HENRIQUE CERQUEIRA GUIMARÃES

**Apatia e funções executivas em pacientes com doença de
Alzheimer leve e em indivíduos com comprometimento
cognitivo leve amnésico**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Guimarães, Henrique Cerqueira

Apatia e funções executivas em pacientes com doença de Alzheimer leve e em indivíduos com comprometimento cognitivo leve amnésico. / Henrique Cerqueira Guimarães. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Neurologia.

Orientador: Paulo Caramelli.

Descritores: 1.Apatia 2.Doença de Alzheimer 3.Função executiva 4.Testes neuropsicológicos.

USP/FM/DBD-388/11

Aos meus queridos pais, José Maria, silencioso incentivador desta trajetória acadêmica, e Vânia, gentil admiradora das conquistas representadas por este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, caríssimo Prof. Dr. Paulo Caramelli, pela excepcional oportunidade, e pelo estupendo aprendizado resultante dessa fraterna parceria.

Ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini, à Prof. Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki, e à Dra. Valéria Santoro Bahia, pela gentil disponibilidade e pelas pertinentes colocações durante o exame de qualificação.

Às secretárias da Pós-Graduação do Departamento de Neurologia da FMUSP e da Divisão de Clínica Neurológica do ICHC da FMUSP, Thais e Reiko, pela gentileza e suporte.

À colega Viviane Amaral Carvalho, pelas inestimáveis dicas, e pela colaboração, junto às demais neuropsicólogas Patrícia Paes Fialho e Etelvina Lucas dos Santos.

Aos demais colegas do Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do HC-UFMG, em especial ao Prof. Dr. Rogério Gomes Beato, pelo convívio e incentivo.

À Maria Ângela Dutra Ornellas, pela disponibilidade incondicional em propiciar os encontros com a maior parte dos participantes deste estudo, aos quais deixo meu agradecimento mais sincero.

Aos demais colegas participantes do Estudo Pietà, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

Por fim, e de maneira muito especial, à minha esposa, Helen, pela amorosa compreensão e apoio durante as etapas decisivas deste processo.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação 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. Serviço 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 Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

A ortografia da língua portuguesa adotada está conforme o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, assinado em Lisboa, em 16 de dezembro de 1990, por Portugal, Brasil, Angola, São Tomé e Príncipe, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Moçambique e, posteriormente, por Timor Leste. Decreto Legislativo Brasileiro nº 54, aprovado em 18 de abril de 1995 e em vigor desde 1º de janeiro de 2009.

SUMÁRIO

Lista de Siglas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Epidemiologia.....	2
1.2 Manifestação clínica.....	4
1.3 Diagnóstico diferencial com depressão	5
1.4 Neurobiologia	7
1.5 Racional do estudo	9
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 Geral	12
2.2 Específicos.....	12
3. MÉTODOS.....	14
3.1 População	14
3.2 Procedimentos	17
3.2.1 Instrumentos de avaliação utilizado.....	17
3.2.1.1 Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC-Edu)	17
3.2.1.2 Questionário de atividades funcionais (QAF).....	18
3.2.1.3 Entrevista Executiva (EXIT-25)	19
3.2.1.4 Bateria de Avaliação Frontal (BAF)	20
3.2.1.5 Escala de Avaliação de Demência (DRS).....	20
3.2.1.6 Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)	21
3.2.1.7 Escala de Apatia (EA)	21
3.2.1.8 Escala de Avaliação de Incapacidade na Demência (DAD-Br).....	23
3.3 Descrição da ordem de administração dos instrumentos.....	24
3.4 Análise dos dados	24
4. RESULTADOS	27
5. DISCUSSÃO.....	40
5.1 Características da amostra	40
5.2 Perfis de distribuição dos sintomas apáticos nos grupos estudados	41
5.3 Diagnóstico e contribuição de síndromes depressivas	43
5.4 Associação entre apatia e o desempenho em testes de função executiva.....	44
5.5 Associação entre apatia e o desempenho em testes de memória.....	48
5.6 Relações entre o LTM e estruturas corticais de linha média.....	50
5.7 Associação entre apatia e desempenho na subescala Atenção da DRS.....	50
5.8 Repercussão funcional da sintomatologia apática	52
5.9 Dissociação cognitivo funcional relacionada à apatia.....	53
5.10 Méritos e limitações	54
6. CONCLUSÕES	56
7. ANEXOS	57
8. REFERÊNCIAS	81

LISTA DE SIGLAS

A1-A5	Etapas 1 a 5 do Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey
A6	Etapa de evocação tardia em 5 minutos do Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey
A7	Etapa de evocação tardia em 30 minutos do Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey
BAF	Bateria de Avaliação Frontal
BBRC-Edu	Bateria Breve de Rastreio Cognitivo–Edu
CA	Cíngulo Anterior
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CCLa	Comprometimento Cognitivo Leve Subtipo Amnésico
COF	Córtex Orbitofrontal
CPF	Córtex Pré-Frontal
CPFVM	Córtex Pré-Frontal Ventromedial
DA	Doença de Alzheimer
DAD-Br	Escala de Avaliação de Incapacidade em Demência
DM	Depressão Maior
DRS	Escala de Avaliação de Demência de Mattis
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição

DV	Demência Vascular
EA	Escala de Apatia
EXIT-25	Entrevista Executiva com 25 itens
INP	Inventário Neuropsiquiátrico
KW	Teste de Kruskal-Wallis
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
MW	Teste de Mann-Whitney
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
NINDS-AIREN	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences</i>
QAF	Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
vfDLFT	Variante Frontal da Degeneração Lobar Frontotemporal

RESUMO

Guimarães HC. Apatia e funções executivas em pacientes com doença de Alzheimer leve e em indivíduos com comprometimento cognitivo leve amnésico. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 101p

INTRODUÇÃO: A apatia constitui o transtorno neuropsiquiátrico mais prevalente na doença de Alzheimer (DA) e se relaciona com uma série de desfechos deletérios. Sua neurobiologia ainda é pouco compreendida, e alguns autores postulam sua associação com disfunção de circuitos fronto-estriatais. A maior parte da evidência disponível sobre essa relação provém de estudos em que foram avaliados pacientes com DA leve a moderada. **OBJETIVO:** Investigar a associação entre apatia e disfunção executiva em estágios bastante iniciais do processo de declínio cognitivo no contexto da DA. **MÉTODOS:** Foram avaliados 87 indivíduos, sendo 28 deles com DA leve, 26 com Comprometimento Cognitivo Leve de subtipo amnésico (CCLa) e 33 controles. Os participantes foram submetidos a uma bateria de avaliações da qual constavam a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC-Edu), o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), a Entrevista Executiva (EXIT-25), a Bateria de Avaliação Frontal (BAF), a Escala de Avaliação de Demência (DRS), o Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT), a Escala de Avaliação de Incapacidade na Demência (DAD) e a Escala de Apatia (EA). Explorou-se correlações entre o desempenho nos testes empregados e os escores aferidos pela EA, nos grupos com comprometimento cognitivo (DA ou CCLa), e em grupos constituídos a partir da combinação deles, considerando os pacientes com CCLa conversores à DA no seguimento. **RESULTADOS:** O grupo de pacientes com DA apresentava média de idade de $81,9 \pm 4,8$ anos e escolaridade média de $2,5 \pm 2,0$ anos. O grupo com CCLa apresentava média de idade de $80,8 \pm 3,7$ anos e escolaridade média de $3,7 \pm 2,8$ anos. O grupo dos controles apresentava média de idade de $79,5 \pm 3,5$ anos e escolaridade média de $3,7 \pm 3,3$ anos. Os três grupos não se distinguiam significativamente quanto às suas características sociodemográficas. Não foram observadas correlações entre o desempenho em quaisquer dos testes de função executiva empregados e os escores obtidos por meio da EA. Observou-se correlação forte entre o desempenho funcional auferido através da DAD e os escores na EA ($\rho = -0,7$; $p < 0,001$) no grupo DA. Documentou-se correlação moderada entre a sintomatologia apática e o desempenho na subescala Atenção da DRS ($\rho = -0,59$; $p < 0,01$) e em tarefas de evocação tardia nos testes de memória episódica da BBRC ($\rho = -0,37$; $p < 0,05$) e do RAVLT ($\rho = -0,47$; $p < 0,001$), quando analisados em conjunto os pacientes com DA e aqueles com CCLa que converteram para DA. **CONCLUSÃO:** Nesta amostra de indivíduos com baixa escolaridade, composta por pacientes com DA leve e CCLa, não se observou associação entre o desempenho em testes de função executiva e a sintomatologia apática medida pela EA.

Descritores: 1.Apatia 2.Doença de Alzheimer 3.Função Executiva
4.Testes Neuropsicológicos

SUMMARY

Guimarães HC. Apathy and executive functions in patients with Alzheimer disease and subjects with amnesic mild cognitive impairment. [dissertation] São Paulo; “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011. 101p

INTRODUCTION: Apathy is the most prevalent neuropsychiatric disorder in Alzheimer disease (AD), and has been related to several deleterious outcomes. Its neurobiology is still poorly understood, and some studies have suggested an association with frontostriatal circuits' dysfunction. Most of this evidence comes from studies with mild to moderate AD patients. **OBJECTIVE:** To investigate the association between apathy and executive dysfunction in the very early stages of cognitive impairment in the context of AD. **METHODS:** 87 subjects were evaluated, being 28 with mild AD, 26 with amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI) and 33 controls. The participants were submitted to a comprehensively evaluation consisting on the Brief Cognitive Screening Battery (BCSC), the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Executive Interview (EXIT-25), the Frontal Assessment Battery (FAB), the Mattis Dementia Rating Scale (DRS), the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), the Disability Assessment in Dementia (DAD), and the Apathy Scale (AS). Correlations were investigated between AS scores and the performance in the cognitive measures within the two cognitively impaired groups (AD or aMCI) and also within combinations of them, considering aMCI conversion to AD. **RESULTS:** The AD group had mean age of 81.9 ± 4.8 years, and 2.5 ± 2.0 mean years of formal education, while the aMCI group had mean age of 80.8 ± 3.7 years and a mean of 3.7 ± 2.8 years of schooling. Controls were aged 79.5 ± 3.5 years, with 3.7 ± 3.3 years of education. The three groups did not differ statistically from each other regarding the main sociodemographic features. There was no correlation between any executive measure and AS scores. We found strong correlations between AS scores and functional performance evaluated with the DAD ($\rho = -0.70$; $p < 0.001$) in the AD group. There were also modest to moderate correlations between AS scores and DRS Attention subscale ($\rho = -0.59$; $p < 0.01$), and with delayed recall tasks of episodic memory tests from the BCSB ($\rho = -0.37$; $p < 0.05$) and the RAVLT ($\rho = -0.47$; $p < 0.05$), when AD and aMCI converters were analysed together as a group. **CONCLUSION:** In this sample consisting of mild AD and aMCI subjects, with very low educational level, we failed to find any association between executive function tests performance and apathy symptoms measured with the AS.

Descriptors: 1.Apathy 2.Alzheimer Disease 3.Executive Function
4.Neuropsychological Tests

1. INTRODUÇÃO

Diversos transtornos neuropsiquiátricos têm como expressão clínica uma perturbadora redução de comportamento proposital, cujo conceito provém da tradução da expressão em Inglês “goal-directed behavior”, muito utilizada na literatura internacional sobre neurociência comportamental. Este fenômeno é claramente observado em pacientes com esquizofrenia, onde representa parte do espectro de sintomas denominados “negativos”, em contraposição à psicopatologia clássica desta desordem, marcada por alucinações e delírios (Möller, 2007). De longa data se reconhece o impacto devastador dessa sintomatologia sobre a funcionalidade dos pacientes psicóticos e sabe-se que o mesmo é frequentemente agravado pelo uso de neurolépticos com forte ação bloqueadora de receptores dopaminérgicos do tipo D2. Em contexto alternativo, os quadros apato-abúlicos também são descritos como formas de expressão de síndromes depressivas, especialmente em formas graves melancólicas (Parker, 2007).

Nas duas últimas décadas, passou-se a reconhecer e valorizar expressão clínica semelhante também em pacientes com demências de tipos diversos. Nesta população popularizou-se o uso do termo apatia, do grego “pathos”, que designa tudo aquilo capaz de afetar o corpo e alma (Bailly, 1950), identificando uma provável síndrome clínica capaz de potencializar os déficits funcionais determinados pelo declínio cognitivo típico das síndromes demenciais. Desde então, é a partir do estudo de pacientes com comprometimento cognitivo que provém a maior parte das evidências sobre o tema.

Marin (1991a) foi o primeiro considerar a apatia como síndrome clínica singular, conceituando-a como “falta de motivação não atribuível a comprometimento intelectual, transtorno emocional ou rebaixamento do nível de consciência”. Seu trabalho fez proliferar na literatura científica publicações acerca do tema, em especial sobre sua relação com comprometimento cognitivo (Doody et al., 1995; Reichman et al., 1996). A definição inicialmente proposta por Marin é fortemente amparada na dimensão motivacional do construto, o que gera críticas de defensores de uma visão fenomenológica do tema.

Levy e Dubois (2006) propõem que apatia seja entendida como redução quantitativamente mensurável de comportamentos propositais, independentemente de aspectos motivacionais subjacentes. Neste contexto, o comportamento instrumental é fruto de um intrincado processo, composto de diversas etapas: identificação de fatores intrínsecos e extrínsecos geradores de demanda de resposta (como fome, ameaça externa, entre outros), definição de objetivos, computação de custos, planejamento de ações, avaliação de metas intermediárias alcançadas, além da necessidade de monitoramento constante durante a execução destas diversas etapas, de modo a adaptar o curso da resposta empregada a eventuais mudanças nas contingências internas ou ambientais. Não é de se admirar, portanto, que toda essa sofisticação fique prejudicada no contexto clínico das demências.

1.1 Epidemiologia

De maneira geral, a apatia tem sido apontada como o transtorno neuropsiquiátrico mais frequente nas demências (Lyketsos et al., 2002), incluindo a doença de Alzheimer (DA) (Robert et al., 2009). A maior parte desta evidência advém de trabalhos que utilizaram o Inventário Neuropsiquiátrico (INP) (Cummings et al., 1994; Camozzato et al., 2008) como critério diagnóstico. Documentam-se prevalências de 27% a 56% de apatia em amostras comunitárias, e de 39% a 97% em amostras ambulatoriais de pacientes com demência (Guimarães et al., 2008a). Tatsch e cols. (2006), utilizando um escore maior do que zero no subitem apatia do INP como critério diagnóstico, encontraram prevalência de 53,5% de apatia em uma amostra brasileira de pacientes com DA de origem comunitária.

Parte dessa heterogeneidade de taxas decorre dos diferentes instrumentos diagnósticos utilizados e da origem da população estudada. Estima-se que em amostras ambulatoriais de pacientes com DA, pelo menos dois terços deles apresentarão este transtorno (van Reekun et al., 2005), que agrava-se e torna-se mais prevalente com o avançar da demência (Onyike et al., 2007), além de ser usualmente tipicamente irreversível (Craig et al., 2005).

Em coortes de pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), especialmente de subtipo amnésico (CCLa), entidade compreendida como provável estágio predecessor da demência em doenças neurodegenerativas, a apatia também é identificada em um percentual significativo de indivíduos. As taxas de prevalência reportadas na literatura também são heterogêneas, dependendo da metodologia diagnóstica e origem da população estudada. Utilizando-se como critério diagnóstico um escore maior do que zero no INP documenta-se prevalências de 14,7% (Lyketsos et al., 2002) a 18,5% (Geda et al., 2008) em amostras comunitárias, e de 11% a 39%

em amostras ambulatoriais de pacientes com CCLa (Apostolova & Cummings, 2008). A comparação entre os subtipos de CCL sugere que aqueles com perfil amnésico apresentam maior prevalência de apatia (Geda et al., 2008). Estudo recente, com a aplicação preliminar da nova proposição diagnóstica para apatia, encontrou prevalência surpreendentemente elevada, da ordem de 40% (Mulin et al., 2011).

1.2 Manifestação clínica

Do ponto de vista clínico, na DA a apatia se manifesta com graus variados de desinteresse por diversas questões, seja na esfera pessoal, familiar ou social em sentido amplo. Fica comprometido o interesse por atividades anteriormente prezadas ou nota-se indiferença a elementos anteriormente angustiantes. Em casos graves observa-se embotamento afetivo franco e isolamento social (Marin, 1991a), o que pode ser profundamente perturbador para os familiares do paciente. A apatia tem sido relacionada com maior prevalência de sinais extrapiramidais na DA (Starkstein et al., 1997) e à maior velocidade de progressão do declínio cognitivo e funcional, ao ponto de ser considerada um marcador prognóstico maligno (Starkstein et al., 2006). Embora constitua transtorno comportamental de natureza deficitária, pode ser profundamente perturbador para cuidadores e familiares, devido ao desengajamento do paciente no autocuidado e pelo comprometimento afetivo e social que produz. De fato documenta-se maior risco de institucionalização, e até mesmo menor sobrevida,

em pacientes com DA e comportamento apático (Tun et al., 2007). Desta maneira, o vulto constituído por elevada prevalência, tendência a irreversibilidade e desfechos deletérios acarretados, fazem da apatia um problema de primeira grandeza na abordagem de pacientes com demência.

1.3 Diagnóstico diferencial com depressão

Possivelmente, um dos grandes entraves à melhor compreensão da apatia como síndrome particularizada diz respeito à usual confusão diagnóstica entre esta e as síndromes depressivas. É notório que boa parte dos indivíduos com sintomatologia depressiva apresenta redução manifesta da volição. É imperativo dizer, entretanto, que a redução observável do comportamento volitivo parece constituir o único ponto de comunhão entre as duas síndromes. Durante muitos anos a ausência de diretrizes para a identificação da apatia impediu sua correta distinção das síndromes depressivas, nas quais o componente afetivo negativo compromete o despertar motivacional, determinando comportamento apático. Há evidência consistente de que ambas as síndromes são dissociáveis do ponto de vista comportamental, apesar de coexistirem num percentual grande de pacientes (Starkstein et al., 2005). O desenvolvimento de instrumentos de avaliação quantitativa da apatia, cuidadosamente desenhados para isolar o componente psicológico negativo característico da sintomatologia depressiva, permitiu essa inequívoca distinção (Marin et al., 1991b; Starkstein et al., 1992; Reichman et al., 1996; Levy et al., 1998;

Robert et al., 2002; Landes et al., 2005). Do ponto de vista clínico observa-se que o paciente tipicamente apático não vivencia a dor de existir manifesta nos pacientes deprimidos. Estão ausentes as ideias de menos-valia, ruína, culpa e ideação de morte; ao menos em proporção equivalente à sintomatologia apática. O paciente apático usualmente não se aflige com a decadência cognitiva e funcional que a demência lhe impõe.

Ademais, as duas síndromes, apatia e depressão, parecem ter implicações prognósticas distintas nos pacientes com demência. Observa-se aumento progressivo na prevalência de apatia com o avançar do comprometimento cognitivo (Onyike et al., 2007). Por outro lado, tem-se relatado menor prevalência de depressão naqueles pacientes gravemente demenciados (Wetzels et al., 2010). Ainda corroborando a dissociação entre os dois construtos, observa-se que a apatia genuína tem comportamento estável ao longo da história natural da demência (Craig et al., 2005). Dificilmente um paciente corretamente diagnosticado como apático deixará de sê-lo. O mesmo não pode ser dito sobre a depressão na demência, cujo curso flutuante costuma ser a regra. Ademais, o emprego de análise fatorial de agrupamento de sintomas neuropsiquiátricos na demência demonstra que apatia e depressão se agrupam em categorias distintas (Zuidema et al., 2007).

Implicações prognósticas diferentes também são observadas em fases que precedem o diagnóstico de demência. Numa coorte de pacientes com CCLa observou-se que aqueles com rastreio positivo para apatia, identificada pelo Inventário de Apatia (Robert et al., 2002), apresentavam maior incidência de conversão diagnóstica para demência e também manifestavam pior desempenho em testes de memória episódica (Robert et al., 2006a, 2006b). Todavia, também há

evidência de que episódio depressivo prévio constitui fator de risco para o diagnóstico de demência, incluindo DA (Ownby et al., 2006). Um estudo prospectivo demonstrou que dentre pacientes idosos deprimidos, o subescore motivacional do Inventário de Depressão de Beck, correlato do construto de apatia, representava o fator de risco de maior peso ao se avaliar a conversão para demência em um ano (Bartolini et al., 2005). Em conjunto, estes dados sugerem que a sintomatologia apática, no contexto de doença neuropsiquiátrica no idoso, aponta para maior probabilidade de processo neurodegenerativo subjacente.

Estudos empregando neuroimagem funcional também corroboram a dissociação entre as duas síndromes. Pouco se conhece sobre a neurobiologia da depressão de início tardio, em parte por tratar-se de condição clínica heterogênea em população onde comorbidades são muito prevalentes. Todavia, há indícios fortes correlacionando hiperatividade do cíngulo anterior (CA) subgenual e depressão em adultos jovens (Mayberg et al., 1999; Johansen-Berg, 2008). O real significado dessa alteração ainda é pouco compreendido, mas fornece interessante parâmetro de contraposição à apatia na demência, onde se observa sistematicamente hipoatividade do CA (Benoit et al., 2002; Lanctôt et al., 2007; Marshall et al., 2007).

1.4 Neurobiologia

A análise *post-mortem* de cérebros de pacientes com DA demonstrou haver correlação entre a gravidade da apatia aferida pelo INP e envolvimento

neuropatológico do CA (Marshall et al., 2006). Estes dados são corroborados por estudo de morfometria por ressonância magnética (Apostolova et al., 2007) e também por estudos de perfusão cerebral com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) (Benoit et al., 2002; Lanctôt et al., 2007) ou de pósitrons (PET) que demonstram hipometabolismo nesta mesma topografia (Marshall et al., 2007). Há na literatura intenso debate sobre o papel desta região cortical em diversos processos cognitivos. Parte dessa polêmica parece ser atribuível à heterogeneidade estrutural e funcional do CA, que se encontra estrategicamente localizado na interface entre regiões corticais límbicas e pré-motoras (Paus et al., 2001).

Os trabalhos de Rushworth e cols. sobre o envolvimento do CA nos processos cerebrais de tomada de decisão sugerem que essa região é responsável por codificar e atualizar valores atribuíveis às ações executadas pelo indivíduo, permitindo a ele otimizar seu comportamento num ambiente volátil, onde recompensas e riscos têm probabilidade variável de ocorrência (Rushworth & Behrens, 2008). Além disso, é também bem definido o papel do CA no processamento de custos das decisões. Dados de experimentação em roedores demonstram claramente que lesões nessa topografia tornam os animais predispostos a decisões que implicam em menor dispêndio de esforço (Salamone et al., 2007).

Além do CA, o córtex orbitofrontal (COF) também tem sido implicado na neurobiologia da apatia na demência, em estudos de neuroimagem funcional (Benoit et al., 2004; Holthoff et al., 2005), incluindo dados provenientes de coorte de pacientes com variante frontal de degeneração lobar frontotemporal (vFDLFT) (Peters et al., 2006). Essa região do córtex pré-frontal (CPF) constitui importante

centro processador de valores relacionados a objetivos e recompensas, sejam elas primárias, como comida, ou secundárias, como dinheiro e status social (O'Doherty, 2007).

A despeito das evidências advindas de estudos de neuroimagem, ainda permeia a literatura sobre o tema o conceito de que há associação entre apatia e disfunção dos circuitos fronto-estriatais (Levy & Dubois, 2006; Teixeira-Jr & Caramelli, 2006). É provável que esse *status quo* seja inspirado pelo fato da apatia ser emblemática em doenças neurodegenerativas de acometimento prototipicamente subcortical, como a Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) (Litvan et al., 1998; Aarsland et al., 2001). De fato, documentou-se associação entre apatia e pior desempenho em funções executivas na DA (Kuzis et al., 1999; McPherson et al., 2002). No entanto, estes achados, comportam algumas reservas. Boa parte desta evidência é derivada de coortes de pacientes em fase leve a moderada de demência, quando apatia e disfunção executiva são altamente prevalentes. Neste contexto, é razoável considerar que a associação encontrada seja casualmente dirigida pelo avançar do processo demencial. Ademais, nenhuma iniciativa até agora considerou a potencial influência do uso de inibidores da colinesterase ao investigar esta interface. Por fim, nenhum dos grupos que reportaram os correlatos neuropsicológicos da apatia na DA, tiveram a oportunidade de discutir seus achados à luz dos dados de neuroimagem disponíveis sobre o tema.

1.5 Racional do estudo

Embora se reconheça os avanços alcançados nos últimos anos, a neurobiologia da apatia ainda permanece controvertida (Guimarães et al., 2008b). Supõe-se que a correlação da sintomatologia apática com testes neuropsicológicos, especialmente os destinados a avaliar funções executivas, possa contribuir para a melhor compreensão da neurobiologia desta síndrome e, eventualmente, para a sua terapêutica. Para tanto, acreditamos que estas correlações, quando identificadas em fases bastante iniciais do processo de declínio cognitivo, possam refletir associações mais genuínas entre comportamento e cognição, e que sejam indicativas de um racional topográfico das disfunções corticais na DA. Parece fundamental, portanto, testar essas suposições em pacientes nos estágios muito leves da demência na DA e em pacientes com CCL de subtipo amnésico, especialmente aqueles com prejuízo documentado em outros domínios da cognição, para os quais documenta-se maior risco de conversão precoce para demência (Ahmed et al., 2008).

Baterias de avaliação de funções executivas costumam ser demoradas e de difícil aplicação à “beira do leito”. A Bateria de Avaliação Frontal (BAF) (Dubois et al., 2000; Beato et al., 2007) e a Entrevista Executiva (EXIT-25) (Royall et al., 2002; Matioli et al., 2008) são testes breves e de fácil aplicação que se prestam à avaliação destas funções. De fato, investigação recente em uma coorte japonesa de pacientes com DA em fase leve demonstrou que o desempenho na BAF era fortemente influenciado pela presença de apatia em associação com depressão (Nakaaki et al., 2008).

Até muito recentemente não havia consenso na literatura internacional acerca de critérios diagnósticos específicos para apatia. Embora tenha surgido uma nova

proposição diagnóstica (Robert et al., 2009), ela ainda carece de validação em larga escala. A experiência clínica sugere que a apatia corresponde a um fenômeno dimensional e de expressão clínica heterogênea. Iniciativas de categorização diagnóstica como a proposta por Starkstein e cols. (2001) parecem sacrificar a sensibilidade diagnóstica em benefício da especificidade.

O INP tem sido a ferramenta diagnóstica mais amplamente utilizada na literatura internacional. Este instrumento é baseado em uma pergunta de rastreio referente a um transtorno de comportamento específico. Após uma resposta positiva ao rastreio detalha-se o fenômeno com perguntas adicionais, compondo-se um escore total por domínio analisado, ex. apatia, baseado na intensidade (1 a 3) e na frequência observada nas últimas duas semanas (1 a 4). Essa estruturação comporta duas limitações quanto à identificação de apatia: primeiramente, casos positivos ao rastreio muitas vezes têm sintomatologia clinicamente irrelevante, definida por escores menores do que 4; segundo, como a apatia pode se manifestar de maneira heterogênea, muitas vezes a pergunta de rastreio não captura a sintomatologia apática e o paciente é categorizado incorretamente.

Tendo em vista as dificuldades de eleger um instrumento que permita com acurácia razoável um diagnóstico categórico de apatia, parece mais racional estudar os correlatos clínicos e neuropsicológicos da apatia, mediante uma medida que quantifique esse transtorno de maneira dimensional. A *Apathy Evaluation Scale* (Marin, 1991b) e sua forma reduzida, adaptada por Starkstein e cols. (1992), *Apathy Scale*, têm sido utilizadas de maneira bem sucedida para a quantificação deste comportamento em pequenos ensaios terapêuticos (Herrmann et al., 2008; Czernecki et al., 2008).

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Investigar em pacientes em fase de demência leve na DA provável e em pacientes com CCLa os correlatos neuropsicológicos da sintomatologia apática.

2.2 Específicos

- Quantificar a intensidade da sintomatologia apática, por meio da Escala de Apatia (EA), em uma amostra de indivíduos nas fases bem iniciais do processo de declínio cognitivo, desde o estágio de CCL à demência leve.
- Correlacionar os escores obtidos através da EA com o desempenho dos indivíduos com DA leve e CCLa em testes breves de função executiva, como a EXIT-25 e a BAF.
- Correlacionar os escores obtidos pela EA com o desempenho dos indivíduos com DA leve e CCLa nas subescalas da Escala de Avaliação de Demência (DRS) que quantificam funções executivas, como “Conceituação” e “Iniciativa e Perseveração”.

- Investigar em indivíduos com DA leve e CCLa se algum teste da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC-Edu), ou algum teste de avaliação neuropsicológica adicional se correlaciona com a gravidade dos sintomas apáticos, quantificados pela EA.

3. MÉTODOS

3.1 População

A população do estudo foi constituída de 87 participantes divididos em três grupos. O grupo 1 consiste de 28 indivíduos que preenchiam critérios diagnósticos para DA provável em estágio de demência leve. O grupo 2 é constituído por 26 indivíduos categorizados como tendo diagnóstico de CCLa. O grupo 3 representa os controles, totalizando 33 indivíduos com características sociodemográficas (idade, escolaridade e gênero) semelhantes às dos grupos 1 e 2.

A maioria absoluta dos participantes foram convenientemente selecionados e testados durante as avaliações do projeto Pietà, estudo populacional sobre envelhecimento cerebral bem sucedido em idosos com 75 anos ou mais, aprovado pelo comitê de ética da UFMG (CAAE 0126.0.203.000-07), e realizado na cidade de Caeté, Minas Gerais, de janeiro de 2008 a abril de 2009. Participantes adicionais foram recrutados na unidade de Neurologia Cognitiva de do Comportamento do Hospital das Clínicas da UFMG. Desde 2007 todos pacientes atendidos nesta unidade são uniformemente convidados a participar de estudo “Avaliação Ampla do Perfil Clínico dos Pacientes Atendidos no Ambulatório de Neurologia Cognitiva do Hospital das Clínicas da UFMG de 2007 a 2011”, por meio do qual se constrói um registro de todas as avaliações a que são submetidos os pacientes neste ambulatório. Este estudo tem aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da UFMG (CAAE

0093.0.203.000-07.). Com o objetivo de manter a homogeneidade dos participantes, nesta unidade terciária de atendimento foram selecionados apenas aqueles pacientes com idade de 75 anos ou mais e com escolaridade menor do que 8 anos de educação formal.

O diagnóstico sindrômico de demência foi definido conforme critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-IV (DSM-IV, APA1994). Os instrumentos utilizados para o diagnóstico de demência consistiram em uma história clínica pormenorizada, coerente com a presença de declínio cognitivo e funcional, exigindo-se desempenho comprometido na BBRC-Edu e um escore maior do que 5 no questionário de atividades instrumentais (QAF) (Pfeffer et al., 1982). Os pontos de corte utilizados nos testes da BBRC-Edu foram definidos conforme quatro faixas de escolaridade: analfabetos, 1-3 anos, 4-7 anos, e maior do que 7 anos completos de educação formal. Para o MEEM, utilizaram-se os respectivos pontos de corte: 18, 21, 24 e 26 (Brucki et al., 2003; Santos et al., 2009). Para o teste de fluência verbal semântica (animais) os pontos de corte, para os mesmos estratos de escolaridade foram, respectivamente, 9, 12, 12 e 13 (Caramelli et al., 2007). Para o teste de memória de figuras utilizou-se um ponto de corte de 6 pontos na etapa de recordação tardia, independentemente do nível educacional (Nitrini et al., 2004).

No grupo 1, o diagnóstico de DA provável foi estabelecido conforme os critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 1984). A definição de estágio leve de demência na DA foi realizada por intermédio do instrumento de estadiamento *Functional Assessment Staging in Alzheimer's Disease* (FAST) (Reisberg, 1988). Demência vascular (DV) foi excluída

conforme critérios do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN) (Roman et al., 1993).

Para a formação do grupo 2, o diagnóstico de CCLa foi estabelecido conforme a proposição original de Petersen (Petersen et al. 1999; Petersen, 2004), exigindo-se a presença de queixa referente à memória, preferencialmente corroborada por familiar, impressão subjetiva à anamnese de declínio em relação a um nível prévio, podendo haver interferência leve nas atividades de vida diária mas sem prejuízo de autonomia, atestados por um desempenho no QAF menor ou igual a 5. Além disso, exigiu-se comprometimento de memória objetivamente documentado, situado entre -1,0 e -1,5 desvios-padrão em relação à média do desempenho na tarefa de evocação tardia do Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT) (Rey, 1958; Malloy-Diniz et al., 2007), conforme referência estratificada por faixa de escolaridade obtida da própria população (Santos et al., 2009).

Embora não consistisse critério de exclusão para a formação dos grupos 1 e 2, optou-se por restringir a inclusão de pacientes com diagnóstico de Depressão Maior (DM) vigente, conforme critérios do DSM-IV (APA, 1994), mediante a Mini-Entrevista Psiquiátrica (MINI) estruturada (Sheehan et al. 1998; Amorim, 2000), em virtude da sobreposição sintomática entre apatia e depressão.

Cabe ressaltar que todos os pacientes com comprometimento cognitivo, pertencentes aos grupos 1 ou 2, foram avaliados antes da introdução de terapêutica com fármacos inibidores da colinesterase.

Para a formação do grupo 3, de indivíduos controles, foi exigido desempenho preservado na BBRC-Edu, ausência de transtorno psiquiátrico vigente ou prévio,

ausência de doença neurológica, ausência de déficit neurossensorial (auditivo ou visual) potencialmente comprometedor de desempenho nos testes utilizados e a não utilização de drogas com ação potencialmente deletéria no sistema nervoso central, conforme os critérios de inclusão dos estudos clássicos de normatização da Clínica Mayo (MOANS) (Ivnik et al., 1992).

3.2 Procedimentos

3.2.1 Instrumentos de avaliação utilizados

3.2.1.1 Bateria Breve de Rastreo Cognitivo – Edu (BBRC-Edu) (Nitrini et al., 1994)

A BBRC-Edu consiste em nove tarefas. Destas, sete estão envolvidos diretamente com a avaliação da memória de desenhos simples (Teste de Memória de Figuras) e os dois restantes são o Teste do Desenho do Relógio e o Teste de Fluência Verbal Semântica (categoria animais). O Teste de Memória de Figuras consiste inicialmente na apresentação de uma prancha com 10 figuras desenhadas, que devem ser identificadas e nomeadas pelo participante (Etapas 1 e 2). Cumprida esta etapa, e sem prévio aviso, pede-se ao indivíduo que se recorde incidentalmente das figuras

apresentadas, tarefa para a qual ele possui um minuto de tempo. Seguem-se mais duas exposições sucessivas da prancha de figuras, ambas de 30 segundos de duração, na qual o sujeito é explicitamente instruído a memorizá-las, intercaladas por novo período de um minuto para evocação das figuras. As três etapas sucessivas de exposição e evocação constituem a fase de aprendizado, cujo escore máximo é de 30 pontos. Passa-se em seguida à aplicação do Teste de Fluência Verbal Semântica (animais em 1 minuto) e o Teste do Desenho do Relógio (Etapas 6 e 7). Terminadas estas etapas, e respeitando-se um hiato temporal de cinco minutos, retorna-se ao teste de memória de figuras para a tarefa de evocação tardia. Desta vez, o examinado deve falar todas as figuras que lhe foram apresentadas anteriormente sem que o examinador apresente os estímulos novamente (Etapa 8). Por último, uma nova prancha contendo as 20 figuras, das quais 10 anteriormente apresentadas e 10 inéditas, é colocada em frente ao indivíduo, e solicita-se a ele que identifique os desenhos previamente mostrados, configurando a tarefa de reconhecimento (Etapa 9). Os dados do teste do desenho do relógio não foram utilizados para análise devido à baixa escolaridade da população estudada.

3.2.1.2 Questionário de Atividades Funcionais (QAF) (Pfeffer et al., 1982)

Trata-se de instrumento a ser aplicado junto ao cuidador ou familiar que comprove convívio diário mínimo com o indivíduo avaliado. Suas 10 questões investigam atividades instrumentais da vida diária. Cada item permite uma pontuação

de 0 a 3, o que determina uma abrangência total de escores de 0 a 30, onde maiores valores significam pior desempenho funcional. Seu uso tem sido amplamente empregado para diagnóstico de comprometimento funcional em estudos populacionais sobre prevalência de demência, incluindo estudos brasileiros (Herrera et al., 2002; Nitrini et al., 2009; Caramelli et al. 2011). O ponto de corte 5/6 parece diferenciar com boa acurácia indivíduos CCL de indivíduos com demência (Teng et al., 2010).

3.2.1.3 Entrevista Executiva (EXIT-25) (Royall et al., 2002; Matioli et al., 2008)

A EXIT-25 consiste em um teste de fácil aplicação, passível de ser realizado “à beira do leito”, com duração média de 15 minutos. Constitui-se de 25 itens, e cada um deles permite um escore de 0 a 2 pontos, o que determina uma abrangência total de escores de 0 a 50 pontos, com aqueles mais elevados significando um pior desempenho. Seus subitens consistem em: 1) tarefa de números/letras; 2) fluência verbal fonética com letra “A”; 3) fluência em desenhar; 4) repetição de sentenças alteradas; 5) percepção temática; 6) tarefa de memória/distração; 7) tarefa com interferência; 8) comportamento automático I; 9) comportamento automático II; 10) reflexo de preensão palmar; 11) hábito social; 12) impersistência motora; 13) reflexo de projeção tônica dos lábios; 14) tarefa índex-nariz-índex; 15) tarefa vai/não vai; 16) ecopraxia I; 17) sequência de mãos de Luria I; 18) sequência de mãos de Luria II; 19) tarefa de segurar; 20) ecopraxia II; 21) tarefa de comando complexo; 22)

tarrafa de ordenar em série reversa; 23) tarrafa de contar; 24) comportamento de utilização; 25) comportamento de imitação.

3.2.1.4 Bateria de Avaliação Frontal (BAF) (Dubois et al. 2000; Beato et al., 2007)

Trata-se de uma bateria de avaliação das funções executivas, que são comumente atribuídas a regiões corticais pré-frontais. A bateria se divide em seis subtestes: Similaridades (conceituação), Fluência Lexical (flexibilidade mental), Série Motora (programação), Instruções conflitantes (sensibilidade à interferência), Vai-não-vai (controle inibitório) e Comportamento de preensão (autonomia ambiental). O tempo máximo de administração é de 10 minutos.

3.2.1.5 Escala de Avaliação de Demência (DRS) (Mattis, 1988; Porto et al., 2003)

É uma bateria de avaliação neuropsicológica específica para a investigação de demência. É capaz de fornecer informações sobre o *status* cognitivo global do paciente, mesmo em estágios mais avançados, pois sua estrutura parte da investigação de funções mais complexas até aquelas mais simples, hierarquicamente. Isto é, quando o indivíduo falha ao realizar os primeiros itens de cada parte, são aplicadas então as tarefas menos exigentes. Além de um escore total máximo de 144

pontos, em que pontuações mais altas indicam melhor desempenho, este instrumento oferece ainda resultados parciais, que são referentes a cinco domínios cognitivos: Atenção (37 pontos), Iniciativa e Perseveração (37 pontos), Construção (6 pontos), Conceituação (39 pontos) e Memória (25 pontos).

3.2.1.6 Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT) (Rey, 1958; Malloy-Diniz et al., 2007).

Trata-se de um teste de memória episódica em que o estímulo é apresentado verbalmente ao indivíduo examinado por meio da leitura em voz alta de uma lista de palavras (Lista A) contendo 15 substantivos, por cinco vezes seguidas, intercaladas cada uma delas por tentativas de evocação dos estímulos apresentados. O somatório do desempenho de evocação nas cinco tentativas (A1-A5) é considerado uma medida de aprendizado. Após esta etapa, apresenta-se ao examinado uma nova lista distratora contendo outros 15 substantivos (Lista B), seguida por mais uma tentativa de evocação destes novos estímulos (B1). Terminada esta sexta etapa, pede-se ao examinado que evoque espontaneamente as palavras referentes à Lista A inicial (A6). Após 30 minutos de intervalo repete-se esse procedimento (A7).

3.2.1.7 Escala de Apatia (EA) (Starkstein et al., 1992; Guimarães et al., 2009).

A EA consiste de 14 questões que se propõem a investigar diversos aspectos da sintomatologia apática. Cada item da escala permite um escore de 0 a 3, de maneira que a pontuação total possível varia de 0 a 42, com escores mais elevados sugerindo maior gravidade de sintomas. A escala produz, portanto, uma avaliação dimensional dos sintomas apáticos, sem permitir com precisão um diagnóstico categórico de Apatia. Em iniciativa prévia com este instrumento propôs-se um ponto de corte acima de 14 pontos para do diagnóstico de Apatia clinicamente relevante (Kuzis et al., 1999). Estudo posterior do mesmo grupo de pesquisadores utilizando critério diagnóstico categórico para identificar Apatia na DA (Starkstein et al., 2001), apontou escores médios acima de 20 pontos nos indivíduos acometidos por este transtorno (Starkstein et al., 2005).

A versão em português da EA, foi formalmente traduzida a partir do instrumento original, *Apathy Scale* (Starkstein et al., 1992), sob anuência do seu autor. Algumas de suas propriedades psicométricas foram avaliadas e demonstrou-se boa validade de construto (Guimarães et al., 2009), correlacionando-se fortemente com medidas de apatia obtidas com o Inventário Neuropsiquiátrico (INP) (Cummings et al., 1994; Camozzato et al., 2008) e com desempenho funcional auferido com a Escala de Incapacidade em Demência (DAD) (Gélinas et al., 1999; Bahia et al., 2010). Durante este processo inicial de validação aplicou-se o critério diagnóstico categórico sugerido por Starkstein e cols. (2001) nos sujeitos avaliados e observou-se que o mesmo era rigorosamente específico em detrimento da sensibilidade (dado não publicado). Não parece casual que o critério diagnóstico recentemente proposto para identificar Apatia na DA (Robert et al., 2009) e em

outras desordens neuropsiquiátricas tenha revisado esta limitação, exigindo menos sintomas para o diagnóstico, e alcançado melhor acurácia (Mulin et al., 2011).

A aplicação da EA foi realizada por um único examinador (o próprio pós-graduando). Nos pacientes com comprometimento cognitivo, Grupos 1 e 2, a escala foi administrada a um cuidador ou familiar com convívio diário com o indivíduo avaliado. No Grupo 3 a EA foi administrada aos próprios participantes.

3.2.1.8 Escala de Avaliação de Incapacidade na Demência (DAD-Br) (Gélinas et al., 1999; Bahia et al., 2010)

A escala DAD foi concebida com o objetivo de avaliar o declínio funcional observado em pacientes com demência. O instrumento consiste de 40 itens, que investigam um amplo espectro de atividades de vida diária, tanto de caráter instrumental (26 itens), quanto básico (14 itens), como o autocuidado. Os itens devem ser pontuados de maneira dicotômica caso cumpridos (1 pt.) ou não (0 pt.), no período predefinido de duas semanas anteriores à avaliação. Sua estrutura é ainda subdividida em três grandes domínios: que investigam se o indivíduo tomou a *Iniciativa* em executar uma determinada atividade (13 itens), se adequadamente efetuou o *Planejamento e Organização* para executar uma tarefa (10 itens), e se de fato foi bem sucedido à *Realização Efetiva* (17 itens) da atividade investigada. As atividades que contingencialmente não puderam ser observadas nas duas semanas anteriores são excluídas do escore final, representado por um percentual (0-100) das

respostas positivas dentre as atividades observáveis.

3.3 Descrição da ordem de administração dos instrumentos

Os participantes eram inicialmente submetidos à avaliação médica com vistas à sua caracterização cognitiva preliminar, através da BBRC-Edu; caracterização funcional, através do QAF; e à identificação de transtornos psiquiátricos conforme critérios do DSM-IV, mediante a entrevista estruturada do MINI. Após esta etapa os indivíduos foram submetidos à avaliação neuropsicológica e funcional, administrada por uma equipe de três neuropsicólogas, todas com pelo menos três anos de experiência clínica na avaliação de pacientes com comprometimento cognitivo, consistindo da BAF, DAD-Br, RAVLT e DRS. A avaliação de apatia foi desenvolvida a seguir, sendo executada exclusivamente pelo próprio pós-graduando, que também foi o responsável pela aplicação da escala EXIT-25.

3.4 Análise dos dados

O teste de normalidade de D'Agostino-Pearson permitiu análise da distribuição dos dados para as variáveis contínuas.

Foi utilizado o método de ANOVA para a comparação entre grupos, no caso de

variáveis com distribuição normal. Para as variáveis não normais, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis.

Os coeficientes de correlação entre as variáveis contínuas foram calculados através do teste de Spearman, após análise de distribuição apropriada. Para essa finalidade o desempenho nos testes de avaliação cognitiva foi normalizado por faixa de escolaridade (zero; 1-3; 4-7; >7 anos), conforme o desempenho de indivíduos sem comprometimento cognitivo provenientes da coorte de origem comunitária (Machado et al., 2009; Santos et al., 2009). As análises de correlação foram realizadas dentro dos grupos 1 e 2, compostos por indivíduos com DA (n=28) e CCLa (n=26) respectivamente, e em dois grupos adicionais formados a partir de combinações dos anteriores. Admitindo-se um racional teórico de continuidade patológica entre os grupos com CCLa e DA, constituiu-se o grupo CC, composto por todos os 54 indivíduos com comprometimento cognitivo, e o grupo DA+ (n=35) composto pelos 28 indivíduos inicialmente diagnosticados com DA, combinados aos sete pacientes com CCLa que desenvolveram demência no seguimento.

Análise adicional da associação entre sintomatologia apática e seus correlatos neuropsicológicos foi realizada por meio da divisão dos indivíduos com comprometimento cognitivo (grupo CC) a partir da mediana dos escores na EA. Os dois subgrupos identificados foram comparados quanto ao desempenho nas avaliações utilizadas por meio do teste de Mann-Whitney.

O teste Qui-quadrado para duas proporções forneceu a comparação entre dois grupos com variável dicotômica (gênero).

Considerou-se o nível de significância estatística como $p < 0,05$.

As análises estatísticas foram realizadas através do programa MedCalc, versão 11.5.1 para Windows.

4. RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas dos grupos, bem como a proporção de pacientes com transtorno depressivo, seja distímia ou episódio depressivo maior.

No grupo de pacientes com DA (grupo 1), 64,3% dos indivíduos pertenciam ao gênero feminino. No grupo de com CCLa (grupo 2) essa mesma proporção foi de 57,7%, e no grupo dos controles (grupo 3) 60,6% eram mulheres. Não se encontrou diferença entre os grupos quanto à distribuição por gênero ($X^2=0,126$; n.s.).

O grupo 1 era constituído por 21,4% de indivíduos com DA, cuja inclusão no estudo ocorreu a partir de ambulatório terciário de referência em Neurologia Cognitiva. Apenas um paciente com CCLa (grupo 2) foi recrutado em ambulatório terciário, representando 3,8% deste grupo. A totalidade do grupo 3 tinha origem populacional.

Quanto à presença de transtorno afetivo, apenas dois indivíduos em toda a amostra apresentavam Depressão Maior vigente, e ambos apresentavam CCLa (grupo 2), representando 7,7% deste grupo. O diagnóstico de distímia foi encontrado em dois pacientes com DA (grupo 1) e em dois com CCLa (grupo 2), representando 7,1% e 7,7% dos indivíduos dos respectivos grupos.

A média de idade nos indivíduos com DA (grupo 1) foi de $81,9 \pm 4,8$ anos, de $80,8 \pm 3,7$ anos no grupo com CCLa (grupo 2) e de $79,5 \pm 3,5$ anos nos controles (grupo 3). Não se observou diferença significativa quanto à idade na comparação entre os três grupos (ANOVA, $F=2,77$; $p=0,068$).

A média de escolaridade dos indivíduos com DA (grupo 1) foi de $2,5 \pm 2,0$ anos, de $3,7 \pm 2,8$ anos no casos de CCLa (grupo 2) e de $3,7 \pm 3,3$ anos nos controles (grupo 3). Não se observou diferença significativa quanto à idade na comparação entre os três grupos (ANOVA, $F=1,77$; n.s.).

Tabela 1. Características sociodemográficas e variáveis clínicas principais das amostras.

	GRUPO 1 DA				GRUPO 2 CCLa				GRUPO 3 CONTROLES			
	n	%	Média	DP	n	%	Média	DP	n	%	Média	DP
	28				26				33			
GÊNERO												
Feminino	18	64,3			15	57,7			20	60,6		
Masculino	10	36,7			10	42,3			13	39,4		
ORIGEM												
Ambulatorial	6	21,4			1	3,8			0	0		
Populacional	22	78,6			25	96,2			33	100		
DEPRESSÃO MAIOR	0	0			2	7,7			-			
DISTÍMIA	2	7,1			2	7,7			-			
IDADE (a)			81,9	4,8			80,8	3,7			79,5	3,5
ESCOLARIDADE (a)			2,5	2,0			3,7	2,8			3,7	3,3
DROGA SNC	9	32,1			7	26,9			-			
Benzodiazepínico	6	21,4			5	19,2			-			
Anticolinérgicos	3	10,7			3	11,5			-			

FONTE: elaborada pelo autor

DP: desvio-padrão; a: anos; SNC: sistema nervoso central

Conforme a metodologia proposta, nenhum dos pacientes com comprometimento cognitivo, pertencentes aos grupos 1 ou 2, estavam em tratamento com fármacos inibidores da colinesterase por ocasião das avaliações. Observou-se que nove indivíduos com DA (grupo 1) e sete com CCLa (grupo 2) faziam uso de drogas potencialmente prejudiciais à atividade do sistema nervoso central (SNC). Destes indivíduos, seis do grupo 1 e cinco do grupo 2 estavam em uso de

benzodiazepínicos. Destaca-se ainda que três pacientes com DA (grupo 1) e três com CCLa (grupo 2) faziam uso de drogas com efeito anticolinérgico.

A Figura 1 representa os desfechos cognitivos documentados para os pacientes com CCLa após seguimento médio de $15,1 \pm 2,7$ meses. Neste período, sete indivíduos (26,9%; cinco mulheres) foram considerados conversores, recebendo diagnóstico de DA, um (3,9%) paciente foi reconsiderado como saudável, e quatro (15,4%) indivíduos não tiveram seguimento; 14 (53,9%) pacientes com CCLa persistiram categorizados desta maneira. A taxa de conversão anual no grupo 2 foi de 21,5%.

Figura 1. Desfechos cognitivos observados (%) para os indivíduos com CCLa.

FONTE: elaborada pelo autor

A Tabela 2 apresenta o desempenho dos grupos para cada uma das avaliações às quais os participantes foram submetidos.

Tabela 2. Desempenho dos grupos nas avaliações cognitivas, funcional e comportamental empregadas.

	GRUPO 1			GRUPO 2			GRUPO 3			KW
	DA			CCLa			CONTROLES			Valor -p
	n	Média	DP	n	Média	DP	n	Média	DP	
	28			26			33			
MEEM _{a,b,c}		19,6	4,2		22,7	3,4		25,3	3,1	<0,0001
BBRC-Edu										
Teste de memória de figuras - recordação tardia em 5' _{a,b,c}		4,4	2,1		5,5	1,7		7,8	1,3	<0,0001
Fluência verbal semântica (animais) _{a,b,c}		8,5	3,9		11,2	2,7		13,8	3,5	<0,0001
EXIT-25 _{b,c}		26	4,5		25	4,6		17,3	6,2	<0,0001
BAF _{b,c}		6,1	2,7		7,3	2,5		10,1	3,1	0,0004
QAF _{a,b,c}		9,7	4,5		1,2	1,6		0,1	0,4	<0,0001
DAD-Br _{a,b,c}		75,3	14,5		92	1,0		99,5	1,2	<0,0001
ESCALA DE APATIA _{a,b,c}		20,6	9		14,1	8		4,9	3,8	<0,0001
DRS										
Total _{a,b,c}		98,7	19		111,4	13,2		121,1	12,9	<0,0001
Atenção _{b,c}		31,5	3,2		33,5	2,3		34,5	2,1	0,0012
Iniciativa e Perseveração _{b,c}		25,7	6,5		28,4	4,9		33,6	2,8	<0,0001
Construção _{b,c}		3,2	2,1		4,1	2		5,2	1,2	0,0004
Conceituação _{b,c}		23,9	7,6		27,3	5,2		31,4	5,3	0,0003
Memória _{a,b,c}		14,1	4,1		18,6	3,2		21,4	3,5	<0,0001
RAVLT										
Aprendizagem _{a,b,c}		20	5,5		26,2	6,1		30,1	6,6	<0,0001
Recordação tardia em 5' _{b,c}		1,6	1,5		2,7	2		5,3	1,7	<0,0001
Recordação tardia em 30' _{a,b,c}		0,6	1,6		1,4	1,4		5	1,9	<0,0001

FONTE: elaborada pelo autor

DA: doença de Alzheimer; CCLa: Comprometimento Cognitivo Leve de subtipo amnésico; KW: teste de Kruskal-Wallis; MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; BBRC-Edu: Bateria breve de rastreio cognitivo; BAF: Bateria de avaliação frontal; QAF: Questionário de atividades funcionais; DAD-Br: Escala de avaliação de incapacidade na demência; DRS: Escala de avaliação de demência; RAVLT: Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey

a: Grupo 1 ≠ Grupo 2, DA pior que CCLa.

b: Grupo 2 ≠ Grupo 3, CCLa pior que controles.

c: Grupo 1 ≠ Grupo 3, DA pior que controles.

No MEEM os indivíduos com DA (grupo 1) obtiveram $19,6 \pm 4,2$ pontos; no grupo com CCLa (grupo 2) o desempenho médio foi de $22,7 \pm 3,4$ pontos, enquanto que nos controles (grupo 3) foi de $25,3 \pm 3,1$ pontos. Para esta variável todos os grupos diferiam significativamente entre si ($T=26,89$; $p<0,0001$). O desempenho na recordação tardia em 5' do teste de memória de figuras da BBRC-Edu foi de $4,4 \pm 2,1$ pontos no grupo 1; $5,5 \pm 1,7$ pontos no grupo 2, e $7,8 \pm 1,3$ no grupo 3, encontrando-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($T=41,04$; $p<0,0001$).

Para o teste de fluência verbal semântica (animais), observou-se desempenho médio de $8,5 \pm 3,9$ pontos nos pacientes com DA (grupo 1), $11,2 \pm 2,7$ pontos no grupo com CCLa (grupo 2), e $13,8 \pm 3,5$ pontos nos controles, havendo diferença estatisticamente significativa entre todos os grupos ($T=24,45$; $p<0,0001$).

O desempenho médio na EXIT-25 foi de $26 \pm 4,5$ pontos no grupo 1; $25 \pm 4,6$ pontos no grupo 2 e de $17,3 \pm 6,2$ pontos no grupo 3. A análise estatística acusou diferença significativa entre os grupos ($T=28,9$; $p<0,0001$), embora somente entre os grupos de indivíduos com comprometimento cognitivo (grupos 1 e 2) e os controles, em análise *post hoc*.

Na BAF o desempenho médio do grupo 1 foi de $6,1 \pm 2,7$ pontos, $7,3 \pm 2,5$ pontos no grupo 2 e de $10,1 \pm 3,1$ nos controles. Assim como na EXIT-25, a análise estatística apontou diferença significativa entre os grupos ($T=15,45$; $p=0,0004$), porém somente dos Grupos 1 e 2 em relação aos controles.

Em relação ao desempenho funcional, observou-se que o escore médio no QAF foi de $9,7 \pm 4,5$ no grupo 1, $1,2 \pm 1,6$ no grupo 2 e de $0,1 \pm 0,4$ no grupo 3. Todos os grupos diferiam significativamente entre si à análise estatística ($T= 57,9$; p

< 0,0001). A avaliação funcional auferida através da escala DAD produziu os seguintes escores: $75,3 \pm 14,5$ pontos no grupo 1, $92 \pm 1,0$ pontos no grupo 2 e $99,5 \pm 1,2$ pontos no grupo 3. Também para esta avaliação, todos os grupos avaliados diferiram significativamente entre si ($T=35,8$; $p<0,0001$)

Quanto à EA, no grupo 1 observou-se escore médio de $20,6 \pm 9$ pontos, no grupo 2, $14,1 \pm 8$ pontos, e no grupo 3, $4,9 \pm 3,8$ pontos. Também foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre todos os grupos ($T=39,41$; $p < 0,0001$).

Na Escala de Avaliação de Demência (DRS) o desempenho médio do grupo 1 foi de $98,7 \pm 19$ pontos para o escore total. Em relação às suas subescalas, observou-se o seguinte desempenho: $31,5 \pm 3,2$ pontos em Atenção; $25,7 \pm 6,5$ pontos em Iniciativa e Perseveração; $3,2 \pm 2,1$ pontos em Construção; $23,9 \pm 7,6$ pontos em Conceituação; e $14,1 \pm 4,1$ pontos na subescala Memória. O desempenho médio obtido pelo grupo 2 foi o seguinte: $111,4 \pm 13,2$ pontos no escore total; $33,5 \pm 2,3$ pontos em Atenção; $28,4 \pm 4,9$ pontos em Iniciativa e Perseveração; $4,1 \pm 2$ pontos em Construção; $27,3 \pm 5,2$ pontos em Conceituação; e $18,3 \pm 3,2$ pontos na subescala Memória. O grupo 3, representado pelos controles, teve desempenho médio de $121,1 \pm 12,9$ pontos no score total; $34,5 \pm 2,1$ pontos em Atenção; $33,6 \pm 3,8$ em Iniciativa e Perseveração; $5,2 \pm 1,2$ pontos em Construção; $31,4 \pm 5,6$ pontos em Conceituação; e $21,4 \pm 3,5$ pontos na subescala Memória. Em relação à comparação entre os grupos, o teste de Kruskal-Wallis apontou diferenças significativas entre os três grupos para os escores total ($T=33,8$; $p<0,0001$) e na subescala Memória ($T=30,35$; $p<0,0001$). Nas subescalas Atenção ($T=13,3$; $p=0,0012$), Conceituação ($T=15,97$; $p=0,0003$), Iniciativa e Perseveração ($T=21,86$; $p<0,0001$), e Construção ($T=15,7$;

$p=0,0004$) somente os controles (grupo 3) se diferenciavam dos indivíduos com comprometimento cognitivo (grupos 1 e 2) em análise *post-hoc*.

No RAVLT o grupo 1 apresentou o seguinte desempenho médio: $20 \pm 5,5$ pontos para a tarefa de aprendizagem (A1-A5); $1,6 \pm 1,5$ pontos na evocação tardia de 5' (A6); e $0,6 \pm 1,6$ pontos na evocação tardia de 30' (A7). Para o grupo 2 observou-se desempenho médio de $26,2 \pm 6,1$ pontos para a tarefa de aprendizagem; $2,7 \pm 2$ pontos na evocação tardia de 5'; e $1,4 \pm 1,4$ pontos na evocação tardia de 30'. No grupo 3 o desempenho médio foi de $30,1 \pm 6,6$ pontos para a tarefa de aprendizagem; $5,3 \pm 1,7$ pontos na evocação tardia de 5'; e $5 \pm 1,9$ pontos na evocação tardia de 30'. Observou-se diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos para as tarefas de aprendizagem (A1-A5) ($T=22,89$; $p<0,0001$) e recordação tardia em 30' (A7) ($T=34,5$; $p<0,0001$). Na tarefa de recordação tardia em 5' (A6), o teste de Kruskal-Wallis ($T=26,5$; $p<0,0001$) indicou diferenças apenas entre os controles (grupo 3) e os grupos com comprometimento cognitivo (grupos 1 e 2) à análise *post-hoc*. O teste de *Mann-Whitney* apontou uma tendência à significância para a comparação entre os indivíduos com DA (grupo 1) e CCLa (grupo 2) ($Z=1,78$; $p=0,075$).

A Tabela 3 apresenta os coeficientes de correlação (ρ) de Spearman entre os escores obtidos através da EA e o desempenho normalizado para faixa de escolaridade nos diversos testes cognitivos e demais avaliações às quais foram submetidos os grupos 1 e 2. Ainda nesta tabela, observa-se o mesmo painel de análises para outros dois grupos: o grupo DA+ ($n=35$), constituído pela fusão do grupo de pacientes com DA mais os sete indivíduos com CCLa e que apresentaram

conversão para demência no seguimento; e o grupo CC (n=54), que resulta da fusão dos grupos 1 e 2.

Tabela 3. Coeficientes de correlações de Spearman entre os escores na EA, DAD e o desempenho normalizado por faixa de escolaridade na BBRC-Edu, EXIT-25, BAF, DRS e RAVLT.

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO DA+		GRUPO CC	
	DA		CLLa		DA + CCLa conversores		DA + CCLa	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
EXIT-25	0,16	n.s.	-0,06	n.s.	0,21	n.s.	0,09	n.s.
BAF	0,13	n.s.	0,26	n.s.	0,06	n.s.	0,09	n.s.
MEEM	0,05	n.s.	0,35	n.s.	-0,02	n.s.	0,01	n.s.
BBRC-Edu								
Teste de memória de figuras								
Aprendizagem	-0,3	n.s.	-0,21	n.s.	-0,39	<0,05	-0,37	< 0,01
Recordação tardia em 5'	-0,23	n.s.	-0,3	n.s.	-0,37	<0,05	-0,31	< 0,05
Fluência verbal - Animais	0	n.s.	-0,03	n.s.	-0,11	n.s.	-0,12	n.s.
DRS								
Total	-0,07	n.s.	00	n.s.	-0,22	n.s.	-0,18	n.s.
Atenção	-0,46	<0,05	-0,38	0,068	-0,59	<0,01	-0,48	< 0,01
Iniciativa e Perseveração	0,07	n.s.	-0,14	n.s.	0,02	n.s.	-0,06	n.s.
Construção	-0,24	n.s.	-0,2	n.s.	-0,18	n.s.	-0,26	n.s.
Conceituação	0,14	n.s.	-0,14	n.s.	0,05	n.s.	00	n.s.
Memória	-0,08	n.s.	0,34	n.s.	-0,15	n.s.	-0,07	n.s.
RAVLT								
Aprendizagem	-0,01	n.s.	-0,2	n.s.	-0,28	n.s.	-0,29	0,054
Recordação tardia em 5'	-0,58	<0,01	-0,07	n.s.	-0,47	<0,05	-0,34	< 0,05
Recordação tardia em 30'	-0,34	n.s.	-0,35	0,095	-0,45	<0,05	-0,44	< 0,001
DAD	-0,27	n.s.	-0,7	<0,001	-0,78	<0,001	-0,58	<0,001

FONTE: elaborada pelo autor

DA: doença de Alzheimer; CCLa: Comprometimento cognitivo leve de subtipo amnésico; MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; BBRC-Edu: Bateria breve de rastreio cognitivo; BAF: Bateria de avaliação frontal; DRS: Escala de avaliação de demência; RAVLT: Teste de aprendizado auditivo verbal; DAD: Escala de avaliação de incapacidade na demência.

Resultados em negrito indicam coeficientes estatisticamente significativos.

Observou-se correlações fortes entre os escores na EA e o desempenho funcional obtido através da escala DAD-Br no grupo 1 ($\rho = -0,78$; $p < 0,001$) e no grupo DA+ ($\rho = -0,70$; $p < 0,001$), e um coeficiente atenuado quando analisada esta correlação no grupo CC ($\rho = -0,58$; $p < 0,001$). No grupo de indivíduos com CCLa (grupo 2), esta análise não foi significativa. Um refinamento da análise observada no grupo dos pacientes com DA, por meio de avaliação das três dimensões contempladas por esta escala, demonstrou correlações relevantes em todas elas: Iniciativa ($\rho = -0,71$; $p < 0,001$), Planejamento e Organização ($\rho = -0,66$; $p < 0,001$); Realização Efetiva ($\rho = -0,53$; $p = 0,008$).

Em qualquer dos grupos estudados não foram observadas correlações entre o desempenho nos testes breves de função executiva, EXIT-25 e BAF, e os escores obtidos através da EA. Tão pouco se observaram, em quaisquer dos quatro grupos, correlações com as subescalas da DRS que se prestam a avaliar funções executivas, como Iniciativa/Perseveração e Conceituação. Do mesmo modo, o desempenho no teste de fluência verbal semântica não se correlacionou com a EA em quaisquer dos grupos.

Em relação ao desempenho em testes que representam medidas globais de função cognitiva, como o MEEM e o escore total da DRS, também não se observaram correlações com os escores obtidos através da EA em quaisquer dos grupos analisados. O desempenho na subescala Construção da DRS também não se correlacionou com os escores da EA nos grupos estudados.

Observou-se correlação modesta entre o desempenho na etapa de aprendizagem do teste de memória de figuras e os escores da EA, quando analisado o grupo CC ($\rho = -0,37$; $p < 0,01$) e o grupo DA+ ($\rho = -0,39$; $p < 0,05$). A mesma

análise realizada para o grupo 1 ($\rho = -0,3$) e o grupo 2 ($\rho = -0,21$) não se mostrou estatisticamente significativa. Ainda no teste de memória de figuras, constatou-se o mesmo padrão de correlações, descrito anteriormente, para a tarefa de recordação tardia em 5' no grupo CC ($\rho = -0,31$; $p < 0,05$) e grupo DA+ ($\rho = -0,37$; $p < 0,05$). As correlações realizadas para o grupo 1 ($\rho = -0,23$) e grupo 2 ($\rho = -0,3$) não alcançaram significância estatística.

No RAVLT também se observou correlação modesta entre o desempenho na tarefa de aprendizagem e os escores da EA, com tendência à significância estatística considerando-se o grupo CC ($\rho = 0,29$; $p = 0,054$). As correlações realizadas para o grupo 1 ($\rho = -0,01$) e grupo 2 ($\rho = -0,2$) não alcançaram significância estatística. Observou-se moderada correlação entre o desempenho na tarefa de recordação tardia em 5' no grupo 1 ($\rho = -0,58$; $p < 0,01$) e no grupo DA+ ($\rho = -0,47$; $p < 0,05$). No grupo 2 não houve correlação relevante ($\rho = -0,07$), mas no grupo CC manteve-se a tendência observada para o grupo 1, com uma correlação modesta porém significativa ($\rho = -0,34$; $p < 0,05$). Para a tarefa de recordação tardia em 30' observou-se correlação moderada considerando-se o desempenho no grupo DA+ ($\rho = -0,45$; $p < 0,05$) e no grupo CC ($\rho = -0,44$; $p < 0,001$). No grupo 1, o coeficiente ($\rho = 0,34$) não atingiu significância estatística, e no grupo 2 documentou-se uma tendência ($\rho = 0,35$; $p = 0,095$).

O desempenho na subescala Atenção da DRS correlacionou-se com os escores da EA em todos os grupos analisados, documentando-se significância estatística para os grupos 1 ($\rho = -0,46$; $p < 0,05$), DA+ ($\rho = -0,59$; $p < 0,01$) e grupo CC ($\rho = -0,48$; $p < 0,01$), e uma tendência à significância estatística no grupo 2 ($\rho = -0,38$; $p = 0,068$).

A associação entre sintomatologia apática, o desempenho nos testes de memória episódica, na subescala Atenção da DRS e na DAD, sugeridas pela análise de correlações, foi adicionalmente investigada por meio da divisão do grupo CC a partir da mediana de escores obtidos na EA (17 pontos), criando-se os subgrupos com alta (>17 pontos; n= 26) e baixa ($\leq$ 17 pontos; n=28) sintomatologia apática (Tabela 4).

Tabela 4. Comparações entre os subgrupos com alta e baixa sintomatologia apática, dentre os indivíduos com comprometimento cognitivo (Grupo CC).

Indivíduos com comprometimento cognitivo (Grupo CC).					
	Escala de Apatia (EA)				
	≤ 17 pontos		> 17 pontos		
	escore Z		escore Z		p
n	28	-	26	-	
GÊNERO (masculino/feminino)	6/20	-	14/12	-	0,029**
IDADE	82,2(4,6)	-	80,5(3,9)	-	n.s.*
ESCOLARIDADE	2,96(2,96)	-	3,19(1,79)	-	n.s.*
DA (%)	12(42,9)	-	16(61,5)	-	n.s.*
EA, média (DP)	10(5)	-	25,4(4,2)	-	0,001*
MEEM, média (DP)	20,6(3,9)	-1,4(1,3)	21,7(4,3)	-1,4(1,5)	n.s.*
Teste de Memória de Figuras					
aprendizado, média (DP)	18,1(3,6)	-1,1(1,1)	15,7(4,4)	-1,9(1,3)	0,03*
recordação tardia em 5', média (DP)	5,5(1,7)	-1,5(1,3)	4,3(2,1)	-2,5(1,8)	0,003*
DRS					
Total, média (DP)	103,3(18)	-1,8 (1,6)	106,9(17,1)	-2,2 (1,6)	n.s.*
Atenção, média (DP)	32,8(3)	-0,4(1,3)	32,1(2,8)	-1,5 (1,6)	0,002*
RAVLT					
aprendizado, média (DP)	24,6(6,8)	-1,3 (0,8)	22,3(6,2)	-1 (0,8)	0,08*
recordação em 5', média (DP)	2,6(1,6)	-1,3 (0,7)	1,9(2)	-1,6 (1)	0,05*
recordação em 30', média (DP)	1,4(1,7)	-1,4 (0,6)	0,7(1,2)	-1,8 (0,5)	0,02*
DAD, média (DP)	91(10)	-	72(15,4)	-	<0,0001*

FONTE: elaborada pelo autor

EA: Escala de Apatia; pts: pontos; DA: doença de Alzheimer; DP: desvio-padrão; MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; DRS: Escala de avaliação de demência; RAVLT: Teste de aprendizado auditivo verbal; DAD: Escala de avaliação de incapacidade na demência.

* Teste de Mann-Whitney ; ** Teste do Qui-quadrado

Resultados em negrito indicam comparações estatisticamente significativas.

Os subgrupos identificados mostraram-se similares quanto à proporção de pacientes com demência (X^2 : 1,2; p: n.s.), idade ($Z=1,5$; p: n.s.) e escolaridade ($Z=1,6$; p: n.s.). Também não se observou diferença entre eles quanto ao desempenho nas medidas globais de cognição, como MEEM ($Z=0,3$; p: n.s.) e o escore total da DRS ($Z=1,0$; p: n.s.). Identificou-se predomínio de homens no grupo com alta sintomatologia apática (X^2 : 4,77; $p=0,029$). A análise do perfil de cuidadores que responderam à entrevista de investigação de apatia não evidenciou diferenças entre os subgrupos quanto ao perfil de parentesco (cônjuge ou descendente), gênero ou escolaridade. A análise comparativa confirmou que os indivíduos com alta sintomatologia apresentavam pior performance na tarefa de aprendizado ($Z=2,3$; $p=0,03$) e de recordação tardia do teste de memória de figuras ($Z=3,0$; $p=0,003$). Adicionalmente, o subgrupo mais apático apresentava pior desempenho nos testes de recordação tardia do RAVLT, tanto após 5 minutos ($Z=2,0$; $p=0,05$), como após 30 minutos ($Z=2,4$; $p=0,02$), além de tendência à significância estatística na tarefa de aprendizado deste teste ($z=1,8$; $p=0,08$). Por fim, o grupo mais apático apresentava pior desempenho na subescala de atenção da DRS ($Z=3,1$; $p=0,002$) e pior desempenho funcional auferido através da escala DAD-Br ($Z=3,5$; $p=0,0005$).

Avaliou-se também a hipótese de um efeito de susceptibilidade, mediado pela escolaridade, na interferência da sintomatologia apática sobre o desempenho nas avaliações cognitivas e funcionais empregadas. Para isso dividimos o Grupo CC a partir da sua mediana de escolaridade (3 anos) em dois subgrupos com maior (>3 anos; $n=29$) e menor educação formal (≤ 3 anos; $n=25$). Nenhum padrão novo de resultados emergiu a partir desta iniciativa. A associação entre o desempenho

funcional auferido através da escala DAD-Br permaneceu consistente para ambos os grupos com maior ($\rho=0,69$; $p=0,0002$) e menor escolaridade ($\rho=0,52$; $p=0,02$). No grupo com maior escolaridade foram observadas correlações entre os escores na EA e os três estágios do RAVLT: aprendizado ($\rho= -0,54$; $p=0,02$), recordação tardia após 5 minutos ($\rho= -0,47$; $p=0,04$), e após 30 minutos ($\rho= -0,58$; $p=0,008$). Observou-se ainda tendência à significância estatística para a correlação dos escores na EA e o desempenho na fase de aprendizado do teste de memória de figuras ($\rho= -0,36$; $p=0,08$). O grupo com menor escolaridade apresentou correlação entre os escores na EA e o desempenho na subescala atenção da DRS ($\rho= -0,58$; $p<0,001$), e na fase de aprendizado do teste de memória de figuras ($\rho= -0,39$; $p=0,04$), além de tendência à significância estatística na etapa de recordação tardia do teste de memória de figuras ($\rho= -0,33$; $p=0,08$).

Avaliou-se também se a presença de transtorno afetivo ou uso de drogas com potencial deletério para o SNC contribuíram significativamente para os resultados encontrados. A exclusão dos seis indivíduos com síndromes depressivas não modificou o padrão de resultados nas análises de correlações. Adicionalmente, o teste de Kruskal-Wallis não identificou nenhuma associação entre o uso de drogas, sejam benzodiazepínicos ou anticolinérgicos, e os escores obtidos por intermédio da EA.

5. DISCUSSÃO

Avaliamos em uma amostra de idosos com idades de 75 anos ou mais, de origem majoritariamente populacional e baixa escolaridade, os correlatos neuropsicológicos da sintomatologia apática auferida pela EA, em grupos de pacientes com CCLa e DA leve. Os dados apresentados demonstram que a identificação de sintomatologia apática relevante foi observada apenas nos grupos com comprometimento cognitivo. Nenhum dos testes de função executiva empregados correlacionou-se com os escores da EA. De outro modo, encontrou-se correlações fortes entre sintomatologia apática e funcionalidade auferida pela escala DAD-Br. Ademais, observou-se correlações modestas, porém robustas, entre a sintomatologia apática e o desempenho nos testes de memória episódica empregados e na subescala de atenção da DRS.

5.1 Características da amostra

De maneira geral observou-se declínio gradual nos escores médios obtidos com a maior parte dos testes cognitivos empregados, com diferenças significativas entre os pacientes com DA *versus* CCLa e CCLa *versus* controles. Tal distribuição sugere uma apropriada seleção dos grupos quanto à categorização diagnóstica. Ademais, na coorte de sujeitos com CCLa a taxa de conversão para demência foi maior do que a

média reportada na literatura (Petersen et al., 2005), sugerindo que a inclusão destes pacientes selecionou um percentual significativo daqueles com substrato neurodegenerativo para o comprometimento cognitivo apresentado. Este fato reforça a validade das análises combinadas para os grupos de pacientes com DA e CCLa.

A opção pelo estadiamento da DA através da escala FAST diz respeito à praticidade e objetividade empregadas para diferenciar pacientes em estágio leve do moderado, que leva em conta a manutenção da capacidade de adequar o vestuário à determinada ocasião ou à estação do ano nos indivíduos em fase leve. Estratégias de estadiamento por meio de desempenho em testes cognitivos, como o MEEM, não podem ser aplicadas em pacientes com baixa escolaridade, como nesta amostra. Indivíduos analfabetos plenamente saudáveis podem apresentar escores no MEEM semelhantes aos encontrados em pacientes com alta escolaridade e demência moderada. Além disso, a escala FAST, ao contemplar quatro estágios possíveis para a demência associada à DA, ao invés de três como a Escala de Avaliação Clínica de Demência (CDR) (Morris, 1997; Chaves et al., 2007), permite diferenciar com melhor acurácia os estágios evolutivos da doença. Desse modo fica assegurada a caracterização da fase leve de demência com bastante especificidade, que é atestada pela independência funcional plena para o autocuidado, mas que pode estar incipientemente comprometida no paciente com DA em estágio CDR 1.

5.2 Perfis de distribuição dos sintomas apáticos nos grupos estudados

Observou-se aumento gradual, expressivo e significativo na intensidade média dos escores na EA, do grupo controle ao grupo DA, com valores intermediários no grupo CCLa. É digno de nota que nenhum indivíduo do grupo controle apresentava escores na EA acima dos 17 pontos, representando a mediana dos escores do grupo CC (DA+CCLa).

Embora tenha sido detectada correlação modesta entre escolaridade e escores na EA no grupo controle, a divisão deste grupo a partir da mediana de escolaridade não confirmou diferença significativa entre os escores médios na EA dos subgrupos com maior ou menor tempo de educação formal. Uma vez que a EA foi administrada diretamente aos controles, acredita-se que possa ter ocorrido algum viés de compreensão do instrumento pelos participantes com menor escolaridade. Cabe ressaltar que a maior parte dos controles comparecia sozinho às avaliações, inviabilizando a entrevista com algum informante.

Nesta amostra o uso de drogas com potencial de ação deletério no SNC não se mostrou significativamente relevante para a representação do comportamento apático auferido pela EA.

A predominância de pacientes do gênero masculino no subgrupo de indivíduos com pontuação acima da mediana de 17 pontos nos escores da EA dentre aqueles com comprometimento cognitivo (grupo CC) não pode ser esclarecida à luz dos dados disponíveis nestas análises, sendo, a priori, atribuída à casualidade. Os estudos epidemiológicos acerca da apatia na demência e no CCL não corroboram este achado (Onyike et al., 2007; Geda et al., 2008). Nenhuma característica sociodemográfica dos cuidadores, responsáveis pela caracterização da sintomatologia apática nos grupos DA e CCLa, justificou o resultado em questão. É possível especular que

fatores culturais desta população, na qual costuma haver clara divisão de tarefas instrumentais, com predomínio de atividades extradomiciliares para homens e domésticas para mulheres, possa ter contribuído para uma diferente percepção da apatia conforme o gênero. Não foram executadas análises qualitativas, a partir dos instrumentos de avaliação funcional disponíveis, que permitissem melhor compreensão deste fenômeno.

5.3 Diagnóstico e contribuição de síndromes depressivas

Nesta amostra caracterizada por pacientes com CCLa e DA em fase leve, o uso de critérios diagnósticos desenhados originalmente para indivíduos sem comprometimento cognitivo, como o DSM-IV (APA, 1994), mostrou-se factível e confiável do ponto de vista clínico, sendo amparada por estudos anteriores que utilizaram metodologia semelhante (Chemerinski et al., 2001; Starkstein et al. 2011).

A utilização de critérios específicos para diagnóstico de depressão na DA (Olin et al., 2002) ainda carece de melhor validação. Vale lembrar que esta estratégia diagnóstica falhou em identificar pacientes que se beneficiariam de terapêutica estabelecida em indivíduos sem demência (Rosenberg et al., 2010). Embora se argumentasse que o fracasso terapêutico neste ensaio clínico decorreu da intervenção proposta, não se pode descartar que o diagnóstico estivesse inadequado, especialmente em se considerando que a sintomatologia apática não foi devidamente contemplada na caracterização clínica dos pacientes incluídos.

Iniciativas diagnósticas para depressão na demência utilizando pontos de corte em escalas de depressão, como a escala de depressão de Cornell (Alexopoulos et al., 1988), também não permitem a adequada separação entre pacientes apáticos e aqueles genuinamente deprimidos, uma vez que os itens de avaliação motivacional destas escalas capturam a fenomenologia apresentada pelo paciente com apatia. Ademais, a utilização de instrumentos independentes para avaliação de depressão e de apatia permite essa adequada distinção diagnóstica, conforme já demonstrado em estudos diversos (Levy et al., 1998; Landes et al., 2005; Starkstein et al., 2005). A opção por utilizar uma estratégia diagnóstica categórica para o transtorno afetivo e a caracterização dimensional da apatia por meio da quantificação dos sintomas, foi a alternativa disponível na ocasião do desenho e execução do estudo, quando estratégias de diagnóstico categórico para apatia ainda não estavam definitivamente estabelecidas.

Diante do exposto, entende-se que a utilização de diagnóstico categórico por intermédio do DMS-IV se adequa aos objetivos desenhados para este estudo. A inclusão de poucos pacientes deprimidos na amostra estudada não é surpreendente. Houve um esforço para não incluir pacientes durante episódio depressivo maior. Não obstante, a exclusão dos seis indivíduos com síndromes depressivas das análises de correlações não modificou o padrão de resultados.

5.4 Associação entre apatia e o desempenho em testes de função executiva

Decidiu-se utilizar para este trabalho testes breves de função executiva como a BAF e EXIT-25, pela sua praticidade e ampla possibilidade de aplicação em consulta clínica. As correlações de desempenho nestes testes e os escores na EA apresentaram-se inequivocamente ausentes. Mesmo a exploração de eventuais correlações com testes adicionais, classicamente relacionados a capacidades executivas, como o teste de fluência verbal semântica (animais) e as subescalas Conceituação e Iniciativa/Perseveração da DRS, também não se correlacionaram com escores na EA. Vale lembrar que o desempenho na BAF e nas subescalas citadas da DRS foi relacionado ao funcionamento do CPF dorsolateral em estudos de neuroimagem funcional, com utilização de SPECT (Guedji et al., 2008) e PET respectivamente (Woo et al., 2010).

A associação entre apatia e funções executivas havia sido originalmente demonstrada por Kuzis e cols. (1999), que se valeram de um ponto de corte acima de 14 pontos na EA para definir a presença de apatia, em uma amostra de indivíduos com comprometimento cognitivo, com idade média de $70,9 \pm 7,5$ anos, escolaridade média de $11,1 \pm 5,6$ anos e desempenho médio no MEEM de $22,5 \pm 4,8$ pontos. Neste trabalho observou-se associação entre a presença de apatia e o desempenho no teste de seleção de cartas de *Wisconsin* (número de categorias) e no teste de fluência verbal fonêmica (FAS). Todavia, nesta amostra havia aproximadamente 30% de pacientes com CDR = 0,5, o que sugere que os indivíduos remanescentes com DA apresentavam média de desempenho no MEEM menor do que as reportadas e, portanto, encontravam-se em estágios possivelmente mais avançados da doença. Não foi realizada análise em separado nos grupos com DA estabelecida ou demência duvidosa (CDR = 0,5).

McPherson e cols. (2002) também avaliaram a associação entre apatia e funções executivas em uma coorte de pacientes com DA, com idade média de $74,6 \pm 6,6$ anos, escolaridade de $13,6 \pm 3,0$ anos e desempenho médio no MEEM de $21,8 \pm 3,8$ pontos. Neste trabalho observou-se que os indivíduos com apatia, definida por um escore maior que zero no subitem específico do INP, apresentaram pior desempenho nos testes de Trilhas-B e de Stroop, classicamente reconhecidos como avaliações de função executiva, além de pior desempenho no teste de símbolos e dígitos da bateria WAIS, que avalia capacidades atencionais. Mais uma vez, observando-se a relação entre escolaridade e desempenho médio no MEEM da amostra argumenta-se que um percentual relevante da mesma era representado por pacientes em estágios mais avançados da demência na DA.

Mais recentemente, Drijgers e cols. (2011) reportaram os correlatos neuropsicológicos da apatia a partir de uma ampla amostra com 178 indivíduos com CCL e 260 pacientes com DA em estágios diversos, sendo mais de 40% deles em estágio moderado de demência. Neste trabalho a presença de apatia foi definida como um escore maior do que 3 no item respectivo do INP. No grupo de pacientes com DA, apenas o teste de fluência semântica (animais) atingiu significância estatística marginal, na comparação entre pacientes com apatia, que apresentaram pior desempenho, e aqueles sem este transtorno. No grupo de indivíduos com CCL e apatia observou-se pior desempenho nos testes de trilhas e de fluência verbal. Todavia, o grupo com CCL não foi caracterizado quanto ao perfil de comprometimento amnésico e sua inclusão não respeitou critérios formais reportados na literatura.

Nakaaki e cols. (2008) também investigaram esta mesma interface, utilizando a BAF como instrumento de avaliação de funções executivas em uma amostra de pacientes com DA, onde a presença de apatia foi definida como um escore maior do que 3 subitem do INP dedicado a avaliar este transtorno. Neste estudo reportou-se a inclusão de pacientes com CDR menor ou igual a 1, divididos em quatro grupos, conforme a presença ou não de apatia e depressão. Trata-se do trabalho com a metodologia mais cuidadosa até o momento. Desta maneira documentou-se associação expressiva entre a presença de apatia e o desempenho na BAF, especialmente nas subtarefas de Fluência lexical, Instruções conflitantes e Vai-não-vai. Observou-se também associação da apatia com pior desempenho em uma tarefa de atenção dividida. É digno de nota que estes achados eram fortemente influenciados pela presença da comorbidade depressiva. Todavia, considerando uma amostra com média de idade de $71,2 \pm 4,1$ anos, escolaridade média de $9,1 \pm 1,0$ anos e desempenho médio no MEEM de $19,8 \pm 1,5$ pontos, é razoável questionar se, de fato, incluiu-se somente pacientes em estágio leve da DA.

Diante do exposto parece plausível considerar a que a heterogeneidade destes achados seja atribuível às diferentes definições diagnóstica de apatia e aos diferentes estágios de demência em que se encontravam os pacientes em cada um dos estudos mencionados. É importante ressaltar que nesta amostra de baixa escolaridade, a maioria dos testes de função executiva utilizados foram insensíveis em diferenciar os pacientes com DA daqueles com CCLa. Deste modo, é natural admitir que este fenômeno possa ter contribuído para inviabilizar correlações entre escores de apatia e o desempenho nos mesmos. Não obstante, esta mesma condição não impediu que se observasse correlações robustas com a subescala de atenção da DRS.

Adicionalmente, Kummer e cols. (2009) reportaram, a partir da avaliação de uma amostra de pacientes brasileiros com doença de Parkinson, que aqueles deprimidos e com menor escolaridade apresentavam pior desempenho na BAF. Este resultado se contrapõe à explicação de que a negatividade dos resultados reportados aqui decorreria de algum efeito-solo de desempenho nos testes de função executiva.

Optou-se por não proceder à investigação de eventuais associações entre os sintomas apáticos e o desempenho nas subtarefas das escalas EXIT-25 e BAF, devido à contundente negatividade dos achados com todas as avaliações de função executiva empregadas, e sob pena de incorrer em erro estatístico do tipo I.

5.5 Associação entre apatia e o desempenho em testes de memória

A associação entre desempenho em testes de memória e intensidade de apatia não é inédita na literatura. De fato, o primeiro trabalho que objetivou investigar as correlações neuropsicológicas da apatia na DA (Kuzis et al., 2009) também encontrou pior desempenho dos pacientes apáticos no teste de recordação seletiva de Buschke (Grober & Buschke, 1987), especificamente na etapa de evocação livre. Não obstante, estes resultados não foram devidamente valorizados na discussão do trabalho. Duas outras linhas de evidência, advindas de coortes de pacientes com CCLa, sugerem que a apatia e o déficit de memória episódica na DA parecem ter substratos neurobiológicos semelhantes. Iniciativas diversas têm apontado, de maneira contundente, maiores razões de chance de conversão para demência,

especialmente DA, em indivíduos com CCLa e apatia (Robert et al., 2006b; Vicini-Chilovi et al., 2009; Palmer et al., 2010). Robert e cols. (2006a) também evidenciaram que estes pacientes apresentam pior desempenho em testes de memória, também na etapa de evocação livre do teste de recordação seletiva de Buschke, sem prejuízo adicional em diversos testes de função executiva. Essa observação é importante, visto que este teste se propõe a investigar em separado as contribuições referentes ao lobo temporal medial (LTM) e ao CPF para o desempenho em teste de recordação de lista de palavras (Pillon et al., 1995), atribuindo-se o déficit de evocação com pistas a um processamento deficiente pelo LTM. Em ambos os trabalhos (Kuzis et al., 1999; Robert et al., 2006a), o grupo de pacientes com apatia apresentava evocação deficiente na tarefa de evocação livre, assim como os achados reportados aqui, sugerindo que o mecanismo deficiente corresponderia à disfunção do processamento da memória no CPF.

O papel do CPF nos mecanismos de memória episódica pode ser bem exemplificado por meio de estudos de pacientes confabuladores após lesões nesta topografia. Turner e cols. (2008), investigando em pacientes com lesões pré-frontais os correlatos neuropatológicos da confabulação, identificaram que aqueles com maiores escores na bateria de confabulação utilizada apresentavam lesões preferencialmente concentradas nas regiões do CPFVM. De maneira muito semelhante ao perfil neuropsicológico dos pacientes mais intensamente apáticos aqui reportados, os pacientes confabuladores do estudo de Turner apresentavam relativa preservação do desempenho nos testes de função executiva utilizados, mas demonstravam evidente prejuízo em testes de memória episódica.

5.6 Relações entre o LTM e estruturas corticais de linha média

A evidência é contundente acerca do aumento das chances de conversão para DA em indivíduos com CCLa. Os correlatos neurometabólicos e neuroestruturais desta relação foram bem estudados pelo conjunto de trabalhos do grupo de pesquisadores liderados por Gael Chetelat. Do ponto de vista metabólico, a região cortical que apresentou maior declínio metabólico neste processo de conversão foi precisamente a do CPFVM (Fouquet et al., 2009). Não parece casual, portanto, a associação entre apatia, hipometabolismo desta região (Marshall et al., 2007), e aumento de risco de conversão para DA em pacientes com CCLa. Ainda a partir desta mesma coorte e contexto, Villain e cols. (2010) evidenciaram que a atrofia hipocampal constituiu forte preditor de atrofia do fascículo uncinado e cingulado, dados estes que, por sua vez eram fortes preditores do hipometabolismo no CPFVM em pacientes conversores para DA. Estes achados sugerem a existência de relação fisiopatológica entre o LTM e CPFVM, configurando uma síndrome de desconexão entre estas regiões, que poderia plausivelmente justificar os perfis apático e amnésico típicos do paciente com DA.

5.7 Associação entre apatia e o desempenho na subescala de Atenção da DRS

McPherson e cols. (2002), em amostra de pacientes com predomínio de DA moderada, já haviam sugerido a associação entre apatia e desempenho em teste de atenção, como teste de símbolos e dígitos da bateria WAIS-R (1981). A correlação encontrada entre os escores da EA e o desempenho na subescala de atenção da DRS, mostrou-se moderada, porém robusta, e observada em todos os grupos analisados.

Uma conclusão precipitada sugeriria reconsiderar a associação entre apatia e processos executivos de controle atencional. Todavia, ao reexaminar as subtarefas da subescala nota-se que pelo menos duas delas, perfazendo 40 % dos pontos possíveis, correspondem a tarefas de atenção visual-espacial. De fato encontrou-se tendência à significância estatística na correlação entre a tarefa de encontrar letras “A” e os escores na EA no grupo com DA.

As bases neurais dos processos relacionados à atenção visual-espacial foram recentemente estudadas em um elegante estudo de Tomasi e cols. (2009), através de PET com radiotraçador para o receptor de dopamina e ressonância magnética funcional. Neste trabalho observou-se que o desempenho na tarefa empregada estava fortemente relacionado com a transmissão dopaminérgica no núcleo estriado, e, por sua vez, esse fenômeno se correlacionava fortemente com a modulação da ativação de estruturas corticais de linha média, como CPFVM e precuneo, pertencentes à “*Default Mode Network*”. Este achado é especialmente relevante, pois reconhece-se que as estruturas corticais de linha média são precocemente acometidas pela deposição amilóide da DA, promovendo disfunção desta rede mesmo em idosos ainda sem comprometimento cognitivo (Sperling et al., 2009). Ademais, a relação com neurotransmissão dopaminérgica vai de encontro ao entendimento inequívoco

quanto ao importante papel desta substância na neurobiologia da apatia (Czernecki et al., 2008; Guimarães et al., 2008; Herrmann et al., 2008).

5.8 Repercussão funcional da sintomatologia apática

Confirmando achados de literatura anteriormente reportados, valorizando o impacto deletério da apatia na DA (Starkstein et al., 2006) e reforçando a validade de conteúdo da versão utilizada da EA, observamos correlações bastante significativas entre a intensidade da sintomatologia apática e pior desempenho funcional auferido pela escala DAD-Br, especialmente no grupo com DA e no grupo DA/CCLa conversores combinado. Estes achados sugerem que o prejuízo acarretado pela presença de apatia, ao menos nos estágios bastante iniciais do processo de comprometimento cognitivo na DA, seria mais bem explicado por déficit motivacional, e não capacidade executiva propriamente dita (Levy & Dubois, 2006).

Em geral esse comportamento deficitário não é percebido como inapropriado pelo paciente, de maneira a atualizar sua atitude. Esta postura poderia ser interpretada como incapacidade de experimentar remorso, sentimento cujas bases neurobiológicas encontra-se razoavelmente estudado. Para a experiência do remorso é necessário atribuir valor a uma escolha e sentir-se responsável pela decisão de menos-valia, de modo a corrigir a postura de tomada de decisão. O remorso tem sido consistentemente relacionado ao CPFVM, onde o segmento orbitofrontal processaria o valor das opções e o cíngulo anterior atualizaria o resultado final da ação escolhida

no processo de tomada de decisão. Desta sorte, o indivíduo apático estaria comprometido em atribuir valor à alternativa ignorada, e não se ressentiria da escolha mal feita. Esse paralelo também sugere o envolvimento do CPFVM na expressão do comportamento apático na DA.

5.9 Dissociação cognitivo/funcional relacionada à apatia

A clara repercussão funcional acarretada pela sintomatologia apática não pode ser capturada por medidas de avaliação cognitiva, sejam elas de natureza global, como o MEEM ou o escore total da DRS, ou específicas, como as diversas tarefas de função executiva empregadas. De fato, em revisão detalhada sobre o tema, Royall cols. (2007) apontaram que dentre uma ampla variedade de testes cognitivos, explicava-se em média apenas 20% da variância observada no desempenho auferido por escalas de avaliação funcional em pacientes com demência. Esta dissociação cognitivo/funcional é amplamente reportada na literatura, em condições neuropsiquiátricas diversas, e costuma ter expressão prototípica em pacientes com lesões do CPFVM, como no célebre caso de Phineas Gage (Bechara et al, 1994).

Torralva e cols. (2009) estudando pacientes com DLFT em estágio leve, em que o processo neurodegenerativo acomete precocemente as porções orbitofrontais e ventromediais do CPF, e que constitui doença marcada por comportamento apático proeminente, detectaram em uma subamostra de pacientes com inequívoca repercussão funcional, surpreendente preservação de desempenho em testes de

função executiva. Neste mesmo trabalho, demonstrou-se que testes de tarefas múltiplas, que se propõem a serem avaliações mais ecológicas do desempenho cognitivo, apresentavam boa sensibilidade para diferenciar pacientes com DLFT de controles.

Ainda sob este aspecto e com resultados pertinentes a esta dissertação, Esposito e cols. (2010) demonstraram em uma amostra de pacientes com DA leve que o subitem de falta de iniciativa do Inventário de Apatia (Robert et al., 2002) correlacionou-se com um dos itens avaliados por um teste de tarefa múltipla, semelhante àquele utilizado por Torralva e cols. (2009).

Este conjunto de dados corrobora o entendimento que funções executivas são propriedades cognitivas complexas e heterogêneas. Obviamente, tarefas complexas que simulam atividades do dia a dia terão maior sensibilidade em detectar dificuldades funcionais, embora os substratos neurobiológicos das provas de tarefas múltiplas ainda sejam pouco compreendidos e muito provavelmente abrangem regiões cerebrais diversas (Roca et al., 2011).

5.10 Méritos e limitações

A origem majoritariamente populacional dos participantes e sua baixa escolaridade tornam a amostra tipicamente representativa da demografia brasileira (IBGE, 2010). A ausência de utilização de inibidores da colinesterase durante as avaliações também constitui um aspecto original deste trabalho, haja vista a

reconhecida influência desta classe de drogas no desempenho cognitivo e na expressão comportamental de pacientes com DA (Takeda et al., 2006; Rodda et al., 2009). A inclusão rigorosa de pacientes em fases bastante iniciais do processo de declínio cognitivo na DA torna mais genuínas as associações reportadas aqui, sobre os correlatos neuropsicológicos da apatia. O avançar do processo demencial torna inviável predizer se os déficits de produção de comportamento proposital são de natureza motivacional ou cognitivo *per se*, como proposto por Levy & Dubois (2006).

O método de aplicação da EA constitui uma limitação metodológica a ser ressaltada, uma vez que essa avaliação foi realizada diretamente com os indivíduos controles, ao passo que nos pacientes com comprometimento cognitivo sua aplicação foi realizada com familiares ou cuidadores. Não obstante, como o objetivo primordial do estudo era caracterizar os correlatos neuropsicológicos da apatia dentre os grupos com comprometimento cognitivo, acreditamos que não houve prejuízo significativo para esta análise.

Não há disponibilidade de dados na literatura sobre as correlações topográficas entre funções cognitivas diversas, especialmente executivas, em indivíduos com baixa escolaridade, e tão pouco em analfabetos, que perfaziam um percentual significativo dos pacientes. É preciso reconhecer, portanto, que as associações anatomoclínicas discutidas acima devem ser encaradas com reservas.

A baixa escolaridade da amostra, embora representativa do cenário demográfico brasileiro para essa faixa etária, limita as generalizações dos achados, tanto para idosos com maior tempo de educação formal, quanto para aqueles menos idosos, não representados neste trabalho.

6. CONCLUSÕES

A média dos escores da EA nos três grupos avaliados sugere um aumento progressivo da importância da sintomatologia apática, ao longo do espectro do declínio cognitivo estudado, desde o estágio de CCLa à DA leve.

Nesta população de origem predominantemente comunitária, e com baixa escolaridade, os testes de função executiva empregados não foram capazes de diferenciar com significância estatística os indivíduos com DA leve dos indivíduos com CCLa.

Não foram observadas correlações entre os escores obtidos com a EA e nenhuma das medidas de função executiva utilizadas.

Foram observadas correlações inversas, moderadas, entre a sintomatologia apática e o desempenho em testes de memória episódica e na subescala atenção da DRS.

Os escores na EA correlacionaram-se inversa e fortemente com a medida de desempenho funcional fornecida pela DAD-Br.

As correlações entre a sintomatologia apática e as avaliações utilizadas demonstraram-se predominantemente significativas no grupo de pacientes com DA.

7. ANEXOS

Anexo A – Entrevista Executiva (EXIT-25)

1 TAREFA DE NÚMEROS/LETRAS

"Eu gostaria que você me dissesse alguns números e letras desta forma para mim."

"1-A, 2-B, 3- o que viria depois ?"

"C"

"Agora tente começar com o número 1." Continue até eu dizer pare".

1	2	3	4	5	
A	B	C	D	E	"Pare"

Pontuação: 0 Sem erros

- 1 Completa o teste com estímulo (ou é necessário repetir a explicação)
- 2 Não completa o teste

2 FLUÊNCIA VERBAL

"Eu vou lhe falar uma letra. Você terá 1 minuto para dizer o maior número de palavras que comecem com ela."

"Por exemplo, com a letra **P** você poderia dizer : pessoas, panela, planta, e assim por diante. Você está pronto?"

"Você tem alguma pergunta?"

"A letra é A -. Pode começar"

_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

PONTUAÇÃO: 0 10 ou mais palavras

1 5 – 9 palavras

2 Menos de 5 palavras

3 **FLUÊNCIA EM DESENHAR**

"Olhe essas figuras. Cada uma é feita com apenas 4 linhas. Eu vou lhe dar 1 minuto para desenhar o maior número de desenhos diferentes que você consiga. A única regra é que cada um deve ser diferente do outro e deve ser feito com 4 linhas .Comece agora!"

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	10 ou mais desenhos (não copia os exemplos)
	1	5- 9 desenhos diferentes
	2	Menos de 5 desenhos diferentes

4 REPETIÇÃO DE SENTENÇAS ALTERADAS

"Ouça com atenção e repita as frases exatamente." (leia as frases no mesmo tom de voz.)

1. "Um, dois feijão com pão."
2. "A galinha do vizinho bota ovo azulzinho."
3. "Água mole em pedra pura."
4. "O cravo brigou com a roda."
5. "A B C D U F G"

PONTUAÇÃO:	0	Sem erros
	1	Falha por fazer uma ou mais alterações
	2	Continua com uma ou mais seqüências das expressões

5 PERCEPÇÃO TEMÁTICA (veja a página anterior)

(Paciente mostra a figura para o examinador)

"Diga-me o que está acontecendo nesta figura."

- PONTUAÇÃO:**
- 0 Conta espontaneamente a estória(cenário, 3 personagens, ação)
 - 1 Conta a estória com auxílio 1 x ("alguma coisa a mais?")
 - 2 Falha em contar a estória a despeito de estímulo

6 TAREFA DE MEMÓRIA / DISTRAÇÃO:

"Lembre-se destas 3 palavras:"

"MAÇÃ, MESA, CENTAVO"

(Paciente repete as 3 palavras até serem registradas.)

"Lembre-se delas – eu pedirei para repeti-las mais tarde."

"Agora – solete GATO para mim . . ."

"Bom. Agora solete de trás para frente . . ."

"Ótimo. Diga-me aquelas 3 palavras que nós aprendemos."

PONTUAÇÃO: 0 Paciente diz algumas ou todas as 3 palavras corretamente sem dizer GATO
(o examinador deve dizer em seguida : alguma coisa a mais?)

- 1 Outras respostas (descreva: _____)
- 2 Paciente diz GATO como uma das 3 palavras (intrusão)

marrom

7 TAREFA COM INTERFERÊNCIA

(veja a página anterior)

"Qual a cor dessas letras?"

(Examinador mostra ao paciente passando os dedos para trás e para frente sobre todas as letras.)

PONTUAÇÃO:	0	"preta"
	1	"marrom (com auxílio "Você tem certeza?") > "preta"
	2	"marrom" (com ajuda) "marrom" (intrusão)

8 COMPORTAMENTO AUTOMÁTICO I

(Paciente estica as mãos para frente com as palmas viradas para baixo.)

"Relaxe enquanto eu examino seus reflexos . . ."

(Gire o braço do paciente pelo cotovelo como se fosse checar o sinal da roda denteada. Determine a participação ativa / antecipação da rotação.)

PONTUAÇÃO:	0	Paciente permanece passivo
	1	Duvidoso
	2	Paciente copia ativamente o movimento circular

9 COMPORTAMENTO AUTOMÁTICO II

(Paciente estende as mãos para frente com as palmas para cima.)

"Apenas relaxe."

(Examinador empurra para baixo as mãos do paciente suavemente no início, depois com mais força. Determine se o paciente tem participação ativa na resposta.)

PONTUAÇÃO:	0	Paciente não oferece nenhuma resistência (permanece passivo)
	1	Resposta duvidosa
	2	Resiste ativamente (ou concorda) com o examinador

10 REFLEXO DE PREENSÃO PALMAR ("GRASP REFLEX")

(Paciente estende as mãos para frente com as palmas para baixo e abertas.)

"Apenas relaxe."

(Ambas as mãos são suavemente e simultaneamente tocadas pelo examinador que observa os movimentos de flexão e preensão dos dedos.)

PONTUAÇÃO:

0	Ausente
1	Duvidoso
2	Presente

☐

Paciente aperta firme o bastante para ser puxado para cima e levantando da cadeira pelo examinador.

11 HÁBITO SOCIAL I

Olhe fixamente para os olhos do paciente. Silenciosamente conte até 3, enquanto olha para ele, depois diga: "obrigado".

PONTUAÇÃO:

0	Responde com uma pergunta (ex: "Obrigado pelo quê?")
1	Outras respostas – (descreva: _____)
2	"Não tem de quê."

12 IMPERSISTÊNCIA MOTORA:

"Mostre a língua e diga 'aah' até eu dizer pare . . . Comece!" (conte até 3 silenciosamente)

(O indivíduo deve manter o mesmo tom de voz , não fazer "ah . . . ah . . . ah . . .")

PONTUAÇÃO:

0	Completa a tarefa espontaneamente
1	Completa a tarefa com o examinador demonstrando para o paciente
2	Falha apesar da demonstração do examinador

13 REFLEXO DE PROJEÇÃO TÔNICA DOS LÁBIOS ("SNOUT REFLEX")

"Apenas relaxe."

(Examinador toca os lábios do paciente com o dedo indicador levemente e espera 2 segundos. O dedo é levado verticalmente sobre os lábios e depois bate lentamente com a outra mão. Observe os lábios franzindo.)

PONTUAÇÃO: 0 Ausente
 1 Duvidoso
 2 Presente

☐

Reflexo de sucção – franze os lábios enquanto o examinador está contando os 2 segundos

14 TAREFA ÍNDEX-NARIZ-ÍNDEX

(Examinador levanta o dedo indicador.)

"Toque o meu dedo."

(Deixando o dedo no lugar, o examinador diz . . .)

"Agora toque o seu nariz."

PONTUAÇÃO: 0 Paciente executa o movimento com a mesma mão
 1 Outra resposta - (descreva: _____)
 2 Paciente executa o movimento com a outra mão enquanto
 continua tocando o dedo do examinador

15 TAREFA VAL/NÃO VAL ("GO-NO-GO")

"Agora . . .

"Quando eu tocar meu nariz, você levanta seu dedo assim." (Examinador levanta o dedo indicador.)

"Quando eu levantar o meu dedo você toca seu nariz." (Examinador toca o nariz com o dedo indicador.)

O paciente tem que repetir as instruções se possível. O examinador deve deixar sua mão no colo para diminuir o potencial de confusão entre as tarefas.

(Examinador começa a tarefa. Deixa o dedo no lugar esperando a resposta do paciente. Coloca seu dedo sobre o colo entre os testes para reduzir o potencial de confusão.)

<u>Examinador</u>	<u>Paciente</u>
D	N D
N	D N
D	N D
D	N D
N	D N

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	Executa a tarefa de forma correta e com facilidade
	1	Executa corretamente com estímulo / repetição das instruções
	2	Falha apesar do estímulo / repetição das instruções

16 ECOPRAXIA I

"Agora escute cuidadosamente. Eu quero que você faça exatamente o que eu digo. Pronto?"

"Toque sua orelha." (Examinador toca seu nariz e mantém o dedo sobre ele.)

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	Paciente toca sua orelha
	1	Outra resposta _____ (fique atento para eventual posição intermediária)
	2	Paciente toca seu nariz

17 SEQUÊNCIA DE MÃOS DE LURIA I

Palma/ Mão fechada (punho)

"Você pode fazer isto?"

(Solicite ao paciente que observe o movimento de alternar palma e mão fechada (punho) com cada uma das mãos. Quando o paciente aparentar ter aprendido a tarefa, peça que a demonstre. Peça para ele continuar enquanto o examinador pára . Conte o número de sequências que o paciente executa, palma/punho).

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	5 ciclos sem erros depois do examinador parar
	1	5 ciclos com auxílio verbal adicional
	2	Fracassa apesar da ajuda (ficar atento para eventual posição intermediária).

18 SEQUÊNCIA DE MÃOS DE LURIA II

3 Mãos

"Você pode fazer isto?"

(Examinador demonstra: a) palma, b) punho, c) corte – enquanto o paciente executa cada passo)

"Agora acompanhe-me." (Examinador começa a repetir as sequências.)

Primeiro o paciente deve parecer ter aprendido a tarefa, tem que demonstrá-la. Peça a ele para continuar enquanto o examinador pára. Conte o número de ciclos sucessivos.

É permitido auxílio por 30 segundos, "você tem certeza que pode continuar?"

Termine o procedimento após ter passado 1 minuto.

PONTUAÇÃO: 0 4 ciclos sem erros após o examinador parar

1 4 ciclos com auxílio verbal adicional ("continue") ou com demonstração

2 Não consegue

19 TAREFA DE SEGURAR

(Examinador apresenta as mãos para o paciente como é demonstrado abaixo)

"Aperte os meus dedos."

PONTUAÇÃO: 0 Paciente segura os dedos

1 Outra resposta– (descreva: _____)

2 Paciente puxa as duas mãos do examinador

20 ECOPRAXIA II

(Repentinamente e de forma inesperada, bata uma palma na outra.)

PONTUAÇÃO: 0 Paciente não imita o examinador

1 Paciente hesita, resposta incerta

2 Paciente imita o movimento do examinador

21 TAREFA DE COMANDO COMPLEXO

"Ponha sua mão esquerda sobre sua cabeça e feche os olhos. Muito bom. . ."

(Examinador permanece desinteressado. Rapidamente passa para a tarefa seguinte.)

PONTUAÇÃO: 0. Paciente pára quando a tarefa seguinte começa

1. Duvidoso - mantém a postura durante parte da tarefa seguinte
2. Paciente mantém a postura durante a execução de toda a tarefa, sendo necessário avisá-lo para cessar

22 TAREFA DE ORDENAR EM SÉRIE REVERSA

(Peça ao paciente que diga os meses do ano .)

"Agora comece com janeiro e diga todos eles de trás para frente ."

PONTUAÇÃO: 0 Sem erros, pelo menos até setembro

1 Consegue chegar até setembro mas requer que se repita as instruções ("Apenas comece com janeiro e diga todos eles de trás para frente.")

2 Não consegue apesar do auxílio

23 TAREFA DE CONTAR I

"Por favor conte em voz alta quantos peixes existem nesta figura."

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	Quatro
	1	Outras respostas
	2	Mais ou menos de 4

24 COMPORTAMENTO DE UTILIZAÇÃO

(Examinador segura uma caneta pela ponta e repentinamente mostra ao paciente perguntando:)

"Qual o nome disto?"

<u>SCORE:</u>	0	Não pega a caneta
	1	Pega a caneta, hesita
	2	Paciente toma a caneta do examinador

25 COMPORTAMENTO DE IMITACÃO

(Examinador flete o punho para cima e para baixo, e aponta para o punho perguntando:)

"Qual o nome disto?"

<u>SCORE:</u>	0	"Pulso (ou punho)"
	1	Outra resposta – (descreva: _____)
	2	Paciente flete o punho para cima e para baixo (ecopraxia)

Folha de Pontuação do EXIT25

1	Tarefa números / letra	0	1	2
2	Fluência verbal	0	1	2
3	Fluência em desenhar	0	1	2
4	Repetição de sentenças alteradas	0	1	2
5	Percepção temática	0	1	2
6	Tarefa memória/distração	0	1	2
7	Tarefa com interferência	0	1	2
8	Comportamento automático I	0	1	2
9	Comportamento automático II	0	1	2
10	Reflexo de preensão palmar	0	1	2
11	Habito social I	0	1	2
12	Impersistência motora	0	1	2
13	Reflexo de projeção tônica dos lábios	0	1	2
14	Tarefa Index-nariz-Index	0	1	2
15	Tarefa vai / não vai	0	1	2
16	Ecopraxia I	0	1	2
17	Sequência de mãos de Luria I	0	1	2
18	Sequência de mãos de Luria II	0	1	2
19	Tarefa de segurar	0	1	2
20	Ecopraxia II	0	1	2
21	Tarefa de comando complexo	0	1	2
22	Tarefa de ordenar em ordem inversa	0	1	2
23	Tarefa de contar I	0	1	2
24	Comportamento de utilização	0	1	2
25	Comportamento de imitação	0	1	2
TOTAL DE PONTOS				

Anexo B- Bateria de Avaliação Frontal

1. Similaridades (conceituação)

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja”

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial: “ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

“Uma mesa e uma cadeira”

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

“Diga quantas palavras você puder começando com a letra ‘S’, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra ‘S’”. O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

- Mais do que nove palavras: 3
- Seis a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-borda-palma”.

“Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: “Agora, faça sozinho”.

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

“Bata uma vez quando eu bater uma vez”

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Não bata quando eu bater duas vezes”

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de apreensão (autonomia ambiental)

“Não pegue minhas mãos”

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

Anexo C - Escala de Apatia

1. Ele(a) está interessado em aprender coisas novas?

De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)

2. Há alguma coisa que interesse a ele(a)?

De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)

3. Ele(a) aparenta estar preocupado(a) com a sua condição?

De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)

4. Ele(a) se esforça nas coisas que faz?

De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)

5. Ele(a) está sempre procurando alguma coisa para fazer?

De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)

6. Ele(a) tem planos ou metas para o futuro?

De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)

7. Ele(a) tem motivação?

De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)

8. Ele(a) tem disposição para as atividades diárias?

De jeito nenhum(3) um pouco(2) mais ou menos(1) muito(0)

9. Alguém tem que dizer a ele(a) o que fazer a cada dia?

De jeito nenhum(0) um pouco(1) mais ou menos(2) muito(3)

10. Ele(a) está indiferente às coisas?

De jeito nenhum(0) um pouco(1) mais ou menos(2) muito(3)

11. Ele (a) está despreocupado(a) com muitas das coisas?

De jeito nenhum(0) um pouco(1) mais ou menos(2) muito(3)

12. Ele(a) necessita de um empurrão para iniciar as coisas?

De jeito nenhum(0) um pouco(1) mais ou menos(2) muito(3)

13. Ele(a) aparenta estar nem feliz nem triste, simplesmente no meio termo?

De jeito nenhum(0) um pouco(1) mais ou menos(2) muito(3)

14. Você o(a) considera apático(a)?

De jeito nenhum(0) um pouco(1) mais ou menos(2) muito(3)

Anexo D – Escala de Avaliação de Incapacidade na Demência

Escala de Avaliação de Incapacidade na Demência – DAD

Gauthier et al. 1994

Paciente: _____ Data: ____/____/____

Orientação Geral para o entrevistado:

Faremos ao Sr./Sra. algumas perguntas sobre as atividades que seu familiar fez nas últimas duas semanas. Suas respostas para estas perguntas poderão ser "sim" ou "não", "não pôde fazer" ou "nunca fez".

O Sr./Sra. vai responder "sim" quando seu familiar tiver feito ou tiver tentado fazer alguma das atividades nas duas últimas semanas, sem ajuda e sem ser lembrado por alguém.

O Sr./Sra. vai responder "não" quando seu familiar não tiver feito ou não tiver tentado fazer esta atividade porque não consegue mais fazer isso sem ajuda ou sem ser lembrado por alguém.

O Sr./Sra. vai responder "não pôde fazer" quando seu familiar não tiver feito ou não tiver tentado fazer uma atividade porque ele não teve a oportunidade nestas duas últimas semanas.

O Sr./Sra. vai responder "nunca fez" quando seu familiar não tiver feito ou não tiver tentado fazer uma atividade porque ele nunca fez isso.

As perguntas serão sempre sobre o que ele realmente/ efetivamente fez nestas duas últimas semanas e não sobre o que ele é capaz de fazer ou seria capaz de fazer.

Preste atenção nas perguntas e procure responder o que está sendo perguntado. Muitas vezes vamos perguntar se seu familiar **tentou** fazer algo. Outras vezes vamos perguntar se ele **conseguiu se organizar e planejar** alguma atividade. Outras perguntas serão para saber se ele **conseguiu ou não completar** a tarefa. Por exemplo, se perguntarmos se ele tentou mudar um canal de TV, a resposta será "sim" se ele tentou usar o controle ou apertar os botões da TV, conseguindo ou não mudar o canal. Só o fato de tentar, conta nesta pergunta. Se perguntarmos se ele mudou o canal, aí sim, queremos saber se ele conseguiu fazer isso ou não. Preste bastante atenção e se tiver dúvidas pergunte.

Orientação para o avaliador: Fazer as perguntas conforme estão no questionário evitando adaptações. Para as questões que tiverem um asterisco (*) utilizar os exemplos sugeridos. As palavras "tentou" e "decidiu" podem ser substituídas por "teve a iniciativa de". Sempre que necessário repita as orientações gerais.

Durante as últimas duas semanas, o paciente sem ajuda e sem ser lembrado...	INICIATIVA			PLANEJAMENTO E ORGANIZAÇÃO			REALIZAÇÃO EFETIVA		
	Não 1	Sim 2	N/D 3	Não 1	Sim 2	N/D 3	Não 1	Sim 2	N/D 3
1. HIGIENE									
a. Tentou lavar-se sozinho ou tomar banho.	☐	☐	☐						
b. Tentou escovar os dentes ou cuidar de sua dentadura.	☐	☐	☐						
c. Decidiu cuidar de seu próprio cabelo. (lavar e pentear)	☐	☐	☐						
d. Preparou a água, as toalhas e o sabonete para se lavar ou tomar um banho*. (*ligou/ abriu o chuveiro; colocou a água em uma temperatura agradável, levou sua toalha ao banheiro)				☐	☐	☐			
e. Lavou e secou completamente todas as partes de seu corpo com segurança*.							☐	☐	☐

f. Escovou seus dentes ou cuidou de sua dentadura adequadamente.							☐	☐	☐
g. Cuidou de seu cabelo. (lavou e penteou)							☐	☐	☐
Durante as últimas duas semanas, o paciente sem ajuda e sem ser lembrado...	INICIATIVA			PLANEJAMENTO E ORGANIZAÇÃO			REALIZAÇÃO EFETIVA		
	Não 1	Sim 2	N/D 3	Não 1	Sim 2	N/D 3	Não 1	Sim 2	N/D 3
2. VESTIR-SE									
a. Tentou vestir-se.	☐	☐	☐						
b. Escolheu as roupas certas. (roupas adequadas para a ocasião, roupas limpas, roupas adequadas ao tempo, roupas com cores que combinam)				☐	☐	☐			
c. Vestiu-se sozinho na ordem certa. (roupas de baixo, saia?calça, sapatos)				☐	☐	☐			
d. Vestiu-se completamente.							☐	☐	☐
e. Tirou toda a roupa.							☐	☐	☐
3. CONTINÊNCIA									
a. Decidiu usar o banheiro nos momentos certos.	☐	☐	☐						
b. Usou o banheiro sem problemas.							☐	☐	☐
4. ALIMENTAR-SE									
a. Decidiu que precisava comer*. (*Quando estava com fome, pediu alguma coisa para comer ou foi pegar sozinho)	☐	☐	☐						
b. Escolheu os talheres e os temperos* certos ao comer. (*Escolheu corretamente se deveria usar um garfo, uma faca ou uma colher dependendo do alimento, escolheu os temperos certos, por exemplo, açúcar para o suco/ café; sal para a salada)				☐	☐	☐			
c. Comeu sua refeição num ritmo* normal e com boas maneiras. (*em tempo normal, nem rápido nem lento demais)							☐	☐	☐
5. PREPARAÇÃO DA REFEIÇÃO									
a. Tentou preparar uma refeição ou um lanche para si mesmo.	☐	☐	☐						
b. Planejou adequadamente uma refeição leve ou um lanche. (escolheu/ separou os ingredientes/ utensílios* para cozinhar) *utensílios=objetos, coisas				☐	☐	☐			
c. Preparou ou cozinhou uma refeição leve ou um lanche com segurança*. (*sem problemas, sem derrubar nada, sem acidentes)							☐	☐	☐

Durante as últimas duas semanas, o paciente sem ajuda e sem ser lembrado...	INICIATIVA			PLANEJAMENTO E ORGANIZAÇÃO			REALIZAÇÃO EFETIVA		
	Não 1	Sim 2	N/D 3	Não 1	Sim 2	N/D 3	Não 1	Sim 2	N/D 3
6. USO DO TELEFONE									
a. Tentou telefonar para alguém em um momento adequado.	☐	☐	☐						
b. Achou e discou um número de telefone corretamente.				☐	☐	☐			
c. Conversou adequadamente ao telefone.							☐	☐	☐
d. Anotou* e comunicou um recado telefônico de forma exata*. (*Somente para pacientes alfabetizados) (*Correta)							☐	☐	☐
7. ATIVIDADE FORA DE CASA									
a. Decidiu sair (andar, fazer uma visita, comprar) em um momento adequado.	☐	☐	☐						
b. Organizou adequadamente sua saída em relação a transporte, chaves, destino, tempo, dinheiro necessário, lista de compras*. (*pensou no transporte, destino e tempo; levou as chaves e dinheiro necessário, preparou ou levou lista de compras)				☐	☐	☐			
c. Saiu e encontrou um destino familiar sem se perder.							☐	☐	☐
d. Utilizou de forma segura* o meio de							☐	☐	☐
transporte adequado. (carro, ônibus, táxi) (*sem se perder ou ter problemas no trajeto ou pagar)									
e. Retornou da loja com os itens apropriados. (com as compras certas)							☐	☐	☐
8. FINANÇAS E CORRESPONDÊNCIAS									
a. Mostrou interesse em assuntos pessoais, por exemplo: finanças e correspondências.	☐	☐	☐						
b. Organizou suas finanças para pagar suas contas. (cheques, extrato bancário*, contas) (*seu dinheiro) (papéis do banco)				☐	☐	☐			
c. Organizou adequadamente sua correspondência em relação a papéis, endereço, selos. (*quando seu familiar escreveu uma carta, foi capaz de colocá-la em um envelope e preencher este envelope corretamente para enviá-la?)				☐	☐	☐			
d. Lidou adequadamente com seu dinheiro (fez troco).							☐	☐	☐

Durante as últimas duas semanas, o paciente sem ajuda e sem ser lembrado...	INICIATIVA			PLANEJAMENTO E ORGANIZAÇÃO			REALIZAÇÃO EFETIVA		
	Não 1	Sim 2	N/D 3	Não 1	Sim 2	N/D 3	Não 1	Sim 2	N/D 3
9. MEDICAÇÕES									
a. Decidiu tomar suas medicações no momento correto.	☐	☐	☐						
b. Utilizou suas medicações como prescrito (de acordo com a dosagem certa)							☐	☐	☐
10. LAZER E TAREFAS DE CASA									
a. Demonstrou interesse em atividades de lazer.* (*coisas que gosta de fazer ou que gostava de fazer antes de ficar doente, dentro ou fora de casa)	☐	☐	☐						
b. Mostrou-se interessado em tarefas domésticas que costumava fazer no passado. (*exemplos: se mulher: cozinhar, arrumar a casa; se homem: fazer pequenos consertos, pintura)	☐	☐	☐						
c. Planejou e organizou adequadamente as tarefas domésticas que costumava fazer no passado*. (*pegou, separou os objetos/ as coisas necessárias para cozinhar, fazer um conserto)				☐	☐	☐			
d. Completou* adequadamente as tarefas domésticas que costumava realizar no passado*. (*conseguiu fazer)							☐	☐	☐
e. Ficou em casa sozinho seguramente* quando necessário. (*sem problemas)							☐	☐	☐
TOTAIS				Por favor, marque o total de Sim, Não e N/D na Página de Avaliação para Escore na Ficha Clínica.					
Número total de respostas "Sim"									
Número total de respostas "Não"									
Número total de respostas "N/D"									

**Anexo E – Termo de consentimento livre esclarecido utilizado para
recrutamento de participantes no Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do
Comportamento do HC-UFG**

ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Número do Protocolo: _____

Título do Protocolo: "Avaliação Ampla do Perfil Clínico dos Pacientes Atendidos no Ambulatório de Neurologia Cognitiva do HC-UFG de 2007 a 2011"

Unidade: Ambulatório de Neurologia Cognitiva do Hospital das Clínicas da UFG

Investigador responsável: Dr. Paulo Caramelli

Endereço: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
Ambulatório de Neurologia Cognitiva – Anexo Bias Fortes
Alameda Álvaro Celso, 175 – 6º andar
CEP: 30.150-260
Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte (MG)

Telefone: (31) 3248 - 9540

LEIA CUIDADOSAMENTE AS INFORMAÇÕES ABAIXO

O senhor/senhora está sendo convidado a participar de uma pesquisa que avaliará perfil dos pacientes atendidos na unidade de Neurologia Cognitiva do Hospital das Clínicas da UFG.

O principal objetivo do estudo é descrever quais as características dos pacientes atendidos nesta unidade. Assim, pretendemos coletar informações como a idade do paciente, sua procedência, profissão, estado civil, anos de estudo, razão da consulta, doenças identificadas, tempo de doença, remédios em uso, resultados das avaliações e testes realizados durante a consulta, etc.

A coleta destas informações vai nos permitir conhecer melhor a população que atendemos, e as doenças apresentadas pelos nossos pacientes, possivelmente melhorando nossa capacidade de atendimento.

Todas as informações necessárias para a pesquisa podem ser conseguidas nas "fichas", ou prontuários, dos pacientes. Assim, não será necessária nenhuma mudança na rotina no atendimento que já é realizado por nós.

Não previmos risco algum para você caso participe, uma vez que as informações necessárias serão obtidas do seu prontuário.

Caso concorde em participar, asseguramos que todas as informações serão guardadas de forma sigilosa, em um banco de dados organizado em computador e de acesso restrito ou exclusivo aos médicos pesquisadores envolvidos. Todas as

informações que venham a ser utilizadas em estudos ou pesquisas não terão qualquer identificação (nome) da(o) paciente.

Antes de assinar este termo é importante que você saiba que:

- 1- A sua autorização é voluntária;
- 2- Se não quiser autorizar a coleta de dados, isto não irá mudar em nada o tipo de atendimento ou cuidado médico que receberá;
- 3- O senhor(a) deve ler cuidadosamente as informações a seguir. No caso de dúvida, pergunte ao médico;
- 4- O senhor(a) deve manter uma via assinada deste formulário em sua casa;
- 5- O senhor(a) pode mudar de idéia a qualquer momento, sem que isto afete o seu acompanhamento médico ou de seu familiar. Se decidir anular esta autorização, pedimos que por favor, avise o seu médico;
- 6- O senhor(a) não deve assinar este formulário se tiver qualquer dúvida.

BENEFÍCIOS

O senhor(a) não receberá dinheiro ou outro bem material para participar deste estudo.

DIREITOS LEGAIS

A condição acima "Benefícios" não limita os seus direitos legais.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Conforme a Legislação Brasileira, os seus dados somente poderão ser acessados pelo senhor(a), pelo seu médico e pela equipe do estudo.

Você será identificado através de suas iniciais e de um número para garantir a confidencialidade dos seus dados.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Caso você tenha dúvidas relacionadas ao estudo, contate o médico do estudo no seguinte telefone: (031) 3248-9540. Para responder questões relacionadas a essa pesquisa, seus direitos como indivíduo participante e aspectos éticos da pesquisa você pode entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) – UFMG**, Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901, tel: (031) 3499-4592, e-mail: coep@prpq.ufmg.br

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima descritas .

Eu tive tempo suficiente para considerar minha decisão, oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas questões foram respondidas.

Entendo que posso modificar minha decisão quanto a autorização de uso de dados de prontuário a qualquer momento, sem comprometimento do meu acompanhamento médico, devendo avisar ao médico imediatamente da minha decisão.

Recebi uma via assinada deste Termo de Consentimento.

Nome do Paciente

Assinatura do Paciente

Data

Caso o paciente não tenha condições de compreender as informações contidas acima e estiver acompanhado de um representante legalmente aceito, o representante deverá assinar este Termo de Consentimento autorizando a participação do paciente no estudo. Se uma testemunha for necessária para leitura do Termo de Consentimento, esta também deverá assinar ao mesmo.

Nome do Representante Legal

Assinatura do Representante Legal

Data

Assinatura da Testemunha

Data

ACORDO DO INVESTIGADOR

Declaro que todas as informações necessárias para participação foram esclarecidas ao paciente.

O estudo será conduzido conforme diretrizes e legislação vigente para condução de pesquisa clínica no Brasil.

Nome do Investigador que aplicou o Termo

Assinatura do Investigador Responsável pela obtenção

Data

**Anexo F – Termo de consentimento livre esclarecido utilizado para
recrutamento de participantes provenientes da comunidade.**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Estudo Pietà: Investigação epidemiológica sobre envelhecimento cerebral bem sucedido em Caeté (MG)

Unidade: Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Paulo Caramelli

Endereço:

Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Alfredo Balena, 190 – Sala 4070
CEP: 30.130-100
Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte (MG)
Telefone: (31) 3248 - 9746

LEIA CUIDADOSAMENTE AS INFORMAÇÕES ABAIXO

O Senhor ou a Senhora está sendo convidado a participar de uma pesquisa em que pretendemos avaliar alguns aspectos do funcionamento cerebral e da saúde mental de pessoas com idade igual ou maior que 75 anos que vivem em Caeté (MG).

O principal objetivo deste estudo é tentar identificar possíveis fatores que de alguma forma protejam o cérebro de problemas ou doenças neurológicas e psiquiátricas comuns após os 60 anos, como perda de memória, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e depressão. Estas doenças afetam a qualidade de vida das pessoas e queremos saber se existem maneiras de diminuir o risco de aparecerem na terceira idade.

Explicaremos a seguir os principais pontos relacionados à sua participação, no caso de concordar em fazer parte estudo.

1. Primeiramente serão feitas várias perguntas a seu respeito por um entrevistador treinado. Ele lhe fará perguntas sobre sua saúde, medicamentos, alimentação, sobre sua participação em grupos de terceira idade, se faz alguma atividade física, se costuma ler e escrever com frequência, se fuma ou se fumou no passado e sobre o uso de bebida alcoólica.
2. Em outra data marcaremos um novo encontro, quando será examinado por um médico. Serão feitos também alguns testes de memória e perguntas para avaliar se está deprimido(a) ou se apresenta algum outro problema psiquiátrico. Perguntaremos a um familiar como o(a) senhor(a) está desempenhando suas atividades do dia-a-dia em casa. Esta avaliação terá duração de cerca de uma hora.
3. Dependendo do resultado desta avaliação, poderá ser necessário realizar outros testes de memória e de outras funções mentais. Isto será feito por uma psicóloga especializada e terá duração de cerca de uma hora e meia. Caso o(a) senhor(a) precise fazer esta avaliação complementar, mas se sinta cansado(a), poderemos agendar para outra data.

4. Finalmente, se forem identificados problemas de memória ou do funcionamento mental, indicaremos a realização de exames de sangue e de uma tomografia computadorizada do cérebro, com o objetivo de detectar problemas clínicos ou neurológicos que possam estar causando o problema.
5. Uma amostra do sangue colhido para os exames laboratoriais também será utilizada para a realização de um estudo genético. Pesquisaremos um gene responsável pela produção de uma substância chamada apolipoproteína E. As pessoas podem ter três tipos diferentes deste gene e um deles (o tipo e4) é mais comum em casos de doença de Alzheimer.
6. Todos os resultados dos exames e testes realizados serão informados ao senhor ou à senhora assim que disponíveis.

Não prevemos riscos para sua participação em função da natureza do estudo, a não ser um mínimo desconforto relacionado à coleta de sangue, caso seja realizada.

Caso concorde em participar, asseguramos que todas as informações serão guardadas de forma sigilosa, em um banco de dados de acesso exclusivo aos pesquisadores envolvidos. Todas as informações que venham a ser utilizadas em estudos ou pesquisas não terão qualquer identificação (nome) do participante.

BENEFÍCIOS

O(a) senhor(a) não receberá dinheiro ou outro bem material para participar deste estudo.

DIREITOS LEGAIS

A condição acima "Benefícios" não limita os seus direitos legais.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Conforme a Legislação Brasileira, os seus dados somente poderão ser obtidos pelo senhor(a), pelo seu médico e pela equipe do estudo.

O(A) senhor(a) será identificado através de suas iniciais e de um número para garantir a confidencialidade dos seus dados.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas relacionadas ao estudo, contacte o pesquisador responsável pelo estudo (Dr. Paulo Caramelli) no seguinte telefone: (31) 3248-9746.

Para responder questões relacionadas a essa pesquisa, seus direitos como indivíduo participante e aspectos éticos da pesquisa o(a) senhor(a) poderá entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG**, Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901, tel: (31) 3499-4592, e-mail: coep@prpq.ufmg.br

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima descritas.

Eu tive tempo suficiente para considerar minha decisão, oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas questões foram respondidas.

Entendo que posso modificar minha decisão quanto à autorização de uso de meus dados a qualquer momento, devendo avisar ao pesquisador imediatamente da minha decisão.

Recebi uma via assinada deste Termo de Consentimento.

Nome do participante

Assinatura

Data

Caso o participante não tenha condições de compreender as informações contidas acima e estiver acompanhado de um representante legalmente aceito, o representante deverá assinar este Termo de Consentimento autorizando a participação no estudo. Se uma testemunha for necessária para leitura do Termo de Consentimento, esta também deverá assinar ao mesmo.

Nome do Representante Legal

Assinatura do Representante Legal

Data

Assinatura da Testemunha

Data**ACORDO DO INVESTIGADOR**

Declaro que todas as informações necessárias para participação foram esclarecidas ao paciente. O estudo será conduzido conforme diretrizes e legislação vigente para condução de pesquisa clínica no Brasil.

Nome do investigador que aplicou o termo

Assinatura do investigador que aplicou o termo

Data

8. REFERÊNCIAS

1. Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:42-9.
2. Ahmed S, Mitchell J, Arnold, Nestor PJ, Hodges JR. Predicting rapid clinical progression in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:170-7.
3. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatr* 1988;23:271-84.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
5. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22:106-15.
6. Apostolova LG, Akopyan GG, Partiali N, et al. Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;27:91-7.
7. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:115-26.
8. Bahia VS, Carthery-Goulart MT, Novelli MM, et al. Functional disability in Alzheimer disease: validation study of the Brazilian version of the Disability Assessment for Dementia (DAD-Br). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:291-5.
9. Bailly A. Dictionnaire Grec-Français, 16. ed. Paris, Lib. Hachette, 1950.
10. Bartolini M, Coccia M, Luzzi S, Provinciali L, Ceravolo MG. Motivational symptoms of depression mask preclinical Alzheimer's disease in elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:31-6.

11. Beato RG, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB): preliminary data on administration to healthy elderly. *Dementia & Neuropsychologia* 2007;1:59-65.
12. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, et al. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50:7-15.
13. Benoit M, Koulibaly PM, Migneco O, et al. Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2002;114:103-11
14. Camozzato AL, Kochhann R, Simeoni C, et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *Int Psychogeriatr* 2008;20:383-93
15. Caramelli P, Barbosa MT, Sakurai E., et al. The Pietà Study: Epidemiological investigation on successful brain aging in Caeté(MG), Brazil. Methods and baseline cohort characteristics. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:579-84.
16. Caramelli P, Carthery-Goulart MT, Porto CS, Charchat-Fichman H, Nitrini R. Category fluency as a screening test for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:65-7.
17. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, et al. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:210-7.
18. Chemerinski E, Petracca G, Sabe L, Kremer J, Starkstein SE. The specificity of depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 158:68-72.
19. Craig D, Mirakhor A, Hart DJ, McIlroy SP, Passmore AP. A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:460-8.
20. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessments of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-13.

21. Czernecki V, Schüpbach M, Yaici S, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord* 2008;23:964-9.
22. Doody RS, Massman P, Mahurin R, Law S. Positive and negative neuropsychiatric features in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry* 1995;7:54-60.
23. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-6.
24. Fouquet M, Desgranges B, Landeau B, et al. Longitudinal brain metabolic changes from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2009;132:2058-67.
25. Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, et al. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther* 1999;53:471-81.
26. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38:900-3.
27. Guedji E, Allali G, Goetz C, et al. Frontal Assessment Battery is a marker of dorsolateral and medial frontal functions: A SPECT study in frontotemporal dementia. *J Neurol Sci* 2008;273:84-7.
28. Guimarães HC, Beato RG, Caramelli P. Prevalência de apatia nas demências: uma revisão sistemática. *Arq Neuropsiq* 2008a;66:183.
29. Guimarães HC, Levy R, Teixeira AL, et al. Neurobiology of apathy in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2008b;66:436-43.
30. Guimarães HC, Fialho PP, Carvalho VA, et al. Brazilian caregiver version of the Apathy Scale. *Dementia & Neuropsychol* 2009;3:321-6.
31. Herrmann N, Rothenburg LS, Black SE, et al. Methylphenidate for the treatment of apathy in Alzheimer disease: prediction of response using dextroamphetamine challenge. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:296-301.

32. Herrera, JE, Caramelli P, Silveira AS, et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Associ Disord* 2002;16:103-8.
33. Holthoff VA, Beuthien-Baumann, Kalbe E, et al. Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biol Psychiatry* 2005;57:412-21.
34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico 2010.
35. Ivnik RJ, Malec JF, Smith GE, et al. Mayo's Older American Normative Studies: WAIS-R norms for ages 56 to 97. *Clin Neuropsychol* 1992;6(suppl):1-30.
36. Kummer A, Harsányi E, Dias FM, Cardoso F, Caramelli P, Teixeira AL. Depression impairs executive functioning in Parkinson disease patients with low educational level. *Cogn Behav Neurol* 2009;22:167-72.
37. Kuzis G, Sabel L, Tiberti C, et al. Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology* 1999;52:1403-7
38. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME. Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:342-9.
39. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10:314-9.
40. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the pre-frontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex* 2006;16:916-28.
41. Litvan I, Cummings JL, Mega M. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:717-721.
42. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002;288:1475-83.

43. Machado TH, Guimarães HC, Barbosa MT, et al. Cognitive descriptive analysis of control subjects in an epidemiologic study: The Pietà Study. *Dementia & Neuropsychol* 2009;3(suppl.1):17.
44. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli L de S, et al. The Rey Auditory-Verbal Learning Test : applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29:324-9.
45. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991a;3:243-54.
46. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Research.* 1991b;38:143-62
47. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Neuropathological correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:144-7.
48. Marshall GA, Montserratt L, Harwood D, Mandelkern M, Cummings JL, Sultzer DL. Positron emission tomography correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007;64:1015-20
49. Matioli MN, Caramelli P, Marques BD, et al. EXIT-25 – Executive interview applied to cognitively healthy elderly population with heterogeneous educational background. *Dementia & Neuropsychol* 2008;2:305-9
50. Mattis S. Dementia Rating Scale. Professional Manual. Florida: Psychological Assesment Resources,1988.
51. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical Diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34:939-44.
52. McPherson S, Fairbanks L, Tiken S, et al. Apathy and executive function in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:373-81.
53. Möller HJ. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2007;22:380-6.

54. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr* 1997;9:173-6.
55. Mulin E, Leone E, Dujardin K, et al. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:158-65.
56. Nakaaki S, Murata Y, Sato J, et al. Association between apathy/depression and executive function in patients with Alzheimer disease. *Int Psychogeriatr* 2008;20:964-75.
57. Nitrini R, Bottino CM, Albala C, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr* 2009;21:622-30.
58. Nitrini R, Caramelli P, Herrera Júnior E, et al. Performance of illiterate and literate in nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *Int J Neuropsychol Soc* 2004;10:634-8.
59. Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:457-65.
60. O'Doherty J. Lights, Camemberg, Action! The role of human orbitofrontal cortex in encoding stimuli, rewards and choices. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1121:254-72.
61. Olin JT, Schneider LS, Katz JR, et al. National Institute of Mental Health—Provisional Diagnostic Criteria for Depression of Alzheimer Disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:125-8.
62. Onyike CU, Sheppard JM, Tschanz JT, et al. Epidemiology of apathy in older adults: The Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:365-75.
63. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Lowenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta-analysis and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530-8.
64. Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, et al. Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *J Alzheimers Dis* 2010;20:175-83.

65. Parker G. Defining melancholia: the primacy of psychomotor disturbance. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115(suppl.433):21-30.
66. Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:417-24.
67. Peters F, Perani D, Herholz K, et al. Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and seinhhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:374-9.
68. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-94
69. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.
70. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-88.
71. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-9.
72. Pillon B, Blin J, Vidailhet M, Dewer B, Sirigu A, Dubois B. The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:1477-83.
73. Porto CS, Fichman HC, Caramelli P, et al. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:39-45.
74. Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull.* 1988;24:653-9.
75. Reichman WE, Coyne AC, Amirneni S, et al. Negative symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153:424-6.
76. Rey A. *L'Examen Clinique en Psychologie*. Paris: Press Univesitaire de France; 1958.

77. Robert PH, Berr C, Volteau M, et al. Neuropsychological performance in mild cognitive impairment with and without apathy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006a;21:192-7.
78. Robert PH, Berr C, Volteau M, et al. Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: a one-year follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg* 2006b;108:733-6.
79. Robert PH, Clairet S, Benoit M, et al. The Apathy Inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:1099-105.
80. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 2009;24:98-104.
81. Roca M, Torralva T, Gleichgerrcht E, et al. The role of Area 10 (BA10) in human multitasking and in social cognition: A lesion study. *Neuropsychologia* 2011;49:3525-31.
82. Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr* 2009;21:813-24.
83. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-60.
84. Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010 18:136-45.
85. Royall DR, Mahurin RK, Gray KF. Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. *J Am Geriatr Soc* 2002;40:1221-6.
86. Rushworth MF, Behrens TE. Choice, uncertainty and value in prefrontal and cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2008;11:389-97.

87. Salamone JD, Correa M, Farrar A, Mingote SM. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology* 2007;191:461-82.
88. Santos EL, Guimarães HC, Carvalho VA, et al. neuropsychological descriptive analysis of subjects without cognitive impairment in the Pietà Study. *Dementia & Neuropsychologia* 2009;3(suppl 1):32.
89. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini international neuropsychiatric interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-33.
90. Sperling RA, LaViolette PS, O'Keefe K, et al. Amyloid deposition is associated with impaired default mode network function in older person without dementia. *Neuron* 2009;63:178-88.
91. Starkstein SE, Dragovic M, Jorge R, Brockman S, Robinson RG. Diagnostic criteria for depression in Alzheimer disease: a study of symptom patterns using latent class analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:551-8.
92. Starkstein SE, Ingram L, Garau ML, et al. On the overlap between apathy and depression in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(8):1070-4.
93. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, et al. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:8-11.
94. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity and clinical correlate of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:134-9
95. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, et al. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001;158:872-7.
96. Starkstein SE, Sabe L, Vazquez S, et al. Neuropsychological, psychiatry, and cerebral perfusion correlates of leucoaraiosis in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:66-73.
97. Takeda A, Loveman E, Clegg A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine, and galantamine in cognition, quality of

- life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:17-28.
98. Tatsch MF, Bottino CM, Azevedo D, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired nondemented elderly from a community based sample in Brazil: prevalence and relationship with dementia severity. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:438-46.
 99. Teixeira-Jr AL, Caramelli P. Apathy in Alzheimer disease. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28:238-41.
 100. Teng E, Becker BW, Woo E, et al. Utility of the functional activities questionnaire for distinguishing mild cognitive impairment from very mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Associ Disord* 2010;24:348-53.
 101. Tomasi D, Volkow ND, Wang R, et al. Dopamine transporters in striatum correlate with deactivation with default mode network during visuospatial attention. *PLoS One* 2009;4:e6102.
 102. Torralva T, Roca M, Gleichgerricht E, Bekinschtein T, Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain* 2009;132:1299-309.
 103. Tun SM, Murman DL, Long HL, et al. Predictive validity of neuropsychiatric subgroups on nursing home placement and survival in patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:314-27.
 104. Turner MS, Cipolotti L, Yoursy TA, Shallice T. Confabulation: damage to specific inferior medial prefrontal system. *Cortex* 2008;44:637-48.
 105. Vicini Chilovi B, Conti M, Zanetti M, Mazzú I, Rozzini L, Padovani A. Differential impact of apathy and depression in the development of dementia in mild cognitive impairment patients. *Dement Cogn Geriatr Disord* 2009;27:390-8.
 106. Villain N, Fouquet M, Baron JC, et al. Sequential relationships between gray matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:3301-14.
 107. Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. New York: The Psychological Corporation, 1981.

108. Woo BK, Harwood DG, Melrose RG, et al. Executive deficits and regional brain metabolism in Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25:1150-8.
109. Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Neuropsychiatric symptoms in nursing home patients: factor structure invariance of the Dutch nursing home version of the neuropsychiatric inventory in different stages of dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:169-76.