and behavioral deficits in an Alzheimer transgenic mouse model. *Mol Neurodegener.* 2010;5:46-58.

Wang KC, Woung LC, Tsai MT, Liu CC, Su YH, Li CY. Risk of Alzheimer's disease in relation to diabetes: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology.* 2012;38:237-44.

Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, Fishel MA, Kulstad JJ, Green PS, Cook DG, Kahn SE, Keeling ML, Craft S. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13:950-8.

White L. Brain lesions at autopsy in older Japanese-American men as related to cognitive impairment and dementia in the final years of life: a summary report from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Alzheimers Dis.* 2009;18:713-25.

Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94:311-21.

Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2009; 301:1565-72.

Wisniewski K, Jervis GA, Moretzs RC, Wisniewski HM. Alzheimer neurofibrillary tangles in disease other than senile and presenile dementia. *Ann Neurol.* 1979;5:288-94.

Wolf-Klein GP, Siverstone FA, Brob MS, Levy A, Foley CJ, Termotto V, Breuer J. Are Alzheimer patients healthier? *J Am Geriatr Soc.* 1988;36:219-24.

World Health Organization. World Report on Ageing and Health. Geneve: WHO Library; 2015.

Yarchoan M, Toledo JB, Lee EB, Arvanitakis Z, Kazi H, Han LY, Louneva N, Lee VM, Kim SF, Trojanowski JQ, Arnold SE. Abnormal serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 is associated with tau pathology in Alzheimer's disease and taupathies. *Acta Neuropathol*. 2014;128:679-89.

Yu Y, Kastin AJ, Pan W. Reciprocal interactions of insulin and insulin-like growth factor I in receptor-mediated transport across the blood-brain barrier. *Endocrinology.* 2006;147:2611-5.

Zaitune MPA, Barros MBA, César CLG, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados ao sedentarismo no lazer em idosos, Campinas, São Paulo. *Cad Saúde Pública.* 2007;23:1329-38.

Zaitune MPA, Barros MBA, Lima MG, César CL, Carandina L, Goldbaum M, Alves MC. Fatores associados ao tabagismo em idosos: Inquérito de Saúde no Estado de São Paulo (ISA-SP). *Cad Saúde Pública*. 2012;28:583-96.

Zeger M, Popken G, Zhang J, Xuan S, Lu QR, Schwab MH, Nave KA, Rowitch D, D'Ercole AJ, Ye P. Insulin-like growth factor type 1 receptor signaling in the cells of oligodendrocyte lineage is required for normal in vivo oligodendrocyte development and myelination. *Glia.* 2007;55:400-11.