LUCIANA MASCARENHAS FONSECA

Evidência de disfunção executiva, desinibição e apatia no declínio cognitivo e
demência de Alzheimer em pessoas com Síndrome de Down

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

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Queiroz Hoexter

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fonseca, Luciana Mascarenhas

Evidência de disfunção executiva, desinibição e
apatia no declínio cognitivo e demência de Alzheimer
em pessoas com síndrome de Down / Luciana
Mascarenhas Fonseca. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Marcelo Queiroz Hoexter.

Descritores: 1.Doença de Alzheimer 2.Síndrome de
Down 3.Deficiência intelectual 4.Comportamento;
demência 5.Transtornos neurocognitivos 6.Função
executiva 7.Apatia 8.Lobo frontal

USP/FM/DBD-402/18

**Ao querido Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino (*in
memorian*) pelo entusiasmo com que abraçou este projeto de
pesquisa, por todos os ensinamentos deixados e pelo exemplo
profissional e pessoal.**

**Ao meu parceiro de caminhada, André, com quem escolho todos os
dias compartilhar a minha vida. E ao nosso pequeno Noah, fruto desse
amor, que me acompanhou com graça nesta reta final seja no oculto
do ventre, seja nas primeiras semanas em meus braços.**

AGRADECIMENTOS

Só posso me considerar uma pessoa muito privilegiada em ter tido três grandes mestres durante esse período. Meus agradecimentos:

Ao Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino (*in memoriam*), meu orientador até Setembro de 2016, por ter me ajudado a idealizar e construir este projeto de forma cuidadosa, carinhosa e com inquestionável competência. Saudades e gratidão.

Ao Prof. Dr. Marcelo Queiroz Hoexter, meu orientador desde Setembro de 2016, pela disponibilidade e carinho com que aceitou o desafio de dar continuidade à orientação deste doutorado, pela competência com que guiou meus passos até a finalização deste trabalho e pelo constante incentivo.

Ao Prof. Dr. Anthony Holland, uma das maiores referências neste campo de estudo, pela generosidade em compartilhar o seu conhecimento, dando suporte a esta pesquisa desde a sua idealização até a análise dos dados. Agradeço por me receber como pesquisadora visitante na Universidade de Cambridge durante o período do meu doutorado sanduiche.

Este projeto não seria possível sem a parceria com diversas pessoas e organizações:

Minha gratidão a todos os participantes da pesquisa e seus familiares que foram generosos doando o seu tempo na esperança de que a construção do conhecimento gere melhorias na qualidade de vida de outras pessoas. Obrigada ainda pela amabilidade com que me receberam, fazendo com que esse processo fosse também muito prazeroso.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de Doutorado (Processo número 2013/11571-9) e pela bolsa de Doutorado sanduiche no exterior (Processo número 2016/22123-5)

Aos médicos Dra. Glenda Guerra Haddad e Dr. Guilherme Prado Mattar, meus parceiros que colaboraram de forma ativa durante toda a coleta de dados, e à gerontóloga Tayane Lima pelo auxílio durante a aplicação dos testes. Obrigada pela dedicação, incentivo e amizade.

À equipe do Programa Terceira Idade (PROTER) pelo suporte e amizade. Em especial à Alessandra Vieira Rodrigues pela atenção e carinho.

À Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo, pela parceria de muitos anos e apoio durante esta pesquisa. Em especial à Prof. Dra. Laura Guilhoto, pelo auxílio desde o desenvolvimento da metodologia de trabalho.

À Associação para o Desenvolvimento Integral do Down, pela confiança depositada durante o desenvolvimento da pesquisa e pelo carinho com que me receberam.

Ao Cambridge Intellectual and Developmental Disabilities Research Group do Departamento de Psiquiatria da Universidade de Cambridge, por terem me recebido de forma tão acolhedora, por todo o conhecimento compartilhado e pela colaboração no estudo. Em especial à Elizabeth Jones pelo carinho, parceria e por me fazer conhecer os nomes das mais lindas flores inglesas.

À Melaine Cristina de Oliveira e ao Eriton Barros dos Santos que me auxiliaram nas análises dos dados.

À Profa. Dra Rita Ferreira de Cassia Alves pelas ricas sugestões na adaptação do CAMDEX-DS; às neuropsicólogas Juliana Emy Yokomizo e Sharon Sanz Simon pela análise de compreensão e equivalência do CAMCOG-DS; à Juliana Fonseca pela retro-tradução; e à Debora Boschetti pelo auxílio durante o projeto piloto.

Às secretarias da pós graduação Eliza Fukushima e Isabel Ataíde por tantas orientações dadas ao longo desse processo.

Aos meus pais por serem sempre meus alicerces, por terem me dado a oportunidade de vivenciar o amor durante todo o meu desenvolvimento e dessa forma contribuírem para que fosse natural para mim trabalhar com amor.

À minha Vó Clélia pela doçura, pelo exemplo de mulher e de envelhecimento bem sucedido; À Mira pelos cuidados e amor; Aos meus avós Dina, Nelson e Bento (*in memoriam*) e todas as gerações de antepassados por permitirem que a mágica da vida me trouxesse a este mundo e pelas aprendizagens deixadas em cada uma das minhas células.

Aos meus irmãos pelos exemplos, com quem eu sei que poderei contar sempre e os quais eu tanto admiro.

Aos meus cunhados pela presença carinhosa.

Aos meus sobrinhos Marina, Pedro, Lucas, Davi, Tomas e Eduardo, que tornaram a minha vida mais colorida e divertida.

Ao meu sogro pela presença enriquecedora e por ser um grande exemplo de pesquisador; à Malu pelo carinho.

À minha sogra pelo incentivo e pelos cuidados com meu filho durante a reta final desse processo.

À Vó Lydia pela amorosidade com que me acolheu, dando-me a oportunidade de ganhar mais uma avó.

À Irene pelos denges e amor.

Aos meus amigos queridos que me apoiaram durante este processo. Em especial à Julia Malvezzi pela leitura atenta da versão final da tese; à Luciana Stocco, Aline Souza e Bianca Barros por terem feito parte dos primeiros questionamentos que me levaram a esta pesquisa; ao Antônio Ribeiro por ter sido o primeiro a me apresentar este campo de pesquisa e por acreditar no meu trabalho.

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Siglas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Apresentação da tese.....	1
1.2 Síndrome de Down.....	3
1.2.1 <i>Epidemiologia.....</i>	<i>4</i>
1.2.2 <i>Características do desenvolvimento cerebral e cognitivo.....</i>	<i>5</i>
1.3 Demência de Alzheimer.....	6
1.3.1 <i>Demência de Alzheimer e a teoria da reserva cognitiva.....</i>	<i>7</i>
1.3.2 <i>Epidemiologia.....</i>	<i>8</i>
1.3.3 <i>Comprometimento cognitivo leve devido à doença de</i> <i>Alzheimer.....</i>	<i>9</i>
1.3.4 <i>Neuropatologia da doença de Alzheimer.....</i>	<i>10</i>
1.3.5 <i>Perfil neuropsicológico na demência de Alzheimer.....</i>	<i>12</i>
1.4 Declínio Cognitivo e demência de Alzheimer na síndrome de Down.....	13
1.4.1 <i>Epidemiologia da demência de Alzheimer na síndrome de</i> <i>Down.....</i>	<i>14</i>
1.4.2 <i>Neuropatologia da doença de Alzheimer na síndrome de</i> <i>Down.....</i>	<i>15</i>

1.4.3 Avaliação de declínio cognitivo e demência na síndrome de	
Down.....	17
1.4.4 Diagnóstico de demência de Alzheimer na síndrome de	
Down.....	18
1.4.5 Pré-demência na síndrome de Down.....	20
1.5 Fatores relacionados ao lobo frontal durante a demência de	
Alzheimer na síndrome de Down.....	21
1.5.1 Circuitos fronto-subcorticais: implicações em funções executivas e	
comportamento	22
1.5.2 Aspectos neuropatológicos relacionados ao lobo frontal na síndrome	
de Down.....	26
1.5.3 Aspectos neuropsicológicos relacionados ao lobo frontal na síndrome	
de Down.....	27
1.5.4 Revisão sistemática da literatura.....	28
2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	34
3. OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	35
3.1 Objetivo Geral.....	35
3.2 Objetivos específicos.....	35
3.2.1 Objetivo 1: Investigação sobre sintomatologia relacionada ao lobo	
frontal através dos instrumentos Escala de Personalidade Frontal	
(Frontal Systems Behavior Scale, FrSBe) e Protocolo de Funções	
Executivas.....	35
3.2.2 Objetivo 2: Investigação sobre sintomatologia inicial amnésica e não	
amnésica da demência em adultos com SD através do CAMDEX-DS	
(Exame de Cambridge para Transtornos Mentais em Adultos com	

<i>síndrome de Down e outros com deficiência intelectual)- análise colaborativa com amostra inglesa.....</i>	<i>35</i>
3.3 Hipóteses.....	36
4. MÉTODOS.....	38
4.1 Considerações éticas.....	38
4.2 Local do estudo.....	38
4.3 Desenho do estudo.....	39
4.4 Cálculo amostral.....	39
4.5 Critérios de inclusão e exclusão.....	42
4.6 Padrão ouro para o diagnóstico da demência.....	42
4.7 Definição dos grupos diagnósticos.....	43
4.8 Definição do grau de deficiência intelectual.....	43
4.9 Instrumentos.....	44
<i>4.9.1 Exame Cambridge para Transtornos Mentais em Adultos com Síndrome de Down e Deficiência Intelectual (CAMDEX-DS).....</i>	<i>44</i>
<i>4.9.2 Avaliação cognitiva The Cambridge Cognitive Test for Mental Disorders of the Elderly (CAMCOG-DS)</i>	<i>48</i>
<i>4.9.3 Avaliação cognitiva CAMCOG-DS.....</i>	<i>50</i>
<i>4.9.4 Protocolo de avaliação das funções executivas.....</i>	<i>51</i>
<i>4.9.5 Escala de Personalidade Frontal.....</i>	<i>52</i>
<i>4.9.6 Escala Wechsler Abreviada de Inteligência.....</i>	<i>52</i>
4.10 Procedimentos.....	52
<i>4.10.1 Treinamento dos avaliadores.....</i>	<i>52</i>
<i>4.10.2 Projeto piloto.....</i>	<i>53</i>
<i>4.10.3 Seleção da amostra.....</i>	<i>54</i>

4.10.4 Coleta de dados.....	55
4.10.5 Avaliação clínica CAMDEX-DS.....	56
4.10.6 Aplicação da Escala de Personalidade Frontal e definição do grau de deficiência intelectual.....	56
4.10.7 Avaliação neuropsicológica.....	56
4.10.8 Registro de dados pelo REDCap.....	57
4.10.9 Tratamento dos dados.....	57
5. RESULTADOS: OBJETIVO ESPECÍFICO 1.....	60
5.1 Dados demográficos da amostra brasileira.....	60
5.2 Relação entre comportamentos associados ao funcionamento do córtex frontal e o diagnóstico.....	63
5.3 Relação entre comportamentos associados ao funcionamento do córtex frontal e desempenho cognitivo.....	66
5.4 Relação entre o desempenho em funções executivas e o diagnóstico clínico.....	68
5.5 Impacto de comportamentos mediados pelo córtex frontal no diagnóstico clínico.....	70
6. RESULTADOS: OBJETIVO ESPECÍFICO 2.....	73
6.1 Dados demográficos da análise conjunta São Paulo e Cambridge.....	73
6.2 Características comportamentais e deterioração.....	75
6.2.1 Memória e Orientação.....	78
6.2.2 Características comportamentais associadas ao lobo frontal.....	78
6.2.2.1 Desinibição.....	79
6.2.2.2 Apatia.....	80

6.2.2.3	<i>Disfunção executiva</i>	81
6.2.2.4	<i>Crítérios de Gregory e Hodges</i>	81
6.3	Impacto da deterioração cognitiva entre os grupos	82
7.	DISCUSSÃO	85
7.1	Aspectos referentes ao objetivo específico 1 do estudo	85
7.2	Aspectos referentes ao objetivo específico 2 do estudo	94
7.3	Aspectos gerais	98
7.4	Implicações para o diagnóstico	99
7.5	Limitações	100
7.6	Considerações finais e pesquisas futuras	103
8.	CONCLUSÃO	107
9.	ANEXOS	109
10.	REFERÊNCIAS	202

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cascata amiloide- modelo hipotético retirado de Jack et al 2010.....	11
Figura 2. Estrutura dos circuitos neuronais fronto-subcorticais adaptado de Ball et al 2010.....	25
Figura 3. Fluxograma do processo de inclusão dos participantes no estudo.....	55
Figura 4. Progressão hipotética dos sintomas entre os grupos diagnósticos através da Escala de Personalidade Frontal.....	87
Figura 5. Progressão hipotética dos sintomas durante o envelhecimento e entre os grupos diagnósticos através do CAMDEX-DS.....	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Critérios diagnósticos da Demência de Alzheimer.....	7
Tabela 2.	Cálculo amostral considerando o estudo de Ball et al 2008.....	41
Tabela 3.	Questões do CAMDEX-DS consideradas para a análise das características frontais, memória e orientação.....	47
Tabela 4.	Dados demográficos e diferenças entre os grupos diagnósticos- amostra brasileira.....	62
Tabela 5.	Diferenças entre os grupos diagnósticos na Escala de Personalidade Frontal.....	65
Tabela 6.	Correlação entre o escore na Escala de Personalidade Frontal e a performance cognitiva nas tarefas do Protocolo de funções executivas e nos itens de função executiva e atenção do CAMCOG-DS.....	67
Tabela 7.	Diferenças entre os grupos diagnósticos na performance cognitiva.....	69
Tabela 8.	Impacto da Escala de Personalidade Frontal na razão de chance do diagnóstico clínico ajustada por idade, gênero, educação, grau de deficiência intelectual e uso de medicação.....	72
Tabela 9.	Características demográficas e diferenças entre as amostras (São Paulo e Cambridge) e entre os grupos diagnósticos.....	74
Tabela 10.	Diferença entre os grupos para a presença de queixas de memória, orientação e comportamentos relacionados à DFT de acordo com Gregory and Hodges (1993, 1996)	76

Tabela 11.	Diferença entre grupos para a deterioração em memória, orientação e comportamento relacionado à DFT de acordo com Gregory e Hodges (1993,1996).....	77
Tabela 12.	Impacto das áreas de deterioração cognitiva na razão de chance do diagnóstico clínico ajustada para idade, gênero, educação e local da amostra (São Paulo ou Cambridge).....	84

LISTA DE SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
ADID	Associação para o Desenvolvimento Integral do Down
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
APAE-SP	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo
APP	Proteína precursora do amiloide
CAMCOG	<i>The Cambridge Cognitive Test for Mental Disorders of the Elderly</i>
CAMDEX-DS	Exame Cambridge para Transtornos Mentais em Adultos com Síndrome de Down e Deficiência Intelectual
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID-10	Classificação internacional das doenças décima edição
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DA	Doença de Alzheimer
DFT	Demência fronto-temporal
DI	Deficiência intelectual
DM-ID	<i>Diagnostic Manual for Intellectual Disability</i>
DSMV	Manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais
DP	Desvio padrão
FE	Funções executivas
FrSBe	<i>Frontal System Behavior Scale</i>
MEEM	Mini exame do estado mental

N	Número da amostra
N/A	Não aplicável
NADD	<i>National Association for the Dually Diagnosed</i>
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PIB	Composto B de Pittsburgh
QI	Coeficiente intelectual
PROTER	Programa Terceira Idade
RBMT- C	<i>Rivermead Behavioural Memory Test for Children</i>
REDCap	<i>Research Eletronic Data Capture</i>
SD	Síndrome de Down
SIB	<i>Severe Impairment Battery</i>
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
WASI	Escala Wechsler Abreviada de Inteligência
WAIS	Escala Wechsler de inteligência para adultos

RESUMO

Fonseca LM. *Evidência de disfunção executiva, desinibição e apatia no declínio cognitivo e demência de Alzheimer em pessoas com Síndrome de Down* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018

INTRODUÇÃO. Embora esteja bem estabelecida a relação neuropatológica da síndrome de Down (SD) com a doença de Alzheimer (DA), os primeiros sintomas de demência na população com SD são considerados atípicos. Estudos indicam que os sintomas iniciais estão relacionados à disfunção comportamental que envolvem circuitos cerebrais fronto-subcorticais, como mudança de comportamento e disfunção executiva. O presente estudo teve como objetivo investigar fatores associados ao funcionamento do lobo frontal (disfunção executiva, desinibição e apatia) durante o declínio cognitivo e a DA em adultos com SD. MÉTODOS. 92 indivíduos com SD com idade acima de 30 anos foram alocados em três diferentes grupos diagnósticos (cognição estável, demência prodrômica e DA) por meio da avaliação com o instrumento *Exame Cambridge para Transtornos Mentais em Adultos com Síndrome de Down e Deficiência Intelectual* (CAMDEX-DS), previamente validado como parte da metodologia de trabalho. Os participantes foram avaliados com um protocolo de funções executivas desenvolvido para pessoas com deficiência intelectual por pesquisadores da Universidade de Cambridge e classificados para a presença de disfunção executiva, desinibição e apatia através da entrevista com um informante utilizando a *Escala de Personalidade Frontal*. Além disso, dados sobre características de comportamentos resultantes de disfunções frontais, memória e orientação foram analisados por meio do CAMDEX-DS em

conjunto com uma amostra inglesa totalizando amostra combinada de 162 participantes com SD com mais de 30 anos e divididos em quatro grupos: cognição estável abaixo de 45 anos, cognição estável acima de 45 anos, demência prodrômica e DA. RESULTADOS. Os relatos de disfunção executiva, desinibição e apatia através da Escala de Personalidade Frontal foram correlacionados com o desempenho cognitivo dos participantes: quanto maior a disfunção comportamental nestas áreas, pior o desempenho cognitivo nas tarefas executivas. A desinibição e a disfunção executiva foram associadas aos diferentes diagnósticos. A probabilidade de ter DA aumentou com elevações nos escores da Escala de Personalidade Frontal ($p \leq 0,5$). Na análise com o CAMDEX-DS, os sintomas frontais, assim como as queixas de memória e orientação, estavam presentes antes da evidência de declínio cognitivo. Diante do diagnóstico prodrômico e de DA, esses sintomas se agravaram. O impacto da deterioração cognitiva ocorreu em memória e orientação (odds ratio 35,07; $P < 0,001$) e disfunção executiva (odds ratio 7,16; $P < 0,001$) para o grupo prodrômico em relação à cognição estável; desinibição (odds ratio 3,54; $P = 0,04$) para DA em relação ao grupo prodrômico; e apatia (odds ratio 34,18; $P < 0,001$) para DA em relação à cognição estável. CONCLUSÃO. Disfunção executiva, desinibição e apatia estiveram presentes em indivíduos com SD e cognição estável. Estas medidas se agravam no declínio cognitivo inicial (prodrômico) e na DA nessa população e estão associados ao desempenho cognitivo em tarefas de funções executivas. Disfunções comportamentais devem ser levadas em consideração durante a avaliação clínica. Estudos futuros considerando a interseção entre neuropatologia, conectividade cerebral e expressão de comportamento podem agregar conhecimento sobre a base e a

natureza dessas associações e servirem de base para a criação de estratégias preventivas eficazes.

Descritores: Doença de Alzheimer; Síndrome de Down; Deficiência Intelectual; Comportamento; Demência; Transtornos Neurocognitivos; Função Executiva; Apatia; Lobo Frontal

ABSTRACT

Fonseca LM. Evidence of executive dysfunction, disinhibition and apathy in cognitive decline and Alzheimer's dementia in people with Down syndrome [thesis]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo"; 2018

INTRODUCTION. Although a neuropathological correlation has been established between Down syndrome (DS) and Alzheimer's disease (AD), the early symptoms of dementia present atypically in the DS population. There is evidence that frontal-subcortical circuits play an important role in the initial presentation of dementia in DS, including changes in behaviour and executive dysfunction. The present study aimed to investigate factors associated with frontal lobe functioning (executive dysfunction, disinhibition and apathy) during cognitive decline and AD in adults with DS. METHODS. 92 individuals with DS aged over 30 years were evaluated and divided into three groups of diagnosis (stable cognition, prodromal dementia and AD) using the *Cambridge Examination for Mental Disorders in Adults with Down Syndrome and others with Intellectual Disability* (CAMDEX-DS), previously validated as part of our methodology. Participants were assessed with an executive function protocol developed for people with intellectual disabilities by researchers from University of Cambridge, and were rated for executive dysfunction, disinhibition and apathy by an informant using the Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe). In addition, data on characteristics of frontal behaviour, memory and orientation were analysed through CAMDEX-DS in conjunction with an English sample totalling 162 participants with DS over 30 years old and divided into four groups: stable cognition under 45 years, stable cognition above 45 years, prodromal

dementia and AD. RESULTS. Reports of executive dysfunction, disinhibition and apathy through FrSBe were correlated with participants' cognitive performance: the higher the behavioural dysfunction in these areas, the worse the cognitive performance in executive tasks. Disinhibition and executive dysfunction were associated with diagnoses. The odds of having AD increased in parallel with increases in FrSBe scores ($p \leq 0.5$). In the CAMDEX-DS analysis, amnesic and non-amnesic symptoms were found to be present before there was evidence of a cognitive decline. During the progression to dementia, those symptoms tended to worsen. Memory and orientation were poorer in the prodromal dementia group than in the stable cognition group (odds ratio 35.07, $P < 0.001$) as was executive function (odds ratio 7.16, $P < 0.001$). Disinhibition was greater in the AD group than in the prodromal dementia group (odds ratio 3.54, $P = 0.04$), and apathy was more pronounced in the AD group than in the stable cognition group (odds ratio 34.18; $P < 0.001$).

CONCLUSION. Executive dysfunction, disinhibition and apathy were present in individuals with DS and stable cognition. These measures hasten the initial cognitive decline of AD and are related with cognitive performance in executive function tasks. Frontally mediated behaviour should be taken into consideration during the clinical evaluation of adults with DS. Future studies considering the intersection of neuropathology, brain connectivity, and behaviour may aggregate knowledge about the basis and nature of these associations, leading to the development of effective preventive strategies.

Descriptors: Alzheimer Disease; Down Syndrome; Intellectual Disability; Behavior; Dementia; Neurocognitive Disorders; Executive Function; Apathy; Frontal Lobe.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação da tese

O desenvolvimento desta tese foi impulsionado pela percepção da apresentação atípica da doença de Alzheimer (DA) em adultos com síndrome de Down (SD) na experiência clínica e por achados de pesquisas recentes que demonstram anormalidades cerebrais e sugerem sintomatologia de disfunção da circuitaria neuronal do lobo frontal durante o declínio cognitivo nestes indivíduos, conforme detalharemos adiante.

Esta tese está organizada da seguinte forma:

Na **Introdução**, há uma breve descrição sobre a SD e a DA, com itens que incluem a epidemiologia, características cerebrais e neuropsicológicas que servem de base para o assunto abordado. Em seguida, são expostos dados sobre o declínio cognitivo e a DA na SD, apresentando os aspectos específicos sejam das apresentações clínicas, sejam do desenvolvimento neuropatológico. E finalmente são apresentados os aspectos cerebrais e neuropsicológicos relacionados ao lobo frontal durante a DA na SD, que inclui um apanhado geral sobre revisão sistemática da literatura neste tema. Tais informações têm o objetivo de auxiliar no delineamento teórico, embasando os aspectos que são investigados a partir deste estudo.

Em **Justificativa** é exposta uma breve contextualização das lacunas na literatura científica sobre o assunto e as contribuições que o estudo se propôs. Em **Objetivos** são apresentados o objetivo geral e os objetivos específicos, além de descritas as hipóteses iniciais. Nos **Métodos**, é apresentada de

maneira detalhada os aspectos éticos, o desenho do estudo, o desenvolvimento do cálculo amostral, critérios de inclusão, exclusão, processo de recrutamento dos participantes, critérios diagnósticos, instrumentos utilizados, os procedimentos e a condução das análises estatísticas.

Com o intuito de organizar os **Resultados**, esta parte está dividida entre os dois objetivos específicos do estudo. O primeiro deles apresenta análise da amostra brasileira com o uso dos instrumentos Escala de Personalidade Frontal e Protocolo de Funções Executivas. Nesta análise, foi considerada a relação entre o relato de informantes sobre disfunção executiva, desinibição e apatia, o diagnóstico e o desempenho cognitivo dos participantes, além de calcular o impacto desses comportamentos nos diferentes diagnósticos clínicos. No segundo objetivo específico, foi realizada análise com dado conjunto da amostra brasileira com amostra inglesa com o uso do instrumento Exame Cambridge para Transtornos Mentais em Adultos com Síndrome de Down e outros com Deficiência Intelectual (CAMDEX-DS). Nesta análise são apresentados dados do relato de informantes sobre as características comportamentais de disfunção executiva, desinibição, apatia, memória e orientação ao longo da vida e a deterioração destes comportamentos nos diferentes grupos diagnósticos.

A **Discussão** apresenta um apanhado geral dos principais achados dos objetivos específicos e a relação entre eles para a contribuição ao objetivo geral deste estudo. Nesta parte são incluídas as implicações para o diagnóstico clínico bem como as limitações do estudo. São apontadas ainda sugestões de pesquisas futuras que deem continuidade e complementem o conhecimento na

área. A **Conclusão** apresenta os principais resultados de acordo com as hipóteses iniciais levantadas.

Nos Anexos, além de outros documentos que auxiliam a compreensão do trabalho, estão incluídos o artigo de revisão de literatura sobre o tema publicado em 2016 e o artigo de validação do instrumento CAMDEX-DS conduzido como parte da metodologia de trabalho e aceito para publicação em Maio de 2018.

1.2 Síndrome de Down

A síndrome de Down (SD) tem etiologia genética causada por anomalia cromossômica devido a presença de cópia extra do cromossomo 21¹. Existem três tipos de anomalia cromossômica responsáveis pela SD: 1) trissomia livre-a mais comum de todas, representando aproximadamente 95% dos casos, onde a maior parte das células têm três cromossomos 21, 2) trissomia por translocação, 4-6% dos casos, em que uma parte do cromossomo 21 a mais é ligada a outro cromossomo, e 3) por Mosaicismo, 1-4% dos casos, em que apenas em algumas células o cromossomo 21 está triplicado de forma que algumas células terão o total de 46 cromossomos enquanto outras terão o total de 47 cromossomos.

A SD foi descrita pela primeira vez em 1866 por Langdon Down² e a apresentação física fenotípica característica inclui hipotonia, olhos com fissuras oblíquas nas pálpebras, prega palmar transversa, língua protrusa, baixa estatura, dentre outras. Pessoas com SD têm risco aumentado de anormalidades congênitas que afetam os sistemas cardiovascular (má

formação cardíaca), gastrointestinal (atresia e estenose duodenal, fístula traqueoesofágica, estenose, hérnia hiatal, refluxo gastroesofágico) e nervoso central (alterações do desenvolvimento intelectual, convulsões)³. Outras características relacionadas à trissomia do 21 são: perda auditiva, dificuldades visuais, obesidade, tendência ao hipotireoidismo, dificuldades de aprendizagem, deficiência intelectual e desenvolvimento da demência de Alzheimer (DA)⁴. Sabe-se que o risco do desenvolvimento da SD é maior conforme aumenta a idade materna durante o momento da gestação⁵.

Com a progresso da biomedicina e a melhoria da qualidade de vida das pessoas com SD, a expectativa de vida da população com SD aumentou exponencialmente nas últimas décadas, passando de 9 anos em 1933 para estudos recentes que apontam para a expectativa em torno dos 60 anos de idade^{4, 6}. Em 2008 pesquisadores descreveram um relato de caso de envelhecimento bem sucedido sem sinais demenciais para um indivíduo com SD de 70 anos acompanhado ao longo de quase duas décadas⁷. Sem embargo, o aumento da expectativa de vida nestas pessoas culminou na emergência de problemas de saúde relacionados ao envelhecimento.

1.2.1 *Epidemiologia*

A prevalência estimada da SD é de 1 para cada 690-1000 indivíduos⁸⁻¹¹, prevalência esta que não diminuiu ao longo do tempo. Na Inglaterra e País de Gales, apesar da constatação do aumento da média da idade materna nos últimos anos (fator de risco para o desenvolvimento da SD), atualmente a prevalência da SD é 54% menor do que o esperado, tendo se mantido similar desde 1938 até 2010. Isso pode ser explicado pelo aumento da detecção fetal

da síndrome e subsequente interrupção da gravidez¹⁰. Atualmente não existe estimativa oficial da prevalência da SD no Brasil. No entanto, em estudo colaborativo envolvendo 129 maternidades em nove países da América do Sul, incluindo o Brasil, a prevalência de nascidos vivos com SD durante o período de 1995-2012 foi de 0,12%¹¹.

1.2.2 Características do desenvolvimento cerebral e cognitivo

Estudos de neuroimagem estrutural volumétrica indicaram volume cerebral total reduzido, com diminuição do córtex frontal, sistema límbico, tronco encefálico, hipocampo e cerebelo em participantes com SD quando comparados a controles pareados por idade sem SD^{12, 13}. Além disso há diminuição da densidade celular particularmente nas áreas ao redor das projeções do corpo caloso e evidência de desenvolvimento alterado da região do corpo caloso que serve para as projeções neuronais frontais¹⁴.

Em termos cognitivos, a apresentação clínica da SD é de atraso do desenvolvimento neuropsicológico e motor que resulta em déficits cognitivos e levam a grande maioria destas pessoas a apresentar deficiência intelectual¹⁵. De fato, a SD é atualmente a causa genética mais comum para a deficiência intelectual⁹. A característica cognitiva mais marcante da SD é o baixo coeficiente intelectual (QI) com o desempenho que varia entre 30-70 e média de 50¹⁶. Dentre as características neuropsicológicas comumente encontradas na SD estão maior potencialidade para as habilidades visoespaciais se comparado com as habilidades de linguagem¹⁷, ainda que o perfil

neuropsicológico possa variar de acordo com o grau da deficiência intelectual e com características individuais e de experiência de vida.

Estudos sobre o desenvolvimento da linguagem com crianças e adolescentes com SD fornecem evidências de deficiência específica na linguagem expressiva em comparação com crianças com desenvolvimento típico, pareadas por idade mental não verbal¹⁸. Memória verbal de curto prazo também foi apontada como prejudicada em indivíduos com SD, quando comparado com controles com o mesmo grau de deficiência intelectual^{18, 19}. Além disso, adultos com SD sem demência têm a performance rebaixada em testes de função executiva se comparados com indivíduos com deficiência intelectual por outras etiologias com a mesma idade e grau de deficiência²⁰.

1.3 Demência de Alzheimer

A demência de Alzheimer (DA) é um quadro neuropsiquiátrico degenerativo progressivo e irreversível que afeta a cognição e a funcionalidade do indivíduo²¹. O diagnóstico da demência é baseado na evidência de deterioração cognitiva e funcional progressiva. Entre as definições operacionais aceitas estão aquelas do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSMV)²² e da Classificação Internacional das Doenças, décima revisão (CID-10)²³ (tabela 1). Ainda que, de forma geral, o conceito continue sendo o mesmo e o termo demência continue sendo utilizado, recentemente um novo termo foi adotado pelo DSMV, o *transtorno neurocognitivo maior devido à doença de Alzheimer*.

Tabela 1. Critérios Diagnósticos da Demência de Alzheimer

CID-10- Demência na Doença de Alzheimer

Os critérios 1 a 4 devem ser atendidos (critérios de demência). Além disso, os critérios 5 e 6 devem ser cumpridos.

1. Déficit de memória. Declínio evidente no aprendizado de novas informações nos domínios verbal e não verbal, interferindo nas atividades da vida diária.
 2. Outras habilidades cognitivas. Declínio de outras habilidades cognitivas caracterizadas pela deterioração do julgamento e do pensamento, afetando as atividades da vida diária.
 3. Obnubilacão / Delirium. Ausência de obnubilacão da consciência.
 4. Declínio no controle emocional ou motivação, ou mudanças no comportamento social.
 5. Sintomas presentes há pelo menos 6 meses.
 6. Déficits cognitivos não devido à outras causas.
-

Critérios do DSMV- Transtorno Neurocognitivo Maior devido à doença de Alzheimer

Os critérios de A à F devem ser satisfeitos.

- A. Evidência de declínio cognitivo em memória e aprendizagem e em pelo menos mais um domínio cognitivo, baseado em história detalhada ou testagem neuropsicológica.
 - B. Interferência com a independência em atividades da vida diária.
 - C. Não exclusiva durante o curso do delirium.
 - D. Déficits cognitivos não devido à outras causas.
 - E. Início gradual e declínio cognitivo continuado.
 - F. Critério de provável ou possível Alzheimer definido por: presença de mutação genética baseada em história familiar ou teste genético.
-

1.3.1 Epidemiologia

O *World Alzheimer Report* informou que em 2015 mais de 45 milhões de pessoas viviam com Alzheimer e outras demências no mundo e a estimativa é de que esse número chegue a 131.5 milhões em 2050²⁴. Dentre os diversos

tipos de demência, a demência por doença de Alzheimer é considerada a mais prevalente, responsável por 60-70% dos casos de demência²⁵. Nos Estados Unidos estima-se que atualmente uma em cada dez pessoas acima dos 65 anos de idade tenha Alzheimer²⁶. Em estudo com mais de 1500 idosos na cidade de São Paulo, a DA foi a mais prevalente, responsável por 59.8% dos casos demenciais²⁷.

1.3.2 Comprometimento cognitivo leve devido à doença de Alzheimer

O comprometimento cognitivo leve (CCL) ou *transtorno neurocognitivo menor* pelo DSMV representa uma zona de transição entre o envelhecimento saudável e a demência, podendo ou não evoluir para os sintomas demenciais²⁸. Dentre os critérios consensuais para o CCL está a preocupação subjetiva sobre o declínio em habilidades, a performance cognitiva rebaixada de 1,0 a 1,5 desvio padrão da padronização para idade e escolaridade em um ou mais domínios cognitivos, diante da relativa preservação das habilidades de vida diária e o não preenchimento de critério para demência. Há evidência de que pessoas com CCL têm maior risco de desenvolvimento da DA²⁹. Assim, o DSMV sugeriu que CCL possa caracterizar a fase prodrômica da demência. O CCL devido a doença de Alzheimer é caracterizado como uma fase pré-demencial do Alzheimer, indicando que há evidências dos processos fisiopatológicos do Alzheimer como provável causa primária da disfunção cognitiva progressiva, seja através da identificação de biomarcadores da doença, seja por história familiar relacionada à mutação gênica³⁰.

1.3.3 Demência de Alzheimer e a teoria da reserva cognitiva

Ainda não são claros todos os mecanismos que levam ao desenvolvimento e à expressão da doença de Alzheimer, mas cada vez fica mais evidente o envolvimento entre fatores genéticos e ambientais através de mecanismos externos que regulam a expressão gênica (epigenética)³¹. Existem evidências de que alguns fatores podem atuar como compensadores dos efeitos do declínio cognitivo da demência na população geral, atenuando os sinais clínicos da doença. Dentre eles destacam-se: escolaridade, inteligência, desafio na ocupação profissional e estilo de vida ativo³²⁻³⁵.

Estudos com pessoas sem sinais demenciais porém com achados neuropatológicos do Alzheimer levaram ao desenvolvimento do conceito de reserva cerebral³⁶. No conhecido estudo das freiras (*the nun study*), um terço delas preenchiam critério neuropatológico da doença de Alzheimer e não exibiam sintomas demenciais até o momento da morte. Através da análise de suas autobiografias, os autores demonstraram que o nível cognitivo predizia o desenvolvimento da DA quase sessenta anos depois³⁴. Também outros estudos longitudinais que incluíram a avaliação neuropsicológica demonstraram que os escores cognitivos de décadas antes prediziam o desenvolvimento da demência^{37, 38}. Dois elementos primários do conceito de reserva cerebral são a capacidade de reserva e o limiar. A capacidade de reserva é um conceito hipotético definido como a quantidade de tecido cerebral funcional, enquanto o limiar é definido como a quantidade crítica de tecido cerebral necessária para sustentar o nível normal de capacidade cognitiva³⁶. Quanto maior for a reserva cognitiva, maior a capacidade do cérebro de

regeneração e, em casos de doenças degenerativas, maior a resistência cerebral para o início dos sintomas clínicos e capacidade de lidar com a progressão da doença³⁹. Acredita-se que a reserva cerebral diminua constantemente com a idade, mas, no envelhecimento normal, o limiar para a demência não é atingido. No entanto, para um indivíduo idoso apenas um pequeno grau de mudança pode ser necessário para alcançar esse limiar. As variações na idade de início da demência podem ser pensadas em termos de diferenças individuais na capacidade dessa reserva junto a outros fatores genéticos e ambientais que tornam as demências complexas.

1.3.4 Neuropatologia da doença de Alzheimer

Algumas das características neuropatológicas da doença de Alzheimer são a formação de placas senis, emaranhados neurofibrilares e a atrofia cortical grave⁴⁰. Tanto as placas senis como os emaranhados neurofibrilares encontrados em cérebros de pacientes com DA são formados por aglomerados de proteínas. As placas senis (ou placas neuríticas) são alterações extracelulares com acúmulo da proteína beta-amiloide. Já os emaranhados neurofibrilares são compostos de proteína tau fosforilada e estão associados ao dano neuronal⁴¹. Como resultado da extensa perda celular em regiões como o hipocampo e o córtex cerebral, o cérebro torna-se atrofiado com sulcos alargados e ventrículos aumentados. Sabe-se que a deposição de beta-amiloide precede a evidência de declínio cognitivo e acredita-se que seja o evento inicial dentro da patogênese da DA, precedendo também a formação de emaranhados neurofibrilares e a atrofia cortical- teoria da cascata amiloide^{42, 43} (figura 1).

Figura 1. Cascata amiloide- modelo hipotético retirado de Jack et al 2010⁴⁴

Metanálise recente com o uso de tomografia por emissão de pósitrons com o composto B de Pittsburgh (PET-PiB) demonstrou que a presença do beta-amiloide aumentou de 50 para 90 anos de 10% para 44% para aqueles com cognição estável e de 27% para 71% para aqueles com CCL⁴⁵. Para aqueles com DA a prevalência da patologia diminuiu com a idade. Esses dados sugerem que pessoas mais idosas podem desenvolver DA na presença de uma quantidade menor de amiloidose devido à resiliência diminuída relacionada à idade (teoria da reserva cognitiva) ou ao efeito cumulativo de patologias comórbidas⁴⁶. Acredita-se que um intervalo de 20 a 30 anos ocorra entre o início da deposição de beta-amiloide e o início da demência⁴⁵.

Os emaranhados neurofibrilares tendem a correlacionar-se com a gravidade da demência⁴¹. As primeiras mudanças neurofibrilares normalmente acontecem nas estruturas do lobo temporal medial e refletem o perfil neuropsicológico inicial mais comumente encontrado⁴⁷. Conforme a doença vai se desenvolvendo, a região do neocortex vai sendo também acometida.

1.3.5 Perfil neuropsicológico na demência de Alzheimer

Nos últimos anos, a avaliação neuropsicológica sobre o declínio cognitivo teve espaço central na caracterização dos sintomas cognitivos e comportamentais iniciais da DA ⁴⁸⁻⁵⁰. Para a população em geral, memória episódica aparece como a principal característica inicial da DA, enquanto os sintomas comportamentais geralmente aparecem mais tarde no curso da progressão da demência^{51, 52}. Isso porque a patologia da DA acomete inicialmente estruturas do lobo temporal medial que se relacionam à memória episódica⁴⁷. À medida que a neuropatologia avança para outras regiões neocorticais ao longo do tempo novos sintomas cognitivos emergem. O declínio na memória episódica na DA se dá por uma não efetiva consolidação ou armazenamento de novas informações, caracterizando déficit na habilidade de aprender novas informações⁵³. Algumas pesquisas longitudinais mostram que declínio sutil em memória episódica é comumente identificado antes do aparecimento de mudanças cognitivas e comportamentais suficientes para o diagnóstico^{54, 55}. Esse estágio amnésico inicial é seguido por déficits na memória semântica^{52, 56, 57}, nomeação de objetos^{58, 59}, funções executivas responsáveis pela manipulação de informação e resolução de problemas^{49, 60}, linguagem e função viso-espacial. Em estágios mais avançados da doença normalmente aparecem sintomas relacionados a déficits de memória operacional^{61, 62}, habilidade de direcionar e sustentar a atenção⁶³. Pesquisas recentes concentraram-se em identificar as características da DA pré-clínica. Embora as pesquisas tenham mostrado que os déficits pré-clínicos existem em

uma ampla variedade de testes cognitivos, o domínio no qual a deficiência é mais prevalente e de maior magnitude é a da memória episódica⁵³.

No entanto, essa é apenas a apresentação mais comum da DA, mas não é a única. A apresentação dos sintomas está correlacionada à localização da patologia cerebral. Assim, já foram relatados casos esporádicos de DA com apresentação inicial frontalizada com pequenos problemas de memória⁶⁴, presença de agnosia visual⁶⁵ e afasia progressiva⁶⁶. Pacientes com DA e apresentação inicial de disfunção executiva mostraram ter maior quantidade de emaranhados neurofibrilares nos lobos frontais do que o esperado⁶⁴.

1.4 Declínio cognitivo e demência de Alzheimer na síndrome de Down

Nos últimos anos houve aumento expressivo na expectativa de vida da população com SD devido aos avanços da medicina; à adoção de uma série de medidas preventivas, como melhorias das afecções cardíacas congênitas; ao surgimento de terapias específicas; e à estimulação precoce e perene. No entanto, em seus últimos anos de vida um número significativo destas pessoas é acometido por comorbidades que contribuem para alto índice de declínio cognitivo e funcional, sendo a principal delas a DA. Embora esteja comprovada a relação genética entre a SD e a DA, pouco se tem conhecimento sobre os mecanismos ambientais que atuam no aparecimento dos sintomas clínicos nesta população. Muito comumente os fatores que poderiam atuar como compensadores dos efeitos da demência na população em geral costumam estar comprometidos nas pessoas com SD, seja em função das características clínicas da síndrome, seja por motivos ambientais (privações sociais, baixa

estimulação). Além disso, a eficácia de intervenções farmacológicas e não farmacológicas para esta população ainda está em investigação⁶⁷. Com o aumento da expectativa de vida das pessoas com SD, torna-se importante a identificação de fatores de risco e detecção de declínio cognitivo, sintomas e sinais precoces da demência, possibilitando o desenvolvimento de cuidados e tratamentos adequados que previnam, retardem ou atenuem a expressão da DA, e diminuam o impacto da doença tanto para as pessoas com SD como para os seus cuidadores. O melhor entendimento sobre o processo demencial nestes indivíduos poderá agregar ainda conhecimento sobre o processo degenerativo da DA.

1.4.1 Epidemiologia da demência de Alzheimer na síndrome de Down

De acordo com estudo inglês de base epidemiológica com 506 pessoas com SD acima de 45 anos, a prevalência geral da demência foi de 16,8%, sendo que até os 60 anos, a prevalência dobrava a cada 5 anos de intervalo, chegando a 32,1% entre 55-59 anos e diminuindo apenas a partir dos 60 anos, dado interpretado pelos autores como sendo provavelmente devido ao aumento da mortalidade nos indivíduos acometidos pela demência⁶⁸. Em estudo com 285 pessoas com SD de 35-74 anos, na Irlanda, pesquisadores encontraram uma prevalência de 13,3% com ocorrência média da demência aos 54 anos⁶⁹. Em outro estudo com 646 adultos estadunidenses com deficiência intelectual, pesquisadores concluíram que a incidência da DA em pessoas com SD aumentou de 4% aos 50 anos para 67% aos 72 anos⁷⁰.

1.4.2 Neuropatologia da doença de Alzheimer na síndrome de Down

A SD está associada ao desenvolvimento prematuro das características neuropatológicas da DA, incluindo deposição de beta- amiloide (placas senis) e a presença de emaranhados neurofibrilares formados por filamentos torcidos da proteína tau^{4, 71, 72}. Essa associação em parte é explicada pela triplicação do cromossomo 21 que aumenta em 50% a expressão cumulativa de proteínas envolvidas a esta codificação genética se comparado com a população sem SD. Enquanto a forma fibrilar do beta- amiloide é o principal constituinte das placas senis típicas encontradas em pacientes com DA, a proteína precursora do amiloide (APP) foi atribuída ao cromossomo 21⁷³. Consequentemente, a trissomia do cromossomo 21 leva a um aumento no número de cópias de APP, que por sua vez leva a uma produção aumentada de beta- amiloide. Portanto, a hipótese da cascata amiloide^{42, 43} ajudaria a explicar a alta incidência e prematuridade dessa patogênese entre os indivíduos com SD. Além da produção precoce de APP, o cromossomo 21 está envolvido também com a expressão excessiva da enzima superóxido dismutase ^{174, 75}, relacionada ao aumento do estresse oxidativo das células, consequente propagação de lesão celular e neurodegeneração⁷⁶.

Estudos utilizando PET-PiB mostraram que a deposição de beta- amiloide na população com SD está relacionada à idade, porém começa muito antes do que na população em geral, por volta dos 40 anos de idade^{77, 78}. O início precoce da produção de beta- amiloide está associado a um padrão de distribuição distinto, com início na região do estriado antes de qualquer comprometimento cognitivo sintomático^{77, 79}. Assim, nestes indivíduos a deposição cerebral de beta -amiloide parece ocorrer primeiro no estriado,

passando para regiões do córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior e, em seguida, se espalhando para outras regiões do cérebro⁷⁷. Esse padrão estriatal inicial de amiloidose no cérebro é semelhante ao encontrado nas formas familiares de DA^{79, 80}, o que leva alguns pesquisadores a supor que pode ser um padrão relacionado à distribuição precoce e excessiva⁷⁹. Estudos envolvendo indivíduos com DA esporádica postulam que, nesses casos, placas senis no estriado parecem ocorrer mais tarde no processo da doença^{79, 81}. Além do modelo estriatal inicial, a distribuição da deposição de amiloide na SD parece ser consistente com outras formas de DA⁸²⁻⁸⁴. Pesquisas recentes sugerem que o acúmulo de amiloide pode ser um biomarcador para o declínio cognitivo em adultos com SD na fase prodrômica da DA⁸⁵.

Estudos com neuroimagem identificaram atrofia cerebral típica em pacientes com SD e DA comparados a pacientes com DA sem SD⁸⁶. Além disso, indicadores demenciais baseados em entrevista estruturada com informante também estão correlacionados com achados estruturais e funcionais em indivíduos com SD sem os sinais clínicos da DA, mas em idade de risco para o desenvolvimento da doença⁸⁷. Ainda assim, a severidade neuropatológica da DA em pessoas com SD a partir dos 40-50 anos não está sempre diretamente relacionada às características clínicas apresentadas⁸⁸.

Estudos *post mortem* mostraram que a partir dos 40 anos de idade, virtualmente todas as pessoas com SD apresentam os sinais neuropatológicos da DA, incluindo placas senis e emaranhados neurofibrilares^{71, 89}. De acordo com estudos com microscopia, as placas senis e emaranhados neurofibrilares encontrados em pacientes com SD parecem ser indistinguíveis daqueles

encontrados na população sem SD⁹⁰. No entanto, ainda não se sabe por que algumas pessoas com SD podem resistir à atrofia cortical significativa na presença de deposição precoce de beta- amiloide sem apresentar declínio cognitivo^{91, 92}.

1.4.3 Avaliação de declínio cognitivo e demência na síndrome de Down

A DA é considerada o maior problema enfrentado por pessoas com SD que envelhecem⁶⁸. Apesar da comprovada relação entre SD e DA, o diagnóstico das demências em pessoas com deficiência intelectual ainda é um desafio. Isto porque a grande maioria dos instrumentos usados para a detecção das demências foram desenvolvidos a partir de estudos com pessoas com desenvolvimento intelectual normal visando sua aplicação na população em geral. Por não levar em conta o funcionamento basal rebaixado, estes instrumentos podem ter questionadas a sua validade e confiabilidade⁹³. Somente alguns instrumentos específicos para a população com deficiência intelectual estão disponíveis e a maioria dos testes utilizados atualmente para detecção de demência nesta população não foram adaptados. Esta limitação instrumental faz com que a comparação longitudinal da performance individual continue sendo o principal método na clínica diagnóstica⁹⁴, a despeito de seu alto custo e a frequente carência de medidas basais anteriores às queixas cognitivas.

Em revisão recente realizada por nossa equipe sobre estudos publicados no *PubMed* e no *PsychINFO* que apresentavam resultados das avaliações cognitivas com esta população, identificamos que a maioria dos instrumentos

de avaliação cognitiva utilizados não era adaptada para a população com deficiência intelectual e demência. Nos estudos analisados, foram utilizados 43 instrumentos diferentes (destes, 31 aplicados diretamente à pessoa com SD e 12 aplicados ao informante). Deste total de 43 instrumentos utilizados, apenas 13 eram específicos para pessoas com deficiência intelectual e para a investigação da demência ou foram adaptados para este escopo.

Alguns instrumentos de avaliação de demência em pessoas com SD e DA vêm sendo utilizados nos últimos anos na Europa e nos Estados Unidos, e têm obtido consistência em seus resultados⁹⁵⁻⁹⁸. Durante este doutoramento, realizamos a validação do primeiro instrumento no Brasil para avaliação de declínio cognitivo e demência em indivíduos com SD⁹⁹, conforme falaremos a respeito na metodologia. O uso de instrumentos de avaliação que contemplem as especificidades da população com SD e que apresentem coeficientes de validade e confiabilidade significativos à detecção precoce de doenças neurodegenerativas poderá auxiliar na identificação de mudanças cognitivas e funcionais características e no diagnóstico, propiciando cuidados adequados às suas demandas.

1.4.4 Diagnóstico de demência de Alzheimer na síndrome de Down

Assim como para a população em geral, os critérios diagnósticos de demência para a população com SD requer a história médica do paciente, avaliação neuropsicológica, exames laboratoriais e exames clínicos. Uma consideração importante na avaliação de declínio cognitivo em pessoas com SD e outros com deficiência intelectual incide na comparação com o melhor nível de funcionamento alcançado pelo indivíduo ao longo da vida^{100, 101}.

Devido à intensa variação em habilidades específicas nestes indivíduos mesmo quando consideramos um mesmo grau de deficiência intelectual, o diagnóstico da demência requer evidência de declínio relativo à linha de base do indivíduo em avaliação e não à comparação com uma população normativa. Assim, é importante considerar que alguns dos déficits cognitivos serão decorrentes da deficiência intelectual e não necessariamente devido a um quadro de declínio. Assim, a entrevista com um informante próximo ao indivíduo e que tenha contato frequente e por um longo período torna-se fundamental para o diagnóstico adequado, seja para a identificação de mudança do melhor nível de performance alcançado, seja para documentar o impacto dos déficits cognitivos no funcionamento de vida diário. Outro aspecto importante a ser considerado é sobre o impacto de outros fatores possivelmente reversíveis, como deficiências sensoriais, disfunção da tireoide, depressão, ansiedade, além do impacto de outros fatores estressantes, dentre eles o luto¹⁰²⁻¹⁰⁵.

Enquanto o diagnóstico de demência na população com SD pode ser complicado devido à pré-existência de deficiência intelectual, o princípio de que o diagnóstico requer evidência de deterioração progressiva em memória e outros domínios cognitivos afetando as habilidades de vida diária continua o mesmo, independente da pré-existência da deficiência intelectual¹⁰⁶. Portanto, os critérios diagnósticos internacionalmente aceitos continuam sendo aqueles do CID-10²³ e DSMV²². Dados os desafios da adaptação dos critérios diagnósticos para a população com deficiência intelectual, a *American Psychiatric Association* (APA) em parceria com a *National Association for the Dually Diagnosed* (NADD), publicou um manual sobre os critérios diagnósticos

do DSM adaptado para pessoas com deficiência intelectual (*DM-ID: Diagnostic Manual for Intellectual Disability*)⁹³. No entanto, a principal consideração em relação ao diagnóstico de demência nesta população é o esclarecimento sobre o critério de mudança no nível prévio de performance do indivíduo.

1.4.5 *Pré-demência na síndrome de Down*

Se o conceito de pré-demência já é bastante complexo e discutível para a população em geral, o conceito de comprometimento cognitivo leve (CCL) é de pouca aplicabilidade para a população com SD dada a presença de déficit cognitivo prévio. A premissa dos déficits cognitivos não interferirem com as capacidades de independência em atividades de vida diária pode ser difícil de ser aplicado em pessoas com deficiência intelectual dada a variação pré-mórbida nas habilidades e a possibilidade de haver dependência de suporte ao longo da vida¹⁰¹. Além disso, os sinais iniciais de declínio na SD estão frequentemente relacionados à mudança de comportamento e não necessariamente na identificação de declínio em domínio cognitivo¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Deste modo, ainda há necessidade de maior conceptualização sobre este tema^{110, 111}. São escassas as pesquisas sobre os aspectos prodrômicos da demência nesta população e as poucas pesquisas que consideram essa fase intermediária entre a estabilidade cognitiva e a demência em pessoas com SD empregam termos diversos ao se referir a este estágio, dentre eles demência pré-clínica^{107, 112}, CCL^{113, 114} ou demência prodrômica^{99, 115}. Em geral, o critério utilizado para esta fase pré-clínica é semelhante àquele de CCL para a população em geral, ou seja: a presença de declínio cognitivo ou funcional superior ao esperado para a idade porém não severo o suficiente para o

preenchimento dos critérios diagnósticos da demência. A caracterização de uma fase prodrômica e a identificação dos sintomas iniciais poderá facilitar o diagnóstico, prever o tratamento, melhorar a qualidade de vida dessas pessoas nos estágios iniciais da doença, reduzir a sobrecarga do cuidador e facilitar o planejamento de novos estudos para tratamento psicossocial e farmacológico precocemente direcionado à SD e à DA.

1.5 Fatores relacionados ao lobo frontal durante a demência de Alzheimer na síndrome de Down

Em adultos com SD e DA, a sintomatologia inicial tem sido descrita como atípica^{107, 109, 116, 117} e não está claro se esta apresentação diferencial dos sintomas está camuflada pela presença prévia de déficit cognitivo ou se os sintomas incomuns são devido às anormalidades relacionadas às alterações cerebrais peculiares da SD¹¹⁸. Estudos transversais e longitudinais na SD sugerem que o surgimento de sinais e sintomas relacionados ao funcionamento do lobo frontal, tais como alterações comportamentais, aparecem como características precoces antes da detecção de outros sinais característicos da DA, como o comprometimento da memória episódica^{107, 108, 119, 120}. Sinais e sintomas comportamentais, como desinibição, agitação, apatia, distúrbios do sono, podem estar presentes na DA¹²¹. No entanto, a DA na SD é descrita como tendo alta prevalência de excessiva agitação, distúrbios do sono, inquietação e alucinações auditivas em fases precoces e anteriores à manifestações relacionadas à memória¹²². Alguns autores argumentam que esta apresentação atípica da DA na SD se deve a pré-existência de anormalidades no desenvolvimento cerebral que causariam hipoplasia

principalmente no córtex frontal¹². Diante deste contexto, é possível levantar a hipótese de que a diminuição da reserva cognitiva no lobo frontal contribua para o acometimento prematuro desta região, se comparada com as demais porções cerebrais e o consequente aparecimento inicial de sintomas relacionados ao comportamento, mudança de personalidade e à disfunção executiva¹¹⁸.

1.5.1 Circuitos fronto-subcorticais: implicações em funções executivas e comportamento

O lobo frontal é responsável pelas interconexões entre os maiores sistemas sensoriais e motor do cérebro, integrando assim todos os componentes necessários para o comportamento humano¹²³. Os aspectos neuropsicológicos relacionados ao lobo frontal incluem as funções executivas (tais como planejamento, controle inibitório, memória operacional e pensamento abstrato), atenção e comportamento. O córtex pré-frontal tem papel central na formação de metas e na elaboração de planos de ação necessários para selecionar as habilidades cognitivas para atingir essas metas¹²⁴. Lesões nessa região não necessariamente deixam déficits cognitivos óbvios, mas têm grande impacto na expressão do comportamento. Três grandes circuitos subcorticais frontais foram identificados como relacionados às importantes manifestações neuropsiquiátricas¹²⁵. O primeiro circuito origina-se no **córtex pré-frontal dorsolateral** e está relacionado à disfunção executiva. Sabe-se que as síndromes subcorticais pré-frontais podem refletir em dificuldades na memória operacional e sintomas de disfunção executiva¹²⁵. Estudos com neuroimagem funcional associaram o córtex pré-frontal dorsolateral com memória

operacional¹²⁶. O segundo é o circuito do **córtex orbitofrontal** e está ligado à desinibição e sintomas obsessivo-compulsivos. Pacientes com lesões orbitofrontais demonstraram prejuízo na tomada de decisão, apesar do desempenho adequado em testes tradicionais de função executiva. Com base nesse dado foi proposto que o córtex orbitofrontal tem um papel particular no processamento de estímulos motivacionais e emocionais que influenciam a tomada de decisão^{127, 128}. Lesões nesta região podem resultar nos comportamentos de desinibição e impulsividade. O último é o **circuito cingulado anterior** e está associado ao comportamento apático e baixa performance em testes neuropsicológicos envolvendo monitoramento e inibição da resposta. A ruptura em qualquer ponto de qualquer um dos três circuitos fronto- subcorticais (incluindo regiões do estriado, gânglios da base e tálamo) pode resultar em mudanças no comportamento e disfunção executiva¹²⁵.

Múltiplos mecanismos estão na base do funcionamento da memória operacional. Pesquisas com imagens funcionais e estruturais em pacientes com lesões relacionaram o seu funcionamento seja à região temporoparietal, seja à regiões frontais^{129, 130}. Pesquisas sugerem que o córtex parietal é responsável por codificar informações sensoriais retrospectivas, enquanto o córtex frontal codificaria a ação prospectiva¹³¹. Pacientes com lesões dos lobos frontais tiveram o desempenho particularmente prejudicado em tarefas de memória prospectiva^{132, 133}. Estudos com neuroimagem correlacionaram ainda diversas regiões do lobo frontal (córtex pré-frontal lateral direito, giro cingulado anterior e lobo frontal medial) nos processos envolvidos com esse tipo de memória^{130, 134}. As estruturas do lobo frontal envolvidas com os três circuitos

identificados e suas respectivas áreas afetadas estão representadas na Figura 2, adaptada de Ball et al 2010¹³⁵.

Figura 2. Estrutura dos circuitos neuronais fronto-subcorticais (adaptado de Ball et al 2010)

1.5.2 Aspectos neuropatológicos relacionados ao lobo frontal na síndrome de Down

Os primeiros sintomas de declínio funcional na SD geralmente estão associados à demência fronto- temporal (DFT) que envolve um espectro variável de neuropatologia relacionada ao lobo frontal, mas todas com uma apresentação diferente da neuropatologia da DA^{136, 137}. No entanto, em pessoas com SD a presença inquestionável das marcas patológicas da DA deixa claro que a similaridade dos sintomas com a DFT é encontrada apenas no âmbito clínico. Algumas possíveis explicações para a apresentação inicial pouco comum poderiam basear-se na hipótese da reserva cognitiva baixa nesta região¹¹⁸ associada à preexistência de redução de volume do lobo frontal e regiões responsáveis por suas projeções neuronais^{12, 14, 138}, além do padrão diferencial na deposição de beta- amiloide^{77, 79}, o que poderia desencadear em sintomas iniciais envolvidos com o circuito frontal.

Dados de estudos cerebrais moleculares post-mortem sugerem que a deposição de beta- amiloide no cérebro de pessoas com SD ocorre inicialmente no córtex frontal e entorrinal, depois espalhando-se para outras regiões cerebrais¹³⁹. Deste mesmo modo, estudos com neuroimagem demonstram a deposição inicial do beta- amiloide acometendo as regiões do córtex pré-frontal logo depois de ter acometido a primeira região identificada neste processo de amiloidose, o estriado⁹¹. Sabe-se que os circuitos relacionados ao lobo frontal conectam as regiões do córtex frontal ao estriado, globo pálido, substância negra e tálamos¹⁴⁰. Um estudo recente sugere que em indivíduos com SD o processo de mielinização na via frontal é particularmente

vulnerável ao envelhecimento¹⁴¹ e a quebra da mielina durante o processo de envelhecimento pode estar relacionada à deposição subsequente de amiloide, associada à DA^{142, 143}.

1.5.3 Aspectos neuropsicológicos relacionados ao lobo frontal na síndrome de Down

Nos domínios cognitivos, há achados que indicam que durante o processo neurodegenerativo da demência na SD, o desempenho relacionado ao lobo frontal está entre os mais afetados, com características de declínio das funções executivas^{116, 144} e da memória operacional^{109, 145, 146}. Alguns estudos longitudinais apontam que, diferentemente da DA na população em geral em que declínio na memória episódica é mais frequentemente um indicador precoce da demência ou das fases pré-demenciais; para aqueles com SD o declínio na memória operacional pode ser um indicador inicial de demência ou da fase prodrômica^{109, 145}. Em uma comparação de dezesseis meses de seguimento, pesquisadores encontraram que somente os indivíduos considerados em deterioração cognitiva apresentaram declínio nas medidas de funções executivas¹¹⁶.

No entanto, a identificação de declínio cognitivo nesta população pode representar um desafio, seja pela presença da deficiência intelectual, seja devido à existência de oscilação no desempenho cognitivo individual substancialmente influenciada por questões emocionais, empatia com avaliador, humor e outras condições sutis. Além disso, comportamentos considerados frontalizados podem estar presentes ao longo da vida das pessoas com SD devido à pré-existência de hipoplasia do lobo frontal e ao

desenvolvimento precário de regiões relacionadas às projeções neuronais frontais^{12, 14, 141}, o que dificulta a diferenciação entre as características presentes ao longo da vida e aquelas que tornaram-se presentes devido ao processo neurodegenerativo.

Embora existam evidências de anormalidades cerebrais em pacientes com SD que se correlacionam com comprometimentos frontais, as investigações que tentam caracterizar clinicamente o funcionamento cognitivo relacionado à esta região cerebral nessa população ainda são escassas. Neste sentido, ao longo deste doutoramento, foi realizada revisão sistemática da literatura e o resumo dos dados desta revisão serão apresentados a seguir.

1.5.4 Revisão sistemática de literatura

Com o objetivo de melhor caracterizar as disfunções executivas e mudança de comportamento associados ao funcionamento do lobo frontal na DA em indivíduos com SD¹²⁰, foi realizada revisão sistemática de literatura que foi publicada em 2016 na revista científica *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* (Anexo A). Ao todo 14 artigos preencheram os critérios de inclusão da revisão^{86, 108, 116, 147-157} e estão detalhados no artigo disponível no anexo A desta tese. Aqui é apresentado um resumo dos principais achados.

Dos 14 estudos incluídos na revisão que continham dados sobre avaliação cognitiva, apenas um deles foi considerado específico sobre componentes cognitivos e comportamentais relacionados ao funcionamento do córtex frontal. Quanto à utilização de instrumentos específicos para avaliação de funções executivas, foram encontrados três estudos^{116, 153, 157}. Outros aspectos

cognitivos específicos relacionados ao funcionamento do lobo frontal e contemplados pelos estudos desta revisão foram: 1) atenção, avaliada através de instrumentos de rastreamento por oito estudos^{149, 152 150, 153-157}; 2) pensamento abstrato, avaliada através do instrumento CAMCOG-DS por um estudo¹⁴⁹; e 3) memória operacional, avaliada por dois estudos^{116, 152}.

Nove estudos incluíram em seus protocolos de investigação a avaliação do comportamento. Dentre estes, dois deles investigaram aspectos de habilidade adaptativa^{150, 157}; um estudo investigou apenas a presença da agressividade¹⁴⁷; enquanto outros seis investigaram mudança de comportamento seja em direção ao seu excesso como para a sua ausência através do uso de instrumentos específicos, mas não necessariamente adaptados para a SD ou para a demência^{86, 108, 116, 149, 151, 153}.

Somente o estudo de Adams & Oliver (2010)¹¹⁶ apresentou resultados quantitativos. Neste estudo a análise dos resultados apontou para diferença significativa entre os grupos com e sem demência na comparação longitudinal de 16 meses entre as avaliações das funções executivas ($t(28) = 3.3$, $P = 0.01$) com declínio apenas para o grupo com demência. Os autores concluíram que mudanças no comportamento estavam associadas ao declínio das funções executivas, mas não ao declínio da memória. Para isso os pesquisadores utilizaram resultados de testes neuropsicológicos e examinaram a relação entre declínio cognitivo e mudanças no comportamento. Segundo o estudo, apenas para os indivíduos com sinais demenciais foi possível identificar mudanças específicas no comportamento relacionadas à deterioração cognitiva mesmo

que no estágio inicial. Os autores sugerem que esse padrão de mudança e declínio possa ser devido a processo de neurodegeneração do lobo frontal¹¹⁶.

Os resultados do estudo de Oliver et al. (2011)¹⁰⁸ também demonstraram que mudanças de comportamento- sejam elas em excesso ou em déficit- são mais frequentes em pacientes com SD e DA. D'Orsi & Specchio (2014)⁸⁶ concluíram que em 50% dos casos os sintomas iniciais da demência foram confundidos por sintomas psiquiátricos de outra natureza por conta da presença de sintomas comportamentais. Os autores sugerem ainda que os sintomas comportamentais são frequentemente mal diagnosticados nesta população. O estudo de Carr & Collins (2014)¹⁴⁷ investigou agressividade e outros problemas comportamentais naqueles com SD e demência em comparação com aqueles com SD sem DA e não encontrou diferença significativa. Porém os autores reconhecem limitações na coleta de informações- como a falta de parâmetros para diagnóstico de demência (classificada apenas pela presença de declínio cognitivo na performance em testes) e uso de instrumentos utilizados para crianças e sem deficiência intelectual. Por sua vez, Hanney et al. (2012)¹⁵³ não encontraram mudanças nas habilidades adaptativas de nenhum dos grupos com SD com e sem DA, seja ele o grupo experimental com uso da memantina, seja o grupo placebo. No estudo de D'Orsi & Specchio (2014)⁸⁶ com dados de neuroimagem, análise de ressonância magnética revelaram atrofia cerebral difusa em todos os pacientes sem outras especificações. Já o estudo conduzido por Koran et al. (2014)¹⁵¹ também com uso de ressonância magnética, encontrou maior efeito da idade nas regiões frontais do cérebro (especialmente na porção orbital do

giro frontal inferior) e no lobo parietal. Os outros sete estudos não trouxeram dados que pudessem ser referir à componentes frontais^{148-150, 154-157}.

Através desta revisão de literatura concluímos que atualmente há poucos estudos que utilizam medidas objetivas para determinar se os aspectos cognitivos associados ao lobo frontal se correlacionam à demência nesta população. Enquanto o Professor Anthony Holland da Universidade de Cambridge foi o primeiro a levantar a hipótese da relação da reserva cognitiva rebaixada nas áreas associadas ao funcionamento do lobo frontal e os sintomas iniciais da demência em pessoas com SD em 1998¹¹⁸, o estudo de Adams e Oliver em 2010¹¹⁶ foi o primeiro a mostrar a associação entre mudanças no comportamento e declínio em funções executivas em indivíduos com SD com sinais de deterioração cognitiva. Sabemos que a investigação dos aspectos cognitivos relacionados ao córtex frontal ainda é uma das áreas mais recentes na investigação neuropsicológica, o que pode refletir na escassez de trabalhos na área. Além disso, os sinais iniciais da demência na população com SD ainda são assunto pouco investigados dentro do campo de pesquisa sobre o Alzheimer.

Ainda assim, mesmo considerando a carência de estudos, os achados cognitivos¹¹⁶, as evidências neuropatológicas¹⁵¹ e a observação de mudança de comportamento como um possível confundidor dos sintomas típicos da DA^{86, 108, 116, 147, 149, 151, 153}, corroboram a hipótese de que esta seja uma das primeiras regiões cerebrais afetadas.

Quanto aos instrumentos de avaliação das funções neurocognitivas utilizados, identificamos que a maioria deles não é adaptada para a população

com deficiência intelectual e/ou demência. A falta de instrumentos adequados talvez explique o demasiado número de instrumentos utilizados nesta área (mais de 40 testes diferentes encontrados nesta revisão). Vale ressaltar que neste estudo que incluiu análise dos instrumentos utilizados nos últimos 10 anos, o CAMDEX-DS foi um dos instrumentos específicos para demência e para SD mais utilizados nas pesquisas publicadas nesta área. O CAMDEX-DS foi o instrumento escolhido como padrão ouro deste doutorado, conforme será detalhado na metodologia desta tese.

Algumas das dificuldades encontradas durante a execução desta revisão foram: 1) carência de informações sobre as medidas objetivas das avaliações cognitivas e informações sobre os instrumentos utilizados; 2) heterogeneidade dos estudos encontrados que na sua grande maioria avaliavam as funções cognitivas como dados suplementares a outros objetivos e por isso apresentavam pouca ou nenhuma informação sobre estas variáveis; 3) poucos estudos destinados à área da demência na SD, fato este que nos obrigou a modificar os critérios de exclusão e aceitar estudos que considerassem sinais demenciais e não necessariamente somente o diagnóstico da demência; 4) heterogeneidade das informações obtidas e escassez dos dados das avaliações cognitivas, impossibilitando a realização de metanálise que integrasse os dados dos estudos independentes e gerasse uma medida comum.

Concluimos que há necessidade de novos estudos que esclareçam o perfil neuropsicológico do envelhecimento normal e patológico na população com SD. Estudos que utilizem medidas cognitivas para investigar sintomas típicos

da DA e outros sintomas relacionados ao funcionamento do lobo frontal poderão melhor caracterizar os aspectos demenciais nessa população.

Deste modo, esta revisão sistemática traz respaldo científico ao nosso objeto de pesquisa, além de justificar seja a escolha do instrumento padrão ou utilizado neste doutorado, como a necessidade de investigação nesta área do conhecimento.

2. JUSTIFICATIVA

Conforme foi exposto na *Introdução*, a investigação da DA na SD ainda é um desafio seja em função da presença de déficit intelectual anterior ao declínio cognitivo, seja diante de anormalidades do desenvolvimento cerebral em pessoas com SD. Ainda que pesquisas recentes indiquem a presença de sintomas associados aos circuitos fronto-subcorticais durante a DA em pessoas com SD, revisão sistemática da literatura demonstrou que são poucos os estudos que investigam diretamente aspectos cognitivos e comportamentais relacionados ao funcionamento do córtex frontal nestes indivíduos. A maioria das abordagens anteriores limitaram-se a investigar a integridade cognitiva geral e a investigação difusa de mudança de comportamento. Além disso utilizaram ora instrumentos não adaptados para SD e DA, ora instrumentos não específicos para investigação de aspectos frontais relacionados ao funcionamento cerebral.

Diante deste contexto, a evidência de comprometimento cognitivo em funções executivas associada ao relato de informantes sobre mudança comportamental em direção à disfunção executiva, desinibição e apatia, forneceria suporte para a hipótese de que as funções dos lobos frontais são comprometidas no curso da DA na SD. Além disso, a constatação de que essa associação aconteça já em fase prodrômica da DA, apoiaria a noção de que essas funções são comprometidas precocemente. Os achados dessa investigação podem ter implicações importantes para o diagnóstico, manejo e tratamento da DA em adultos com SD, além de fornecer subsídios para futuras pesquisas.

3. OBJETIVO E HIPÓTESES

3.1 Objetivo geral

O propósito deste estudo é investigar fatores associados ao funcionamento do lobo frontal (disfunção executiva, desinibição e apatia) durante o declínio cognitivo e a DA em adultos com SD.

3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste doutorado foram separados nos dois estudos a seguir:

3.2.1 Objetivo específico 1: Investigação sobre sintomatologia relacionada ao lobo frontal através dos instrumentos Escala de Personalidade Frontal (Frontal Systems Behavior Scale, FrSBe) e Protocolo de Funções Executivas

- 1) Examinar a relação entre a presença de performance relacionada ao lobo frontal (disfunção executiva, desinibição e apatia) reportada por informantes através da Escala de Personalidade Frontal e a performance dos participantes com SD em tarefas de funções executivas;
- 2) Investigar se a Escala de Personalidade Frontal prediz os estágios clínicos da DA em indivíduos com SD.

3.2.2 Objetivo específico 2: Investigação sobre sintomatologia inicial amnésica e não amnésica da demência em adultos com SD através do CAMDEX-DS (Exame de Cambridge para

Transtornos Mentais em Adultos com síndrome de Down e outros com deficiência intelectual)- análise colaborativa com amostra inglesa

- 1) Caracterizar a deterioração dos sintomas amnésicos (memória e orientação) e os sintomas não amnésicos relacionados aos critérios da demência frontotemporal (disfunção executiva, desinibição e apatia) através da informação reportada por informantes no CAMDEX-DS para indivíduos com SD divididos em quatro grupos: adultos jovens com cognição estável, adultos mais velhos com cognição estável, demência prodrômica e DA;
- 2) Caracterizar a presença de sintomas amnésicos e frontais antes do aparecimento de declínio cognitivo para os quatro grupos;
- 3) Analisar o impacto da deterioração dos sintomas amnésicos e frontais nos diferentes grupos.

3.3 Hipóteses

A partir deste estudo pretendemos testar as seguintes hipóteses relacionadas ao objetivo geral e aos objetivos específicos:

Objetivo Geral

- *Hipótese A:* As funções relacionadas ao lobo frontal (disfunção executiva, desinibição e apatia) estarão associadas à DA na SD;

Objetivo específico 1

- *Hipótese B:* A presença de comportamento frontalizado reportado pelo informante estará correlacionada à performance cognitiva dos participantes em tarefas de funções executivas;
- *Hipótese C:* A presença de comportamento frontalizado reportado pelo informante com o uso da Escala de Personalidade Frontal poderá predizer os estágios clínicos da DA em adultos com SD.

Objetivo específico 2

- *Hipótese D:* O grupo prodrômico irá apresentar mais sintomas do tipo frontalizado enquanto o grupo diagnosticado com DA apresentará maior impacto das características amnésicas;
- *Hipótese E:* Os sintomas frontais estarão presentes ao longo da vida adulta antes do aparecimento de declínio cognitivo e em menor magnitude se comparado com o grupo prodrômico ou o diagnóstico de DA;
- *Hipótese F:* A presença de comportamento frontalizado reportado pelo informante com o uso do CAMDEX-DS poderá predizer os estágios clínicos da DA em adultos com SD.

4. MÉTODOS

4.1 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e foi registrado pela Plataforma Brasil- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa CONEP (CAAE no.: 37381414.8.0000.0065, Anexo B). Como parte de todo procedimento de pesquisa com humanos, foi explicado a todos os sujeitos quais eram os objetivos do estudo e esclarecidas quaisquer dúvidas. Como os sujeitos da pesquisa apresentam deficiência intelectual, além da explicação verbal detalhada de forma simples e concreta e o seu consentimento verbal, foram consultados também os seus responsáveis legais, que além da informação verbal, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes de ingressar no estudo (Anexo C).

Os pesquisadores se comprometeram a respeitar as diretrizes e normas reguladoras de pesquisas envolvendo seres humanos segundo a resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde/MS de 12 de Dezembro de 2012.

Os estudos da Universidade de Cambridge incluídos na análise dos objetivos específicos 2 desta tese obtiveram aprovação da *National Research Ethics Committee of East England* e aconteceram entre 2012 e 2017.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado pelo Programa Terceira Idade (PROTER) do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em parceria com a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo

(APAE-SP) e com a Associação para o Desenvolvimento Integral do Down (ADID). A APAE-SP e a ADID são referências no atendimento de pessoas com síndrome de Down e deficiência intelectual na cidade de São Paulo.

Para todas as famílias participantes deste estudo foi dada a opção de realização das entrevistas no Hospital das Clínicas assim como nos Serviços da APAE (Serviço de Apoio ao Envelhecimento, Serviço de Apoio Socioeducativo e Serviço de Qualificação ao Trabalho) e da ADID, quando frequentados pelos participantes.

Como parte do doutorado sanduiche realizado durante este período pela doutoranda no Departamento de Psiquiatria da Universidade de Cambridge, Reino Unido, a análise de dados foi realizada em parceria com os pesquisadores desta instituição. Além disso, para uma parte dos dados analisados- dados referentes ao instrumento CAMDEX-DS- foi realizada análise conjunta com quatro estudos ingleses conduzidos pelos pesquisadores da Universidade de Cambridge conforme detalhado no Item 6 desta tese.

4.3 Desenho do estudo

Estudo transversal caso-controle. Após satisfeitos os critérios de inclusão e exclusão do projeto e preenchido o termo de consentimento livre e esclarecido pelos responsáveis legais, as escalas foram aplicadas e os dados analisados.

4.4 Cálculo amostral

Para a definição do número de participantes da amostra brasileira foi realizado cálculo amostral baseado no objetivo específico 1 deste estudo

através dos resultados (médias e desvios padrão) apresentados no estudo que avaliou a performance de indivíduos com e sem demência nos subtestes do protocolo de funções executivas¹⁴⁴, instrumento de avaliação neuropsicológica utilizado neste estudo para a análise relacionada ao desempenho nestas funções específicas. A análise foi feita através da comparação entre as médias dos subtestes, considerando a média ponderada entre as variâncias dos dois grupos- com e sem demência- para o cálculo de *effect size* (*d*-Cohen) supondo normalidade (*one tail* teste para nível de significância $\alpha=0,05$ e poder=0.8) para indivíduos de mesma faixa etária e mesmo grau de deficiência. Foram considerados seis dos doze subtestes, que seriam os mais sensíveis, segundo os autores, para diferenciar os grupos em estudos transversais (*Scrambled Boxes*, Torre de Londres, Evocação tardia, Reconhecimento tardio, Memória para objetos e Memória Imediata). Deste modo, o resultado do número de pessoas com demência a serem incluídas para uma análise sensível seria de 7-12 indivíduos (tabela 2). Considerando a prevalência média de demência de 13,3% em indivíduos acima dos 30 anos do estudo de Tyrrel et al 2001⁶⁹ (em acordo com outros estudos de prevalência), nossa amostra total deveria ser de 54- 92 participantes (92 utilizando a análise mais conservadora dentre os subtestes). Deste modo, levando-se em consideração o cálculo de amostra ideal, nossa amostra final foi constituída por 92 sujeitos que preenchessem os critérios de inclusão.

Tabela 2. Cálculo Amostral considerando o estudo de Ball et al 2008

Sensibilidade para distinguir os grupos com e sem DA		Deficiência Intelectual Leve									Deficiência Intelectual Moderada									
		Sem DA				DA			Tamanho da Amostra			Sem DA			DA			Tamanho da Amostra		
		Protocolo Ball	idade	N	média	DP	N	média	DP	SD type	effect size	poder=0.80	N	média	DP	N	média	DP	SD type	effect size
↓	Fluência Verbal	36–45	20	5,5	1,8	1			max	0,46	72+50=122	19	2,8	1,5				max	0,36	129+77=206
		46+	13	4,5	1,9	9	3,3	2,6	pooled	0,54	53+37=90	26	2,5	1,7	15	1,6	2,5	pooled	0,44	85+51=136
↓	Cats and dogs	36–45	20	10,4	6,2	1			max	0,54	52+36=88	19	7,8	7,8				max	0,6	48+28=76
		46+	13	9,6	6,2	9	6,2	5,6	pooled	0,57	47+33=80	26	4,6	6	15	1	4,2	pooled	0,66	39+23=62
	Spatial reversal	36–45	20	3,4	2,7	1			max	0,88	21+15=36	19	2,7	2,7				max	0,78	29+17=46
		46+	13	2,7	2,6	9	0,4	0,9	pooled	1,1058	14+10=24	26	2,7	2,8	15	0,5	1,5	pooled	0,91	21+13=34
↓	Weigl sorting	36–45	20	2,1	1,1	1			max	0,5	61+43=104	19	0,9	1				max		
		46+	13	1,3	1,8	9	0,4	0,9	pooled	0,6	44+30=74	26	0,2	0,6	15	0,1	0,5	pooled	0,17	529+317=846
↑	Torre de Londres	36–45	20	9	2,4	1			max			19	4,6	4,1				max		
		46+	13	7,4	3,6	9	2	3	pooled	1,6	7+5=12	26	3,3	4,1	15	0,5	1,8	pooled	0,81	26+16=42
↑	Scrambled boxes	36–45	20	8,7	2,1	1			max	1,088	14+10=24	19	6,7	3,2				max	0,97	19+11=30
		46+	13	7,7	2,4	9	4	3,4	pooled	1,29	11+7=18	26	6,3	3,1	15	2,3	3,5	pooled	1,23	13+7=20
	Memória Prospectiva	36–45	20	2,8	1,5	1			max			19	1,2	1,6				max		
		46+	13	1,7	1,7	9	0,6	1,3	pooled	0,71	32+22=54	26	0,6	1,5	15	0,2	0,8	pooled	0,31	173+103=276
↑	Memória Objetos	36–45	20	7	2,6	1			max	0,76	27+19=46	19	2,8	3				max	1	30+18=48
		46+	13	4,9	3,4	9	2,3	2,1	pooled	0,88	21+15=36	26	3,5	2,8	15	0,7	1,9	pooled	1,11	15+9=24
	Memória Sentenças	36–45	20	30,9	11,6	1			max	0,78	26+18=44	19	12,3	10,3				max	0,61	46+28=74
		46+	13	24	13,8	9	13,2	9,7	pooled	0,87	21+15=36	26	9,8	10	15	3,7	5,8	pooled	0,7	35+21=56
↑	Memória Imediata	36–45	20	11,9	1,2	1			max	0,89	20+14=34	19	7,8	3,3				max	1,029	
		46+	13	11,2	2,9	9	7,9	3,7	pooled	1,01	16+12=28	26	7,1	3,4	15	3,6	3,4	pooled	1,029	18+10=28
↑	Reconhecimento Tardio	36–45	20	7	1,4	1			max	0,91	19+13=32	19	4,9	1,9				max	0,95	20+12=32
		46+	13	5,1	2,4	9	2,9	2,1	pooled	0,96	18+12=30	26	4,1	1,7	15	1,9	2	pooled	1,21	13+7=20
↑	Evocação Tardia	36–45	20	8	3,4	1			max	1,65	7+5=12	19	3,2	3,1				max	1,04	16+10=26
		46+	13	6,7	3,4	9	1,1	1,2	pooled	2,05	5+3=8	26	2,7	2,3	15	0,3	0,7	pooled	1,27	11+7=18
TOTAL			13	86,8	17,361	9	44,3	13,42	max	2,44	5+3=8	26	47,4	14,3	15	16,4	9,79	max	2,17	5+3=8
Considera a soma das medias									pooled	2,678	4+2=6							pooled	2,42	5+3=8

4.5 Critérios de inclusão e exclusão

Os *critérios de inclusão* deste estudo compreendem: (1) homens e mulheres com critérios diagnósticos da CID- 10 para Síndrome de Down (Q90); (2) faixa etária acima de 30 anos de idade; (3) que tivessem informantes com contato direto com o participantes há pelo menos 10 anos; (4) termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) preenchido pelos responsáveis legais. São *critérios de exclusão*: (1) suspeita de hipotireoidismo não tratado; (2) história de traumatismo crânio-encefálico.

4.6 Padrão ouro para o diagnóstico de demência

O padrão ouro utilizado para o diagnóstico e definição dos grupos foi a entrevista CAMDEX-DS realizada por profissional habilitado, conforme detalhada a seguir em instrumentos. É importante ressaltar que na área da deficiência intelectual não havia até então no Brasil nenhum instrumento válido para o diagnóstico de demência na população com SD ou deficiência intelectual e por isso consideramos importante a validação de um instrumento para realização das nossas investigações. Assim, durante o período deste doutorado realizamos a validação do instrumento CAMDEX-DS. Os procedimentos e resultados da validação estão detalhados no artigo que foi aceito para publicação na *Revista Brasileira de Psiquiatria* e encontra-se no Anexo D desta tese. Nos Anexos E, F e G é possível visualizar: o instrumento CAMDEX-DS; o guia para o diagnóstico diferencial; e os critérios diagnósticos para demência com os itens do CAMDEX-DS, respectivamente.

4.7 Definição dos grupos diagnósticos

Os grupos diagnósticos foram definidos através dos resultados da avaliação do CAMDEX-DS. Três categorias diagnósticas foram estabelecidas: 1) demência de Alzheimer (DA); 2) demência prodrômica; e 3) cognição estável. Os critérios para o diagnóstico de DA foram os do CAMDEX-DS, CID-10 e DSM-V. É importante enfatizar que a DA depende de evidências de mudança funcional - ou seja, evidência de declínio cognitivo de testes em série não é suficiente para indicar a presença de demência. A demência prodrômica foi definida como um grupo intermediário, onde havia evidências de declínio cognitivo, porém que não preenchiam os critérios para DA. Outras causas de declínio, como depressão, hipotireoidismo não tratado e problemas sensoriais, foram descartadas. O diagnóstico foi feito com base na entrevista com o informante (cuidador principal) através do CAMDEX-DS. O diagnóstico foi feito sempre por um psiquiatra bem treinado no uso do CAMDEX-DS e nas especificidades da SD, considerando a presença de deficiência intelectual.

Dispondo de uma amostra maior nos dados analisados em conjunto com amostra inglesa, para análise de sintomas relativos ao envelhecimento antes do aparecimento de declínio cognitivo e funcional, o grupo com cognição estável foi subdividido em participantes mais jovens e mais velhos (<45 anos e ≥ 45 anos de idade).

4.8 Definição do grau de deficiência intelectual

Através da Escala Wechsler Abreviada de Inteligência¹⁵⁸ foi realizada a avaliação do QI estimado de todos os participantes, auxiliando na definição do

grau de deficiência intelectual em conjunto com os dados de habilidades adaptativas incluídas no CAMDEX-DS. Para os casos de demência ou suspeita de declínio cognitivo, as avaliações cognitivas anteriores ao declínio cognitivo que constassem em prontuário foram consideradas em conjunto com os dados das habilidades desenvolvidas ao longo da vida adulta. Para os casos em que tornou-se difícil o consenso sobre o grau da deficiência em virtude de suspeita de declínio cognitivo e ausência de dados anteriores, foi colocada a classificação de deficiência de grau não especificado. É importante ressaltar que o grau de deficiência intelectual é considerado sempre pelo nível prévio de funcionamento do sujeito antes do acometimento do declínio cognitivo. O diagnóstico de deficiência intelectual foi dado segundo o CID-10²³ e formados os grupos: 1) Retardo Mental Leve (F70), 2) Retardo Mental Moderado (F71), 3) Retardo Mental Grave (F72), 4) Retardo Mental Profundo (F73) e 5) Retardo Mental não especificado (F79) em virtude da presença de demência ou suspeita de declínio. Estes dados foram controlados para as análises realizadas.

4.9 Instrumentos

4.9.1 Exame Cambridge para Transtornos Mentais em Adultos com Síndrome de Down e Deficiência Intelectual (CAMDEX-DS)

O CAMDEX foi desenvolvido em 1986 como um instrumento para diagnóstico de transtornos mentais em pessoas idosas, com ênfase na detecção precoce das demências¹⁵⁹. Consiste em: entrevista com informante; entrevista com o sujeito; avaliação objetiva das funções cognitivas (CAMCOG); folha padronizada para registro de observações, exame físico e investigações

laboratoriais. Inclui medidas de gravidade do mini exame do estado mental (MEEM)¹⁶⁰, 10 itens mais discriminativos do Teste de Informação, Memória e Concentração¹⁶¹, Escala de demência de Blessed et al¹⁶² e Teste Cognitivo Cambridge (CAMCOG) com subescalas.

No Brasil, o CAMDEX é uma escala utilizada para a população idosa em geral¹⁶³⁻¹⁶⁵ com boa aplicabilidade e bons resultados^{166, 167} tendo sido traduzida, adaptada e validada por Bottino e equipe em 1999¹⁶⁸. A confiabilidade do diagnóstico sindrômico encontrada utilizando a medida do coeficiente de Kappa foi de $k=0.94$, enquanto a confiabilidade do diagnóstico etiológico foi $k= 0,83$, ambos com $p=0,001$ ¹⁶⁶.

O CAMDEX- DS é o instrumento CAMDEX adaptado para uso em pessoas com SD e outros com deficiência intelectual e foi desenvolvido por equipe de pesquisadores da Universidade de Cambridge⁹⁵. A validade e confiabilidade do CAMDEX-DS foi realizada com aplicação em 74 ingleses com SD acima dos 30 anos. O diagnóstico de Demência de Alzheimer foi consistente com declínio cognitivo observado na aplicação longitudinal do teste cognitivo (validade concorrente) e obteve boa validade preditiva para diagnóstico futuro. Mostrou especificidade de 0.94 e sensibilidade de 0.88. A validade intra-avaliadores foi boa com valor de Kappa > 0.8 para 91% dos itens e 0.6 para todos os itens. Foi considerada confiável para o diagnóstico de demência para pessoas com deficiência intelectual e vem sendo amplamente utilizada em estudos na língua inglesa com a população com SD e DI^{77, 135, 169, 170} tendo sido validada também em língua espanhola¹⁴⁹. A tradução, adaptação e validação do CAMDEX-DS para a população brasileira foi realizada como parte da metodologia deste

doutorado⁹⁹. O CAMDEX-DS foi considerado válido e confiável para a população brasileira com SD. A acurácia diagnóstica do CAMDEX-DS no estudo brasileiro foi de 96.7% e o diagnóstico foi considerado consistente com declínio cognitivo medido diretamente com os participantes. A confiabilidade entre avaliadores foi considerada boa com kappa maior que 0.8 para 93% dos itens⁹⁹. O artigo de validação encontra-se no Anexo D desta tese. O instrumento CAMDEX-DS pode ser visualizado no Anexo E.

Os itens do CAMDEX incluídos na entrevista com o informante relacionam-se diretamente com os critérios para demência frontotemporal (DFT) de Gregory & Hodges¹³⁷. As questões específicas do CAMDEX-DS utilizadas na análise dos comportamentos mediados pelo lobo frontal e sua relação com os critérios de Gregory & Hodges estão detalhados na Tabela 3.

Tabela 3. Questões do CAMDEX-DS consideradas para análise das características frontais, memória e orientação

Gregory and Hodges (1993, 1996)		
	Características comportamentais	Questões do CAMDEX-DS
Desinibição	Empatia reduzida ou falta de preocupação com os outros	80 - falta de interesse por outras pessoas
	Labilidade emocional	77- flutuação de humor/ mudanças abruptas entre emoções diferentes
	Distratibilidade	57 - dificuldade para concentrar-se nas coisas/ distrai-se facilmente
	Desinibição	83 - envolve-se em situações difíceis ou constrangedoras em público em função de seu comportamento E/OU
		84 - comportamentos sexuais inapropriados
	Impulsividade	81 - age de forma impulsiva
	Sintomas da síndrome de Kluver-Bucy	89 - come coisas estranhas como sabão, cigarro ou terra E/OU
		84 - comportamento sexual inapropriado
	Inquietação	85 - inquietação
Apatia	Retraimento social	104 - prefere ficar sozinho do que buscar a companhia de outras pessoas
	Apatia ou falta de espontaneidade	78 - falta de entusiasmo por seus interesses usuais E/OU
		103 - falta de interesse ou dificuldade de apreciar as coisas em geral
	Expressão verbal reduzida	64 - fala pouco
	Auto cuidado empobrecido	Qualquer questão entre 93-97 (domínio de auto-cuidado)
Disfunção Executiva	Perseveração, estereotipia verbal e ecolalia	86 - Repete a mesma frase repetidas vezes E/OU
		87 - desenvolve rotinas nas quais tem dificuldade de aceitar mudanças
		69 - dificuldade para planejar e pensar sobre o futuro E/OU
	Falta de planejamento e crítica	70 - dificuldade para tomar decisões E/OU
		71 - ddificuldade para resolver problemas do dia a dia
Domínio de memória e orientação- questões consideradas pelo CAMDEX-DS		
42-52 Dificuldade para lembrar; eventos recentes; onde deixou as coisas; o que foi dito; listas pequenas; eventos significativos do passado; nomes de amigos próximos, familiares ou cuidadores; Dificuldade: para reconhecer o entorno, saber onde está; encontrar o caminho ao redor da vizinhança; orientar-se pela casa; saber em que dia estamos; saber o período/hora do dia.		

4.9.2 Avaliação cognitiva *The Cambridge Cognitive Test for Mental Disorders of the Elderly (CAMCOG-DS)*

O CAMCOG é um grupo conciso de testes neuropsicológicos que fazem parte do CAMDEX¹⁵⁹. A aplicação do teste CAMCOG apresenta ampla possibilidade de pontuações (máximo de 107 pontos), cobrindo todas as áreas de funções cognitivas que são características do declínio inicial da demência, além de incorporar o Mini Exame do Estado Mental (MEEM). O teste apresenta subescalas para orientação, linguagem (expressão e compreensão), memória (remota, recente e novas aprendizagem), atenção, praxia (cópia e ação motora), cálculo, pensamento abstrato e percepção.

O instrumento foi desenvolvido para a população de idosos em geral e foi demonstrado que há uma diferença significativa na pontuação do CAMCOG total e de cada uma das subescalas para a população sem demência se comparado com aqueles com demência em estágio inicial ou intermediário¹⁷¹. A escala foi adaptada para a população brasileira por Bottino et al¹⁶⁸.

Para a população com deficiência intelectual, foram realizadas adaptações e validação do teste como parte do CAMDEX-DS por pesquisadores da Inglaterra e da Espanha^{95, 149, 172}. O instrumento foi modificado de modo a garantir que a maioria dos indivíduos com SD pontuasse acima do mínimo do teste, melhorando assim a detecção do declínio cognitivo. Algumas questões do CAMCOG original foram removidas depois de comprovar um alto índice de efeito-chão (*floor effect*, quando os indivíduos não conseguem a pontuação mínima dos subtestes); em outras perguntas do CAMCOG-DS, diferentemente do CAMCOG para a população em geral, o participante pode adquirir uma

pontuação parcial ao passo que o entrevistador é instruído a fornecer pistas conforme necessário. O CAMCOG-DS compreende as mesmas subescalas do CAMCOG para população em geral e a pontuação total máxima é de 109 pontos.

Hon et al.¹⁷² mostraram que o CAMCOG-DS é capaz de diferenciar indivíduos mais velhos e mais jovens com SD. Os autores concluíram que, com pequenas modificações, o CAMCOG é um teste útil para avaliar áreas da função cognitiva que são conhecidas por se deteriorarem na demência. Além disso, o declínio nos escores do CAMCOG foi maior nos participantes que foram diagnosticados com demência do que naqueles que não tiveram.

O CAMCOG-DS é referência para estudos que investigam processos cognitivos em adultos com deficiência intelectual^{91, 144, 173, 174}. Em estudo com indivíduos com SD no Brasil realizado pela nossa equipe, considerou-se que a comparação longitudinal do desempenho individual no CAMCOG enriqueceu a análise de declínio cognitivo¹⁰⁵. Durante este doutorado o CAMCOG-DS foi traduzido, adaptado e analisada a confiabilidade entre avaliadores como parte da validação do CAMDEX-DS⁹⁹ (Anexo D).

4.9.3 Protocolo de avaliação das funções executivas

Para a avaliação específica das funções executivas foi escolhido protocolo de avaliação para pessoas com SD desenvolvido por pesquisadores da Universidade de Cambridge¹⁴⁴ em parceria com este estudo através do Prof. Dr. Antony Holland. O Prof. Holland e sua equipe são também os autores do CAMDEX-DS original e estão em contato com os pesquisadores deste estudo

desde o desenvolvimento da metodologia em 2014-2015. Em 2015 foi realizada reunião no Departamento de Psiquiatria da Universidade de Cambridge do Reino Unido para discussão sobre o projeto e treino na utilização deste protocolo.

O protocolo de avaliação das funções executivas é uma avaliação neuropsicológica que inclui alguns testes que fazem parte do CAMCOG-DS, além da SIB (Severe Impairment Battery)¹⁷⁵, o subteste 'remembering a belong' do Rivermead (RBMT-C)¹⁷⁶ e parte do Crayton and Oliver Dementia battery¹⁴⁵. O estudo desenvolvido pela equipe do Prof. Holland foi o primeiro específico para funções executivas em adultos com SD. O teste está detalhado em todas as suas tarefas no artigo de Ball et al (2008)¹⁴⁴. Além de oito tarefas que geram medidas de funções executivas, ele também inclui quatro tarefas relacionadas à memória operacional (*working memory*). Como muitas das tarefas já são realizadas através do CAMCOG-DS, o tempo de aplicação das tarefas extras é computado em uma média de 40 minutos.

O protocolo foi utilizado pela Universidade de Cambridge com 103 indivíduos em 2008¹⁴⁴, replicado pela Universidade de Birmingham em 2010¹¹⁶ e está sendo utilizado em novo estudo da Universidade de Cambridge em andamento e com orientação do Prof. Holland⁷⁷.

O protocolo passou por estudo piloto com dez sujeitos do Serviço de Apoio ao Envelhecimento durante o segundo semestre de 2015 tendo sido considerado de fácil aplicação e sem desgaste dos participantes.

A descrição detalhada de todos os testes incluídos no protocolo e sua execução encontram-se no Anexo H desta tese.

4.9.4 Escala de Personalidade Frontal

A Escala de Personalidade Frontal (*Frontal System Behavior Scale*)¹⁷⁷ é uma escala de comportamentos relacionados ao lobo frontal que foi traduzida para o português por Siviero e colaboradores em 2003¹⁷⁸ (Anexo I). É uma escala que pode ser aplicada tanto ao paciente como ao informante comparando-se o comportamento do sujeito durante a vida e o comportamento apresentado atualmente. Na escala original compara-se o comportamento atual com aquele anterior a uma cirurgia ou desenvolvimento de uma doença. Neste estudo, comparamos o comportamento atual com aquele de dez anos atrás. A escala é dividida entre comportamentos relacionados a esfera executiva, desinibição e apatia, possibilitando investigação sobre comportamentos patológicos relacionados ao lobo frontal (sejam os aspectos iniciais de demência frontotemporal, sejam outras comorbidades relacionadas à lesão frontal do cérebro). A Escala de Personalidade Frontal tem sido utilizada em estudos com diferentes tipos de demências, dentre elas a DA¹⁷⁹⁻¹⁸². Em um estudo que investigou características neuropsiquiátricas da disfunção do lobo frontal em pacientes com DA confirmada por autópsia, os comportamentos frontais avaliados pela escala foram afetados precocemente durante o processo de demência¹⁸⁰.

Por sua complexidade em se considerando a dificuldade de compreensão de pessoas com deficiência intelectual, neste estudo a Escala de Personalidade Frontal foi aplicada apenas ao informante. Por ser uma escala

específica para investigação de aspectos de mudança de comportamento, personalidade e disfunção executiva (aspectos investigados como fatores associados à demência e declínio cognitivo nesta pesquisa) e ser aplicada ao informante, comparamos os dados obtidos com a avaliação cognitiva (CAMCOG-DS e protocolo de funções executivas), além dos resultados diagnósticos. A aplicação da escala demora em média 20-30 minutos e foi utilizada desde o projeto piloto demonstrando boa aplicabilidade e compreensão dos informantes.

4.9.5 Escala Wechsler Abreviada de Inteligência (WASI)

A Escala Wechsler Abreviada de Inteligência é uma versão breve que fornece valores para o coeficiente intelectual (QI) verbal, executivo e total. A escala está associada à Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS-III)¹⁸³. A sua versão brasileira devidamente adaptada e validada¹⁸⁴ está disponível no Brasil e é reconhecida pelo Conselho Federal de Psicologia. É composta por quatro subtestes: Vocabulário, Cubos, Semelhanças e Raciocínio Matricial e constitui uma forma rápida de estimar o funcionamento cognitivo geral, verbal e não verbal em aproximadamente 30 minutos, além de poder ser aplicada em sua versão reduzida com apenas dois dos subtestes.

4.10 Procedimentos

4.10.1 Treinamento dos avaliadores

Dois médicos psiquiatras voluntários do PROTER participaram de treinamento para aplicação padronizada da avaliação CAMDEX-DS. O

treinamento aconteceu durante 8 horas divididas em duas semanas e foi realizado com a doutoranda e supervisão de seu Orientador na época, o Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino. Consistiu em: informações e leitura de artigos sobre a psicopatologia do envelhecimento da pessoa com SD; classificação internacional das doenças adaptada para deficiência intelectual (DM-ID); objetivos da pesquisa; apresentação e uso dos instrumentos; manejo do paciente com deficiência intelectual; além do piloto com entrevistas supervisionadas e discussão de caso.

Além do treinamento dos psiquiatras, a doutoranda esteve no Departamento de Psiquiatria da Universidade de Cambridge, Inglaterra, em reunião com o Prof. Antony Holland para discussão do projeto e treino na utilização de protocolo de avaliação neuropsicológica específico para funções executivas em pessoas com síndrome de Down. O Dr. Holland é um dos autores do instrumento CAMDEX-DS e um dos principais investigadores internacionais na área da demência e SD.

4.10.2 Projeto piloto

Foi realizado projeto piloto com 10 pacientes do Serviço de Apoio ao Envelhecimento da APAE-SP. Os casos avaliados foram discutidos com supervisão do Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino. As avaliações tiveram boa aceitação dos familiares e dos pacientes. Conforme previsto, sempre que necessário (seja por tempo ou por desgaste do paciente) a parte relativa à avaliação neuropsicológica foi dividida em dois encontros. O mesmo não foi necessário na avaliação com o familiar. As avaliações aconteceram no Serviço de Apoio ao Envelhecimento da APAE-SP, onde foram disponibilizadas

três salas de atendimento. Uma vez que o piloto das avaliações foi considerado adequado, não necessitando modificações, as avaliações foram incluídas nas análises de dados da amostra estudada.

4.10.3 Seleção da amostra

A amostra foi constituída por frequentadores da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP), da Associação para o Desenvolvimento Integral do Down (ADID) que foram avisados da pesquisa por informe direto de ambas as Organizações envolvidas e por outras pessoas com SD que ficaram sabendo da pesquisa através do conhecimento de outros participantes destas Organizações e demonstraram interesse em participar.

Foi realizada reunião com os três Serviços que incluem indivíduos acima de 30 anos da APAE para seleção dos sujeitos (Serviço de Qualificação e Inclusão Profissional, Serviço de Apoio Socioeducativo e Serviço de Apoio ao Envelhecimento) e com a ADID. Estes serviços passaram uma lista com os contatos de todos os indivíduos com síndrome de Down acima dos 30 anos. O contato com as famílias foi realizado conforme andamento da coleta de dados. Ao telefone foram explicados os objetivos da pesquisa e os procedimentos realizados e verificado o interesse e disponibilidade de participação. Pessoalmente foram passadas as informações detalhadas sobre a participação, seja aos familiares, seja aos pacientes; tiradas eventuais dúvidas e assinado o termo de consentimento antes do início dos procedimentos.

Todos os participantes incluídos preencheram os critérios da CID-10 para o diagnóstico de SD (código, Q90) e tinham ≥ 30 anos de idade. A figura 3 indica o fluxograma de inclusão dos participantes no estudo.

Figura 3. Fluxograma do processo de inclusão dos participantes no estudo

APAESP- Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo, ADID- Associação para o Desenvolvimento Integral do Down, SD- síndrome de Down

4.10.4 Coleta de dados

A coleta de dados teve início em Novembro de 2015 e foi finalizada em Dezembro de 2016. Dois novos pacientes foram avaliados a cada semana. As avaliações diagnósticas duraram de 40 minutos a uma hora. Enquanto a avaliação neuropsicológica durou uma média de uma hora e meia cada, divididas entre familiar e participante.

4.10.5 Avaliação clínica CAMDEX-DS

A avaliação médica através do uso do questionário CAMDEX-DS foi realizada por psiquiatra treinado e com base nas diretrizes do CAMDEX-DS e resultados do CAMCOG-DS, porém cego para os demais instrumentos utilizados no estudo. A estimativa média de tempo para avaliação com aplicação do questionário CAMDEX-DS com o informante foi de 40 min-1h.

4.10.6 Aplicação da Escala de Personalidade Frontal e definição do grau de deficiência intelectual

A Escala de Personalidade Frontal foi aplicada por médica psiquiatra, pela Neuropsicóloga ou Gerontóloga, todos devidamente treinados na sua aplicação. O grau de deficiência intelectual foi definido por médica psiquiatra em conjunto com a Neuropsicóloga, com posse de todas as avaliações e também dados do prontuário. O aplicador do CAMDEX-DS não teve acesso aos dados destas avaliações.

4.10.7 Avaliação neuropsicológica

Os instrumentos CAMCOG-DS, WASI e protocolo de avaliação das funções executivas foram aplicados pela doutoranda. O tempo estimado para a aplicação destes instrumentos foi de 1h30min a 2 horas (sendo de 15 minutos com o informante e o restante com o participante). A avaliação com o participante foi dividida em dois encontros sempre que necessário.

4.10.8 Registro de dados pelo REDCap

Depois de realizado treinamento sobre a utilização do programa REDCap (*Research Electronic Data Capture*)¹⁸⁵ para registro e tabulação dos dados coletados na pesquisa através de parceria oferecida pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, todo o protocolo da pesquisa foi tabulado eletronicamente através deste programa e a partir de Junho de 2016 parte dos dados passaram a ser colhidos diretamente através deste dispositivo.

4.10.9 Tratamento dos dados

Análises estatísticas descritivas foram apresentadas como médias e desvio padrão para as variáveis contínuas, e frequência e porcentagem para as variáveis categóricas. O teste utilizado para avaliar a distribuição dos dados (teste de normalidade) foi o Shapiro-Wilk.

As diferenças entre grupos foram conduzidas usando o teste de Kruskal-Wallis para as variáveis contínuas uma vez que não se pode aproximar as respectivas distribuições para distribuição normal. O teste chi quadrado de Pearson foi usado para as variáveis categóricas. Quando um ou mais dos grupos tiveram frequências menores do que 5, o teste exato de Fisher foi utilizado.

Para o objetivo específico 1 desta tese, o coeficiente Rho de Spearman foi utilizado para estabelecer a correlação entre os escores compostos da Escala de Personalidade Frontal e o desempenho cognitivo dos participantes.

Regressões lineares múltiplas foram realizadas para determinar se os escores da Escala de Personalidade Frontal e os testes de desempenho cognitivo (variáveis dependentes) variaram para os três diferentes diagnósticos (variáveis independentes). Os escores da Escala de Personalidade Frontal e os escores de desempenho cognitivo foram atribuídos como desfechos primários de interesse e os diferentes grupos diagnósticos como preditores. Para acessar a associação ajustada dos escores na Escala de Personalidade Frontal e o desempenho cognitivo com a variável do grupo diagnóstico, todos os modelos de regressão linear foram ajustados para idade, gênero, educação, grau de deficiência intelectual e uso atual de medicação com efeitos no sistema nervoso central.

Além disso, para determinar as chances do relato do informante sobre o comportamento frontal prever o diagnóstico, análises entre grupos par a par foram realizadas (DA x demência prodrômica; DA x cognição estável; e demência prodrômica x cognição estável). Nestas análises, os escores compostos da Escala de Personalidade Frontal foram atribuídos separadamente como o preditor primário de interesse, incluindo idade, gênero, educação, grau de deficiência intelectual e uso atual de medicação com ação no sistema nervoso central como covariáveis.

Para o objetivo específico 2, análises de regressão logística com o método *Backward Stepwise* foram conduzidas para determinar se os escores em domínios específicos dos relatos de informantes sobre deterioração cognitiva e comportamental medidos através do CAMDEX-DS podem prever o diagnóstico de DA, demência prodrômica ou cognição estável (par a par)

controlando os efeitos da idade, gênero, educação e local (São Paulo e Cambridge).

A significância estatística estabelecida foi de $p \leq 0,05$.

Todos os dados selecionados foram tabulados por meio do programa REDCap (Research Electronic Data Capture) e analisados estatisticamente utilizando o Social Package for Social Sciences SPSS 14.0 (Chicago, Illinois) em sua versão para Windows no caso dos dados da validação do CAMDEX-DS e SPSS 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY) em sua versão para Mac nas análises seguintes.

5. RESULTADOS: OBJETIVO 1

5.1 Dados demográficos da amostra brasileira

Na tabela 4 é possível observar os dados demográficos da amostra total brasileira- dados referentes ao objetivo 1 desta tese. Dos 92 indivíduos avaliados, 62 (67,4%) foram classificados como tendo cognição estável, 17 (18,5%) foram classificados como tendo demência prodrômica e 13 foram diagnosticados com DA (14,1%). Durante o período das avaliações, 48 (52,2%) dos indivíduos apresentavam hipotireoidismo e todos eles estavam em tratamento efetivo. Vinte (21,7%) dos 92 indivíduos estavam usando medicações que afetam o sistema nervoso central: destes, oito estavam usando um antipsicótico; nove estavam usando um antidepressivo; quatro usavam um estabilizador de humor; dois estavam usando um inibidor de acetilcolinesterase; um estava usando um anticonvulsivo; e um estava usando um agente antiparkinsoniano. Desses 20 indivíduos, 14 estavam usando um desses medicamentos e seis indivíduos estavam usando dois tipos de medicamentos.

Houve diferenças significativas entre os grupos diagnósticos para as variáveis idade, história familiar de DA, uso de medicamentos que afetam o sistema nervoso central, sedentarismo, condições de moradia, relação com o informante e tempo de contato com o informante. Em média de idade, os grupos com demência prodrômica e com DA tinham mais idade do que os do grupo com cognição estável. Indivíduos com DA tenderam a usar mais medicamentos que afetam o sistema nervoso central. Além disso, os indivíduos

com DA eram mais propensos a ter história familiar de DA e ter um estilo de vida sedentário, enquanto os indivíduos do grupo de demência prodrômica apresentavam resultados para essas duas variáveis intermediárias entre os resultados obtidos para os grupos com cognição estável e com DA. Em comparação com os indivíduos nos grupos de cognição estável e demência prodrômica, aqueles no grupo DA eram mais propensos a viver em uma casa de repouso ou hospital de longa permanência e menos propensos a viver em casa com os pais, além de serem mais propensos a ter um cuidador como informante do que os indivíduos dos outros dois grupos. Sobre a relação com o informante, o grupo com demência prodrômica apresentou um resultado intermediário entre o grupo DA e o grupo com cognição estável. A duração média do contato entre o informante e o indivíduo com SD foi maior no grupo DA do que no grupo de cognição estável. No entanto, o grupo DA mostrou um desvio padrão maior para essa variável e, portanto, foi estatisticamente semelhante aos dois outros grupos, enquanto os grupos de cognição estável e demência prodrômica diferiram significativamente entre si.

Tabela 4. Dados demográficos e diferenças entre os grupos diagnósticos- amostra brasileira

	Total (N=92)	Cognição estável (N=62)	Demência prodromática (N=17)	DA (N=13)	Diferença entre os grupos
	Média (desvio padrão) N (%)				P-valor
Idade	42.43 (8.48)	39.69 (7.37) ^a	46.29 (5.02) ^b	50.46 (10.30) ^b	0.000*
Gênero (Masculino)	58 (63%)	39 (62.9%)	9 (63%)	10 (76.9%)	0.465 ^ε
Nível de Deficiência Intelectual					
Leve	34 (37%)	28 (45.2%)	4 (23.5%)	2 (15.4%)	0.194 [†]
Moderada e Grave	58 (63%)	34 (54.8%)	13 (76.5%)	11 (84.6%)	
Condições de moradia					
Casa de Repouso	3 (3.3%)	0 ^a	0 ^{a,b}	3 (23.1%) ^b	0.002 ^ε
Acomodação compartilhada assistida	1 (1.1%)	0 ^a	0 ^a	1 (7.7%) ^a	
Casa com familiar	84 (91.3%)	59 (95.2%) ^a	17 (100%) ^a	8 (61.5%) ^b	
Com parceiro, independente ou sozinho	4 (4.3%)	3 (4.8%) ^a	0 ^a	1 (7.7%) ^a	
Relação com o informante					
Pai ou mãe	52 (56.5%)	41 (66.1%) ^a	8 (47.1%) ^{a,b}	3 (23.1%) ^b	0.004 ^ε
Irmão ou outro familiar	38 (41.3%)	21 (33.9%) ^a	9 (52.9%) ^a	8 (61.5%) ^a	
Cuidador ou outro	2 (2.2%)	0 ^a	4 (16.7%) ^{a,b}	2 (15.4%) ^b	
Tempo de contato (anos)	41.92 (9.28)	39.74 (7.56) ^a	45.83 (5.51) ^b	47.23 (15.69) ^{a,b}	0.003*
Educação					
Nenhuma	25 (27.2%)	13 (21%)	8 (47.1%)	4 (30.8%)	0.457 ^ε
Escola especial	39 (42.4%)	27 (43.5%)	6 (35.3%)	6 (46.2%)	
Classe especial em escola regular	4 (4.3%)	3 (4.8%)	1 (5.9%)	0	
Escola regular	24 (26.1%)	19 (30.6%)	2 (11.8%)	3 (23.1%)	
Emprego (anos) ¹	26 (28.6%)	21 (34.4%)	2 (11.8%)	3 (23.1%)	0.181 ^ε
Idade materna ao nascimento ²	34.65 (7.69)	33.78 (7.37)	34.50 (9.09)	39.25 (6.01)	0.087*
História familiar de DA (sim)	23 (25%)	12 (19%) ^a	4 (23.5%) ^{a,b}	7 (53.8%) ^b	0.036 [†]
Hipotireoidismo (sim)	48 (52.2%)	29 (46.8%)	13 (76.5%)	6 (46.2%)	0.084 [†]
Epilepsia	13 (14.1%)	7 (11.3%)	2 (11.8%)	4 (30.8%)	0.211 [†]
Para aqueles com epilepsia, idade de início	8 (61.5%)	2 (28.5%) ^a	2 (100%) ^b	4 (100%) ^b	0.044 [†]
Medicação que afeta o SNC (sim)	20 (21.7%)	9 (14.5%) ^a	3 (17.6%) ^a	8 (61.5%) ^b	0.002 [†]
Menopausa (% das mulheres)	14 (41.1%)	08 (33%)	3 (37.5%)	3 (100%)	0.325 [†]
Vida sedentária	36 (39.1%)	19 (30.6%) ^a	7 (41.2%) ^{a,b}	10 (76.9%) ^b	0.007 [†]

SNC- Sistema nervoso central, DA- Demência de Alzheimer, ^{a,b,c} Mostra onde os grupos se diferenciam quando p-valor <0.05- a diferença encontra-se onde aparecem letras diferentes, assim se as letras são iguais não há diferença naquele agrupamento específico análise realizada com teste de Kruskal-Wallis *Kruskal-Wallis ^εFisher Exact Test [†]Pearson Chi-square test ¹N=91, um dado faltando, ²N=89, três dados faltando

5.2 Relação entre comportamentos associados ao funcionamento do córtex frontal e o diagnóstico

A tabela 5 mostra as diferenças entre os comportamentos mediados pelo córtex frontal (disfunção executiva, desinibição e apatia) examinados através da Escala de Personalidade Frontal e os diagnósticos clínicos, ajustadas por idade, gênero, educação, grau de deficiência intelectual e uso de medicamentos que afetam o sistema nervoso central. Inicialmente, sem o ajuste por essas variáveis, houve diferenças significativas entre os grupos para todos os itens ($p < 0,05$ para todos). Porém com o ajuste destas variáveis algumas das diferenças deixam de ser significativas. Disfunção executiva e desinibição apresentaram associação com os grupos diagnósticos, mesmo quando ajustadas para as demais variáveis, sendo os grupos prodrômico e DA com o pior desempenho: seja com maior disfunção executiva, seja com maior desinibição.

Dentro do grupo de cognição estável, identificamos quatro indivíduos com pontuações discrepantes (*outliers*) na Escala de Personalidade Frontal (pontuações mais altas) para o item apatia. Como o escore total da Escala de Personalidade Frontal envolve a soma dos escores dos três domínios (apatia, desinibição e disfunção executiva), realizamos cálculos extras excluindo esses quatro indivíduos seja para o item Apatia, seja para o item Total. Na tabela 5 é possível observar os resultados com e sem estes indivíduos. Após excluir os *outliers*, também encontramos uma diferença significativa para o escore total da Escala de Personalidade Total. Para o domínio da Apatia, mesmo com a exclusão dos *outliers*, a diferença entre os grupos diagnósticos continua a ser

modelada por idade, gênero, educação, grau de deficiência intelectual e/ou uso de medicação.

Tabela 5. Diferenças entre os grupos diagnósticos na Escala de Personalidade Frontal

Domínio (min- max)	Total (N=92)	Cognição estável (N=62)	Demência prodromica (N=17)	Demência de Alzheimer (N=13)	P-valor (regressão linear ajustada para idade, gênero, educação, DI e medicação)
	Média (desvio padrão)				
Apatia (14-70)	28.70 (14.13)	23.70 (9.42) 22.01 (6.98)*	29.41 (11.37)	51.61 (13.88)	0.492 0.251*
Desinibição (15-75)	24.40 (5.85)	22.51 (4.74) ^a	27.58 (4.96) ^b	29.23 (7.39) ^b	0.014
Disfunção Executiva (17-85)	43.75 (13.21)	38.80 (11.58) ^a	49.58 (9.87) ^b	59.69 (7.89) ^b	0.033
Total (46-230)	96.85 (28.88)	85.03 (21.90) 82.27 (19.37)* ^a	106.58 (20.57) ^b	140.53 (19.93) ^b	0.055 0.025*

^{a,b,c} Mostra onde os grupos se diferenciam quando o p valor <0.05- a diferença encontra-se onde aparecem letras diferentes, assim se as letras são iguais não há diferença naquele agrupamento específico- análise realizada com teste de Kruskal-Wallis *análise excluindo 4 outliers do grupo de cognição estável seja para Apatia como para o Total da Escala DI- deficiência intelectual

5.3 Relação entre comportamentos associados ao funcionamento do córtex frontal e desempenho cognitivo

Seis participantes do estudo não realizaram a avaliação cognitiva direta e, portanto, não participaram das análises que envolvem estas medidas (protocolo das funções executivas e CAMCOG-DS). Três deles não realizaram a avaliação em função de estágio avançado da demência, dois por inabilidade na linguagem expressiva- nenhuma fala, e um porque rejeitou dar continuidade na avaliação cognitiva, ainda que tenha mantido o consentimento para todas as demais avaliações.

A Tabela 6 mostra a correlação entre o relato dos informantes para os itens do Protocolo de Personalidade Frontal e o desempenho dos indivíduos nas tarefas cognitivas. Com exceção de um dos itens analisados (correlação de desinibição e fluência verbal), todas as tarefas cognitivas mostraram alguma associação com os comportamentos investigados (disfunção executiva, desinibição e apatia) e também com o escore Total, considerando-se tanto o protocolo de funções executivas de Ball et al. (2008), assim como as funções executivas e atenção avaliados através do CAMCOG-DS. O desempenho cognitivo correlacionou-se mais fortemente com o domínio de disfunção executiva, com o escore total da Escala de Personalidade Frontal e com o domínio apatia, nessa ordem de importância.

Tabela 6. Correlação entre o escore na Escala de Personalidade Frontal e a performance cognitiva nas tarefas do Protocolo de funções executivas e nos itens de função executiva e atenção do CAMCOG-DS.

Escala de Personalidade Frontal				
	Apatia	Desinibição	Disfunção Executiva	Total
Pontuação nas tarefas cognitivas (Ball et al 2008)	Coeficiente de Correlação Rho de Spearman's p-valor			
<i>Funções Executivas</i>				
Fluência Verbal	-.380**	-.191	-.373**	-.381**
<i>Cats and Dogs</i>	-.450**	-.395**	-.533**	-.539**
<i>Spatial Reversal</i>	-.350**	-.282*	-.481**	-.446**
<i>Weigl sorting</i>	-.335*	-.377**	-.515**	-.499**
Torre de Londres	-.436**	-.313*	-.530**	-.521**
<i>Scrambled Boxes</i>	-.408**	-.327*	-.465**	-.482**
<i>Memória executiva</i>				
Memória Prospectiva	-.330*	-.407**	-.505**	-.474**
Memória para Objetos	-.488**	-.433**	-.540**	-.550**
<i>Pontuação Total FE Ball</i>	-.536**	-.450**	-.639**	-.655**
Camcog FE e atenção	-.479**	-.376**	-.528**	-.559**

**p-valor≤0.01 *p-valor<0.05

**p-valor≤0.01 *p-valor<0.05

5.4 Relação entre o desempenho em funções executivas e o diagnóstico clínico

A análise da relação entre o diagnóstico e o desempenho em tarefas cognitivas relacionadas à função executiva mostrou que o escore total do protocolo utilizado teve associação significativa com o diagnóstico (Tabela 7). Dentre as tarefas cognitivas específicas propostas, metade delas alcançou valor significativo nesta associação (quatro de oito). As análises foram sempre ajustadas para idade, gênero, escolaridade, nível de deficiência intelectual e uso de medicação que afeta o sistema nervoso central. Quando não ajustadas para essas variáveis, todas as tarefas tiveram um valor de p abaixo de 0,05, o que mostra que as variáveis de ajuste tiveram forte influência no desempenho executivo. Para as funções executivas e tarefas de atenção incluídas no CAMCOG-DS, apesar de o escore divergir amplamente entre os grupos, essas variáveis também influenciaram o desempenho cognitivo e não foi possível estabelecer uma associação direta com o diagnóstico quando estas variáveis encontram-se ajustadas na análise.

Tabela 7. Diferenças entre os grupos diagnósticos na performance cognitiva

	Total (N=86)	Cognição estável (N=60)	Demência prodromica (N=16)	DA (N=10)	P-valor (regressão linear ajustada para idade, gênero, educação, DI e medicação)
Pontuação nas tarefas cognitivas (Ball et al 2008)	Média (desvio padrão)				
Funções Executivas					
Fluência Verbal (0-5)	1.97 (0.99)	2.17 (0.92)	2.00 (0.81)	0.70 (0.82)	0.694
Cats and Dogs (0-16)	9.08 (6.21)	11.22 (5.27) ^a	6.06 (5.61) ^b	1.10 (3.47) ^b	0.027
Spatial Reversal (0-7)	3.23 (2.82)	3.85 (2.69)	2.56 (2.78)	0.60 (1.89)	0.504
Weigl sorting (0-5)	1.64 (1.89)	2.20 (1.94) ^a	0.56 (1.09) ^b	0.00 (0.00) ^b	0.017
Torre de Londres (0-12)	4.49 (3.80)	5.68 (3.63) ^a	2.63 (2.94) ^b	0.30 (0.94) ^b	0.033
Scrambled Boxes (0-11)	7.35 (3.16)	8.07 (2.91)	7.38 (1.99)	3.00 (2.86)	0.757
Memória Executiva					
Memória Prospectiva (0-4)	2.12 (1.49)	2.68 (1.20) ^a	1.06 (1.52) ^b	0.40 (0.51) ^b	0.001
Memória para Objetos (0-10)	6.42 (3.28)	7.50 (2.57)	5.38 (3.07)	1.60 (2.67)	0.218
Escore Total FE	36.29 (18.64)	43.36 (15.47) ^a	27.62 (11.91) ^b	7.7 (10.05) ^c	0.033
Camcog FE e atenção	9.93 (5.31)	11.15 (4.92)	10 (4.38)	2.5 (2.22)	0.773

^{a,b,c} Mostra onde os grupos se diferenciam quando p-valor <0.05- a diferença encontra-se onde aparecem letras diferentes, assim se as letras são iguais não há diferença naquele agrupamento específico- análise realizada com teste de kruskal-Wallis, FE- funções executivas, DI- deficiência intelectual

5.5 Impacto de comportamentos mediados pelo córtex frontal no diagnóstico clínico

Como pode ser visto na Tabela 8, a probabilidade de ser diagnosticado com DA aumentou em paralelo com a elevação no escore total e nos domínios específicos de apatia e disfunção executiva da Escala de Personalidade Frontal. Os dados da tabela mostram quanto o aumento de um ponto no escore específico de um domínio aumenta a chance de cada diagnóstico dado em relação ao anterior (menos grave). Quando comparamos os grupos com demência prodrômica e cognição estável, encontramos três domínios da escala para os quais escores mais altos aumentaram a chance de o indivíduo ser diagnosticado com demência prodrômica, a saber: desinibição, disfunção executiva e o escore total. Apatia, disfunção executiva e escores total foram considerados preditores tanto do diagnóstico de DA como do diagnóstico de demência prodrômica, ambos em relação ao grupo com a cognição estável. Além dos resultados apresentados na tabela, das covariáveis incluídas no modelo da regressão logística (idade, gênero, grau de deficiência intelectual, educação e medicação que afeta o SNC) apenas idade contribuiu para explicar os modelos, obtendo valor estatisticamente significativo ($p < 0,05$) para as análises de demência prodrômica e DA versus cognição estável. Porém este não foi o caso quando a variável dependente foi DA versus demência prodrômica. Quando foram excluídos os valores discrepantes de apatia e escores totais da escala (para os quatro indivíduos considerados *outliers* no grupo de cognição estável), além dos demais resultados significativos já encontrados na análise que inclui estes sujeitos, também apatia foi

considerada preditora de diagnóstico de demência prodrômica em relação à cognição estável (odds ratio = 1,087; $p = 0,026$). Para todas as outras análises, a exclusão dos *outliers* não alterou os resultados.

Tabela 8. Impacto da Escala de Personalidade Frontal na razão de chance do diagnóstico clínico ajustada por idade, gênero, educação, grau de deficiência intelectual e uso de medicação.

Domínio da Escala de Personalidade Frontal	Razão de chance	Intervalo de confiança 95%	<i>P-valor</i>
Demência prodrômica x Cognição estável			
Desinibição	1.245	1.060-1.462	0.008
Disfunção Executiva	1.087	1.017-1.161	0.014
Total	1.045	1.010-1.081	0.012
DA x Demência prodrômica			
Apatia	1.306	1.023-1.669	0.032
Disfunção Executiva	1.149	1.014-1.302	0.030
Total	1.120	1.017-1.234	0.022
DA x Cognição estável			
Apatia	1.324	1.026-1.709	0.033
Disfunção executiva	1.147	1.030-1.277	0.012
Total	1.114	1.035-1.199	0.004

6. RESULTADOS: OBJETIVO 2

6.1 Dados demográficos da análise conjunta São Paulo e Cambridge

Os dados demográficos da análise conjunta entre São Paulo e Cambridge estão apresentados na tabela 9, que inclui entre os grupos diagnósticos a separação daqueles indivíduos mais novos (<45 anos) e aqueles mais velhos (≥ 45 anos) como um subgrupo dentre os indivíduos com cognição estável. Encontramos diferença significativa entre as amostras de São Paulo e Cambridge para as variáveis condições de moradia e relação com o informante. Em relação às diferenças entre os grupos diagnósticos estabelecidos para a amostra total, encontramos diferença significativa na idade para o grupo com cognição estável mais jovem em comparação com todos os outros grupos, e para relação com o informante e tempo de contato com o informante.

Tabela 9. Características demográficas e diferenças entre as amostras (São Paulo e Cambridge) e entre os grupos diagnósticos

Local da amostra				Amostra total combinada					
	Cambridge	São Paulo	Diferenças entre as amostras	Total	Cognição estável (N=114)		Demência prodrômica	DA	Diferenças entre os grupos diagnósticos
				N=162	<45 anos (N=81)	≥45 anos (N=32)	(N=24)	(N=24)	
	Média (desvio padrão) N (%)		P-valor	Média (desvio padrão) N (%)					P-valor
Idade	42.60 (7.94)	42.43 (8.48)	0.900	42.50 (8.23)	36.18 (3.99) ^a	49.18 (3.78) ^b	46.37 (5.72) ^b	50.79 (8.62) ^b	0.000
Gênero (Masculino)	35 (50%)	58 (63%)	0.096	93 (57.4%)	47 (58%)	18 (54.5%)	14 (58.3%)	14 (58.3%)	0.987
Condições de moradia ¹									
Casa de Repouso	14 (20.9%)	3 (3.3%)	0.000	17 (10.4%)	5 (5.4%)	4 (12.1%)	3 (12.5%)	5 (20.8%)	0.186
Acomodação compartilhada assistida	22 (32.8%)	1 (1.1%)		23 (14%)	13 (16.7%)	2 (6.1%)	2 (8.3%)	6 (25%)	
Casa com familiar	26 (38.8%)	84 (91.3%)		110 (67.9%)	55 (70.5%)	24 (72.7%)	19 (79.2%)	12 (50%)	
Com parceiro, independente ou sozinho	5 (7.5%)	4 (4.3%)		9 (5.6%)	5 (6.4%)	3 (9.1%)	0	1 (4.2%)	
Relação com o informante ²									
Pai ou mãe	45 (65.2%)	52 (56.5%)	0.000	97 (59.9%)	62 (76.5%) ^a	19 (27.3%) ^{a,b}	10 (41.7%) ^b	6 (26.1%) ^{a,b}	0.000
Irmão ou outro familiar	6 (8.7%)	38 (41.3%)		44 (27.2%)	14 (17.3%) ^a	9 (27.3%) ^{a,b}	10 (41.7%) ^{a,b}	11 (47.8%) ^b	
Cuidador ou outro	18 (26.1%)	2 (2.2%)		20 (12.3%)	5 (6.2%) ^a	5 (15.2%) ^{a,b}	4 (16.7%) ^{a,b}	6 (26.1%) ^b	
Tempo de contato (anos) ³	32.52 (15.69)	41.92 (9.28)	0.109	37.93 (13.22)	34.34 (7.85) ^a	43.68 (14.81) ^b	38.91 (15.28) ^b	41.52 (19.40) ^l	0.000
Educação ⁴									
Nenhuma	2 (3.2%)	25 (27.2%)	0.059	27 (17.4%)	8 (10.1%)	5 (16.7%)	8 (34.8%)	6 (26.1%)	0.110
Escola especial	46 (73%)	39 (42.4%)		85 (54.8%)	45 (57%)	15 (50%)	12 (52.2%)	13 (56.5%)	
Classe especial em escola regular	4 (6.3%)	4 (4.3%)		8 (5.2%)	3 (3.8%)	3 (10%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)	
Escola regular	11 (17.5%)	24 (26.1%)		35 (22.6%)	23 (29.1%)	7 (23.3%)	2 (8.7%)	3 (13%)	
Emprego (sim) ⁵	29 (43.3%)	26 (28.6%)	0.793	64 (40.5%)	38 (48.1%)	13 (41.9%)	8 (25%)	7 (29.2%)	0.133

^{a,b,c} Mostra onde os grupos se diferenciam quando p-valor <0.05- a diferença encontra-se onde aparecem letras diferentes, assim se as letras são iguais não há diferença naquele agrupamento específico-análise realizada com Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e z teste para proporção de colunas para variáveis categóricas ¹n = 159, três dados faltando, ²n= 161, um dado faltando, ³n=160, dois dados faltando, ⁴n=155, sete dados faltando, ⁵n=158, quatro dados faltando

6.2 Características comportamentais e deterioração

As tabelas 10 e 11 mostram as diferenças entre os grupos de diagnósticos para as características comportamentais associadas à disfunção do lobo frontal (critérios diagnósticos de Gregory e Hodges¹³⁷ para demência fronto-temporal-DFT), além de queixas de memória e orientação. Todos os dados foram extraídos do questionário CAMDEX-DS. Enquanto a tabela 10 refere-se ao relato do informante sobre a presença destes comportamentos ao longo da vida, a tabela 11 refere-se ao relato do informante sobre a deterioração do comportamento (agravamento dos sintomas). Não encontramos diferenças significativas entre as amostras São Paulo e Cambridge nas variáveis apatia, disfunção executiva e desinibição ($p > 0,05$).

Tabela 10. Diferença entre os grupos para a presença de queixas de memória, orientação e comportamentos relacionados à DFT de acordo com Gregory e Hodges (1993, 1996)

		Presença do comportamento durante a vida adulta (com ou sem declínio)					P-valor
		N (%)					
		Total (N=114)	Cognição estável <45anos (N=81)	Cognição estável ≥45anos (N=33)	Demência prodrômica (N=24)	DA (N=24)	
Queixa de Memória e Orientação		131 (80.9%)	60 (74.1%) ^a	23 (69.7%) ^a	24 (100%) ^b	24 (100%) ^b	0.000
DFT – Gregory and Hodges (1993, 1996)							
Desinibição	Qualquer característica de desinibição	109 (67.3%)	48 (59.3%)	19 (57.6%)	21 (87.5%)	21 (87.5%)	0.005μ
	Empatia reduzida ou falta de preocupação com os outros	27 (33.3%)	7 (8.6%) ^a	4 (12.1%) ^{a,b}	8 (33.3%) ^b	8 (33.3%) ^b	0.003
	Labilidade emocional	51 (31.5%)	21 (41.2%)	10 (19.6%)	8 (33.3%)	12 (50%)	0.169
	Distratibilidade	67 (41.4%)	28 (34.6%) ^a	5 (7.5%) ^a	16 (66.7%) ^b	18 (75%) ^b	0.000
	Desinibição	23 (14.2%)	9 (11.1%)	6 (18.8%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)	0.628
	Impulsividade	25 (15.4%)	14 (17.3%)	5 (15.2%)	1 (4.2%)	5 (20.8%)	0.376
	Sintomas da síndrome de Kluver-Bucy	12 (7.4%)	6 (7.4%)	4 (12.1%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0.738
	Inquietação	9 (5.6%)	2 (2.5%)	2 (6.1%)	1 (4.2%)	4 (16.7%)	0.060
	Qualquer característica apática	112 (69.1%)	46 (56.8%) ^a	22 (66.7%) ^{a,b}	22 (91.7%) ^b	22 (91.7%) ^b	0.001
Apatia	Retraimento social	39 (24.1%)	14 (17.3%)	10 (30.3%)	9 (37.5%)	6 (25%)	0.163
	Apatia ou falta de espontaneidade	22 (13.6%)	9 (11.1%)	1 (3%)	6 (25%)	6 (25%)	0.024μ
	Expressão verbal reduzida	63 (33.9%)	25 (30.9%) ^a	10 (30.3%) ^a	9 (37.5%) ^a	19 (79.2%) ^b	0.000
	Auto cuidado empobrecido	75 (46.3%)	27 (33.3%) ^a	12 (36.4%) ^{a,b}	16 (66.7%) ^{b,c}	20 (83.3%) ^c	0.000
Disfunção executiva	Qualquer característica da disfunção executiva	148 (91.4%)	74 (91.4%)	26 (78.8%)	24 (100%)	24 (100%)	0.013μ
	Perseveração, estereotipia verbal e ecolalia	130 (80.2%)	64 (79%)	23 (69.7%)	23 (95.9%)	20 (83.3%)	0.087
	Falta de planejamento e crítica	119 (73.5%)	58 (71.6%) ^{a,b}	17 (51.5%) ^b	21 (87.5%) ^a	23 (95.8%) ^a	0.001
Qualquer característica DFT		155 (95.7%)	77 (95.1%)	30 (90.9%)	24 (100%)	24 (100%)	0.315
Qualquer característica DFT sem queixa de memória e/ou orientação		26 (16%)	19 (23.5%)	7 (21.2%)	0	0	0.001μ
5 características DFT		61 (37.7%)	19 (23.5%) ^a	9 (27.3%) ^{a,b}	13 (54.2%) ^{b,c}	20 (83.3%) ^c	0.000
5 características DFT sem queixas de memória e/ou orientação		4 (2.5%)	2 (2.5%)	2 (6.5%)	0	0	0.497

^{a,b,c} Mostra onde os grupos se diferenciam quando p-valor <0.05- a diferença encontra-se onde aparecem letras diferentes, assim se as letras são iguais não há diferença naquele agrupamento específico- análise realizada com Kruskal-Wallis; _μ associação não significativa entre grupos diagnósticos porém entre as proporções da presença de característica comportamental (sim ou não) em um mesmo grupo diagnóstico; DFT- demência frontotemporal

Tabela 11. Diferença entre grupos para deterioração em memória, orientação e comportamentos relacionados à DFT de acordo com Gregory e Hodges (1993, 1996)

	Deterioração N (%)					P-valor
	Total (N=114)	Cognição estável <45anos (N=81)	Cognição estável ≥45anos (N=33)	Demência prodrômica (N=24)	DA (N=24)	
Queixa de Memória e Orientação	69 (42.6%)	17 (21%) ^a	6 (18.2%) ^a	22 (91.7%) ^b	24 (100%) ^b	0.000
DFT – Gregory and Hodges (1993, 1996)						
<i>Qualquer característica de Desinibição</i>	46 (28.4%)	12 (14.8%) ^a	5 (15.2%) ^{a,b}	11 (45.8%) ^{b,c}	18 (75%) ^c	0.000
Empatia reduzida ou falta de preocupação com os	10 (6%)	0 ^a	0 ^{a,b}	4 (16.7%) ^b	6 (25%) ^b	0.000
Labilidade emocional	25 (15.4%)	9 (11.1%) ^a	4 (12.1%) ^{a,b}	2 (8%) ^a	10 (40%) ^b	0.006
Desinibição	27 (16.7%)	6 (7.4%) ^a	1 (3%) ^a	7 (29.2%) ^b	13 (54.2%) ^b	0.000
Desinibição	6 (3.7%)	1 (0.9%) ^a	0 ^{a,b}	2 (8.3%) ^{a,b}	3 (12.5%) ^b	0.027
Impulsividade	3 (1.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (8.3%)	0.059
Sintomas da síndrome de Kluver-Bucy	2 (1.2%)	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0.127
Inquietação	5 (3%)	1 (1.2%) ^a	0 ^{a,b}	0 ^{a,b}	4 (16.7%) ^b	0.005
<i>Qualquer característica de Apatia</i>	61 (37.7%)	18 (22.2%) ^a	7 (21.2%) ^a	15 (62.5%) ^b	21 (87.5%) ^b	0.000
Retraimento social	9 (5.6%)	4 (4.9%)	0	3 (12.5%)	2 (8.3%)	0.140
Apatia	38 (23.5%)	12 (14.8%) ^a	4 (12.1%) ^{a,b}	10 (41.7%) ^{b,c}	12 (50%) ^c	0.000
Expressão verbal reduzida	23 (14.2%)	6 (7.4%) ^a	2 (6.1%) ^a	1 (4.2%) ^a	14 (58.3%) ^b	0.000
Auto cuidado empobrecido	36 (22.2%)	6 (7.4%) ^a	2 (6.1%) ^a	10 (41.7%) ^b	18 (75%) ^b	0.000
<i>Qualquer característica de Disfunção Executiva</i>	55 (34%)	17 (21%) ^a	4 (12.1%) ^a	16 (66.7%) ^b	18 (75%) ^b	0.000
Perseveração, estereotipia verbal e ecolalia	49 (30.2%)	17 (21%) ^a	4 (12.1%) ^a	14 (58.3%) ^b	14 (58.3%) ^b	0.000
Falta de planejamento e crítica	21 (13%)	4 (4.9%) ^a	0 ^a	4 (16.7%) ^a	13 (54.2%) ^b	0.000
Qualquer característica DFT	90 (55.6%)	33 (40.7%) ^a	12 (36.4%) ^a	21 (87.5%) ^b	24 (100%) ^b	0.000
Qualquer característica DFT sem queixa de memória e/ou orientação	28 (17.3%)	19 (23.5%)	8 (24.2%)	1 (4.2%)	0	0.005 _μ
5 características DFT	17 (10.5%)	2 (2.5%) ^a	0 ^a	2 (8.3%) ^a	13 (54.2%) ^b	0.000
5 características DFT sem queixas de memória e/ou orientação	0	0	0	0	0	N/A

^{a,b,c} Mostra onde os grupos se diferenciam quando p-valor <0.05- a diferença encontra-se onde aparecem letras diferentes, assim se as letras são iguais não há diferença naquele agrupamento específico- análise realizada com Kruskal-Wallis; _μ associação não significativa entre grupos diagnósticos porém entre as proporções da presença de característica comportamental (sim ou não) em um mesmo grupo diagnóstico; N/A não aplicável (a frequência dos grupos é constante; DFT- demência frontotemporal)

Os resultados referentes às características comportamentais ao longo da vida e deterioração das mesmas estão organizados a seguir de acordo com os domínios estudados.

6.2.1 Memória e orientação

A maioria dos participantes apresentou algum tipo de queixa de memória e orientação durante a vida (tabela 10). Já a frequência de informantes relatando deterioração dessas áreas ao longo do tempo caiu para metade daqueles que apresentavam queixa ao longo da vida (tabela 11). Tanto a presença da queixa de memória como a sua deterioração foram significativamente mais frequentes nos grupos prodrômico ou DA se comparado com os grupos com cognição estável.

6.2.2 Características comportamentais associadas ao lobo frontal

A partir da tabela 10 é possível observar que a maioria das características comportamentais associadas à disfunção do lobo frontal já estava presente ao longo da vida tanto nos dois grupos de cognição estável, como no grupo prodrômico, e na maioria das vezes em proporção comparável ao grupo com DA. Apenas sete indivíduos da amostra total (4%) foram identificados como tendo nenhuma das características associadas à alteração na circuitaria frontal do cérebro. Em relação às diferentes frequências entre os grupos para piora do sintoma (tabela 11), mais de 50% da amostra total apresentou piora em algum dos sintomas comportamentais frontalizados durante a vida adulta, com diferença significativa para os grupos prodrômicos e DA (piora com maior frequência). Das 13 características comportamentais específicas relacionadas

ao lobo frontal e apontadas pelo critério de DFT de Gregory e Hodges¹³⁷ (empatia reduzida ou falta de preocupação com os outros; labilidade emocional; distratibilidade; desinibição, impulsividade; sintomas de Kluver-Bucy; inquietação; retraimento social; apatia ou falta de espontaneidade; expressão verbal reduzida; autocuidado empobrecido; perseveração, estereotipia e ecolalia; e falta de planejamento e crítica), 10 delas (76.9%) apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos no que se refere à sua deterioração ao longo da vida. Assim, apenas impulsividade, sintomas de Kluver-Bucy e retraimento social não alcançaram valor significativamente diferente entre os grupos estabelecidos no que se refere à deterioração (tabela 11). Cinco dessas características (38.4%) obtiveram frequência significativamente divergente entre os grupos na investigação que se refere à sua presença sem que haja necessariamente piora dos sintomas (tabela 10).

6.2.2.1 *Desinibição*

Mais de 60% do total de participantes apresentou alguma característica relacionada à desinibição ao longo da vida sem diferença significativa entre os grupos (tabela 10). Menos de 30% do total da amostra considerou que essas características pioraram ao longo do tempo- 42.2% do total de informantes que identificou características de desinibição ao longo da vida, sendo a grande maioria do grupo prodrômico ou DA (tabela 11). Distratibilidade foi a característica mais prevalente ao longo da vida (41.4% da amostra) e também a que foi mais frequentemente identificada como tendo sinais de deterioração (16.7%). Enquanto a frequência de apenas duas das características relacionadas à desinibição foram estatisticamente diferentes para os grupos em

relação à sua presença ao longo da vida (empatia reduzida ou falta de preocupação com os outros; e distratibilidade); para cinco do total de sete características investigadas, a deterioração dos sintomas alcançou uma diferença significativa entre os grupos (empatia reduzida ou falta de preocupação com os outros; labilidade emocional; distratibilidade; desinibição; e inquietação), com incidência de deterioração relacionada ao diagnóstico (maior frequência para aqueles com demência, seguidos por aqueles com o diagnóstico prodrômico). A impulsividade e os sintomas de Kluver-Bucy foram características sem diferença relevante entre os grupos e também foram muito raramente relatados como deteriorados mesmo nos grupos de diagnóstico prodrômico e de DA. A deterioração de qualquer característica relacionada à desinibição aumentou gradualmente no grupo de cognição estável de acordo com o envelhecimento, continuando a aumentar de acordo com o diagnóstico: de participantes mais velhos a prodrômicos e com maior frequência para aqueles com DA.

6.2.2.2 *Apatia*

Quase 70% da amostra apresentou alguma característica relacionada à apatia (tabela 10) e pouco mais da metade desses informantes identificou deterioração nessas características. Houve diferença significativa entre os grupos com maior tendência de deterioração da apatia nos grupos com demência e demência prodrômica, seguidos pelo grupo com cognição estável ≥ 45 anos (tabela 11). Dificuldade no autocuidado apareceu como a característica mais frequente ao longo da vida (46.3%), apresentando diferença entre os grupos com aumento gradual na sua frequência em relação ao

aumento da idade para os grupos de cognição estável, passando então ao grupo prodrômico e ao grupo com DA (tabela 10). Apatia ou falta de espontaneidade foi a característica mais frequentemente descrita como deteriorando-se (23.5%), apresentando o mesmo padrão de piora da dificuldade no autocuidado: relacionada à idade e ao diagnóstico (tabela 11). O retraimento social não atingiu uma diferença relevante entre os grupos e a produção verbal reduzida foi mais frequente ao longo da vida e também mais assiduamente deteriorada nos indivíduos com DA.

6.2.2.3 *Disfunção executiva*

A disfunção executiva foi a característica mais prevalente, presente em mais de 90% da amostra total. Traços de perseveração, falta de planejamento e crítica apresentaram frequência elevada- 80.2% da amostra apresentou perseveração ou estereotipia e 73.5% apresentou falta de planejamento e crítica-, independentemente do grupo ou diagnóstico (tabela 10). No entanto, 34% dos informantes relataram deterioração nos sintomas de disfunção executiva, com uma prevalência significativamente maior nos grupos com diagnóstico prodrômico e DA. A deterioração no que se refere à perseveração e à estereotipia foi mais frequente nos grupos prodrômico e DA. Já a deterioração do planejamento e da crítica foram significativamente mais frequentes apenas para o grupo com DA (tabela 11).

6.2.2.4 *Critérios de Gregory e Hodges*

Quando consideramos a presença de cinco ou mais características comportamentais segundo os critérios de Gregory e Hodges¹³⁷, observamos

uma piora contínua relacionada tanto ao envelhecimento normal quanto ao agravamento do diagnóstico (tabela 10). Quando consideramos a deterioração em cinco ou mais destas características, encontramos uma diferença significativa apenas para a sua maior frequência no grupo com DA (tabela 11). Sendo a queixa e a deterioração da memória e orientação um pré-requisito para o diagnóstico de demência através do CAMDEX-DS, quando consideramos o critério de DFT- presença de cinco destas características comportamentais com relativa preservação da memória-, observamos que o único grupo que eventualmente cumpriria o requisito é aquele com a cognição estável (tabela 11). No entanto, quando consideramos a deterioração em cinco destas características sem que haja queixa de memória/ orientação, observamos que nenhum participante atinge o critério.

Vale ressaltar que quando consideramos a presença de qualquer destas característica comportamentais (e não necessariamente cinco delas) sem que haja qualquer queixa de memória e orientação, 16.7% dos participantes que apresentam qualquer destas características ao longo da vida atendem aos critérios (N = 26/155, tabela 10). Quando consideramos a deterioração de qualquer característica comportamental sem que haja queixa de memória e orientação, encontramos duas vezes essa proporção - 31% do total com alguma deterioração não apresenta nenhuma queixa em memória e orientação (N = 28/90, tabela 11).

6.3 Impacto da deterioração cognitiva entre os grupos

A tabela 12 apresenta os resultados das regressões logísticas em que as variáveis dependentes foram o diagnóstico clínico e as variáveis independentes

foram memória e orientação, desinibição, apatia e disfunção executiva ajustadas por idade, gênero, escolaridade e local da amostra (São Paulo ou Cambridge). Vale ressaltar que uma vez que a deterioração da memória e/ou orientação é uma condição para o diagnóstico da DA pelos critérios do CAMDEX-DS, quando consideramos esse grupo diagnóstico como variável dependente, o domínio memória / orientação não entra no modelo logístico pois 100% os participantes com DA apresentam essa mesma característica. Desta forma, ainda que a associação exista, por apresentar uma predição “perfeita”, não é possível calcular o valor da probabilidade. Além disso, também realizamos a análise considerando a variável dependente ≥ 45 anos de idade contra < 45 anos no grupo de cognição estável mas não foi possível construir o modelo já que utilizando regressão logística do tipo *backward stepwise* nenhuma variável foi considerada significativa para explicar a diferença entre estes dois grupos. Deste modo, durante as demais regressões o grupo cognição estável foi estudado como um todo (de 30 a 64 anos de idade). Encontramos que a memória e a orientação têm o maior impacto na diferenciação dos grupos de cognição prodrômica e estável, juntamente com a deterioração das disfunções executivas. Desinibição e apatia aumentam a chance de diagnóstico de DA quando comparado com os grupos de cognição prodrômica. E tanto apatia como desinibição aumentam a probabilidade do diagnóstico de DA quando comparado com o grupo com cognição estável.

Tabela 12. Impacto das áreas de deterioração cognitiva na razão de chance do diagnóstico clínico ajustada para idade, gênero, educação e local da amostra (São Paulo ou Cambridge)

Deterioração	Razão de chance	Intervalo de confiança 95%	<i>P-valor</i>
Demência prodrômica x Cognição estável			
Memória e Orientação	35.071	9.638-127.616	0.000
Disfunção Executiva	7.167	2.546-20.173	0.000
DA x Demência Prodrômica			
Desinibição	3.545	1.042-12.058	0.043
DA x Cognição estável			
Apatia	34.182	8.179-142.855	0.000
Desinibição	10.358	3.259-32.919	0.000

7. DISCUSSÃO

O objetivo deste doutorado foi investigar aspectos neuropsicológicos e psiquiátricos relacionados ao funcionamento do lobo frontal durante o envelhecimento e a demência em indivíduos com SD. De maneira geral, os achados do nosso estudo corroboram com a hipótese inicial de que comportamentos vinculados à disfunção das circuitarias fronto-subcorticais do cérebro estão presentes durante o declínio cognitivo e a DA em adultos com SD, influenciando as peculiaridades da apresentação dos sintomas.

7.1 Aspectos referentes ao objetivo específico 1 do estudo

Em relação às análises do objetivo 1 deste estudo, em uma amostra de 92 adultos com síndrome de Down com mais de 30 anos de idade da cidade de São Paulo, descobrimos que a identificação de comportamentos relacionados ao funcionamento do lobo frontal pelo informante foi preditor dos diagnósticos prodrômico e de demência. O relato desses comportamentos mostrou estar correlacionado ao desempenho do participante em tarefas cognitivas que envolvem funções executivas. Esses achados confirmam nossa hipótese de que os comportamentos do lobo frontal e a disfunção cognitiva no domínio executivo são evidenciados durante a progressão da doença de Alzheimer em pessoas com SD.

Em vista de nossos achados e considerando o grupo prodrômico como um grupo em estágio intermediário entre a cognição estável e o diagnóstico de demência, podemos supor que os sintomas de demência relacionados à função do lobo frontal aparecem primeiro na fase prodrômica com aumento de

desinibição e disfunção executiva; enquanto as características apáticas aparecem quando o diagnóstico de demência é estabelecido, tendo todos esses sintomas se agravado pela progressão da doença (ver diagrama hipotético de evolução dos sintomas, Figura 4). Dessa mesma forma, um estudo utilizando a Escala de Personalidade Frontal indica que as mudanças nos comportamentos mediados pelo lobo frontal já são comuns nos estágios iniciais da DA e durante o comprometimento cognitivo leve para a população em geral, mesmo antes de qualquer evidência de declínio nas habilidades funcionais¹⁸¹. Em um estudo utilizando Escala de Personalidade Frontal para discriminar DFT e DA, ambos os grupos apresentaram aumento da apatia e disfunção executiva após o início da demência, mas apenas o grupo DFT apresentou aumento na desinibição¹⁷⁹, diferentemente de nossos achados. Uma possível explicação para a discrepância pode estar relacionada ao fenótipo comportamental da SD ao longo da vida, uma hipótese que precisaria ser testada com um estudo longitudinal. Em outro estudo, enquanto a apatia e a disfunção executiva foram proeminentes em todos os estágios da DA, a desinibição foi frequente apenas nas fases avançadas¹⁸⁶. Pesquisas investigando sintomas comportamentais e psicológicos em diferentes formas de demência, incluindo DA, indicaram que a apatia foi encontrada em todos os grupos e foi correlacionada com a função executiva¹⁸⁷.

Também é interessante notar que, se compararmos o grupo com cognição estável da amostra brasileira com os dados da amostra normativa da Escala de Personalidade Frontal, observamos que mesmo diante de nenhuma evidência de declínio cognitivo (cognição estável), o total da Escala de Personalidade Frontal e o domínio de disfunção executiva da nossa amostra alcançam uma diferença de mais de 10 pontos em direção ao comportamento desviante, quando consideramos média e desvio padrão para a população com menor nível de escolaridade e idade aproximada a da nossa amostra (40-59 anos)¹⁷⁷. No entanto, as diferenças de idade e escolaridade entre a nossa amostra e a amostra do estudo normativo não nos permitem chegar a conclusões a este respeito, mas observar uma tendência a comportamentos frontalizados na população com SD.

Sabe-se que as síndromes subcorticais pré-frontais podem refletir dificuldades na memória operacional e na função executiva¹²⁵. Embora em nosso estudo tenhamos encontrado correlação entre o desempenho dos participantes em tarefas cognitivas e a identificação pelos informantes de

comportamentos associados ao lobo frontal, é importante enfatizar que a avaliação cognitiva em um tempo único (sem comparação longitudinal) não permite alcançar quaisquer conclusões sobre o diagnóstico. Embora nosso estudo tenha utilizado tarefas cognitivas específicas desenvolvidas para essa população, mais da metade dos testes utilizados em nosso estudo tiveram seus resultados fortemente influenciados por idade, gênero, educação, grau de deficiência intelectual ou pela utilização de medicação que afeta o sistema nervoso central, não permitindo a associação direta de seus resultados com o diagnóstico. Estes dados enfatizam a importância de comparar o desempenho individual ao longo do tempo durante a avaliação do declínio cognitivo nesta população. Assim, a alta associação de idade com o diagnóstico; a amplitude do desempenho, mesmo considerando o nível prévio de déficit intelectual; e a intensa oscilação do desempenho cognitivo individual substancialmente influenciada por questões emocionais, empatia, humor e outras condições sutis; tornam a avaliação cognitiva da população com SD um desafio dentro da avaliação neuropsicológica, exigindo conhecimentos e habilidades específicos na área.

Nossos achados sobre a comparação do desempenho cognitivo e o diagnóstico diferem do estudo do protocolo de funções executivas original de Cambridge¹⁴⁴, no qual, para todas as tarefas cognitivas, o grupo com DA mostrou desempenho significativamente prejudicado em comparação com um grupo sem DA, mesmo controlando a idade e o grau de deficiência intelectual. No entanto, algumas diferenças importantes nas metodologias dos dois estudos não permitem uma comparação direta. Primeiro, nosso estudo alocou

os participantes em três grupos, incluindo entre eles um grupo prodrômico, enquanto o estudo original do protocolo comparou um grupo com DA e um grupo sem DA. Em segundo lugar, além da idade, gênero e grau de deficiência intelectual, conduzimos nossa análise controlando-a por educação e pelo uso de medicação com ação no sistema nervoso central. Além disso, diferentemente do estudo inglês, nosso estudo considerou não apenas participantes com deficiência intelectual leve e moderada, mas também grave. Deste modo, no nosso estudo as tarefas cognitivas mais associadas ao diagnóstico foram: *Cats and dogs*, *Weigl*, Torre de Londres e Memória Prospectiva, bem como a pontuação combinada de todos os testes executivos deste protocolo. No entanto, para *Weigl* e Torre de Londres, a associação foi forte apenas em relação ao diagnóstico prodrômico e em todos esses quatro testes, aqueles com diagnóstico de demência tiveram o escore muito próximo do mínimo (efeito chão).

A prevalência de DA na amostra total foi de 14.1% e 18.5% para a identificação de sintomas pré-clínicos, o que está de acordo com o estimado por nosso estudo quando foi realizado o cálculo amostral⁶⁹. Nesta amostra várias características demográficas foram associadas ao grupo diagnóstico. Primeiro, a idade mostrou-se altamente associada aos diagnósticos clínicos. Para a população em geral, a idade é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento da forma mais comum de demência de Alzheimer-aquela de início tardio¹⁸⁸. Para a população com SD, a idade também é apontada como um importante fator de risco para desencadear o processo degenerativo^{154, 170, 189}, com prevalência crescente de sintomas de demência

com a idade^{68, 112}, porém o início dos sintomas acontece com quase duas décadas de antecedência se comparado com a população em geral. Investigação de base populacional realizada em Cambridge demonstrou que a incidência de demência na população com Síndrome de Down aumentou: 1) 1 a 2% para aqueles entre 30 e 40 anos; 2) 10% para aqueles com 40 anos e 3) 40% para aqueles com 50 anos de idade¹¹². Em nossa amostra, o grupo com cognição estável foi consideravelmente mais jovem que o grupo com AD, enquanto o grupo prodrômico apareceu como um grupo intermediário em relação à idade, similarmente ao que ocorre no comprometimento cognitivo leve (CCL) para a população em geral²⁸.

Essa diferença de idade significativa provavelmente também influencia algumas outras variáveis desta amostra, como a relação com o informante e o tempo de contato entre eles. No entanto, é importante notar que, para os três grupos, o tempo mínimo de contato com o informante foi de 10 anos, conforme pré-requisito para participar do estudo. Nesta amostra é possível observar que há um aumento exponencial de cuidadores primários que não são os pais para aqueles com diagnóstico pré-clínico e demência, respectivamente, em comparação com aqueles com cognição estável. Essa associação provavelmente está relacionada ao aumento da idade dos participantes com declínio cognitivo e consequente perda dos pais ou incapacidade de prestar assistência. Podemos levantar a hipótese de que o grupo com DA por ser de pessoas com mais idade aumenta a probabilidade de que eles tenham perdido seus pais e, mais frequentemente, tenham um cuidador profissional como informante. Por sua vez, as diferenças encontradas em condições de moradia

podem estar indicando maior necessidade de apoio profissional daqueles com o diagnóstico de demência, os quais mais frequentemente aparecem neste estudo como morando em casas de repouso e menos frequentemente em casa com seus pais. No entanto, investigações mais aprofundadas seriam necessárias para substanciar essas hipóteses. Como este é um estudo transversal, não podemos afirmar a natureza dessas associações. Ainda assim, são informações importantes que sugerem a necessidade de adaptar os cuidados e adequar as políticas públicas voltadas para essa população no Brasil.

Ainda que haja uma diferença na idade materna na gestação em relação ao diagnóstico, apontando para mães com mais idade durante o nascimento para aqueles com diagnóstico de demência, nesta amostra esse dado não obteve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Sabe-se que, quanto mais avançada a idade da mãe durante o momento da concepção, maior o risco do desenvolvimento da síndrome de Down⁵. Porém, estudos demonstram que mães jovens (de até 35 anos) que tiveram filhos com síndrome de Down têm maiores chances de desenvolver DA ao envelhecer do que mães que tiveram filhos com síndrome de Down já em idade avançada, indicando provavelmente uma aceleração do envelhecimento¹⁹⁰. Não encontramos outros estudos que investigassem a relação entre a idade inicial dos sintomas de Alzheimer em pessoas com SD e a idade materna no nascimento.

Nível de deficiência intelectual não apresentou diferença significativa entre os grupos ainda que fique clara a observação de diferença no número de

peessoas com deficiência intelectual moderada ou grave que também apresentavam o diagnóstico de demência ou a indicação de sinais prodrômicos, com um maior número de indivíduos se comparado com aqueles com cognição estável. Talvez uma amostra maior possa melhor indicar se existe ou não associação entre estas variáveis. Segundo Ball¹⁹¹, a proeminência relativa às mudanças precoces de personalidade e comportamento, assim como ao declínio da memória na apresentação clínica da demência em pessoas com SD são influenciadas pelo grau de deficiência intelectual, o que supostamente também poderia relacionar-se à capacidade de reserva cognitiva. Infelizmente até hoje poucos estudos sobre SD e DA incluem em suas amostras indivíduos com deficiência grave ou severa em função da dificuldade de mensurar a performance cognitiva desses indivíduos e também de um maior desafio em diagnosticar a demência diante de um maior nível prévio de déficit cognitivo.

Vida sedentária, uso de medicação com ação no sistema nervoso central e história familiar de DA apresentaram diferença significativa entre os grupos. No entanto, devido ao desenho deste estudo (transversal), não é possível distinguir a natureza da associação entre essas variáveis. É possível, por exemplo, que os participantes com diagnóstico pré-clínico ou de demência se tornassem sedentários devido ao declínio funcional. O uso de medicamentos pode ser devido a cuidados médicos com sintomas neuropsiquiátricos relacionados à demência. E embora a literatura científica sugira que a história familiar de DA¹⁸⁸ seja um fator de risco para o desenvolvimento da doença para a população em geral, também há a possibilidade de que para esta amostra o

aparecimento de sintomas relacionados ao declínio cognitivo possa ter gerado maior atenção na história familiar e consequente maior número de respostas positivas pelos informantes.

A frequência de ter sido ou não empregado no mercado de trabalho ao longo da vida não obteve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, ainda que haja um número sutilmente mais frequente de pessoas do grupo com cognição estável que tiveram um emprego. Este dado pode estar relacionado à diferença de idade entre os grupos diagnósticos e ao fato de que indivíduos mais jovens tenham sido mais frequentemente estimulados a entrar no mercado de trabalho atualmente. Porém, como não era o escopo deste estudo investigar esse aspecto específico de forma mais minuciosa, o número limitado da nossa amostra não nos permite quaisquer conclusões a este respeito. Mas vale lembrar que estímulo cognitivo e desafio na ocupação profissional são considerados fatores compensadores do declínio cognitivo na população em geral^{32, 192, 193}. Para a população com SD sabe-se que o grau de desempenho cognitivo pode ser um fator que estimula a entrada no mercado de trabalho e que a performance em funções executivas e memória operacional podem ser preditores da condição de emprego¹⁹⁴. Assim, estudos com a população com SD que tenham este enfoque poderão melhor esclarecer a associação entre empregabilidade, reserva cognitiva e estabilidade cognitiva ao longo da vida.

Quanto à epilepsia, sabe-se que há associação entre a DA e a epilepsia em pessoas com SD^{86, 156, 195}. Em nossa amostra, com maior frequência os informantes do grupo com DA relataram ocorrência de episódios convulsivos

ou outros tipos de episódios epiléticos se comparado com os demais grupos, porém sem que a diferença encontrasse valor estatístico significativo. Já quanto ao início dos episódios epiléticos acontecer durante a vida adulta, enquanto este foi o caso para todos aqueles do grupo com DA e do grupo prodrômico, para aqueles em cognição estável a frequência foi de menos de 30% do total daqueles que relataram episódios epiléticos. Ainda que este dado tenha obtido diferença significativa entre os grupos, o fato de ser um número muito pequeno de sujeitos limita qualquer conclusão sobre o assunto.

7.2 Aspectos referentes ao objetivo específico 2 do estudo

A principal descoberta desta pesquisa colaborativa entre as Universidades de Cambridge e São Paulo é a evidência de que o comportamento associado à disfunção fronto-subcortical (desinibição, apatia e disfunção executiva) está presente em pessoas com SD desde a idade adulta antes de evidência de deterioração, independentemente de localização geográfica e cultura, agravando-se com o processo de envelhecimento e com a demência. A deterioração cognitiva teve um impacto importante na memória, orientação e função executiva para o grupo prodrômico em comparação com a cognição estável; desinibição e apatia tiveram impacto no grupo com DA em comparação com os grupos prodrômico e de cognição estável. Para algumas das características comportamentais relacionadas ao lobo frontal, tanto a presença dessas características quanto sua deterioração apareceram com uma piora contínua relacionada primeiramente ao envelhecimento normal e continuando no grupo prodrômico e no diagnóstico da demência. A deterioração dessas características comportamentais, assim como a deterioração da memória e da

orientação, teve forte associação com o diagnóstico da fase prodrômica ou o diagnóstico de demência (ver diagrama hipotético de progressão dos sintomas, Figura 5). Até onde sabemos, este é o primeiro estudo com a população com SD a considerar não apenas a presença de deterioração em áreas relacionadas ao funcionamento do lobo frontal, mas também a presença dessas características em um grupo com a cognição estável. Além disso, este é um estudo pioneiro na contemplação dessas características específicas, considerando indivíduos mais jovens e mais velhos com cognição estável, o diagnóstico de demência, mas também a identificação de uma fase prodrômica na qual o diagnóstico ainda não é claro.

A maioria dos estudos que investigam a SD e a demência foram realizados em países desenvolvidos e, até onde vai o nosso conhecimento, a associação

entre diferentes ambientes culturais e a sintomatologia não foi explorada anteriormente. Consideramos que a análise combinada entre os dois países-Brasil e Inglaterra, tendo sido cuidadosamente controlada pelo local, idade e educação, enriquece o conhecimento na área, criando consciência sobre a sintomatologia relacionada à neuropatologia da demência na SD, independentemente de fatores culturais e econômicos, além de estimular parcerias de pesquisa entre diferentes culturas.

O fato de termos realizado comparações entre os diferentes sintomas que impactam em três diferentes grupos de diagnósticos nos permite levantar a hipótese de um possível curso da sintomatologia da demência nessa população, assunto ainda pouco estudado nessa área do conhecimento. Considerando nossos achados e um possível *continuum* entre cognição estável, a identificação do grupo prodrômico e a DA, a partir desta análise podemos supor que, para as pessoas com SD, há um impacto sucessivo de deterioração começando pela memória/orientação e disfunção executiva no estágio prodrômico com piora ao longo do processo de demência; até a desinibição ocorrendo quando o diagnóstico é estabelecido e apatia nos estágios intermediários e avançados da demência, o que poderá ser confirmado se os resultados forem replicados em pesquisas futuras.

Considerando o volume reduzido do lobo frontal na SD e a menor conectividade funcional relacionada às redes executivas nesses indivíduos^{12, 138, 196}, nossos achados sobre a presença de comportamento frontalizado durante a vida adulta de indivíduos com SD e cognição estável, bem como a presença da deterioração desses comportamentos concomitante com as áreas

conhecidas por se deteriorarem ao longo da DA corroboram a hipótese de reserva cognitiva frontal reduzida em pessoas com SD¹¹⁸.

Neste estudo colaborativo entre as Universidades de São Paulo e de Cambridge, a idade apareceu como um importante fator separando os grupos diagnósticos, indicando que o processo de envelhecimento aumenta a probabilidade de declínio cognitivo e demência, como demonstrado em estudos anteriores^{69, 118}. Entretanto, para a população com SD essa influência da idade sobre o diagnóstico ocorreu consideravelmente mais cedo do que normalmente descrito para a população em geral, conforme já apontado pelo objetivo específico 1 deste estudo.

As diferenças encontradas entre São Paulo e Cambridge para condições de moradia e a relação com o informante provavelmente refletem as disparidades culturais e econômicas entre os países. Em São Paulo, observamos que um maior número de pessoas com SD vive com seus pais e tem seus pais ou irmãos como informantes principais, enquanto na Inglaterra essas pessoas mais frequentemente vivem de forma independente e têm como principal informante uma pessoa sem parentesco. Além disso, os participantes de Cambridge foram incluídos com maior frequência no mercado de trabalho quando comparados àqueles de São Paulo, embora essa diferença não pareça significativa. Para garantir que as diferenças culturais não influenciassem nossos achados, durante as análises sempre controlamos por local da amostra.

Também vale ressaltar que, apesar de mais de 33% dos sujeitos apresentarem redução na expressão verbal durante a vida adulta (independentemente de qualquer declínio), as pessoas com SD

caracteristicamente apresentam maior dificuldade verbal se comparada ao domínio não verbal da cognição. Assim, o quanto essa redução na produção verbal ocorre devido à apatia ou ao prejuízo primário da linguagem é um tema discutível.

7.3 Aspectos gerais

Seja com o uso da Escala de Personalidade Frontal (objetivo 1), seja com a análise que utilizou a entrevista CAMDEX-DS (objetivo 2), nossos achados sobre o início da manifestação do comportamento e o seu impacto durante a progressão da doença são congruentes entre eles e enfatizam a presença de mudanças de comportamentos referentes à disfunção nas circuitarias frontais do cérebro tanto durante a demência como na fase prodrômica da demência em pessoas com SD.

Quando admitimos como hipótese que a evolução dos sintomas segue o padrão de um *continuum* desde o grupo com cognição estável, passando pelo grupo prodrômico até chegar na DA, podemos dizer que em ambos os objetivos específicos desta tese postulamos que os sintomas referentes ao funcionamento frontal são inicialmente da esfera da disfunção executiva e da desinibição, com o aparecimento de sinais apáticos ao longo do processo da demência. A principal diferença encontrada entre as análises com os diferentes instrumentos foi uma antecipação dos sintomas de desinibição e apatia pela Escala de Personalidade Frontal se comparada com a análise do CAMDEX-DS. Desinibição apareceu com impacto na diferenciação dos diagnósticos prodrômico e cognição estável para o estudo com a Escala de Personalidade Frontal, enquanto com o uso do CAMDEX-DS o seu impacto inicial foi na

diferenciação entre DA e demência prodrômica. Por sua vez apatia teve impacto inicial na comparação entre os grupos DA e demência prodrômica para a Escala de Personalidade Frontal, enquanto para a análise do CAMDEX-DS apatia apareceu com impacto no confronto entre os grupos DA e cognição estável. As figuras 4 e 5 mostram diagramas da progressão dos sintomas na análise com ambos os instrumentos. No entanto, é importante ressaltar que uma vez que o nosso estudo tem desenho transversal, as suposições referentes à evolução da doença são apenas hipotéticas e devem ser verificadas e confirmadas através de um estudo longitudinal.

7.4 Implicações para o diagnóstico clínico

Nossos achados sobre as características da disfunção lobar frontal estarem presentes em pessoas com SD antes da evidência de qualquer declínio, bem como se deteriorarem durante o processo neuropatológico da demência, indicam que durante a avaliação clínica, embora esses aspectos precisem ser levados em consideração, eles também podem ser considerados um fator potencial de confusão se não for cuidadosamente considerado o desempenho individual prévio. Este exame cauteloso exige habilidades clínicas nas peculiaridades da SD e o uso de instrumentos adaptados para a correta identificação do agravamento dessas características, considerando sempre o funcionamento individual ao longo da vida. A este respeito, o CAMDEX-DS⁹⁵ é um instrumento adaptado que abrange a investigação de uma ampla gama de características que incluem comportamentos frontais e facilita o reconhecimento da diferença entre funcionamento basal e declínio. A correta identificação da natureza do declínio cognitivo facilita o processo diagnóstico,

aumentando a chance de encaminhamento precoce para medidas psicoeducacionais e para o uso de tratamento farmacológico visando sintomas específicos. Também a disfunção frontal na demência está diretamente relacionada ao grau de sobrecarga do cuidador¹⁹⁷. Além disso, a identificação de sinais prodrômicos pode contribuir para o planejamento de novos ensaios farmacológicos direcionados à essa população.

O diagnóstico precoce é particularmente importante no caso da DA, devido à sua natureza progressiva e irreversível. À medida que novos tratamentos se tornem disponíveis que retardem os sintomas ou impeçam a progressão da doença, o reconhecimento dos sintomas iniciais de mudança tornam-se cruciais para a intervenção precoce e a melhora no prognóstico.

7.5 Limitações

Nosso estudo tem algumas limitações que precisam ser consideradas. Ainda que o número de pessoas com demência tenha sido adequado ao cálculo amostral e às nossas variáveis primárias de investigação, acreditamos que para outras determinadas características demográficas, clínicas e de funcionamento executivo um número maior de participantes teria gerado evidências mais robustas, além de nos possibilitar investigar questões relativas ao envelhecimento saudável dividindo o grupo de cognição estável entre indivíduos mais jovens e com idade mais avançada. Sem embargo, dada a dificuldade de recrutar pessoas com SD maiores de 30 anos de idade que queiram participar de uma pesquisa, consideramos positivo que as parcerias com as Organizações tenham nos possibilitado alcançar o número de participantes de nosso cálculo inicial para o tamanho da amostra. Vale ressaltar

que durante a análise do Objetivo específico 2 foi possível aumentar o tamanho da amostra a partir da análise conjunta gentilmente cedida pelos pesquisadores da Universidade de Cambridge, o que nos possibilitou analisar os participantes com cognição estável separando-os entre maiores e menores de 45 anos.

Outra limitação do nosso estudo é o fato de não termos encontrado instrumentos para avaliar comportamentos relacionados ao lobo frontal específicos para o uso com indivíduos com SD, o que nos impulsionou a realizar a análise com dois instrumentos diferentes (objetivo específico 1 e objetivo específico 2). Algumas das questões apresentadas pela Escala de Personalidade Frontal podem não ser as mais apropriadas para as especificidades dessa população. E ainda que o CAMDEX-DS seja apropriado para população com SD, não é específico para análise de comportamentos frontalizados.

Outro aspecto importante de ser reconhecido enquanto limitação é o fato de que a identificação das características do comportamento foi feita através do relato de informantes sem uma medida direta com o participante. Sabemos que muitas vezes o relato dos informantes pode ser influenciado pelas características do relacionamento com o participante e também pela condução do entrevistador. No entanto, no campo da SD e demência, ainda são poucos os instrumentos que fornecem os requisitos necessários para a avaliação direta com o participante, principalmente quando se trata de sintomas neuropsiquiátricos. A falta de ferramentas diretas para essa avaliação faz com que a entrevista com o informante ainda seja o principal meio de investigação.

Vale ressaltar que em todas as pesquisas incluídas nesta análise, os informantes eram próximos aos participantes, com convivência mínima semanal e os conheciam por um período de tempo suficiente para identificar o declínio baseado em seu melhor nível de funcionamento (mínimo de 10 anos de convivência). Além disso, consideramos que para ambas as amostras- São Paulo e Cambridge- os entrevistadores foram bem treinados no uso dos instrumentos. Diferentemente do nosso estudo, em algumas pesquisas a Escala de Personalidade Frontal também foi usada diretamente com os participantes, levando em consideração a auto-percepção sobre os comportamentos^{198, 199}. No caso desta amostra, o fato dos participantes terem deficiência intelectual dificulta essa utilização. Para que fosse possível a investigação sobre a auto-percepção, seria necessária adaptação do instrumento no sentido de facilitar a compreensão e permitir a expressão adequada.

Além disso, para o grupo diagnosticado com DA, não temos dados sobre a gravidade da demência. Embora os sintomas comportamentais frontais não sejam comuns na DA inicial, eles geralmente aparecem à medida que o prognóstico progride. Assim, sem dados sobre gravidade, não podemos afirmar se o impacto dos sintomas comportamentais encontrados para o grupo com DA poderia estar relacionado à sintomas precoces ou tardios. Também ao fazer as análises comparando o grupo com DA com os demais, encontramos um problema: o déficit amnésico é pré-requisito ao diagnóstico, fazendo com que análises sobre o impacto amnésico para a demência nessa população fiquem enviesados.

Outra limitação em ambas as análises é o desenho de estudo transversal. Uma análise longitudinal permitiria compreender a evolução da presença dos comportamentos ao longo dos diferentes diagnósticos e analisar a natureza das associações encontradas.

Também consideramos um limite o fato de que nossas conclusões se baseiam na suposição de que mudanças de comportamento e disfunção executiva ocorrem como resultado do comprometimento das funções do lobo frontal, especificamente. Alguns pesquisadores relataram disfunção executiva em indivíduos com lesão cerebral que não específica do lobo frontal e função preservada naqueles com dano no lobo frontal²⁰⁰. A hipótese de que essas mudanças são resultante dos efeitos da neuropatologia da DA nos lobos frontais são impulsionadas pelo conhecimento de que essa região do cérebro é particularmente subdesenvolvida em pessoas com SD. Deste modo, enquanto a presença de apatia, desinibição e disfunção executiva associada precocemente a DA na SD é confirmada pelos achados deste estudo e tem implicações clínicas importantes, o envolvimento das regiões frontais do cérebro permanece hipotético.

7.6 Considerações finais e pesquisas futuras

Nossos achados indicam a importância da avaliação de mudança de comportamentos durante o processo de envelhecimento de pessoas com SD.

A forte associação encontrada entre idade e o diagnóstico, somada ao fato de termos identificado deterioração de comportamento também nos grupos com cognição estável, traz reflexões importantes sobre quanto a DA na SD é

uma doença distinta do processo normal de envelhecimento ou se representa um extremo de distribuição do envelhecimento normal, debate que também ocorre na literatura sobre a DA na população em geral²⁰¹. Os dois principais marcadores neuropatológicos de DA, as placas senis e emaranhados neurofibrilares, são encontrados- ainda que em menor frequência- no cérebro de pessoas idosas sem demência clínica e acredita-se que a demência clínica se torne aparente uma vez que a patologia tenha excedido um limiar²⁰¹. Na população com SD, onde a presença desses marcadores é ainda mais evidente em idade mais precoce, o limiar entre envelhecimento e demência é ainda mais desafiador. O quadro que emerge a partir desta pesquisa é que a DA na SD pode ser um distúrbio do envelhecimento ao invés de uma doença que apenas alguns indivíduos adquirem. Neste caso, o que faria a diferença no aparecimento dos sintomas são provavelmente outros fatores genéticos e de estilo de vida que alteram a idade de deterioração funcional. De fato, um estudo longitudinal de 50 anos indicou que, durante a vida adulta, mesmo aqueles com SD que não tiveram diagnóstico de demência apresentaram algum declínio na memória, em testes não verbais e auto-habilidade, provavelmente um sinal de alterações relacionadas à idade²⁰². Em outro estudo longitudinal de 20 anos de acompanhamento constante com participantes com SD com idade de 35 anos ou mais, 97,4% da amostra desenvolveu DA durante o período¹⁹⁵.

Estudos futuros nessa área, seja com o uso do CAMDEX-DS ou com outros instrumentos adaptados para essa população, seja com o uso da Escala de Personalidade Frontal ou outros instrumentos específicos para investigação

do comportamento frontalizado, poderão verificar se nossos resultados são replicáveis. Análises longitudinais e estudos que envolvam participantes mais jovens com SD podem confirmar se mudanças comportamentais são sinais específicos de envelhecimento nessa população ou se é uma característica presente ao longo da vida. Além disso, estudos com neuroimagem envolvendo morfologia e conectividade do cérebro podem caracterizar a base neuropatológica das disfunções do lobo frontal em pessoas com SD e uma melhor compreensão da relação entre a degeneração cerebral e a apresentação de sintomas neuropsiquiátricos e cognitivos. Estudos de neuroimagem funcional poderão ser usados para confirmar se o desempenho em funções executivas está associado à ativação aumentada em regiões frontais do cérebro em pessoas com SD.

Além disso, estudos comparando a patologia da DA na população em geral com a da população com SD podem servir para determinar se as diferenças na apresentação precoce da demência podem ser explicadas por diferenças na natureza ou distribuição de alterações patológicas. Pesquisas envolvendo pessoas com deficiência intelectual por outras etiologias que não somente a SD, poderão verificar se a apresentação frontal da DA observada na SD é específica dessa população ou se está relacionada à pré-existência da deficiência intelectual.

O contraste entre a apresentação inicial típica da DA na SD- com mudanças comportamentais- e o quadro mais comum de apresentação inicial para a DA na população em geral - com eminência de declínio na memória episódica- pode ser considerado um modelo de como a anormalidade do

desenvolvimento cerebral pode interagir com a doença, modificando o quadro clínico.

A investigação sobre as peculiaridades dos sintomas clínicos da DA em pessoas com SD poderá facilitar o diagnóstico e a adequação terapêutica, além de abrir espaço para a discussão sobre a inclusão de classificação diferenciada que considere as especificidades clínicas da DA na SD.

8. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo oferecem suporte para a hipótese de que as funções associadas à circuitaria do lobo frontal estão comprometidas no início do curso da DA em pessoas com SD, concomitantemente com queixas de memória e orientação. Ficou evidente pelos achados desse estudo que a apresentação precoce da DA nessa população é caracterizada por disfunção executiva, desinibição e apatia. Além disso, a presença desses comportamentos tende a se intensificar tanto durante o envelhecimento normal quanto durante o processo de demência.

Deste modo, a hipótese inicial deste estudo de que disfunção executiva, desinibição e apatia estariam presentes durante a progressão da demência em pessoas com SD foi confirmada por nossas análises. Também ficou confirmada a hipótese de que esses comportamentos estão associados ao desempenho cognitivo em tarefas de funções executivas e ao diagnóstico clínico. Diferentemente de uma das hipóteses iniciais- onde postulamos que as características amnésicas seriam mais comuns ao grupo com DA e as características frontais ao grupo prodrômico-, o impacto tanto dos comportamentos mediados pelo lobo frontal, como dos déficits amnésicos foram significativos seja no grupo com demência, seja no grupo prodrômico. Em nosso estudo a presença de disfunção executiva, desinibição e apatia reportados pelo informante foi preditora dos estágios clínicos da DA em adultos com SD.

Devido à presença destes comportamentos também em indivíduos considerados com a cognição estável, ficou evidente que o diagnóstico

diferencial para indivíduos com SD exige conhecimento específico das próprias características sindrômicas, além daquelas características individuais prévias ao declínio cognitivo e funcional. A identificação dos sintomas iniciais pode facilitar o diagnóstico, prever o tratamento, melhorar a qualidade de vida dessas pessoas nos estágios iniciais da doença, reduzir a sobrecarga do cuidador e facilitar o planejamento de novos estudos para tratamento psicossocial e farmacológico precocemente direcionados à SD e à DA em geral.

9. ANEXOS

**ANEXO A. ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA CIENTÍFICA DEMENTIA AND
GERIATRIC COGNITIVE DISORDER**

Fonseca LM, Yokomizo JE, Bottino CM, Fuentes D. Frontal Lobe Degeneration
in Adults with Down Syndrome and Alzheimer's Disease: A Review. Dement
Geriatr Cogn Disord. 2016;41(3-4):123-36

Review Article

Frontal Lobe Degeneration in Adults with Down Syndrome and Alzheimer's Disease: A Review

Luciana Mascarenhas Fonseca^a Juliana Emy Yokomizo^a
Cassio Machado Bottino^a Daniel Fuentes^b

^aOld Age Research Group (PROTER) and ^bIntegrated Laboratories of Neuropsychology (LINEU), Department of Psychiatry, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

Key Words

Frontal lobe · Executive function · Neuropsychology · Dementia · Neuropsychological tests · Intellectual disability · Cognition · Geriatric assessment · Behavior · Diagnosis

Abstract

Background: There is a proven link between Down syndrome and the early development of the neuropathological features of Alzheimer's disease (AD). Changes in the personality and behavior of adults with Down syndrome might indicate the early stages of dementia or of frontotemporal lobar degeneration. The objective of this study was to investigate the executive functions and changes in behavior associated with frontal lobe degeneration in individuals with Down syndrome who develop AD. We conducted a systematic review selecting studies employing cognitive assessments. **Summary:** We identified few studies using objective measurements to determine whether cognitive aspects associated with the frontal lobe correlate with dementia in this population. We observed a tendency toward such correlations.

Key Messages: There is a need for further studies in which objective measures of cognitive and behavioral factors are evaluated together with data related to brain function and morphology.

© 2016 S. Karger AG, Basel

Introduction

Down syndrome (DS) is caused by a chromosomal abnormality. Most individuals have two copies of chromosome 21, whereas individuals with DS have those same two copies plus one extra copy. Consequently, individuals with DS present with various characteristics and

Luciana Mascarenhas Fonseca
Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo
Rua Dr. Ovídio de Campos, 785 Cerqueira Cesar
São Paulo, SP 05403-010 (Brazil)
E-Mail lmfonseca@usp.br

symptoms, ranging from those indicative of the phenotype (including a transverse palmar crease, low muscle tone, protruding tongue, and short stature) to cognitive deficits, the vast majority of such individuals therefore having intellectual disability [1, 2]. It has been estimated that DS occurs in approximately 1 in 732 infants in the United States [3].

Recent years have seen a considerable increase in the life expectancy of individuals with DS due to advances in biomedicine, the adoption of a series of preventive measures such as improvements of congenital heart diseases, and the emergence of targeted therapies, as well as early and ongoing interventions focused on key perceptual-motor behaviors. However, as such individual's age, many are affected by comorbidities that accelerate their cognitive and functional decline [4]. There is a proven genetic relationship between DS and early development of the neuropathological characteristics of Alzheimer's disease (AD) [5]. This is partly explained by the tripling (trisomy) of chromosome 21, which is involved in the overexpression of many proteins, including some related to the neurodegenerative process. For example, trisomy 21 can increase early deposition of the β -amyloid ($A\beta$) precursor protein and the production of superoxide dismutase 1, thus increasing oxidative stress [6, 7]. Individuals with AD have progressive, irreversible neuropsychiatric degeneration that affects cognition and functionality [8]. Postmortem studies have shown that, after reaching 40 years of age, virtually all individuals with DS show neuropathological signs of AD, including senile plaques and neurofibrillary tangles [9, 10]. Because of the pathological similarity of AD among individuals with DS in the fourth decade of life, DS in such individuals can be considered a model for the development of AD, even if the degree of neuropathological severity is not directly related to the clinical characteristics presented [11]. Neuroimaging studies have identified typical brain atrophy in patients with DS and AD [12], as well as indicators of dementia correlated with structural and functional findings in individuals with DS without clinical signs of AD but at the age of risk for its development [13]. Nevertheless, recent research indicates that many adults with DS can tolerate the deposition of $A\beta$ with no effects on their cognitive functions [14].

Despite the proven link between DS and AD, pharmacological and nonpharmacological interventions are still under investigation [15], and diagnosing dementia in individuals with intellectual disabilities continues to be a challenge. That is because the vast majority of instruments used for the detection of dementia were developed from studies of individuals with normal intellectual development, being intended for application in the general population. The validity and reliability of such instruments can be questioned because they do not take into account the possibility of a low basal level of cognitive functioning [16]. Only a few instruments have been designed specifically for evaluating cognition in intellectually disabled individuals, and most of the tests currently used in order to detect dementia in such individuals have not been adapted for use in this population. Because of that instrumental limitation, the longitudinal comparison of individual performance continues to be the main diagnostic tool used in clinical practice [17] despite its high cost and the frequent lack of baseline measures preceding the cognitive complaints.

The clinical signs of AD can include behavioral symptoms, such as disinhibition, agitation, and apathy, as well as sleep disorders [18]. However, among individuals with DS and AD, a high prevalence of excessive agitation, sleep disorders, restlessness, and auditory hallucinations has been reported [19]. The results of cross-sectional and longitudinal studies suggest that changes in the personality and behavior of adults with DS can indicate the early stages of dementia prior or simultaneous to the onset of other typical AD symptoms such as cognitive decline [19–23]. Those initial alterations are comparable to the changes associated with frontotemporal dementia in the general population and are considered precursors of the development of AD in individuals with DS, indicating that the frontal and temporal lobes are the brain regions first affected in this population [23–25]. In fact, in the brains of individuals with DS, the deposition of $A\beta$ initially occurs in the frontal and entorhinal cortices, subsequently

spreading to other brain regions [26]. Some authors argue that this atypical presentation of AD in DS is due to preexisting abnormalities in brain development that would cause hypoplasia of the frontal lobe [22]. In general, individuals with DS perform more poorly in executive function tests than do those with intellectual disabilities of other etiologies [27]. In addition, longitudinal studies indicate that a decline in working memory is an early indicator of dementia in DS [28, 29]. In individuals with DS, there are often volume reductions in the frontal lobe, limbic system, and brain stem [30], together with decreased cell density, particularly surrounding the projections of the corpus callosum, as well as evidence that the corpus callosum region responsible for neuronal projections to the frontal lobe is poorly developed [31]. Therefore, we can hypothesize that the decreased cognitive reserve in the frontal lobe contributes to the premature impairment of this region and the consequent initial appearance of symptoms of executive dysfunction and changes in behavior.

The aim of this study was to investigate executive dysfunctions and changes in behavior associated with frontal lobe degeneration in AD in individuals with DS. To that end, we identified and analyzed relevant articles published in journals indexed for PubMed or PsycINFO.

Methods

We conducted systematic searches within the PubMed and PsycINFO databases. The principal search terms were 'Down syndrome' and 'dementia'. Those two terms were searched together with the terms 'cognitive test', 'cognitive task', 'neuropsychological', 'neuropsychology', and 'neurocognitive'. Therefore, a total of five searches were made. We included studies meeting the following criteria: being a clinical trial or case study; including adults with DS who had been diagnosed with AD or showed signs of dementia; having employed cognitive assessments; having been published between January 2010 and May 2015, and being available in English, Spanish, Italian, or Portuguese. In evaluating the selected articles, we analyzed the following aspects: the tests employed; the neuropsychological functions investigated; the adaptability of the instruments for use in individuals with DS and AD; the results obtained for executive functions and for other frontal lobe functions.

Results

Selection of Articles

We initially identified a total of 101 studies. We excluded 40 duplicates and analyzed the abstracts of the remaining 61 articles, 17 of which met the inclusion criteria. However, after detailed analysis of the articles, 3 were excluded: 1 was excluded because it was a postmortem analysis [32], and 2 were excluded because they did not address the diagnosis or signs of dementia [33, 34], although 1 of those 2 did address the relationship between oxidative stress and a decline in memory [34]. Therefore, we reviewed 14 articles [12, 20, 35–46], all of which are profiled in table 1. Although we would have included studies available in English, Spanish, Italian, or Portuguese, from the 14 studies, only 1 was in Spanish, the other ones were all in English. A diagram illustrating the selection process is shown in figure 1.

Characteristics of the Studies

The studies included in the analysis varied according to the main focus of the investigation. Of the 14 studies, only 2 focused on the cognitive assessment of individuals with DS and AD [20, 36]. There were 11 studies in which the main focus was AD in DS [12, 20, 35–43]; there was 1 study in which the central theme was functional aspects of AD in adults with intellectual disability [44], and there were 2 studies that focused on aging individuals with DS but not necessarily on aspects related to dementia [45, 46]. Of the 11 studies focusing on AD in

Table 1. Characteristics of the studies selected

First author [Ref.], year	Sample characteristics	Diagnosis of AD	Follow-up	Instruments (cognitive functions evaluated)	Cognitive assessment	Other scales, measures, and variables
De Vreese [44], 2015	n = 61 (22 w/DS and 39 w/ID of another etiology); 14 males/47 females; age, 39–64 years; AD, n = 7 (13 subjects not evaluated for AD); previous ID, mild to profound	According to Silverman et al. [47]	None	DLD ^{ID, DM, INF} (overall cognitive integrity)	The cognitive assessments in this study were based on data obtained from informants, rather than directly from the subjects; the number of subjects with a score considered pathological was greater for the cognitive assessments than for the functional scale applied; this was a validation study of the Italian version of the AFAST, which evaluates basic activities in individuals with ID, with or without dementia	AFAST ^{INF, DM} AADSD ^{ID, DM, INF} ADL ^{INF} and IADL ^{INF}
Carr [36], 2014	n = 29 (all w/DS); 15 males/14 females; age, 47 years (birth cohort); AD, n = 2; initial signs of dementia, n = 5; previous degree of ID, no data	Diagnostic parameters not specified; dementia ('significant cognitive decline') identified by longitudinal comparison of test results	47 years (evaluations at 0, 21, 30, 35, 40, 45, and 47 years)	LIPS ^{ID} (intelligence), BPVS (language), WPPSI ^{IV} (language), NAID ^{ID, DM} (overall cognitive integrity), and RBMT-C ^{IV} (memory)	In the longitudinal evaluation, there were slight changes in the verbal intelligence test scores; declines were observed on tests of nonverbal skills, adaptive skills, and memory, even for subjects not classified as having dementia; cognitive ability was found to peak at age 30	HBS and aggressiveness
d'Orsi [12], 2014	n = 12 (all w/DS, AD, and myoclonic epilepsy); 5 males/7 females; age ≥43 years; previous ID, no data	ICD-10 criteria, modified for ID; DSM-IV-TR criteria	3 years	DSQIID ^{ID, DM, INF} (overall cognitive integrity)	No cognitive functions were specified	Behavior, EEG, MRI, brain CT, CSF analysis
Koran [46], 2014	n = 137 (14 w/DS, 41 w/WS, and 82 controls w/o ID); 71 males/66 females; age, ≥16 years; signs of dementia, no data; previous degree of ID, no data	No formal diagnosis, although signs of dementia were identified with the DLD	None	DLD ^{ID, DM, INF} (overall cognitive integrity) and K-BIT (intelligence)	In the subjects with DS, cognitive tests to detect dementia and determine apoE4 expression were accompanied by measurement of the volume of the lower right and left lateral ventricles; the authors described the results in a supplementary table	MRI, apoE genotype, PET, behavior, functionality, social skills, motivation, behavioral disturbance, and mood
McCarron [38], 2014	n = 77 (all w/DS, all female); age, ≥35 years; AD, n = 69; previous degree of ID, moderate to severe	ICD-10 criteria; objective and informant tests	14 years (annual evaluations)	TSI ^{DM} (memory; language; conceptualization; praxis; general knowledge), DSMSE ^{ID, DM} (memory; orientation; language; attention; spatial ability), and DLD ^{ID, DM, INF} (overall cognitive integrity)	Longitudinal comparison of the total scores showed that the instruments employed were efficacious in identifying a decline in cognitive function; the DLD showed the highest sensitivity to changes in symptoms over time, indicating a decline over a period of 5 years before diagnosis of AD; no specific cognitive functions or other aspects were evaluated	DLSQ ^{DM} and functionality
Esteban-Castillo [35], 2006	n = 146 (103 w/DS, 43 w/ID of another etiology); 89 males/51 females; age, ≥30 years; previous degree of ID, mild to moderate	CAMDEX-DS, DSM-IV, and ICD-10 criteria	None	CAMDEX-DS ^{ID, DM, INF} (overall cognitive integrity), CAMCOG-DS ^{ID, DM} (memory; orientation; language; praxis; attention; calculation; abstract thought; perception), DLD ^{ID, DM, INF} (overall cognitive integrity), and K-BIT I (intelligence)	Significant differences between the scores of cognitive assessments, yielding different CAMCOG-DS cutoff scores for mild and moderate impairment, as well as for etiology (cutoff point higher for DS than for other etiologies); this was a validation study of an AD diagnostic protocol for use in individuals with ID, which was found to be sensitive and specific for the population of Spain; the authors provided no information on subject performance related to specific cognitive functions	Functionality, personality changes, and behavioral changes

Table 1 (continued)

First author [Ref.], year	Sample characteristics	Diagnosis of AD	Follow-up	Instruments (cognitive functions evaluated)	Cognitive assessment	Other scales, measures, and variables
Chace [39], 2012	n = 235 (164 w/DS and 71 w/DS + AD); all females; age, 31–67 years; previous degree of ID, mild to profound	AAIDD/IASSID criteria	70–100 months (5 evaluations, 1 every 14–20 months)	DSMSE ^{ID,DM} (memory; orientation; language; attention; spatial ability), SRT (memory), WISC-R-BDS ^{tADP, JUV} and BVMI (visual-motor integration in both), and MSCA-VFst ^{IUV} (language)	No specific data related to cognitive functions were reported; to determine which functions were evaluated and which instruments were applied, it was necessary to refer to earlier studies conducted by the group	Serum hormone levels, DNA genotyping, and apoE genotype
Hanney [40], 2012	n = 173 (112 w/DS, 61 w/DS + AD); 98 males/75 females; age, >40 years; previous degree of ID, no data	ICD-10 criteria	52 weeks	DAMES ^{ID} (memory; attention; executive functions)	Subjects were randomized to receive memantine or a placebo; both groups showed declines in the cognitive functions evaluated; the authors provided no data specific to the cognitive assessment of the subjects with AD	ABS ^{INF}
Lott [37], 2012	n = 53 (all w/DS + AD, 24 with seizures); 25 males/28 females; mean age, 50 years; previous degree of ID, mild to profound	DSM-IV criteria	2 years (evaluations every 6 months)	SIB ^{DM} (memory; orientation; language; attention; perception; construction; praxis), BPT ^{ID,DM} (apraxis), DLD ^{ID,DM,INF} (overall cognitive integrity)	The authors evaluated subjects with DS + AD, with or without seizures; cognitive decline was observed in all subjects but was more pronounced in those with seizures; the time to 'first inability to test' and to score below zero (floor effect) was greater for the subjects with seizures; the authors controlled for the previous degree of ID because it was found to influence the DLD score; the authors provided no data on specific cognitive functions	VABS ^{ID,INF} social interaction, communication, ADLs, motor skills, nonadaptive changes in the behavior, EEG, and apoE genotype
Head [41], 2011	n = 78 (26 w/DS, 52 w/DS + AD); 43 males/35 females; age, 26.5–60.2 years; previous degree of ID, mild to profound	DSM-IV criteria	None	SIB ^{DM} (memory; orientation; language; attention; perception; construction; praxis), BPT ^{ID,DM} (apraxis), DLD ^{ID,DM,INF} (overall cognitive integrity)	Plasma Aβ level was found to be related to cognitive performance in adults with DS regardless of the previous degree of ID; therefore, plasma Aβ level can be predictive of neuropsychological changes if the previous degree of ID and the signs of dementia are taken into account	Plasma Aβ and apoE genotype
Oliver [43], 2011	n = 36 (12 younger w/DS, 12 older w/DS, and 12 older w/DS + AD); 19 males/17 females; age, 30–64 years; previous degree of ID, no data	Clinical psychiatric examination, with no specified gold-standard test	None	Actions on Request (language), Object and Picture Memory (memory), Memory for Sentences (memory), CAMDEX (orientation), BPVS (language), DLD ^{ID,DM,INF} (overall cognitive integrity)	The DS + AD group had the highest DLD scores, as well as the worst performance on tests of orientation, memory, and language	VABS ^{ID,INF} , AADS ^{ID,DM,INF} adaptive behavior, and changes (excesses and deficits) in behavior
Adams [20], 2010	n = 30 (20 w/DS, 10 w/DS + 'cognitive deterioration'); 15 males/15 females; age, 34–64 years; previous degree of ID, no data	'Cognitive deterioration' (not dementia) identified based on changes in subject scores on 2 NAID subscales	16 months	NAID ^{ID,DM} (overall cognitive integrity), BPVS (language), Tower of London (memory), Weigl card sorting (executive functions), Cats and Dogs ^{ID,DM} (memory; executive functions), and Scrambled Boxes ^{ID,DM} (memory; executive functions)	After a follow-up period of 16 months, only individuals with 'cognitive deterioration' showed impaired executive functioning, although that was not associated with a decline in memory and was not the case at 8 months; there was a significant difference between the subjects with and without signs of dementia in terms of executive functioning	VABS ^{ID,INF} , AADS ^{ID,DM,INF} adaptive behavior, and changes (excesses and deficits) in behavior

Table 1 (continued)

First author [Ref.], year	Sample characteristics	Diagnosis of AD	Follow-up	Instruments (cognitive functions evaluated)	Cognitive assessment	Other scales, measures, and variables
Iacono [45], 2010	n = 55 (45 w/DS, 10 w/DS + AD); 31 males/24 females; age, 18–58 years; previous degree of ID, no data	DSM-IV-TR, DC-LD, DM-ID, ICD-10, and ICD-10-DCR criteria	None	DLD ^{ID, DM, INF} (overall cognitive integrity), CAMDEX-DS ^{ID, DM, INF} (overall cognitive integrity), mFOME ^{ID, DM} (memory), BPT ^{ID, DM} (apraxis), RCPM (logical thinking; problem solving), PPVT-III (language), TACL-3 (language), DST ^{ADP} (attention; executive functions), and e-CBTT ^{ADP} (attention; executive functions)	The authors concluded that adults with DS fail to show continued development in syntax, which could be due to the fact that the period between the end of development and the onset of cognitive decline associated with AD is relatively short in this population	ABDQ ^{ID, DM, INF} and adaptive behavior
Schupf [42], 2010	n = 225 (164 w/DS, 61 w/DS + AD); 73 males/152 females; age, 40–78 years; previous degree of ID, mild to profound	AAIDD/IASSID criteria	14–20 months	DLD ^{ID, DM, INF} (overall cognitive integrity) and IBRMSE ^{ID, DM} (memory; orientation; language; attention; spatial ability)	No specific data related to cognitive functions were reported; to determine which functions were evaluated and which instruments were applied, it was necessary to refer to earlier studies conducted by the group	Plasma Aβ and apoE genotype

AADS = Assessment for Adults with Developmental Disabilities; AAIDD/IASSID = American Association on Intellectual and Developmental Disabilities/International Association for the Scientific Study of Intellectual Disabilities; ABDQ = Adaptive Behavior Dementia Questionnaire; ABS = Adaptive Behavior Scale; ADL = Activities of Daily Living; AFAST = Alzheimer's Functional Assessment Tool; apoE4 = apolipoprotein E4; BPT = Brief Praxis Test; BPVS = British Picture Vocabulary Scale; BVMi = Developmental Test of Visual Motor Integration; CAMCOG-DS = Cambridge Cognitive Examination (adapted for persons with) Down syndrome (or other intellectual disabilities); CAMDEX = Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination; CAMDEX-DS = The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disability; CSF = cerebrospinal fluid; CT = computed tomography; DAMES = Down's Syndrome Attention, Memory and Executive Function Scale; DC-LD = Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation; DLD = Dementia Questionnaire for Learning Disabilities; DLSQ = Daily Living Skills Questionnaire; DM-ID = Diagnostic Manual-Intellectual Disability; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; DSM-IV-TR = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; DSMSE = Down Syndrome Mental Status Examination; DSQIID = Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities; DST = digit span task; EEG = electroencephalogram; HBS = Handicaps, Behavior and Skills (schedule); IADL = Instrumental Activities of Daily Living (scale); ICD-10 = International Classification of Diseases, 10th revision; ICD-10-DCR = International Classification of Diseases, 10th revision, Diagnostic Criteria for Research; ID = intellectual disability; IBRMSE = Institute for Basic Research Evaluation of Mental Status; K-BIT = Kaufman Brief Intelligence Test; LIPS = Leiter International Performance Scale; mFOME = modified Fuld Object-Memory Evaluation; MSCA-VFst = Verbal Fluency subtest of the McCarthy Scales of Children's Abilities; PET = positron emission tomography; PPVT-III = Peabody Picture Vocabulary Test-revised; RBMT-C = Rivermead Behavioral Memory Test; RCPM = Raven's Colored Progressive Matrices; SIB = Severe Impairment Battery; SRT = Selective Reminding Test; TACL-3 = Test of Auditory Comprehension of Language 3; TSI = Test for Severe Impairment; VABS = Vineland Adaptive Behavior Scale; WISC-R-BDSt = Block Design subtest of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised; WPPSI = Vocabulary scale from Wechsler Pre-School and Primary Scale of Intelligence; WS = Williams syndrome. ^{ID} Designed specifically for use in individuals with intellectual deficiency. ^{DM} Designed specifically for evaluating dementia. ^{INF} Applied to an informant. ^{ADP} Adapted for the purposes of the study cited. ^{IOV} Designed specifically for use in children.

DS, 2 included only subjects diagnosed with DS and AD [12, 37], whereas the others involved control groups of individuals without AD, without DS, or even without intellectual disabilities. Two studies did not report the exact number of subjects showing signs of dementia or diagnosed with AD [35, 46]. In one study [44], organizational problems resulted in 21% of the subjects going undiagnosed.

In a study conducted by De Vreese et al. [44], the focus was the validation of an instrument for the functional assessment of individuals with intellectual disabilities, with and without dementia. In the study conducted by Carr and Collins [36], the main objective was the longitudinal assessment of cognition in subjects with DS and AD. Lott et al. [37] and d'Orsi et al. [12] investigated the relationships between DS, AD, and epilepsy. Koran et al. [46] investigated the effect that age has on brain volume in adults with DS, in comparison with adults with Williams syndrome or normal development. In another longitudinal study, McCarron et al. [38] aimed to characterize the onset and evolution of dementia in DS. Esteba-Castillo et al. [35] conducted a validation study of a diagnostic tool for use in individuals with DS and AD. Chace et al. [39] investigated the relationships between DS, AD, and specific cytogenetic changes. Hanney et al. [40] conducted an experimental study of the use of memantine (an N-methyl D-aspartate receptor antagonist used in treating the symptoms of AD) in individuals

Fig. 1. Flow diagram of the selection of papers for inclusion in this review.

with DS. Two studies explored the relationships between plasma A β , AD, and DS, one focusing on whether plasma A β level is associated with cognitive functions [41] and the other focusing on whether plasma A β level is associated with early-onset dementia [42]. Oliver et al. [43] examined the impact of behavioral changes in individuals with DS and AD, comparing it with that observed for individuals with DS and no dementia. Adams and Oliver [20] investigated the relationship between behavioral changes and deficits in cognitive functions associated with the frontal lobe. The study conducted by Iacono et al. [45] focused on the relationships between age, language, and DS.

Diagnostic Criteria for AD

The criteria used in order to diagnose AD in the selected studies are shown in table 1. Three studies did not consider a clinical diagnosis of dementia but identified the signs of dementia through the use of instruments designed specifically for use in intellectually disabled individuals and were therefore included in the analysis [20, 36, 46]. Carr and Collins [36] and Adams and Oliver [20] applied criteria for identifying signs of dementia based on specific, objective measures of cognitive deterioration, whereas Koran et al. [46] applied criteria based on objective, point measures of dementia, including a discussion of the role of apolipoprotein E4 and neuroimaging evidence of AD.

There were 11 studies that addressed the diagnosis of AD. Among those, the diagnosis of AD was based on clinical psychiatric evaluation, without the use of any specific gold standard, in one [43] and on the assessment of dementia in individuals with intellectual disabilities in another [44]. In the remaining 9 studies, various diagnostic criteria were used, as illustrated

Table 2. Instruments applied and cognitive functions investigated

Instrument	Cognitive function(s) investigated
<i>Applied to a subject with DS</i>	
<i>Specific for ID and AD</i>	
BPT	Praxis
CAMCOG-DS	Memory; orientation; language; attention; perception; praxis; calculation; abstract thought
Cats and dogs	Executive functions
DSMSE	Memory; orientation; language; visual perception; spatial ability; praxis
mFOME	Memory
IBRMSE	Memory; orientation; language; attention; spatial ability
NAID	Cognitive decline (dementia)
Scrambled boxes	Executive functions
<i>Specific for ID but not for AD</i>	
DAMES	Attention; memory; executive functions
LIPS	Reasoning
<i>Specific for AD but not for ID</i>	
CAMDEX	Orientation
SIB	Memory; orientation; language; attention; perception; construction; praxis; social interaction
TSI	Memory; language; conceptualization; praxis; general knowledge
<i>Not specific for ID or AD</i>	
Actions on request	Language
BPVS	Language
BVMI	Visual-motor integration
e-CBTT	Attention; executive functions
DST	Attention; executive functions
K-BIT	Intelligence
Memory for sentences	Memory
MSCA-VFst	Language
Object and picture memory	Memory
PPVT-III	Language
RBMT-C	Memory
RCPM	Logical thinking; problem solving
SRT	Working memory
TACL-3	Language
Tower of London	Executive functions
Weigl sorting	Executive functions
WISC-R-BDst	Visual-motor integration
WPPSI	Language
<i>Applied to an informant</i>	
<i>Specific for ID and AD</i>	
AADS	Behavior
ABDQ	Adaptive skills
CAMDEX-DS	Cognitive and functional decline (dementia)
DLD	Cognitive and functional decline (dementia)
DSQIID	Cognitive and functional decline (dementia)
<i>Specific for AD but not for ID</i>	
DLSQ	ADLs
AFAS	Functional decline
<i>Specific for ID but not for AD</i>	
ABS	Behavior and adaptive skills
VABS	Adaptive skills
<i>Not specific for ID or AD</i>	
Katz ADL index	Basic daily activities
HBS schedule	Daily activities
IADL scale	Instrumental daily activities

(For footnote see next page.)

in table 1. All 9 of those studies applied at least one internationally recognized set of diagnostic criteria for AD. Five of the 9 studies used diagnostic criteria specific for individuals with intellectual disabilities. Of those same 9 studies, 2 applied 2 diagnostic criteria [12, 38], 1 applied 3 [35], and 1 applied 4 [45]. Each of the 5 remaining studies applied only one set of diagnostic criteria.

Tests Employed, Adaptability of Instruments for Use in DS/AD, and Cognitive Functions Investigated

The instruments used in the studies were codified and evaluated on the basis of the following aspects: whether or not they had been specifically designed or adapted for use in individuals with intellectual disabilities; whether or not they had been specifically designed or adapted for use in the evaluation of dementia; whether they had been administered directly to the subject or to an informant; whether the form in which they were administered was their original form or represented an adaptation specific to the study at hand, and which specific cognitive concepts were evaluated. These aspects are detailed in table 2.

Among the selected studies, a total of 44 instruments were cited. However, 2 of those instruments were actually one and the same, being referred to in some studies by its former name – the Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons – and in others by its current name – the Dementia Questionnaire for Learning Disabilities (DLD). Therefore, the true total count was 43 different instruments. Of those, 31 were instruments for assessing cognitive function that were administered directly to the subject. One was a neuropsychological test battery, the Neuropsychological Assessment of Dementia in Adults with Intellectual Disabilities (NAID). In addition to the NAID, 7 of those 31 instruments were designed specifically for use in intellectual disability and AD. Another 2 of the 31 were specific for intellectual disabilities but not for AD. Conversely, 3 instruments were specific for AD but not for intellectual disability. The remaining 18 instruments for assessing cognitive function administered directly to the subject were not appropriate for use in individuals with intellectual disabilities or AD. Of the 18 instruments that were not appropriate for use in the population studied, 4 were instruments designed to assess children, although none of the selected studies included subjects under 18 years of age, and 3 were adapted specifically for use in the studies conducted. Only 1 study used qualitative instruments structured for use in research [45].

(Footnote to table 2.)

AADS = Assessment for Adults with Developmental Disabilities; ABDQ = Adaptive Behavior Dementia Questionnaire; ABS = Adaptive Behavior Scale; ADL = Activities of Daily Living; AFAST = Alzheimer's Functional Assessment Tool; BPT = Brief Praxis Test; BPVS = British Picture Vocabulary Scale; BVMI = Developmental Test of Visual Motor Integration; CAMCOG-DS = Cambridge Cognitive Examination (adapted for persons with) Down syndrome (or other intellectual disabilities); CAMDEX = Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination; CAMDEX-DS = The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disability; DAMES = Down's Syndrome Attention, Memory and Executive Function Scale; DLD = Dementia Questionnaire for Learning Disabilities; DLSQ = Daily Living Skills Questionnaire; DSMSE = Down Syndrome Mental Status Examination; DSQIID = Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities; DST = digit span task; e-CBTT = computerized version of the Corsi Block-Tapping Test; HBS = Handicaps, Behaviour & Skills (schedule); IADL = Instrumental Activities of Daily Living (scale); ID = intellectual disability; IBRMSE = Institute for Basic Research Evaluation of Mental Status; K-BIT = Kaufman Brief Intelligence Test; LIPS = Leiter International Performance Scale; mFOME = modified Fuld Object-Memory Evaluation; MSCA-VFst = Verbal Fluency subtest of the McCarthy Scales of Children's Abilities; PPVT-III = Peabody Picture Vocabulary Test-revised; RBMT-C = Rivermead Behavioral Memory Test; RCPM = Raven's Colored Progressive Matrices; SIB = Severe Impairment Battery; SRT = Selective Reminding Test; TACL-3 = Test of Auditory Comprehension of Language 3; TSI = Test for Severe Impairment; VABS = Vineland Adaptive Behavior Scale; WISC-R-BDst = Block Design subtest of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised; WPPSI = Vocabulary scale from Wechsler Pre-School and Primary Scale of Intelligence.

Of the 43 instruments employed in the selected studies, 12 were instruments that are administered to an informant. Of those 12, 5 were designed for use in intellectual disability and AD; 2 were designed specifically for use in AD but not intellectual disability; 2 were designed specifically for use in intellectual disabilities but not AD, and 3 were not designed specifically for use in intellectual disabilities or AD.

Four of the instruments employed were designed to assess overall cognitive integrity and to identify dementia by revealing evidence of a cognitive decline. Two instruments were designed to assess intelligence. In terms of specific cognitive domains, memory and language were investigated in 11 of the instruments; attention and executive function were investigated in 7; praxis was investigated in 4; orientation was investigated in 5; visual-motor integration and perception were investigated in 2; spatial ability was investigated in 2, and construction, general knowledge, conceptualization, calculation, and abstract thinking and problem solving were investigated in 1.

Although few of the selected studies focused on cognitive assessment, most provided that assessment in the secondary analysis of the data or did not present further details of individuals' cognitive performance. Six of the studies reported objective data for the subjects with dementia but not necessarily for all of the instruments used [12, 20, 36–38, 43], whereas 5 studies reported only some general results for the sample as a whole, without distinguishing between the subjects with and without dementia [35, 40, 44–46]. Therefore, the data are related to cognition in adults with DS, across a wide age range, with or without cognitive decline. In one study, the results of the cognitive assessments were available only as supplemental data [46]. Three other studies reported no objective data from cognitive assessments [39, 41, 42]. In another 3 studies, it was necessary to refer to earlier studies by the same group in order to determine which cognitive assessment instruments were used [39, 42, 43].

Executive Functions and Components Related to Frontal Lobe Functions

The neuropsychological aspects of frontal lobe functions include executive functions (such as planning, inhibitory control, working memory, and abstract thinking), attention, and behavior. In this review, we identified 3 studies that employed instruments specific for the assessment of executive functions [20, 43, 45]. Eight of the selected studies used screening instruments specific for the assessment of attention [35, 37–42, 45]. In the study conducted by Esteba-Castillo et al. [35], abstract thought was evaluated with the Cambridge Cognitive Examination adapted for persons with Down syndrome or other intellectual disabilities. Working memory was evaluated in 2 studies [20, 39], although quantitative data were reported in only 1 of the 2, that conducted by Adams and Oliver [20]. Those authors found significant differences between the subjects with and without dementia, over a 16-month period, in terms of executive functions [$t(28) = 3.3$, $p = 0.01$], cognitive decline being observed only in the subjects with dementia.

Ten studies employed research protocols that included the study of behavior, using a total of 5 instruments to assess behavior and adaptive skills. Two of those studies investigated only aspects of adaptive ability [37, 45], whereas the other 8 evaluated aspects of behavioral disorders [12, 20, 35, 36, 40, 43, 44, 46]. One of those 8 evaluated only aggressiveness [36], the remaining studies evaluating behavioral changes (excesses and deficits) through the use of specific instruments.

Adams and Oliver [20] used neuropsychological tests to examine the relationship between a decline in executive functioning and behavioral changes. The authors concluded that significant changes in behavior, whether excesses or deficits, were associated with a decline in executive functioning, although not in memory. They also stated that even in the early stages of cognitive deterioration, it is possible to identify specific changes in behavior that are not present in individuals without signs of dementia. They suggested that this pattern

of change and decline is indicative of the process of frontal lobe neurodegeneration. The results of the study conducted by Oliver et al. [43] also showed that behavioral changes (excesses and deficits) are more common in aging DS patients with AD than in those without. That partly explains the fact that DS is more difficult to manage in adult patients with AD than in those who are younger or are of the same age but show no signs of dementia. In addition, d'Orsi et al. [12] stated that behavioral symptoms are often misdiagnosed, the early symptoms of dementia being mistaken for psychiatric symptoms of other causes in 50% of cases. In the study conducted by Carr and Collins [36], DS patients considered to be in the early stages of dementia showed no increase in aggression or other behavioral problems, although that study had limitations in terms of data collection. In a study involving DS patients, with and without AD, who were treated with memantine or received a placebo, Hanney et al. [40] found no differences among the groups in terms of adaptive skills.

Only 2 of the selected studies employed neuroimaging [12, 46]. Using magnetic resonance imaging (MRI) data, d'Orsi et al. [12] demonstrated diffuse brain atrophy in all DS patients with AS, although the authors did not provide further details of the MRI findings. Koran et al. [46] also employed MRI and found that the effect of age was greatest in the frontal regions of the brain (especially the orbital part of the inferior frontal gyrus) and in the parietal lobe.

All the 14 studies in this review included the investigation of at least 1 of the following aspects: cognitive functions related to the frontal lobe, behavior changes or AD features on neuroimaging. Nevertheless, the association of frontal lobe functions and dementia was beyond the scope of the majority of them. Summarizing the results of their investigations in this area: 4 studies found results that pointed out a direct association between components of frontal lobe functions and signs of dementia [12, 20, 43, 46], 3 other studies did not find a direct relation but still considered changes in behavior as a possible confounder of AD symptoms [35, 36, 40], and the other 7 studies had inconclusive results on the subject.

Discussion

Although recent data indicate that the onset of AD in individuals with DS is characterized by symptoms typical of early frontotemporal degeneration, there have been few studies using cognitive measures that might confirm such an association. Although executive dysfunction is one of the classic early symptoms of frontotemporal degeneration [48, 49], only a few recent studies on AD and DS have employed instruments designed specifically for the assessment of executive functions. The investigation of cognitive aspects related to the frontal lobe is still an emerging field in neuropsychological research, which could explain the paucity of studies in the area.

In this systematic review of the literature on AD in DS, we found only 1 study focusing specifically on cognitive and behavioral aspects related to the frontal lobe. The study conducted by Adams and Oliver [20] was the first to demonstrate an association between behavioral changes and a decline in executive functions in individuals with DS showing signs of cognitive deterioration. In addition, we found no studies that investigated the relationship between symptoms of frontal lobe degeneration and evidence of structural changes in the brain. Among other aspects related to frontal lobe degeneration, some studies have evaluated nonadaptive changes in the behavior of individuals with DS and AD, indicating that there is an association between changes in behavior and dementia in this population. Despite the limited number of studies in this area, the cognitive findings [20], the neuropathological evidence [46], and the fact that behavioral change is a possible confounder of the symptoms typical of AD [12, 20, 35, 36, 40, 43, 46] indicate that the frontal lobe is one of the first brain regions affected in dementia.

In the selected studies, most of the instruments used in the assessment of neurocognitive functions were not adapted for use in individuals with intellectual disabilities or dementia. The lack of appropriate instruments might explain the fact that so many instruments are employed in this area, which leads to methodological problems that have a negative effect on the development of new knowledge, whether for research or clinical practice.

The fact that the studies evaluated here employed so many different diagnostic criteria, and that some studies applied more than one set of diagnostic criteria, whereas others considered only cognitive deficits suggestive of dementia, underscores the idea that making a diagnosis of AD is a complex and difficult proposition in this population.

In this review, we encountered a number of difficulties. There was a lack of data related to objective measures of cognitive functioning and to the instruments used. In addition, our sample was quite heterogeneous in that the assessment of cognitive function was a secondary objective in the vast majority of the selected studies, and there was therefore little or no information on the related variables. Furthermore, we found few studies evaluating dementia in DS, which forced us to modify the exclusion criteria and include studies whose samples included subjects with signs of dementia and not exclusively those diagnosed with it. Moreover, given the heterogeneity of the information obtained and the scarcity of data from cognitive assessments, it was not possible to conduct a meta-analysis to integrate data from independent studies and thus devise a common measure.

Given the increasing life expectancy of individuals with DS, together with the proven genetic relationship between DS and AD, as well as the neuropathological and psychiatric features of the symptomatology of dementia in such individuals, there is a need for further studies to clarify the neuropsychological and pathological profile of aging in this population. Studies that broaden the discussion of the cognitive reserve hypothesis as a possible explanation for the differences observed among individuals with DS in terms of the clinical presentation of dementia [20, 22] could be developed with the aid of measures of cognition and behavior that allow brain morphology and function to be jointly evaluated. Characterization of the unique features of the clinical symptoms of AD in individuals with DS could facilitate the diagnosis of AD and inform decisions regarding its treatment, as well as stimulate discussion on the creation of a classification system for the specific clinical features of AD in DS.

Acknowledgments

This study was supported by Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo grant 2013/11571-9.

References

- 1 McCarron M, Reilly E: Supporting Persons with Intellectual Disability and Dementia: Quality Dementia Care Standards – A Guide to Practice. Dublin, Daughters of Charity Service, 2010.
- 2 Roizen NJ, Patterson D: Down's syndrome. *Lancet* 2003;361:1281–1289.
- 3 Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB: Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007;13:221–227.
- 4 Esteba-Castillo S, Vidal NR, Dilmé MB, Alsina RN: Healthy ageing in people with Down syndrome and dementia: the need to foster education and support programs for individuals, families and organizations. *Int Med J Down Syndr* 2006;10:25–29.
- 5 Zigman WB: Atypical aging in Down syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2013;18:51–67.
- 6 Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, et al: The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet* 2007;16:15–23.

- 7 Cenini G, Dowling ALS, Becket TL, Barone E, Mancuso C, Murphy MP, Levine H 3rd, Lott IT, Schmitt FA, Butterfield DA, Head E: Association between frontal cortex oxidative damage and beta-amyloid as a function of age in Down syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:131–138.
- 8 Bottino CMC, Aprahamian I, Perroco T, Forlenza OV: Demências.; in Forlenza OV, Miguel EC: *Compêndio de Clínica Psiquiátrica*. Barueri, Manole, 2012, pp 150–170.
- 9 Hof PR, Bouras C, Perl DP, Sparks DL, Mehta N, Morrison JH: Age-related distribution of neuropathologic changes in cerebral cortex of patients with Down's syndrome. *Arch Neurol* 1995;52:379–391.
- 10 Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY: Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer disease in Down's syndrome. *Ann Neurol* 1985;17:278–282.
- 11 Margallo-Lana ML, Moore PB, Kay DWK, et al: Fifteen-year follow up of 92 hospitalized adults with Down's syndrome: incidence of cognitive decline, its relationship to age and neuropathology. *J Intellect Disabil Res* 2007;51:463–477.
- 12 d'Orsi G, Specchio LM; Apulian Study Group on Senile Myoclonic Epilepsy: Progressive myoclonus epilepsy in Down syndrome patients with dementia. *J Neurol* 2014;261:1584–1597.
- 13 Haier RJ, Head K, Head E, Lott IT: Neuroimaging of individuals with Down's syndrome at-risk for dementia: evidence for possible compensatory events. *Neuroimage* 2008;39:1324–1332.
- 14 Hartley SL, Handen BL, Debenny DA, Hardison R, Mihaila I, Price JC, Cohen AD, Klunk WE, Mailick MR, Johnson SC, Christian BT: Cognitive functioning in relation to brain amyloid-B in healthy adults with Down syndrome. *Brain* 2014;137:2556–2563.
- 15 Fonseca LM, Navatta ACR, Bottino CMC, Miotto EC: Cognitive rehabilitation of dementia in adults with Down syndrome: a review of non-pharmacological interventions. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015;5:330–340.
- 16 Fletcher R, Loschen E, Stavrakaki C, First M: *Diagnostic Manual – Intellectual Disability: A Textbook of Diagnosis of Mental Disorder in Persons with Intellectual Disability*. New York, NAAD Press, 2007.
- 17 Zeilinger EL, Stiehl KAM, Weber G: A systematic review on assessment instruments for dementia in persons with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2013;34:3962–3977.
- 18 Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC: Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 2000;157:708–714.
- 19 Cooper SA, Prasher VP: Maladaptive behaviours and symptoms of dementia in adults with Down's syndrome compared with adults with intellectual disabilities of other aetiologies. *J Intellect Disabil Res* 1998;42:293–300.
- 20 Adams D, Oliver C: The relationship between acquired impairments of executive function and behaviour change in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2010;54:393–405.
- 21 Fonseca LM, Oliveira MC, Guilhoto LMFF, Cavalheiro EA, Bottino CMC: Bereavement and behavioural changes as risk factor for cognitive decline in adults with Down syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:2209–2219.
- 22 Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F: Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from population-based study. *J Intellect Disabil Res* 2000;44:138–146.
- 23 Ball SL, Holland AJ, Watson PC, Huppert FA: Theoretical exploration of the neural bases of behavioural disinhibition, apathy and executive dysfunction in preclinical Alzheimer's disease in people with Down's syndrome: potential involvement of multiple frontal- subcortical neuronal circuits. *J Intellect Disabil Res* 2010;54:320–336.
- 24 Ball SL, Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Treppner P, Watson PC: Personality and behaviour changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: findings from a prospective population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:661–673.
- 25 Ball SL, Holland AJ, Huppert FA, Treppner P, Watson P, Hon J: The modified CAMDEX informant interview is a valid and reliable tool for use in the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004;48:611–620.
- 26 Azizeh BY, Head E, Ibrahim MA, Torp R, Tenner AJ, Kim RC, Lott IT, Cotman CW: Molecular dating of senile plaques in the brains of individuals with Down syndrome and in aged dogs. *Exp Neurol* 2000;103:373–383.
- 27 Rowe J, Lavander A, Turk V: Cognitive executive function in Down's syndrome. *Br J Clin Psychol* 2006;45:5–17.
- 28 Nelson L, Orme D, Osann K, Lott IT: Neurological changes and emotional functioning in adults with Down Syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2001;45:450–456.
- 29 Oliver C, Crayton L, Holland A, Hall S, Bradbury J: A four year prospective study of age-related cognitive change in adults with Down's syndrome. *Psychol Med* 1998;28:1365–1377.
- 30 Raz N, Torres IJ, Briggs SD, Spencer WD, Thornton AE, Loken WJ, Gunning FM, McQuain JD, Driesen NR, Acker JD: Selective neuroanatomic abnormalities in Down syndrome and their cognitive correlates: evidence from MRI morphometry. *Neurology* 1995;45:356–366.
- 31 Wang PP, Doherty S, Hesselink JR, Bellugi U: Callosal morphology concurs with neurobehavioural and neuropathological findings in two neurodevelopmental syndromes. *Arch Neurol* 1992;49:407–411.
- 32 Davidson YS, Raby S, Foulds PG, Robinson A, Thompson JC, Sikkink S, Yusuf I, Amin H, DuPlessis D, Troakes C, Al-Sarraj S, Sloan C, Esiri MM, Prasher VP, Allsop D, Neary D, Pickering-Brown SM, Snowden JS, Mann DMA: TDP-43 pathological changes in early onset familial and sporadic Alzheimer's disease, late onset Alzheimer's disease and Down's syndrome: association with age, hippocampal sclerosis and clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 2011;122:703–713.

- 33 Hutchinson N, Oakes P: Further evaluation of the criterion validity of the severe impairment battery for the assessment of cognitive functioning in adults with Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil* 2011;24:172–180.
- 34 Zis P, Dickinson M, Shende S, Walker Z, Strydom A: Oxidative stress and memory decline in adults with Down syndrome. Longitudinal study. *J Alzheimers Dis* 2012;31:277–283.
- 35 Esteba-Castillo S, Dalmau-Bueno A, Ribas-Vidal N, Vila-Alsina M, Novell-Alsina R, Garcia-Alba J: Adaptation and validation of CAMDEX-DS (Cambridge Examination for Mental Disorders of Older Individuals with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities) in Spanish population with intellectual disabilities (in Spanish). *Rev Neurol* 2013;57:337–346.
- 36 Carr J, Collins S: Ageing and dementia in a longitudinal study of a cohort with Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil* 2014;27:555–563.
- 37 Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, Tournay A, Movsesyan N, Gillen DL: Down syndrome and dementia: seizures and cognitive decline. *J Alzheimers Dis* 2012;29:177–185.
- 38 McCarron M, McCallion P, Reilly E, Mulryan N: A prospective 14-year longitudinal follow up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2014;58:61–70.
- 39 Chace C, Pang D, Weng C, Temkin A, Lax S, Silverman W, Zigman W, Ferin M, Lee JH, Tycko B, Schupf N: Variants in CYP17 and CYP19 cytochrome P450 genes are associated with onset of Alzheimer's disease in women with Down syndrome. *J Alzheimers Dis* 2012;28:601–612.
- 40 Hanney M, Prasher V, Williams N, Jones EL, Corbett A, Lawrence D, Yu LM, Tyrer S, Francis PT, Johnson T, Bullok R; MEADOWS trial researchers: Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:528–536.
- 41 Head E, Doran E, Nistor M, Hill M, Schmitt FA, Haier RJ, Lott IT: Plasma amyloid- β as a function of age, level of intellectual disability, and presence of dementia in Down syndrome. *J Alzheimers Dis* 2011;23:399–409.
- 42 Schupf N, Zigman WB, Tang M-X, Pang D, Mayeux R, Mehta P, Silverman W: Change in plasma A β peptides and onset of dementia in adults with Down syndrome. *Neurology* 2010;75:1639–1644.
- 43 Oliver C, Kalsy S, McQuillan S, Hall S: Behavioural excesses and deficits associated with dementia in adults who have Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil* 2011;24:208–216.
- 44 De Vreese LP, Gomiero T, Uberti M, Bastiani, Ede, Weger E, Mantesso U, Marangoni A: Functional abilities and cognitive decline in adult and aging intellectual disabilities. Psychometric validation of an Italian version of the Alzheimer's Function Assessment Tool (AFAST): analysis of its clinical significance with linear statistics and artificial neural networks. *J Intellect Disabil Res* 2015;59:370–384.
- 45 Iacono T, Torr J, Wong HY: Relationship amongst age, language and related skills in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil* 2010;31:568–576.
- 46 Koran ME, Hohman TJ, Edwards CM, Vega JN, Pryweller JR, Slosky LE, Crockett G, Villa de Rey L, Drankner N, Avery SN, Blackford JU, Dykens EM, Thornton-Wells TA: Differences in age-related effects on brain volume in Down syndrome as compared to Williams syndrome and typical development. *J Neurodisord* 2014;6:8.
- 47 Silverman W, Schupf N, Zigman W, Devenny D, Mizejeski C, Schubert R, Ryan R: Dementia in adults with mental retardation: assessment at a single point in time. *Am J Ment Retard* 2004;109:111–125.
- 48 Lindau M, Almkvist O, Kushi J, Boone K, Johansson SE, Wahlund LO, Cummings JL, Miller BL: First symptoms-frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:286–293.
- 49 Perry RJ, Hodges JR: Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:2277–2284.

ANEXO B. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **22/10/2014**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **358/14** intitulado: **“INVESTIGAÇÃO SOBRE FATORES DE RISCO PARA DECLÍNIO COGNITIVO E DEMÊNCIA EM ADULTOS COM SÍNDROME DE DOWN E VALIDAÇÃO DO CAMDEX-DS”** apresentado pelo Departamento de **PSIQUIATRIA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12).

Pesquisador (a) Responsável: Dr. Cássio Machado de Campos Bottino
Pesquisador (a) Executante: Luciana Mascarenhas Fonseca

CEP-FMUSP, 22 de Outubro de 2014.

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

ANEXO C. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Investigação sobre fatores de risco para declínio cognitivo e demência em adultos com síndrome de Down e validação do CAMDEX-DS**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Cássio Machado Bottino

CARGO/FUNÇÃO: Médico Psiquiatra Livre Docente do Departamento de Psiquiatria HC FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 61025

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : Quarenta e oito meses

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

1. A pesquisa *Investigação sobre fatores de risco para declínio cognitivo e demência em adultos com síndrome de Down e validação do CAMDEX-DS* tem por objetivo investigar fatores de risco para declínio cognitivo e demência em pessoas com síndrome de Down (SD) e avaliar a validade e confiabilidade da escala CAMDEX-DS (The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disability) para a população brasileira com SD. O CAMDEX-DS é um instrumento de avaliação neuropsiquiátrica desta população. Deste modo, as informações levantadas são para a sua participação voluntária no estudo acima descrito.
2. Não são esperados desconfortos e riscos.
3. Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que o uso do instrumento CAMDEX-DS, por ser específico para a população com Síndrome de Down facilitará o diagnóstico precoce de alterações cognitivas e das demências em pessoas com SD, assim como o esclarecimento sobre potenciais fatores de risco. Portanto, somente ao final do estudo, poderemos concluir os benefícios vinculados ao estudo.
4. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador responsável pela pesquisa é o Médico Psiquiatra Dr. Cássio Machado Bottino que pode ser encontrado no endereço: R.Dr.Ovídio Pires de Campos, 785 Instituto de Psiquiatria. Cerqueira Cesar. 05403-010 São Paulo- SP tel: 11- 2661 6973 email: cbottino@usp.br . Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) –Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 1º andar– tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004– E-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br
5. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
6. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
7. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
8. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
9. O pesquisador tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo *Investigação sobre fatores de risco para declínio cognitivo e demência em adultos com síndrome de Down e validação do CAMDEX-DS*

Eu discuti com a *Psicóloga Luciana Mascarenhas Fonseca* sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante
legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência intelectual, auditiva ou visual).

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo
estudo

Data ____ / ____ / ____

**ANEXO D. ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA CIENTÍFICA
REVISTA BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA (BRAZILIAN JOURNAL OF
PSYCHIATRY)**

Fonseca LM, Haddad GG, Mattar GP, de Oliveira MC, Simon SS, Guilhoto LM, Busatto GF, Zaman S, Holland AJ, Hoexter MQ, Bottino CM. The validity and reliability of the CAMDEX-DS for assessing dementia in adults with Down syndrome in Brazil. Braz J Psychiatry 2018 (in press)

ORIGINAL ARTICLE

The validity and reliability of the CAMDEX-DS for assessing dementia in adults with Down syndrome in Brazil

Luciana M. Fonseca,^{1,2} Glenda G. Haddad,¹ Guilherme P. Mattar,¹ Melaine C. de Oliveira,³ Sharon S. Simon,¹ Laura M. Guilhoto,^{4,5} Geraldo F. Busatto,^{1,6} Shahid Zaman,² Anthony J. Holland,² Marcelo Q. Hoexter,⁷ Cassio M. Bottino¹

¹Programa Terceira Idade (PROTER), Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), SP, Brazil. ²Cambridge Intellectual and Developmental Disabilities Research Group, Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK. ³Department of Statistics, Florida State University, Tallahassee, FL, USA. ⁴Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAESP), São Paulo, SP, Brazil. ⁵Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil. ⁶Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM 21), Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP, Brazil. ⁷Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOS), Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP, Brazil.

Objective: Alzheimer's disease occurs at a higher prevalence and an earlier age in individuals with Down syndrome (DS) than typically developing individuals. However, diagnosing dementia in individuals with intellectual disability remains a challenge due to pre-existing cognitive deficits. The aim of this study was to investigate the validity and reliability of the Brazilian version of the Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX-DS) for individuals with DS.

Methods: Two psychiatrists, working independently, evaluated 92 adults with DS ≥ 30 years of age. The concurrent validity of the CAMDEX-DS was analyzed in relation to the gold standard of established international criteria. In a subgroup of 20 subjects, the concurrent validity of the CAMDEX-DS was analyzed in relation to an independent objective assessment of cognitive decline over three years. We analyzed the inter-rater reliability of cognitive assessment.

Results: The diagnostic accuracy of the CAMDEX-DS compared to the gold standard was 96.7%. CAMDEX-DS-based diagnosis was considered consistent with cognitive decline. The probability of a participant with dementia having cognitive decline was 83%. Inter-rater reliability for the participant assessment was good, with a kappa of > 0.8 for 93% of the CAMDEX-DS items.

Conclusion: The CAMDEX-DS can be considered the first valid and reliable instrument for evaluating dementia in adults with DS in Brazil. Its use in such individuals could improve clinical practice and research.

Keywords: Alzheimer disease; Down syndrome; diagnosis; dementia; intellectual disability

Introduction

Down syndrome (DS) is a chromosomal anomaly caused by the presence of an extra copy of chromosome 21.¹ There are no official estimates of the prevalence and incidence of DS in Brazil. However, in a collaborative study involving 129 maternity hospitals in nine South American countries (including Brazil), the live birth prevalence rate of DS between 1995 and 2012 was reported as 0.12%.² The estimated live birth prevalence of DS in the United States was approximately 0.14% between 2004 and 2006.³ In England, the live birth prevalence of DS in 2010 was approximately 0.10%, 54% less than expected due

to screening programs and consequent abortions.⁴ The characteristics of DS can include the physical phenotype (hypotonia, short stature, protruding tongue, and flattened facial appearance) and the clinical presentation of neuropsychological developmental delay that results in intellectual disability in most individuals with DS.

There is a genetic link between DS and the early development of neuropathological features of Alzheimer's disease (AD) during adult life.⁵ That association is explained in part by the extra copy of chromosome 21, a chromosome linked to the overexpression of certain proteins related to the neurodegeneration process, including the protein precursor of β -amyloid in the brain and superoxide

Correspondence: Luciana Mascarenhas Fonseca, Programa Terceira Idade, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Rua Dr. Ovídio de Campos, 785, Cerqueira Cesar, CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brazil.
 E-mail: lmfonseca@usp.br
 Submitted Jan 24 2018, accepted May 07 2018.

How to cite this article: Fonseca LM, Haddad GG, Mattar GP, de Oliveira MC, Simon SS, Guilhoto LM, et al. The validity and reliability of the CAMDEX-DS for assessing dementia in adults with Down syndrome in Brazil. *Braz J Psychiatry*. 2018;00:000-000. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0033>

dismutase 1.⁶ Thus, the triplicate copy of chromosome 21 leads to higher levels of proteins related to AD in DS brains. In addition, DS is associated with premature structural brain aging.⁷ Post-mortem studies have shown that virtually all individuals with DS show neuropathological signs of AD after reaching 40 years of age, including senile plaques containing β -amyloid and neurofibrillary tangles.⁵ Because of the pathological similarity of AD among individuals with DS, research in this population has great potential to advance understanding of AD in the general population. Neuroimaging studies have demonstrated β -amyloid deposition in individuals ≥ 40 years of age with DS, appearing first in the striatum, followed by prefrontal-cingulo-parietal areas,⁸ and occurring prior to the onset of dementia.⁹ However, the psychiatric and neuropsychological features of the symptomatology of AD in DS can be considerably different than those expected for the general population.¹⁰

The specificities of the progression of AD in individuals with DS, together with the presence of previous cognitive deficits attributed to intellectual disability, make the diagnosis of dementia in this population challenging. It requires diagnostic assessment procedures that incorporate the specific information necessary to enable an accurate clinical diagnosis. Instruments used to detect cognitive decline in the general population are not suitable for individuals with DS, because they are based on studies of individuals with typical intellectual development and have not been adapted for use in individuals with a low basal level of cognitive and functional abilities. Although several instruments have been developed or adapted for this population in Europe and the United States,¹¹⁻¹⁴ none have been translated to Portuguese or validated for use in Brazil. Consequently, there are no instruments available for diagnosing dementia in individuals with DS in Brazil. The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX-DS)¹¹ is a diagnostic instrument consisting of an objective neuropsychological assessment of the individual with DS (CAMCOG-DS) and a detailed interview to be conducted with an informant, which allows a decline from the individual's best level of functioning to be established.¹⁵ The CAMDEX-DS is designed to provide support for good clinical and research practices. In a review including an analysis of instruments used in recent years,¹⁰ the CAMDEX-DS was the only diagnostic assessment tool that was based on standardized international criteria, was designed for use in individuals with intellectual disability and AD, is administered to an informant, and includes a direct cognitive assessment of the subject. The CAMDEX-DS was found to be one of the most widely used instruments in studies in this area. In this paper, we report on the validity and reliability of the CAMDEX-DS for diagnosing dementia in a population of individuals with DS in Brazil.

Methods

Ethics

The study was approved by the research ethics committee of the Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo

(USP), and was registered with the national committee for ethics in research through Plataforma Brasil (CAAE no. 37381414.8.0000.0065).

Study design

This was a cross-sectional, case-control study with longitudinal analysis for a subgroup of participants.

Setting

The study was carried out by the Programa Terceira Idade (PROTER) of the Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, in partnership with the Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAESP) and the Associação para o Desenvolvimento Integral do Down (ADID). Assessments were performed at the hospital or at one of the involved associations, depending on the logistics (i.e., the most convenient location for the participants and their families). In some cases, when a participant's or informant's mobility was limited, parts of the evaluations were performed in their home. In all cases, the assessments were carried out in silent rooms arranged for the evaluation. When the assessments were divided over testing sessions, the time between them was 1 or 2 weeks at most.

Participants

All participants met the ICD-10 criteria for a diagnosis of DS (code, Q90) and were ≥ 30 years of age. The majority of the participants were or had previously been enrolled in APAESP or ADID. Eight additional individuals were included in the study after meeting participants. APAESP and ADID identified eligible participants and provided a list of contacts. The objectives of the study were explained to all participants in a simple, concrete manner, and any questions or concerns had been addressed. Due to their intellectual disability, written informed consent was obtained not only from the participants, but their legal guardians as well. Figure 1 illustrates the process of selecting subjects for inclusion in the study.

CAMDEX-DS

The CAMDEX-DS¹¹ is a version of the CAMDEX scale,¹⁶ modified and adapted for DS, that incorporates the specific information necessary to enable an accurate clinical diagnosis and to facilitate the differential diagnosis of any observed decline in this population. It takes into account pre-morbid difficulties, establishing decline from the individual's best level of functioning. The CAMDEX-DS includes informant and participant interviews with objective assessment of cognitive function, as well as a standardized schedule for recording observations, physical examination findings, and laboratory test results. The domains covered in the CAMDEX-DS informant interview are: Participant's Best Level of Functioning (education and employment, basic skills, and independent living); Cognitive and Functional Decline (everyday skills, memory, orientation, general mental functioning, language, perception,

Figure 1 Flow chart of the participant inclusion process. ADID = Associação para o Desenvolvimento Integral do Down; APAESP = Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo; DS = Down syndrome.

praxis, executive functions, personality, behavior, and self-care); Current Mental Health (depression, anxiety, paranoid illness, clouding/ delirium, and substance abuse); and Current Physical Health (physical disability, hypothyroidism, cerebrovascular problems, other physical illness, and medication).

Bottino et al. translated the CAMDEX to Portuguese and culturally adapted and validated it for use in Brazilian adults from the typically developing population with dementia.¹⁷ The reliability of the syndromic diagnosis of dementia, as determined by calculating the kappa statistic (κ), was excellent ($\kappa = 0.94$) and that of the etiological diagnosis was good ($\kappa = 0.83$), both with a p-value of 0.001. In Brazil, the Portuguese-language version of the CAMDEX has shown good applicability and is widely used by clinicians and researchers.¹⁸⁻²⁰

The original CAMDEX-DS validation study involved 74 individuals ≥ 30 years of age with DS in England.¹¹ For diagnosing AD, the CAMDEX-DS showed a specificity of 0.94 and a sensitivity of 0.88. The inter-rater reliability was considered good ($\kappa > 0.8$) for 91% of the items and fair ($\kappa > 0.6$) for all of the items collectively. The CAMDEX-DS has also been validated for use in Spain.²¹ It is now widely used in studies of individuals with DS and intellectual disability.^{7,8,22,23}

CAMCOG-DS

The Cambridge Cognitive Examination adapted for individuals with Down Syndrome (CAMCOG-DS) is a concise group of neuropsychological tests included in the CAMDEX-DS. It was designed to ensure that most individuals with DS score above the test floor, thus improving the

detection of cognitive decline. Some questions from the original CAMCOG were removed after proving to have a high floor effect; in other CAMCOG-DS questions, the participant can acquire a half-score because the interviewer is allowed to provide clues as needed. The CAMCOG-DS comprises subscales for the following domains: orientation; language (comprehension and expression); memory (new learning, remote, and recent); attention; praxis (drawing complex figures and the ability to carry out complex tasks); abstract thinking; and perception. The maximum total score on the CAMCOG-DS is 109 points.

Hon et al.²⁴ showed that the CAMCOG can differentiate between older and younger individuals with DS. The authors concluded that, with minor modifications, the CAMCOG is a useful test for evaluating areas of cognitive function that are known to deteriorate in dementia. In addition, the decline in CAMCOG scores was greater in participants who had been diagnosed with dementia than in those who had not.

The CAMCOG-DS is a reference for studies investigating cognitive processes in adults with intellectual disability.^{23,25-27} In one study of individuals with DS in Brazil, a longitudinal comparison of individual performance on the CAMCOG was found to enrich the analysis of cognitive decline.²⁸

Translation and cultural adaptation of the CAMDEX-DS for use in Brazil²⁹

The content validation of the CAMDEX-DS involved the following steps: initial translation to Portuguese; cultural adaptation with assistance of a multidisciplinary team

assembled from the PROTER Research Group; evaluation of the cognitive portion of the translated, adapted version for equivalence (semantic, idiomatic, conceptual, and experimental) and comprehension by two neuropsychologists, working independently; suggestions made by the two neuropsychologists; re-adaptation taking those suggestions into account; re-evaluation of the new version; back-translation into the original English by a free-lance bilingual translator with no access to the original version; evaluation (by the original authors) of the equivalence of the modified cognitive portion; and a pilot test involving 10 adults with DS who did not participate in the subsequent validation study. The pilot was considered comprehensive, requiring no further modifications.

Diagnostic categories

We established three diagnostic categories: AD, prodromal dementia, and stable cognition. Prodromal dementia was defined as evidence of cognitive decline that was more severe than that expected for the stable cognition group, but not severe enough to meet the criteria for AD. The categories were established separately based on the CAMDEX-DS guidelines and the gold standard.

Diagnostic assessment using the CAMDEX-DS

The CAMDEX-DS questionnaire was administered by a trained psychiatrist who made the diagnosis based on the CAMDEX-DS guidelines and the CAMCOG-DS results, but was blinded to all other assessments and information. CAMDEX inclusion criteria for AD indicate a decline in: a) everyday skills; b) memory; and c) one of the following: general mental functioning, language, praxis, object recognition, executive function, and/or personality and behavior. The duration of the changes must be greater than six months with gradual onset and no evidence of clouding/delirium, signs of vascular dementia, or secondary dementia. The time required to administer the CAMDEX-DS questionnaire to the informant varied from 40 to 60 minutes.

Gold standard diagnostic procedure

A psychiatrist trained in geriatrics and intellectual disability performed the gold standard diagnostic evaluation. Because of the challenge of using a gold standard for diagnosing dementia in individuals with DS in Brazil, the evaluation was based on criteria established in the Diagnostic Manual – Intellectual Disability,³⁰ the DSM-5³¹ and the ICD-10,³² with the rater blinded to the CAMDEX-DS-based diagnosis. In addition to a structured clinical interview, the rating psychiatrist applied the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly,³³ the Neuropsychiatric Inventory,³⁴ and the Frontal System Behavior Scale.³⁵ The rater also had access to neuropsychological assessment data other than the CAMCOG score, as well as to all available medical records. The time required for the gold standard diagnosis varied from 90 minutes to 120 minutes.

Neuropsychological assessment

A neuropsychologist applied the CAMCOG-DS and the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence.³⁶ The total time required to apply the instruments varied from 90 minutes to 120 minutes. When necessary, the evaluation was divided into two sessions with a maximum of 1 week between them.

Concurrent validity between the CAMDEX-DS and the gold standard

The concurrent validity between the CAMDEX-DS and the gold standard clinical diagnostic procedure was established through the agreement level of diagnoses made by each method.

Concurrent validity between the CAMDEX-DS and objective assessment of cognitive decline over 3 years

We examined the concurrent validity between the CAMDEX-DS and an objective assessment of cognitive decline for 20 subjects in our sample who had participated in a previous longitudinal study by our team involving the CAMCOG.²⁸ The second CAMCOG assessment was performed when the CAMDEX-DS was applied. Cognitive decline was defined as one standard deviation (SD) below the mean change in CAMCOG score.¹¹

Inter-rater reliability of the CAMCOG-DS

For the inter-rater reliability analysis of the CAMCOG-DS, the responses of 20 individuals with DS were rated simultaneously and independently by the neuropsychologist who conducted the cognitive assessment and a psychiatrist who observed the assessment. The results of the items and subscales were compared for each participant.

Statistical analysis

To determine the concurrent validity between the gold standard diagnosis and the CAMDEX-DS-based diagnosis, we calculated type I errors, type II errors, sensitivity, specificity, accuracy, predictive value, and the likelihood ratio. We also analyzed the agreement between the two variables by calculating the kappa statistic. To determine inter-rater reliability, the level of agreement between the interviewers was also analyzed by calculating the kappa statistic. To analyze the concurrent validity between the CAMDEX-DS-based diagnosis and the cognitive decline assessment, we compared the groups' 95% confidence intervals (95%CI) for cognitive decline, cross-tabulated the data, performed Fisher's exact test, and calculated the odds ratio (OR). For the sample as a whole, assumptions of homogeneity of demographic features among groups (stable cognition vs. prodromal dementia vs. AD) were verified with the Kruskal-Wallis test (for continuous variables) or Fisher's exact test (for categorical variables). The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. All selected data were tabulated with the

Research Electronic Data Capture (REDCap) program³⁷ and analyzed with SPSS version 14.

Results

Demographic data

Table 1 shows the demographic characteristics of the sample as a whole, as well as comparisons among the groups. The overall prevalence of AD was 11.9%, whereas that of prodromal dementia was 19.6% (based on the gold standard).

All informants had known the participant for at least 10 years, and the majority were family members or primary caregivers. We found that there were considerably more primary caregivers who were not the parents in the prodromal dementia and AD groups than in the stable cognition group.

Concurrent validity between the CAMDEX-DS and the gold standard

The analysis of concurrent validity between CAMDEX-DS and the gold standard included 92 individuals. Compared to the gold standard, the CAMDEX-DS had a specificity for dementia (proportion of individuals accurately identified as having no dementia) of 98.4% and a sensitivity for AD (proportion of individuals accurately identified as having AD) of 100%. In addition, the CAMDEX-DS had a sensitivity of 88.9% for diagnosing prodromal dementia.

Therefore, the overall accuracy of the CAMDEX-DS was 96.7%, i.e., the proportion of true positives and true negatives among all evaluated cases (Table 2). The predictive value or precision (ratio of true positives to combined true and false positives) of the CAMDEX-DS-based AD diagnosis in this sample of individuals ≥ 30 years of age with DS was 84.6%, whereas it was 94.1% for the CAMDEX-DS-based prodromal dementia diagnosis. The kappa statistic for the agreement between the CAMDEX-DS and the gold standard was 0.93 ($p < 0.05$).

Concurrent validity between CAMDEX-DS and cognitive decline over three years

The CAMDEX-DS-based diagnosis was cross-tabulated with a decline in CAMCOG scores over a 3-year period in a subgroup of 20 participants. At baseline, none of them was diagnosed with dementia. Of those 20 participants, 12 (60%) were male. The mean age of the participants was 47.8 years (SD 6.81), ranging from 39 to 60 years. Those whose CAMCOG score declined > 5.8 points – at least 1 SD (9.38) from the mean change for the group (-3.5) – were significantly more likely to be diagnosed with AD or prodromal dementia ($p = 0.049$, Fisher's exact test). Of the 11 participants in the stable cognition group, only one (9.1%) showed such a decline. Among the six participants diagnosed with prodromal dementia, the CAMCOG score declined by > 5.8 points in two (33.3%), by < 5.8 points in two (33.3%), and improved overall by 3 points in two (33.3%). The CAMCOG score of all three

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the participants

Characteristic	Sample as a whole (n=92)	Stable cognition (n=63)	Prodromal dementia (n=18)	AD (n=11)	p-value*
Age (years), mean (SD)	42.45 (8.51)	38.84 (7.43)	44.89 (6.22)	53.36 (8.13)	< 0.001
Maternal age at birth (years), mean (SD)	34.18 (7.70)	33.27 (7.42)	34.18 (9.28)	39.80 (4.21)	0.092
Intellectual disability [†]					0.009
Mild	34 (37.8)	28 (44.4)	4 (23.5)	2 (20.0)	
Moderate	34 (37.8)	24 (38.1)	9 (52.9)	1 (10.0)	
Severe	22 (24.4)	11 (17.5)	4 (23.5)	7 (70.0)	
Male, gender	59 (64.1)	41 (65.1)	10 (55.6)	8 (72.7)	0.632
Education					0.261
None	8 (8.7)	4 (6.3)	4 (22.2)	0 (0)	
Specialized school	60 (65.2)	40 (63.5)	11 (61.1)	9 (81.8)	
Specialized and regular school	21 (22.8)	17 (27.0)	2 (11.1)	2 (18.2)	
Regular school	3 (3.3)	2 (3.2)	1 (5.6)	0 (0)	
Relationship with informant					0.009
Parent	53 (57.6)	42 (66.7)	9 (50.0)	2 (18.2)	
Sibling or other	39 (42.4)	21 (33.3)	9 (50.0)	9 (81.8)	
Hypothyroidism	48 (75.0)	30 (47.6)	13 (72.2)	5 (45.4)	0.160
Epilepsy	13 (20.3)	7 (11.1)	2 (11.1)	4 (36.3)	0.082
Sedentary life style	36 (39.1)	19 (30.2)	9 (50.0)	8 (72.7)	0.017
Medication that affects the CNS	20 (21.7)	9 (14.3)	4 (22.2)	7 (63.6)	0.002
Family history of AD	23 (25.0)	12 (19.0)	5 (27.8)	6 (54.5)	0.044

Data presented as n (%), unless otherwise specified.

AD = Alzheimer's disease; CNS = central nervous system; SD = standard deviation.

* Comparison among groups (stable cognition, prodromal, and AD) was performed using the Kruskal-Wallis test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.

[†] n=90 because two cases were classified as unspecified intellectual disability (ICD-10 code F79) and were excluded: one from the AD group and one from the prodromal dementia group.

Table 2 Cross-tabulation of the CAMDEX-DS and gold standard diagnoses

Variable/CAMDEX-DS diagnosis	Gold standard diagnosis			Total
	AD	Prodromal dementia	Stable cognition	
Sample as a whole (n)				
AD	11	2	0	13
Prodromal dementia	0	16	1	17
Stable cognition	0	0	62	62
Total	11	18	63	92
Diagnosis (%)				
AD	100.0	11.1	0.0	14.1
Prodromal dementia	0.0	88.9	1.6	18.5
Stable cognition	0.0	0.0	98.4	67.4
Total	100.0	100.0	100.0	100.0
Total (%)				
AD	11.9	2.2	0.0	14.1
Prodromal dementia	0.0	17.4	1.1	18.5
Stable cognition	0.0	0.0	67.4	67.4
Total	11.9	19.6	68.5	100.0

AD = Alzheimer disease; CAMDEX-DS = Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down syndrome and Others with Intellectual Disabilities.

individuals diagnosed with AD declined by > 5.8 points. The 95%CI for cognitive decline did not intersect between the stable cognition and AD groups (95%CI -2.25 to 4.07 vs. -39.39 to -4.61), which indicates that there is a distinction between them. This was not the case for the prodromal dementia group (95%CI -7.15 to 2.48), indicating that it is an intermediate group between the stable cognition and AD groups. For the AD and prodromal groups together, the 95%CI for cognitive decline over the three years ranged from -17.38 to -0.39. The probability of a > 5.8 point decline in CAMCOG score was 83% for those diagnosed with AD or prodromal dementia (OR = 12.5, 95%CI 1.08 to 143.43).

Inter-rater reliability of the CAMCOG-DS

For the inter-rater reliability analysis, we collected data on a subgroup of 20 participants, eight (40%) of whom were male. The mean age was 44.80 years (SD 7.51 years; range, 32-60 years). One (5%) was diagnosed with AD and six (30%) with prodromal dementia. Ten (50%) had mild intellectual disability, nine (45%) had moderate intellectual disability, and one (5%) was classified as having unspecified intellectual disability due to cognitive decline without a prior classification. Although the inter-rater agreement was excellent ($\kappa > 0.90$, $p < 0.001$) for most (87%) of the CAMCOG-DS items, it was lower ($\kappa = 0.80$ - 0.90 , $p < 0.001$) for three items (6%). Table 3 presents items for which the kappa statistic was < 0.8 .

Discussion

Diagnosing dementia in individuals with a history of cognitive impairment, such as people with DS, continues to be a challenge due to the lowered baseline functioning and pre-existing abnormalities in brain development. In this study, we have demonstrated that the Portuguese-language version of the CAMDEX-DS, adapted for use in Brazil, is highly accurate for diagnosing dementia and

identifying cognitive and functional prodromal decline in individuals with DS. The CAMDEX-DS could detect nearly all of the cases of prodromal dementia and AD that were diagnosed with the gold standard method, providing a faster and standardized interview. Of the participants testing positive for AD on the CAMDEX-DS, 84% were considered true positive, as were 94% of those testing positive for prodromal dementia. The ability of the CAMDEX-DS to refute other diagnoses was also good. The level of agreement between the CAMDEX-DS-based and gold standard diagnoses was similar to that found in the validation study conducted in Spain.²¹ The majority of the CAMCOG-DS items presented excellent inter-rater reliability ($\kappa > 0.8$).

We found that age had a strong influence on the selected variables, which can be explained by the known associations among age, cognitive decline, and AD.³⁸ The stable cognition group was considerably younger than the prodromal dementia group, just as the prodromal dementia group was younger than the AD group. Prodromal dementia appeared as a transitional stage in this population, as is the case for mild cognitive impairment in the general population.³⁹ The key difference is that the age of onset for cognitive decline and dementia in this population is nearly 20 years earlier than that reported for the general population, which corroborates the findings of previous studies showing that individuals with DS present early aging.⁴⁰

Despite the excellent validity and reliability observed for the CAMDEX-DS, the importance of training in its application and interpretation should be stressed. Although the CAMDEX-DS guides the investigation to elucidate aspects necessary for an adequate evaluation, a CAMDEX-DS-based diagnosis still relies on clinical judgement. Just as with the use of the CAMDEX in the general population, there is no formula or cutoff score that directly indicates a specific diagnosis; knowledge in the area and a clinical appraisal are of fundamental importance. Nevertheless, at the end of the questionnaires, the CAMDEX provides a guide for clinical diagnosis, with information on universally

Table 3 Inter-rater reliability study: Cambridge Cognitive Examination adapted for individuals with Down Syndrome (CAMCOG-DS) items with a kappa statistic < 0.8

CAMCOG-DS item/version	Content	kappa	p-value
187 Original	Language-Definition What is a bridge? A general (abstract) definition scores 2 and a specific or limited definition scores 1. ✓ Goes across river (2) ✓ Cross the bridge (1) ✓ Incorrect (0)	0.583	0.002
Brazilian Portuguese	<i>O que é uma ponte?</i> <i>Definição geral (abstrata) pontua 2 e uma definição limitada pontua 1.</i> ✓ <i>Atravessa um rio (2)</i> ✓ <i>Atravessa a ponte (1)</i> ✓ <i>Incorreto (0)</i>		
202 Original	Praxis-Copy Copy this picture (3D house). Tick each component successfully completed and enter number under Total. ✓ Outline of house ✓ Windows, doors, and chimney in correct position ✓ 3D representation	0.773	0
Brazilian Portuguese	<i>Copie esta forma (casa).</i> <i>Marque cada componente completado com sucesso e anote o número de componentes no Total.</i> ✓ <i>Perfil de casa</i> ✓ <i>Janela, porta e chaminé nas posições certas</i> ✓ <i>Representação 3D</i>		
216 Original	Visual Perception Who is this? (Queen/Pope, Archbishop, Bishop) Score as correct if picture is recognized. Correct name is not required, but record any answer that does not correspond exactly to the examples given.	0.615	0.032
Brazilian Portuguese	<i>Quem é este? (Pelé/Papa, Bispo)</i> <i>Pontue como correto se a figura for reconhecida.</i> <i>O nome correto não é requerido, mas registre qualquer resposta que não corresponda exatamente aos exemplos dados.</i>		

accepted diagnostic criteria and guidelines for classifying the severity of dementia, thus offering support for this process. It is also of note that a CAMDEX evaluation places great emphasis on the information provided by the informant, thus requiring this person to have known the individual for quite some time, preferably having seen him/her quite frequently. Our finding that the number of primary caregivers who were not the parents tended to increase in parallel with an increase in the degree of dementia is probably attributable to the comparable relationship between the age of the participants and their cognitive decline: as individuals with DS age, their parents are more likely to die or become unable to provide care. This underscores the need to adapt care and public policies targeting this population in developing countries such as Brazil.

Our study has some limitations that should be considered. First and foremost is the lack of a validated instrument for diagnosing AD in individuals with DS in Brazil to use as a gold standard. However, to our knowledge, this is the first study attempting to determine the validity and reliability of a specific instrument for AD in individuals with DS in Brazil. We attempted to reduce this gap by using internationally recognized criteria adapted for this population,³⁰ as well as by determining its validity as measured against the cognitive decline observed in

a subsample. We attempted to conduct an accurate investigation of all areas known to deteriorate in adults with DS and included instruments that have previously shown good applicability.²⁸ Another limitation of our study is that both psychiatrist raters received the same training regarding intellectual disability and aspects related to aging in DS. Although we consider this training essential for both assessments, it could have been at least partially responsible for the high agreement rates. We believe that both raters had the knowledge necessary to make an accurate clinical evaluation, despite using different instruments for data collection and different diagnostic guidelines. Another limitation is that sedentary lifestyle, intellectual disability, the use of medication affecting the central nervous system, and a family history of AD all showed significant differences among groups. Our cross-sectional study design prevented us from distinguishing the nature of those associations. For example, it is possible that the participants with prodromal dementia or AD became sedentary due to a functional decline. The degree of intellectual disability could be related to the level of cognitive reserve, as well as our inability to determine whether such deficits were associated with psychiatric symptoms. The use of medication that affects the central nervous system might be due to treatment for neuropsychiatric

symptoms related to AD. Data in the literature suggest that a family history of AD is a risk factor for developing the disease in the general population.⁴¹ However, in our sample, the appearance of cognitive decline symptoms might have focused more attention on family history. Furthermore, as with any other cognitive test applied in this population, the CAMCOG-DS has limited diagnostic value in a single evaluation. Without baseline measurements, it is impossible to determine to what extent cognitive malfunction is a consequence of a previous deficit or of another disorder that may affect cognitive ability, which thus might not necessarily be a decline. Nevertheless, a cognitive decline over time provides a useful complement to the diagnostic and support process, as evidenced in our longitudinal comparison, despite the small sample size. In addition, although most CAMCOG-DS items presented excellent inter-rater agreement, three items in particular were more difficult to score, perhaps because they presented more abstract concepts. A more detailed definition of the scores may help improve the evaluation of these items. The small number of participants in our longitudinal analysis of objective cognitive decline is another limitation of our study. Further studies are needed to explore these questions.

To our knowledge, this is the first study to validate an instrument for detecting AD and cognitive decline in individuals with DS in Brazil. Given the challenges of early detection of neurodegenerative diseases in individuals with DS, there is a need for an assessment instrument that contemplates the specificities of the aging process in this population. The CAMDEX-DS appears to be a valid and reliable instrument for facilitating the early identification of cognitive and functional changes, as well as for refining the diagnosis of individuals with DS in Brazil, thus allowing care to be adapted to their demands and supporting further research in this area.

Acknowledgements

We dedicate this article to Prof. Cassio Machado de Campos Bottino (*in memoriam*), who closely supervised the study from beginning to end. We would like to thank all the participants and their families; APAESP and ADID; and the PROTER Research Group. We are also grateful to Juliana Emy Yokomizo and Sharon Sanz Simon, for analysis of comprehension and equivalence; Juliana Mascarenhas Fonseca, for back-translation; Prof. Rita Ferreira de Cassia Alves, for her suggestions about the adaptation; and Debora Boschetti, for her help with the pilot study. This study was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; grants 2013/11571-9 and 2016/22123-5).

Disclosure

The authors report no conflicts of interest.

References

- 1 Lejeune J, Gautier M, Turpin R. [Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children]. *C R Hebd Seances Acad Sci*. 1959;248:1721-2.
- 2 Gili JA, Poletta FA, Gimenez LG, Pawluk MS, Campana H, Castilla EE, et al. Descriptive analysis of high birth prevalence rate geographical clusters of congenital anomalies in South America. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016;106:257-66.
- 3 Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88:1008-16.
- 4 Wu J, Morris JK. Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 1938-2010. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:943-7.
- 5 Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol*. 1985;17:278-82.
- 6 Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, et al. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet*. 2007;16:15-23.
- 7 Cole JH, Annus T, Wilson LR, Remtulla R, Hong YT, Fryer TD, et al. Brain-predicted age in Down syndrome is associated with beta amyloid deposition and cognitive decline. *Neurobiol Aging*. 2017;56:41-9.
- 8 Annus T, Wilson LR, Hong YT, Acosta-Cabrero J, Fryer TD, Cardenas-Blanco A, et al. The pattern of amyloid accumulation in the brains of adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement*. 2016;12:538-45.
- 9 Neale N, Padilla C, Fonseca LM, Holland T, Zaman S. Neuroimaging and other modalities to assess Alzheimer's disease in Down syndrome. *Neuroimage Clin*. 2017;17:263-71.
- 10 Fonseca LM, Yokomizo JE, Bottino CM, Fuentes D. Frontal lobe degeneration in adults with Down syndrome and Alzheimer's disease: a review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41:123-36.
- 11 Ball SL, Holland AJ, Huppert FA, Treppner P, Watson P, Hon J. The modified CAMDEX informant interview is a valid and reliable tool for use in the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2004;48:611-20.
- 12 Deb S, Hare M, Prior L, Bhaumik S. Dementia screening questionnaire for individuals with intellectual disabilities. *Br J Psychiatry*. 2007;190:440-4.
- 13 Evenhuis HM. Evaluation of a screening instrument for dementia in ageing mentally retarded persons. *J Intellect Disabil Res*. 1992;36:337-47.
- 14 Prasher V, Farooq A, Holder R. The adaptive behaviour dementia questionnaire (ABDQ): screening questionnaire for dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil*. 2004;25:385-97.
- 15 Fonseca LM, Ball SL, Holland AJ. The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX-DS). In: Prasher VP, editor. *Neuropsychological assessment of dementia in Down syndrome and intellectual disabilities*. New York: Springer; 2018. p. 123-44.
- 16 Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*. 1986;149:698-709.
- 17 Bottino CMC, Stoppe A, Scalco AZ, Ferreira RCR, Hototian SR, Scalco MZ. Validade e confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:S20.
- 18 Aprahamian I, Martinelli JE, Cecato J, Yassuda MS. Screening for Alzheimer's disease among illiterate elderly: accuracy analysis for multiple instruments. *J Alzheimers Dis*. 2011;26:221-9.
- 19 Azevedo D, Tatsch M, Hototian SR, Bazzarella MC, Castro CC, Bottino CM. Proton spectroscopy in Alzheimer's disease and cognitive impairment no dementia: a community-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:491-500.
- 20 Forlenza OV, Wacker P, Nunes PV, Yacubian J, Castro CC, Otaduy MC, et al. Reduced phospholipid breakdown in Alzheimer's brains: a ³¹P spectroscopy study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;180:359-65.
- 21 Esteba-Castillo S, Dalmau-Bueno A, Ribas-Vidal N, Vila-Alsina M, Novell-Alsina R, Garcia-Alba J. [Adaptation and validation of CAMDEX-DS (Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and others with intellectual disabilities) in Spanish population with intellectual disabilities]. *Rev Neurol*. 2013;57:337-46.

- 22 Landt J, Ball SL, Holland AJ, Hon J, Owen A, Treppner P, et al. Age-related changes in plasma dehydroepiandrosterone levels in adults with Down's syndrome and the risk of dementia. *J Neuroendocrinol.* 2011;23:450-5.
- 23 Ball SL, Holland AJ, Treppner P, Watson PC, Huppert FA. Executive dysfunction and its association with personality and behaviour changes in the development of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome and mild to moderate learning disabilities. *Br J Clin Psychol.* 2008;47:1-29.
- 24 Hon J, Huppert FA, Holland AJ, Watson P. Neuropsychological assessment of older adults with Down's syndrome: an epidemiological study using the Cambridge cognitive examination (CAMCOG). *Br J Clin Psychol.* 1999;38:155-65.
- 25 Annus T, Wilson LR, Acosta-Cabronero J, Cardenas-Blanco A, Hong YT, Fryer TD, et al. The Down syndrome brain in the presence and absence of fibrillar beta-amyloidosis. *Neurobiol Aging.* 2017;53:11-9.
- 26 Beacher F, Simmons A, Daly E, Prasher V, Adams C, Margallo-Lana ML, et al. Hippocampal myo-inositol and cognitive ability in adults with Down syndrome: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:1360-5.
- 27 McPaul A, Walker B, Law J, McKenzie K. An exploratory study investigating how adults with intellectual disabilities perform on the visual association test (VAT). *J Appl Res Intellect Disabil.* 2017;30:824-9.
- 28 Fonseca LM, de Oliveira MC, de Figueiredo Ferreira Guilhoto LM, Cavalheiro EA, Bottino CM. Bereavement and behavioral changes as risk factors for cognitive decline in adults with Down syndrome. *Neuropsychiatric Dis Treat.* 2014;10:2209-19.
- 29 Fonseca LM, Mattar GP, Haddad GG, Simon SS, Yokomizo JE, Fonseca JM, et al. CAMDEX-DS: Exame CAMBRIDGE para transtornos mentais em adultos com síndrome de Down e outros com deficiência intelectual (tradução e adaptação). São Paulo: PROTER, Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; 2016.
- 30 Fletcher R, Loschen E, Stavrakaki C, First M. Diagnostic manual-intellectual disability: a text book of diagnosis of mental disorder in persons with intellectual disability. New York: National Association for the Dually Diagnosed NAAD; 2007.
- 31 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
- 32 World Health Organization (WHO). ICD10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision [Internet]. 1992 [cited 2018 May 21]. www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf
- 33 Jorm AF, Jacomb PA. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med.* 1989;19:1015-22.
- 34 Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44:2308-14.
- 35 Grace J, Malloy PF; Psychological Assessment Resources Inc. Frontal systems behavior scale (FrSBe): professional manual. Lutz: Psychological Assessment Resources; 2001.
- 36 Wechsler D. Manual for the Wechsler adult intelligence scale – revised. New York: Psychological Corporation; 1981.
- 37 Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42:377-81.
- 38 Lipnicki DM, Crawford JD, Dutta R, Thalamuthu A, Kochan NA, Andrews G, et al. Age-related cognitive decline and associations with sex, education and apolipoprotein E genotype across ethnocultural groups and geographic regions: a collaborative cohort study. *PLoS Med.* 2017;14:e1002261.
- 39 Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med.* 2014;275:214-28.
- 40 Zigman WB. Atypical aging in Down syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* 2013;18:51-67.
- 41 Vardarajan BN, Faber KM, Bird TD, Bennett DA, Rosenberg R, Boeve BF, et al. Age-specific incidence rates for dementia and Alzheimer disease in NIA-LOAD/NCRAD and EFIGA families: National Institute on Aging Genetics Initiative for Late-Onset Alzheimer Disease/National Cell Repository for Alzheimer Disease (NIA-LOAD/NCRAD) and Estudio Familiar de Influencia Genética en Alzheimer (EFIGA). *JAMA Neurol.* 2014;71:315-23.

ANEXO E. CAMDEX-DS E CAMCOG-DS

CAMDEX-DS

The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People
with Down Syndrome and Others with Intellectual Disabilities

*Exame CAMBRIDGE para Transtornos Mentais em Adultos com
Síndrome de Down e Outros com Deficiência Intelectual*

Tradução e Adaptação para o português:

LM Fonseca, GP Mattar, GG Haddad, SS Simon, JE Yokomizo,
JM Fonseca, RCR Ferreira, AH Holland, MQ Hoexter,
CMC Bottino

Edição brasileira

PROGRAMA TERCEIRA IDADE (PROTER)

Instituto e Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas
da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Com autorização dos autores da edição original

São Paulo

2016

Entrevista CAMDEX-DS

Conteúdo

Informações Gerais do Paciente

Seção 1. Entrevista com o Informante

Parte 1. Melhor nível de funcionamento prévio

Parte 2. Declínio Cognitivo e Funcional

Parte 3. Saúde Mental atual

Parte 4. Saúde Física Atual

Seção 2. Avaliação do Paciente

Parte 1. Entrevista clínica

Parte 2. Avaliação Cognitiva (CAMCOG-DS)

Parte 3. Observações do entrevistador

Guia para Diagnóstico Clínico

CAMDEX-R Critérios Diagnósticos

DSM IV Critérios Diagnósticos

CID-10 Critérios Diagnósticos

Normas para Classificação da Gravidade da
Demência

1.	Nome		
2.	Endereço		
3.	Referido por:	Ele mesmo	1
		Parente	2
		Cuidador	3
		Clínico Geral	4
		Instituição/ Hospital	5
		Especialista	6
		Outro (especificar)	7
4.	Motivo da avaliação	Clínica	1
		Investigação	2
5.	Data de nascimento	____/____/____	
6.	Idade atual	____ anos	
7.	Sexo	Masculino	1
		Feminino	2
8.	Estado civil atual	Solteiro	1
		Casado	2
		Viúvo	3
		Divorciado	4
		Amasiado	5
9.	Condições atuais de moradia	Hospital de longa permanência	1
		Casa de repouso	2
		Acomodação compartilhada assistida	3
		Casa com familiar	4
		Com parceiro, independente	5
		Sozinho	6
		Outros	7

SEÇÃO 1 ENTREVISTA COM INFORMANTE

Essa entrevista deve ser conduzida com um parente, amigo ou cuidador que conheça o paciente há pelo menos 6 meses, para que seja capaz de dar informações sobre as mudanças nas habilidades funcionais ou no comportamento durante este tempo.

Cada pergunta deve ser realizada conforme está escrita. Algumas vezes podem ser necessárias perguntas adicionais para esclarecer respostas inadequadas.

Todos os itens devem ser preenchidos.

Códigos para itens omitidos:

Informante não sabe dar a resposta (N/S) 8

Não perguntado/ não aplicável (N/A) 9

DADOS DO INFORMANTE

10.	Data da Entrevista	___/___/___
11.	Nome do Informante	
12.	Endereço	
13.	Como a entrevista foi conduzida?	<div>Pessoalmente 1</div> <div>Por telefone 2</div>
14.	Qual é a sua relação com (nome do paciente)?	<div>Pai ou mãe 1</div> <div>Irmão 2</div> <div>Esposa 3</div> <div>Outro familiar 4</div> <div>Amigo 5</div> <div>Cuidador 6</div> <div>Outro (especificar) 7</div>
15.	Quanto tempo faz que o (a) conhece?	___ Anos ___ Meses
16.	Com que frequência você o (a) vê?	<div>Vive com ele 1</div> <div>Diariamente 2</div> <div>Mais do que uma vez à semana 3</div> <div>Pelo menos uma vez à semana 4</div> <div>Pelo menos uma vez ao mês 5</div> <div>Pelo menos uma vez ao ano 6</div>

Parte 1 Melhor nível de funcionamento prévio do paciente

Instruções para ler ao informante:

"O objetivo do seguinte grupo de perguntas é conhecer as capacidades de (*nome do paciente*) quando ele apresentava **seu melhor nível de funcionamento** (antes de qualquer tipo de declínio). Caso não haja declínio, deverá responder as perguntas sobre o seu funcionamento atual."

A. EDUCAÇÃO E EMPREGO

17.	Ele (a) chegou a frequentar a escola?	Não	0	Sim, escola especial	1
		8	9	Sim, classe especial em escola normal	2
				Sim, escola normal	3
18.	Se 'sim', durante quanto tempo?	8	9	____ Anos ____ Meses	
19.	Ele (a) chegou a frequentar faculdade, escola técnica ou centro dia?	Não	0	Sim	1
		8	9		
20.	Se 'sim', durante quanto tempo?	8	9	____ Anos ____ Meses	
21.	Ele (a) chegou a ter um trabalho?	Não	0	Sim	1
		8	9		

B. HABILIDADES BÁSICAS

22.	Ele (a) chegou a ser capaz de falar?	Não	0	Sim, mas apenas palavras soltas	1
		8	9	Sim, mas discurso limitado	2
				Sim, bom discurso	3
23.	Ele (a) chegou a ser capaz de entender linguagem falada?	Não	0	Sim, mas apenas palavras soltas	1
		8	9	Sim, mas com entendimento limitado	2
				Sim, bom entendimento	3
24.	Ele (a) chegou a ser capaz de ler?	Não	0	Sim, um pouco (palavras familiares)	1
		8	9	Sim, bom leitor	2
25.	Ele (a) chegou a ser capaz de escrever?	Não	0	Sim, apenas o nome ou cópias	1
		8	9	Sim, mas pouco	2
				Sim, escreve bem	3
26.	Ele chegou a ser capaz de fazer adições?	Não	0	Sim, mas somas simples	1
		8	9	Sim, sabe somar bem	2

C. VIDA INDEPENDENTE

27.	Ele (a) chegou a ser capaz de escolher o sua roupa e vestir-se sozinho?	Não	0	Sim, mas com ajuda	1
		8	9	Sim, de forma independente	2
28.	Ele (a) chegou a ser capaz de preparar bebidas quentes ou refeições básicas?	Não	0	Sim, mas com ajuda	1
		8	9	Sim, de forma independente	2
29.	Ele (a) chegou a ser capaz mover-se em transporte público?	Não	0	Sim, com ajuda	1
		8	9	Sim, de forma independente	2
30.	Ele (a) chegou a ser capaz de fazer tarefas domésticas (exemplos: varrer, lavar os pratos, etc)	Não	0	Sim, com ajuda	1
		8	9	Sim, de forma independente	2
31.	Ele chegou a ser capaz de fazer compras?	Não	0	Sim, mas acompanhado	1
		8	9	Sim, de forma independente para compras pequenas	2
				Sim, de forma independente	3
32.	Ele chegou a ser capaz de usar o telefone?	Não	0	Sim, para atender chamadas	1
		8	9	Sim, sabe discar números conhecidos	2
				Sim, de forma independente	3

Parte 2 Declínio cognitivo e funcional

Instruções para ler ao informante:

"O objetivo do seguinte grupo de perguntas é descrever as mudanças nas habilidades, na personalidade e no comportamento de (nome do paciente).

Estas mudanças nem sempre aparecem durante a vida adulta e podem não ser relevantes para ele(a), mas perguntamos a todos as mesmas questões porque podem ser úteis no caso de pessoas que tenham dificuldades.

Cada pergunta tem duas partes. Na primeira parte eu lhe perguntarei se ele (a) tem um problema em uma área específica de funcionamento; depois eu lhe perguntarei se é uma piora ou se sempre houve dificuldades nesta área."

As perguntas estão divididas em seções distintas de acordo com as diferentes áreas funcionais que estão diretamente relacionadas aos critérios diagnósticos para demência incluídos no capítulo "Guia para o diagnóstico clínico" do manual CAMDEX-DS.

Em cada pergunta, se não é detectada nenhuma dificuldade na parte a) codifique a parte b) como 9 e passe para a pergunta seguinte.

Quando houver piora, por favor anote algum exemplo dado pelo informante.

A. HABILIDADES DE VIDA DIÁRIA

33.	a)	Ele (a) tem dificuldade para dar conta de suas atividades diárias no trabalho, na escola ou no centro dia?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		Exemplos de mudança:	Não	0				Não	0		2
				8	9				8	9	
34.	a)	Ele (a) tem dificuldade com alguma habilidade específica ou passatempo?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		Exemplos de mudança:	Não	0				Não	0		2
				8	9				8	9	
35.	a)	Ele (a) tem dificuldade de fazer compras?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		Exemplos de mudança:	Não	0				Não	0		2
				8	9				8	9	
36.	a)	Ele (a) tem dificuldade para preparar uma xícara de café?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		Exemplos de mudança:	Não	0				Não	0		2
				8	9				8	9	
37.	a)	Ele (a) tem dificuldade para fazer tarefas domésticas (exemplos: varrer, lavar os pratos)?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		Exemplos de mudança:	Não	0				Não	0		2
				8	9				8	9	
38.	a)	Ele (a) tem dificuldade para preparar um lanche ou refeições simples?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		Exemplos de mudança:	Não	0				Não	0		2
				8	9				8	9	
39.	a)	Ele (a) tem dificuldade para usar o telefone?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		Exemplos de mudança:	Não	0				Não	0		2
				8	9				8	9	

Se não houver piora nas habilidades de vida diária passe para a seção B e codifique as questões 40 e 41 como 9.

40.	Ha quanto tempo você notou pela primeira vez essa piora nas habilidades de vida diária?	_____ meses	< 6 meses	0	> 6 meses	1
	Anote o número de meses e codifique conforme apropriado			8	9	

52.	a)	Ele (a) tem dificuldade para saber que hora do dia é?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve	1
			Não	0				Não	0	Moderada ou grave	2
		<i>Exemplos de mudança:</i>		8	9				8	9	

Se não houver mudanças em memória e orientação, passe para a seção C e codifique as questões 53-56 como 9.

53.	Ha quanto tempo você notou pela primeira vez essa piora na memória e orientação?	_____ meses	< 6 meses	0	> 6 meses	1
	8		9			
	Anote o número de meses e codifique conforme apropriado					
54.	A piora aconteceu gradualmente ou de forma repentina?		Repentina	0	Gradual	1
			8	9		
55.	Estas mudanças interferem nas suas atividades diárias?		Não	0	Sim	1
			8	9		
56.	Você acha que ele (a) tem consciência do seu problema de memória?		Não	0	Sim	1
			8	9		

C1. OUTRAS HABILIDADES COGNITIVAS

Funcionamento Mental Geral

57.	a)	Ele (a) tem dificuldade para concentrar-se nas coisas? Distrai-se facilmente?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve	1
			Não	0				Não	0	Moderada ou grave	2
		<i>Exemplos de mudança:</i>		8	9				8	9	
58.	a)	Seu pensamento parece lento?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve	1
			Não	0				Não	0	Moderada ou grave	2
		<i>Exemplos de mudança:</i>		8	9				8	9	
59.	a)	Seu pensamento parece confuso?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve	1
			Não	0				Não	0	Moderada ou grave	2
		<i>Exemplos de mudança:</i>		8	9				8	9	

Linguagem

60.	a)	Ele (a) tem dificuldade para ler?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve	1
			Não	0				Não	0	Moderada ou grave	2
		<i>Exemplos de mudança:</i>		8	9				8	9	
61.	a)	Ele (a) tem dificuldade para seguir instruções?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve	1
			Não	0				Não	0	Moderada ou grave	2
		<i>Exemplos de mudança:</i>		8	9				8	9	
62.	a)	Ele (a) tem dificuldade para seguir uma conversa simples?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve	1
			Não	0				Não	0	Moderada ou grave	2
		<i>Exemplos de mudança:</i>		8	9				8	9	
63.	a)	Ele (a) tem dificuldade para escrever?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve	1
			Não	0				Não	0	Moderada ou grave	2
		<i>Exemplos de mudança:</i>		8	9				8	9	
64.	a)	Ele (a) fala pouco?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve	1
			Não	0				Não	0	Moderada ou grave	2
		<i>Exemplos de mudança:</i>		8	9				8	9	

65.	a)	Quando está falando, ele (a) tem dificuldade para encontrar a palavra certa ou utiliza palavras incorretas? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1 2
			Não	0				Não			
			8	9				8			

Percepção

66.	a)	Ele (a) tem dificuldade para identificar ou reconhecer objetos? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1 2
			Não	0				Não			
			8	9				8			

67.	a)	Ele (a) tem dificuldade para identificar ou reconhecer pessoas? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1 2
			Não	0				Não			
			8	9				8			

Praxia

68.	a)	Ele (a) tem dificuldade para executar tarefas cotidianas complexas (como vertir-se) ainda que tenha habilidade física para fazê-lo? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1 2
			Não	0				Não			
			8	9				8			

Funções Executivas

69.	a)	Ele (a) tem dificuldade para planejar e pensar sobre o futuro? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1 2
			Não	0				Não			
			8	9				8			

70.	a)	Ele (a) tem dificuldade para tomar decisões? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1 2
			Não	0				Não			
			8	9				8			

71.	a)	Ele (a) tem dificuldade para resolver problemas do dia a dia? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1 2
			Não	0				Não			
			8	9				8			

Se não houver mudanças em outras habilidades cognitivas, passe para a seção C2 e codifique as questões 72 e 73 como 9.

72.	Ha quanto tempo você notou pela primeira vez essa piora nestas habilidades?		< 6 meses	0	> 6 meses	1
		_____ meses		8 9		
	Anote o número de meses e codifique conforme apropriado					
73.	A piora aconteceu gradualmente ou de forma repentina?		Repentina	0	Gradual	1
				8 9		

C2. PERSONALIDADE, COMPORTAMENTO E AUTO-CUIDADO**Personalidade e Comportamento**

74.	a)	Sua forma de comportar-se gera problemas em seus relacionamentos sociais? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1 2
			Não	0				Não			
			8	9				8			

75.	a)	Você o (a) descreveria como uma pessoa sem personalidade? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→ b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
			Não	0			Não			2
			8	9			8	9		
76.	a)	Ele (a) demonstra pouca emoção? Você o descreveria como embotado afetivamente (inexpressivo em suas emoções)? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→ b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
			Não	0			Não			2
			8	9			8	9		
77.	a)	Seu humor flutua muito? Por exemplo, ele tem mudanças abruptas entre emoções diferentes? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→ b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
			Não	0			Não			2
			8	9			8	9		
78.	a)	Ele (a) demonstra falta de entusiasmo por seus interesses usuais? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→ b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
			Não	0			Não			2
			8	9			8	9		
79.	a)	Está irritado (a) ou bravo (a) com frequência? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→ b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
			Não	0			Não			2
			8	9			8	9		
80.	a)	Ele (a) demonstra falta de interesse por outras pessoas? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→ b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
			Não	0			Não			2
			8	9			8	9		
81.	a)	Ele (a) age de forma impulsiva fazendo a primeira coisa que vem em mente? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→ b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
			Não	0			Não			2
			8	9			8	9		
82.	a)	Ele (a) é teimoso ou insistente? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→ b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
			Não	0			Não			2
			8	9			8	9		
83.	a)	Ele (a) se envolve situações difíceis ou constrangedoras em público em função de seu comportamento? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→ b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
			Não	0			Não			2
			8	9			8	9		
84.	a)	Ele (a) apresenta comportamentos sexuais inapropriados? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→ b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
			Não	0			Não			2
			8	9			8	9		
85.	a)	Ele (a) está muito inquieto? Por exemplo, ele (a) tem dificuldade em ficar sentado (a) ainda que por pouco tempo? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→ b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
			Não	0			Não			2
			8	9			8	9		
86.	a)	Ele (a) repete a mesma frase repetidas vezes? <i>Exemplos de mudança:</i>	Sim	1	→ b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
			Não	0			Não			2
			8	9			8	9		

87.	a)	Ele (a) desenvolve rotinas nas quais tem dificuldade de aceitar mudanças?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		<i>Exemplos de mudança:</i>	Não	0				Não	0		2
			8	9				8	9		
88.	a)	Ele (a) frequentemente tenta comer de maneira excessiva?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		<i>Exemplos de mudança:</i>	Não	0				Não	0		2
			8	9				8	9		
89.	a)	Ele (a) tenta comer coisas estranhas, como sabão, cigarro ou terra?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		<i>Exemplos de mudança:</i>	Não	0				Não	0		2
			8	9				8	9		

Se não houver mudanças na personalidade, passe para a questão 93 e codifique as questões 90-92 como 9.

90.		Ha quanto tempo você notou pela primeira vez essa piora na personalidade e/ou comportamento? <i>Anote o número de meses e codifique conforme apropriado</i>	< 6 meses		0	> 6 meses		1
			_____ meses		8 9			
91.		A piora aconteceu gradualmente ou de forma repentina?	Repentina		0	Gradual		1
					8 9			
92.		Você acha que ele (a) tem consciência destes problemas?	Não		0	Sim		1
					8 9			

Autocuidado

93.	a)	Ele (a) tem dificuldade para alimentar-se sozinho?	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		Sim, precisa ser alimentado	1			Não	0		2
		Sim, come sozinho sólidos simples	2			8	9		
		Sim, como sozinho com colher, mas suja-se muito	3						
		Não	0						
			8	9					
94.	a)	Ele (a) tem dificuldade para vestir-se?	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		Sim, necessita muita assistência	1			Não	0		2
		Sim, necessita assistência moderada	2			8	9		
		Sim, necessita pouca assistência	3						
		Não	0						
			8	9					
95.	a)	Ele (a) tem dificuldade para arrumar-se, por exemplo pentear-se, fazer a barba?	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve Moderada ou grave	1
		Sim, necessita muita assistência	1			Não	0		2
		Sim, necessita assistência moderada	2			8	9		
		Sim, necessita pouca assistência	3	8					
		Não	0	9					

96.	a)	Ele (a) tem dificuldade para tomar banho?	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve	1
		Sim, necessita muita assistência	1			Não	0	Moderada ou grave	2
		Sim, necessita assistência moderada	2			8	9		
		Sim, necessita pouca assistência	3						
		Não	0						
			8				9		
97.	a)	Ele (a) tem dificuldade no controle de urina e fezes?	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve	1
		Sim, tem incontinência dupla (urinária e fecal)	1			Não	0	Moderada ou grave	2
		Sim, com frequência tem incontinência urinária	2			8	9		
		Sim, ocasionalmente tem incontinência urinária	3						
		Não	0						
			8				9		

Se não houver mudanças nas habilidades de autocuidado, passe para a seção D e codifique as questões 98 e 99 como 9.

98.	Ha quanto tempo você notou pela primeira vez essa piora nas habilidades de autocuidado?	< 6 meses	0	> 6 meses	1
		meses	8	9	
	Anotar o número de meses e codifique conforme apropriado				
99.	A piora aconteceu gradualmente ou de forma repentina?	Repentina	0	Gradual	1
			8	9	

D. RESUMO GERAL

100.	Desde o início das dificuldades citadas anteriormente, ele (a) teve dificuldade com mobilidade?	Não	0	Sim	1
			8	9	
101.	Poderia me dizer qual foi a primeira mudança percebida? Anotar a resposta completa	8	9	Memória	1
				Outra área cognitiva	2
				Personalidade	3
				Habilidades diárias	4
				Outros	5
102.	Há quanto tempo aconteceu esta primeira mudança?	8	9	meses	

Parte 3 Saúde mental atual

Instruções para ler ao informante:

"O objetivo do seguinte grupo de perguntas é conhecer o estado de saúde mental atual de (nome do paciente)."

A. DEPRESSÃO

103.	a)	Ele (a) demonstra falta de interesse ou dificuldade de apreciar as coisas em geral?	Sim	1	→	b)	É uma mudança?	Não	0	Sim	1
			Não	0				8	9		
				8							
104.	a)	Ele (a) prefere ficar sozinho (a) do que buscar a companhia de outras pessoas?	Sim	1	→	b)	É uma mudança?	Não	0	Sim	1
			Não	0				8	9		
				8							

105.	a)	Parece que lhe falta energia e tem dificuldade para fazer as coisas?	Sim Não 8 9	1 0 9	→	b)	É uma mudança?	Não 8 9	0 9	Sim	1
106.	a)	Ele (a) tem dificuldade para pegar no sono?	Sim Não 8 9	1 0 9	→	b)	É uma mudança?	Não 8 9	0 9	Sim	1
107.	a)	Ele (a) acorda cedo pela manhã e tem dificuldade de voltar a dormir?	Sim Não 8 9	1 0 9	→	b)	É uma mudança?	Não 8 9	0 9	Sim	1
108.	a)	Ele (a) dorme muito durante o dia?	Sim Não 8 9	1 0 9	→	b)	É uma mudança?	Não 8 9	0 9	Sim	1
109.	a)	Ele (a) chora com frequência?						Não 8 9	0 9	Sim	1
110.	a)	Ele (a) fala mais devagar do que de costume?						Não 8 9	0 9	Sim	1
111.	a)	Ele (a) perdeu seu apetite ou tornou-se mais faminto (a) do que o usual?						Não 8 9	0 9	Sim	1
112.	a)	Você acha que ele (a) está deprimido (a)?						Não 8 9	0 9	Sim	1

Se não houver depressão, passe para a seção B e codifique as questões 113-118 como 9.

113.		Ha quanto tempo essa depressão está presente? _____ meses <i>Anote o número de meses e codifique conforme apropriado</i>	< 6 meses 8 9	0 9		> 6 meses	1
114.		Há alguma razão pela qual ele (a) se sente deprimido? Especifique:	Não 8 9	0 9		Sim, luto Sim, outra razão	1 2
115.		A depressão é tão grave que afeta todos os âmbitos da vida dele (a), suas relações e vida familiar?	Não 8 9	0 9		Sim	1
116.		Quando ele está se sentindo deprimido, alguma coisa o anima?	Não 8 9	0 9		Sim	1
117.		A depressão é pior pela manhã? ?	Não 8 9	0 9		Sim	1
118.		Ele (a) sente que outras pessoas têm culpa pela sua tristeza?	Não 8 9	0 9		Sim	1

B. ANSIEDADE

119.	a)	Ele (a) tende a se preocupar muito com coisas pequenas?	Sim Não 8 9	1 0 9	→	b)	É uma mudança?	Não 8 9	0 9	Sim	1
120.	a)	Houve ocasiões recentemente em que ele (a) esteve muito ansioso (a) ou assustado (a)? <i>Descreva:</i>	Sim Não 8 9	1 0 9	→	b)	É uma mudança?	Não 8 9	0 9	Sim	1
121.	a)	Há situações particulares que provoquem ansiedade, por exemplo, ir fazer compras ou multidões? <i>Descreva:</i>	Sim Não 8 9	1 0 9	→	b)	É uma mudança?	Não 8 9	0 9	Sim	1

122.	a)	Tem sofrido de ataques de pânico nos quais sente que vai desmaiar ou perder o controle de si mesmo?	Sim	1	→	b)	É uma mudança?	Não	0	Sim	1
			Não	0					8	9	
				8	9						

Se não apresenta ansiedade, passe para a seção D3 e codifique as questões 123 e 124 como 9.

123.		Ha quanto tempo essa ansiedade está presente?				< 6 meses	0		> 6 meses	1
							8	9		
		Anote o número de meses e codifique conforme apropriado								
124.		A piora aconteceu gradualmente ou de forma repentina?				Repentina	0		Gradual	1
							8	9		

C. SINTOMAS PARANÓIDES

125.	a)	Ele (a) tem se queixado sem motivo de estar sendo perseguido (a) ou observado (a) por outras pessoas?	Sim	1	→	b)	É uma mudança?	Não	0	Sim	1
			Não	0					8	9	
				8	9						
126.	a)	Ele (a) tem sido perturbado (a) por vozes ou visões não percebidas por outras pessoas?	Sim	1	→	b)	É uma mudança?	Não	0	Sim	1
			Não	0					8	9	
				8	9						

Se não apresenta sintomas paranóides, passe para a seção D e codifique as questões 127 e 128 como 9.

127.		Ha quanto tempo ele (a) tem experimentado estas sensações?				< 6 meses	0		> 6 meses	1
							8	9		
		Anote o número de meses e codifique conforme apropriado								
128.		Ele (a) acredita que as sensações sejam reais?				Não	0		Sim	1
							8	9		

D. OBNUBILAÇÃO DE CONSCIÊNCIA/ DELIRIUM

129.	a)	Nas últimas semanas ou meses houve alguma mudança repentina para confusão mental?	Sim	1	→	b)	É uma piora?	Sim	→	Leve	1
			Não	0				Não	0	Moderada ou grave	2
				8	9				8	9	

Se não apresenta confusão mental, passe para a Parte 4 e codifique as questões 130-135 como 9.

130.		Ha quanto tempo essa confusão mental está presente?				< 6 meses	0		> 6 meses	1
							8	9		
131.		Há períodos de dias ou semanas em que o pensamento dele (a) parece claro?				Não	0		Sim	1
							8	9		
132.		Há episódios breves durante o decorrer de um dia nos quais ele (a) parece estar pior, seguidos de momentos nos quais parece estar bastante lúcido?				Não	0		Sim	1
							8	9		
133.		Ele (a) volta completamente ao normal quando a confusão desaparece?				Não	0		Sim	1
							8	9		
134.		A confusão é pior durante o final da tarde ou ao anoitecer?				Não	0		Sim	1
							8	9		
135.		Os sintomas presentes recentemente tendem a variar muito de um dia ao outro ou de uma semana a outra, piorando e depois melhorando ao longo do tempo?				Não	0		Sim	1
							8	9		

E. ABUSO DE SUBSTÂNCIA

136.	Ele (a) tem antecedentes relevantes de uso de substâncias? Especifique	Não 0 8 9	Sim	1
------	---	--------------	-----	---

Parte 4 Saúde física atual**Instruções para ler ao informante:**

"O objetivo do seguinte grupo de perguntas é conhecer a saúde física atual de (nome do paciente)."

A. DEFICIÊNCIA FÍSICA

137.	Ele (a) sofre de problemas auditivos que interferem no seu dia a dia?	Não 0 8 9	Sim	1
138.	Se "sim", por quanto tempo isto é um problema?	8 _____ meses 9		
139.	Ele (a) sofre de problemas de visão que interferem no seu dia a dia?	Não 0 8 9	Sim	1
140.	Se "sim", por quanto tempo isto é um problema?	8 _____ meses 9		
141.	Ele (a) sofre de outros problemas físicos que interferem no seu dia a dia? <i>Por favor especifique:</i>	Não 0 8 9	Sim	1
142.	Se "sim", por quanto tempo isto é um problema?	8 _____ meses 9		

B. HIPOTIREOIDISMO

143.	a) Ele (a) sente frio frequentemente?	Sim 1 Não 0 8 9	→ b) É uma mudança?	Não 0 8 9	Sim	1
144.	a) Ele (a) tem a pele ressecada?	Sim 1 Não 0 8 9	→ b) É uma mudança?	Não 0 8 9	Sim	1
145.	a) Ele (a) tem o cabelo seco ou quebradiço?	Sim 1 Não 0 8 9	→ b) É uma mudança?	Não 0 8 9	Sim	1
146.	a) Ele (a) parece lentificado?	Sim 1 Não 0 8 9	→ b) É uma mudança?	Não 0 8 9	Sim	1
147.	a) Ele (a) ganhou peso?	Sim 1 Não 0 8 9	→ b) É uma mudança?	Não 0 8 9	Sim	1
148.	Alguma vez teve o diagnóstico de hipotireoidismo?		Não 0 8 9	Sim		1

C. PROBLEMAS CEREBROVASCULARES

149.	Alguma vez ele (a) passou mal e em seguida apresentou breve fraqueza ou dificuldade na fala, na memória ou na visão?	Não 8	0 9	Sim	1
150.	Há quanto tempo atrás isto aconteceu pela primeira vez?	8 9		_____ meses	
151.	Ele (a) tem tendência a cair?	Não 8	0 9	Sim	1
152.	Há quanto tempo atrás isto aconteceu pela primeira vez?	8 9		_____ meses	
153.	Ele (a) já teve um AVC (derrame)?	Não 8	0 9	Sim	1
154.	Há quanto tempo atrás isto aconteceu pela primeira vez?	8 9		_____ meses	

D. OUTROS PROBLEMAS FÍSICOS/ MEDICAÇÃO

155.	Ele (a) sofre de alguma outra enfermidade que interfere no dia a dia? <i>Descreva:</i>	Não 8 9	0 8 9	Sim	1
156.	Se "sim", por quanto tempo isto é um problema?	8 9		_____ meses	
157.	Ele (a) toma alguma medicação atualmente? <i>Especifique:</i>	Não 8 9	0 8 9	Sim	1

SEÇÃO 2 AVALIAÇÃO DO PACIENTE

A avaliação nesta seção deve ser realizada com o paciente.

Parte 1 Entrevista clínica

Cada pergunta deve ser realizada conforme está escrita. Algumas vezes perguntas adicionais podem ser necessárias para esclarecer respostas inadequadas.

Todos os itens devem ser preenchidos.

Códigos para itens omitidos:

Paciente não sabe dar a resposta (N/S) 8

Não perguntado/ não aplicável (N/A) 9

158.	Data da Entrevista	___/___/___
------	--------------------	-------------

"Eu gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre como você está se sentindo."

DEPRESSÃO

159.	Como se sente hoje: feliz, não muito feliz ou nada feliz?	Feliz 0 8 9	Não muito feliz Nada feliz 2	1
160.	Você se sente triste ou deprimido?	Não 0 8 9	As vezes A maior parte do tempo 2	1
161.	Existem coisas que você gostava de fazer e não gosta mais? Anote alguns exemplos:	Não 0 8 9	Sim	1
162.	Você perdeu o seu apetite ou tornou-se mais faminto do que o habitual? Especifique:	Não 0 8 9	Sim	1

FUNÇÃO CÉREBROVASCULAR

163.	Você tem dor de cabeça com frequência?	Não/raramente 0 8 9	Sim > uma vez por semana	1
164.	Você tem tendência a cair?	Não 0 8 9	Sim > uma vez por mês	1

SONO

165.	Você tem tido dificuldade para pegar no sono a noite?	Não 0 8 9	Sim	1
166.	Você costuma acordar no meio da noite?	Não 0 8 9	As vezes A maior parte do tempo 2	1
167.	Você costuma acordar muito cedo de manhã e tem dificuldade de voltar a dormir?	Não 0 8 9	Sim	1

DECLÍNIO NA FUNCIONALIDADE

168.	Existem coisas que você costuma fazer que agora lhe parecem mais difíceis?	Não 8	0 9	Sim	1
169.	Você tem mais dificuldade para lembrar das coisas agora do que antes?	Não 8	0 9	Sim	1
170.	Você esquece onde deixou as coisas com maior frequência do que antes?	Não 8	0 9	Sim	1
171.	Você esquece o nome de pessoas que você conhece bem?	Não 8	0 9	Sim	1

Parte 2 Avaliação Cognitiva (CAMCOG-DS)

Avaliação neuropsicológica a ser conduzida com o paciente.

Antes de começar, certifique-se de possuir os seguintes itens:

Caderno de Estímulos

Lápis

Relógio de pulso

Folha de papel em branco (A4)

Envelope

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

Não diga a resposta correta caso o paciente dê uma resposta errada ou não responder.

Codificação: Pacientes que não saibam responder, recusem a dar a resposta ou deem respostas irrelevantes recebem o escore de 0 (equivalente a uma resposta incorreta). O escore de 9 é dado somente se a pergunta não for realizada. Nestes casos, indique o motivo pelo qual a questão foi omitida.

"Agora eu vou lhe fazer algumas perguntas sobre a sua memória e outras habilidades. Algumas perguntas podem ser muito fáceis, outras podem ser difíceis, mas nós precisamos fazer as mesmas perguntas a todos."

ORIENTAÇÃO

172.	Qual o seu nome?	Nome e sobrenome	2
		Apenas nome (ou sobrenome)	1
		Incorreto	0
		Não perguntado	9
173.	Que dia é hoje?	Correto sem ajuda	2
	Se não houver resposta, perguntar: Hoje é _____, _____ ou _____? (dia correto da semana mais outros dois- resposta correta deve ser a 2ª)	Correto com ajuda	1
		Incorreto	0
			9
174.	Em que mês estamos?	Correto sem ajuda	2
	Se não houver resposta, perguntar: Estamos em _____, _____ ou _____? (mês correto mais outros dois meses- resposta correta deve ser a 1ª)	Correto com ajuda	1
		Incorreto	0
			9
175.	Em que ano estamos?	Correto sem ajuda	2
	Se não houver resposta, perguntar: Estamos em _____, _____ ou _____? (ano correto e mais outros dois- a resposta correta deve ser a 3ª)	Correto com ajuda	1
		Incorreto	0
			9

176.	Qual é o nome deste lugar?	Correto sem ajuda	2
	(ou se aplicado em domicílio: Qual é o endereço deste lugar?)	Correto com ajuda	1
	Se não houver resposta, perguntar:	Incorreto	0
	O nome deste lugar é _____, _____ ou _____?		9
(lugar correto mais duas alternativas- a resposta correta deve ser a 2ª)			
177.	Qual é o nome desta cidade?	Correto sem ajuda	2
	Se não houver resposta, perguntar:	Correto com ajuda	1
	Esta cidade se chama _____, _____ ou _____?	Incorreto	0
	(cidade correta mais duas alternativas- a resposta correta deve ser a 1ª)		9

LINGUAGEM

Compreensão

Resposta Motora

Se o paciente não completa toda a sequência deve-se repetir a instrução sem fazer alteração no tom de voz ou velocidade para assegurar que seja ouvida e compreendida.

Não é permitido fornecer ajuda ou indicações passo a passo. Para as questões 179-181 pode-se dar metade da pontuação para sequências parcialmente corretas (exemplo: confusão direita-esquerda, apenas uma das ações solicitadas ou ações completadas fora de ordem). No item 181 recomenda-se assegurar-se previamente que o paciente saiba onde fica o ombro.

"Vou lhe pedir que faça algumas coisas, por favor escute com atenção."

178.	Por favor mova a sua cabeça.	Correto	1
		Incorreto	0
			9
179.	Por favor toque sua orelha direita com a mão esquerda.	Correto	2
		Parcialmente correto	1
		Incorreto	0
			9
180.	Por favor olhe para o teto e depois para o chão.	Correto	2
		Parcialmente correto	1
		Incorreto	0
			9
181.	Por favor toque duas vezes em cada ombro com dois dedos.	Correto	2
		Parcialmente correto	1
		Incorreto	0
			9

Expressão

Nomeação

Nas questões 182 e 183 é necessária nomeação precisa. Descrições de função ou respostas aproximadas não são aceitas. Respostas aceitáveis podem depender do uso local. Alguns itens podem ter mais de um nome correto (como indicado). Erros incluem descrições de funções (exemplo 'usado para medir tempo' para relógio) e respostas aproximadas (exemplo 'máquina de pesar' para balanças; 'saco' ou 'carregador', 'luz' para lâmpada).

No caso de respostas aproximadas, você pode dizer 'Você poderia pensar em outra palavra para isto?'.

Assinale cada item nomeado corretamente e coloque o número de respostas corretas no campo 'total'.

182.	Mostre um lápis	Lápis	
	Como isto se chama?	Relógio	
	Mostre um relógio de pulso		
	Como isso se chama?	Total []	9
183.	Vou lhe mostrar algumas figuras. Por favor diga-me o nome de cada um deles.	Sapato, sandália	
		Computador	
	Mostre as imagens de "Figuras para Nomear" do Caderno de Estímulos.	Balança	
		Mala	
		Relógio	
		Abajur, lâmpada de mesa	
		Total []	9

Fluência

Somente se o paciente perguntar por esclarecimentos, explique que animais incluem pássaros, peixes, insetos, etc. Se o paciente se bloqueia, o estimule com uma pergunta como "Você pode pensar em algo mais?"

Registre o número de palavras corretas em um minuto (não conte as repetições, mas conte as variações relativas à idade e ao gênero (exemplo: bezerro, vaca, toro)).

184.	Diga-me o nome de quantos animais você puder lembrar. Você tem um minuto de tempo. <i>Liste todos os itens e recodifique para pontuação CAMCOG.</i>	Número total	[]
		0	0
		1-4	1
		5-9	2
		10-14	3
		15+	4
			9

Definições

185.	O que você faz com um martelo? <i>Bater não é o suficiente. Algum outro detalhe deve ser dado sem ajuda.</i>	Qualquer uso correto	1
		Incorreto	0
			9
186.	Onde as pessoas vão para compra remédio?	Farmácia, drogaria	1
		Incorreto	0
			9
187.	O que é uma ponte? <i>Uma definição geral (abstrata) pontua 2 e uma definição limitada pontua 1.</i>	Atravessa um rio	2
		Atravessa a ponte	1
		Incorreto	0
			9

Repetição

188.	Vou dizer algo e gostaria que você repetisse depois de mim: "Ele gasta dinheiro"	Correto	2
		Parcialmente correto	1
		Incorreto	0
			9

MEMÓRIA

Novas aprendizagens: Memória incidental

Evocação

189.	Há algum tempo eu lhe mostrei algumas figuras. Você se lembra quais eram? <i>Tanto a descrição como os nomes são aceitáveis.</i> <i>Assinale cada item corretamente evocado e registre o número de itens corretos no campo 'total'. Se o paciente anteriormente deu um nome incorreto para a questão 183 mas se lembra do mesmo agora, pontue como correto.</i>	Sapato, sandália	☐
		Computador	☐
		Balança	☐
		Mala	☐
		Relógio	☐
		Abajur, lâmpada de mesa	☐
		Total []	9

Reconhecimento

190.	Quais destas figuras eu lhe mostrei antes? <i>Mostre as imagens de "Figuras para Reconhecimento" do Caderno de Estímulos.</i>	Sapato, sandália	☐
		Computador	☐
		Balança	☐
		Mala	☐
		Relógio	☐
		Abajur	☐
		Total []	9

Recuperação de Informação Remota

Para as questões 191 a 194, se o paciente não sabe a resposta dê a pista proposta. Se a resposta correta é dada depois de pista, o paciente pontua 1.

191.	Quem foi Elis Regina? <i>Pista: Ela teve três filhos, dentre eles a cantora Maria Rita.</i>	Cantora	2
		Cantora (com pista)	1
		Incorreto	0
			9
192.	Quem foi o piloto de fórmula 1 brasileiro que morreu de acidente de carro durante uma corrida em 1994? <i>Pista: Ele foi campeão mundial de Fórmula 1 por três vezes</i>	Ayrton Senna	2
		Ayrton Senna (com pista)	1
		Incorreto	0
			9

Recuperação de Informação recente

193.	Qual é o nome do (a) atual presidente da república? <i>Pista: O primeiro nome dele (a) é... (dê o primeiro nome)</i>	Correto	2
		Correto com pista	1
		Incorreto	0
			9
194.	Qual o nome do atual Governador do Estado? <i>Pista: O nome dele (a) começa com... (dê a primeira letra)</i>	Correto	2
		Correto com pista	1
		Incorreto	0
			9

ATENÇÃO E CONCENTRAÇÃO

195.	Gostaria que você contasse até vinte para mim.	Maior número alcançado	[]
	<i>Registre o maior número alcançado antes que haja um erro.</i>	sem erros	
	<i>Recodifique para a pontuação no CAMCOG.</i>	20	4
		15-19	3
	Recodifique para pontuação CAMCOG	10-14	2
		5-9	1
		<5	0

196.	Levante os dedos indicador, médio e anelar: Olhe para os meus dedos. Veja, estou levantando três dedos.	Indicador e médio	2	☐
	Então levante o dedo indicador: Agora estou levantando um dedo.	Indicador	1	☐
	Então levante o dedo indicador e o dedo médio: Agora conte meus dedos: Sim, dois dedos.	Indicador, médio e anelar	3	☐
	Então levante apenas o dedo indicador. Se o participante não contar os dedos espontaneamente, diga: Eu quero que você conte os meus dedos, continue contando, não pare.	Dedo mínimo	1	☐
	Marque cada apresentação contada espontaneamente. Pontue conforme descrito.	Indicador, médio, anelar e dedo mínimo	4	☐
		Todos corretos sem ajuda	2	☐
		1 ajuda	1	☐
	Mais de 1 ajuda	0	☐	
197.	Eu vou dizer alguns números e gostaria que você repetisse depois de mim...		2	☐
			5	☐
	Leia cada série de números uma vez. Marque cada série corretamente repetida. Descontinue se o paciente falha em ambas as séries de igual extensão. Pontue conforme descrito.		8-7	☐
			4-1	☐
	4 ou 5 dígitos corretos	3	5-8-2	☐
	2 ou 3 dígitos corretos	2	6-9-4	☐
	1 dígito repetido	1	6-4-3-9	☐
	0 corretos	0	7-2-8-6	☐
		9	4-2-7-3-1	☐
			7-5-8-3-6	☐

LINGUAGEM**Compreensão****Leitura**

Mostre "compreensão de leitura" no Caderno de Estímulos. Não é necessário ao paciente ler alto. Se o paciente lê as instruções mas falha em fazer as ações, diga "agora faça o que está escrito".

"Vou lhe pedir que leia isto e faça o que diz"

198.	"Feche os olhos"	Correto	1
		Incorreto	0
			9
199.	"Mostre sua mão"	Correto	1
		Incorreto	0
			9

PRAXIA**Cópia e Desenho**

O paciente deve desenhar na página de desenho destinada a esta tarefa.

200.	Copie esta figura (círculo) Requer uma forma circular fechada (círculo, oval ou elipse)	Correto	1
		Incorreto	0
			9
201.	Copie esta forma (quadrado) Requer uma forma fechada e quatro lados (quadrado ou retângulo)	Correto	1
		Incorreto	0
			9

202.	<p>Copie esta forma (casa)</p> <p><i>Marque cada componente completado com sucesso e anote o número de componentes no Total.</i></p>	<p>Perfil de casa ☐</p> <p>Janela, porta e chaminé nas posições certas ☐</p> <p>Representação 3D ☐</p> <p>Total []</p> <p>9</p>
203.	<p>Desenho um relógio grande e coloque todos os números nele.</p> <p><i>Quando o paciente tiver finalizado diga: Agora coloque os ponteiros marcando 11 horas e 10 minutos.</i></p> <p><i>Marque cada componente completado com sucesso e anote o número de componentes no total.</i></p>	<p>Círculo ou quadrado ☐</p> <p>Todos os números na posição correta ☐</p> <p>Hora correta ☐</p> <p>Total []</p> <p>9</p>

Relógio

MEMÓRIA**Fixação**

204.	<i>Mostre a foto de "João da Silva" no Caderno de Estímulos.</i> Este é João da Silva. Tente se lembrar do nome dele. Pausa rápida. Qual é o nome dele? <i>Se incorreto ou parcialmente correto, diga "o nome dele é João da Silva".</i>	Correto	2
		Apenas um nome	1
		Incorreto	0
			9
205.	Eu vou lhe dizer onde ele mora. Tente se lembrar. Ele mora na Rua Caiubi número 42, Perdizes. Pausa rápida. Onde ele mora? <i>Se incorreto ou parcialmente correto diga "ele mora na Rua Caiubi número 42, Perdizes".</i> Por favor, tente memorizar este nome e endereço, pois eu irei lhe perguntar mais adiante.	Correto	2
		Parcialmente correto	1
		Incorreto	0
			9

PRAXIA**Ideomotora**

Para as questões 206 a 208, é necessária o movimento correto. Se o paciente usa os dedos para representar a tesoura ou a escova, diga por exemplo "Faça de conta que tem uma escova nas mãos". Pontue 1 se o movimento de escovar é feito mas não como se tivesse a escova nas mãos (ou seja, como se sua própria mão fosse a escova).

206.	Mostre-me como você diz adeus com as mãos (ou "mostre-me como você dá tchau")	Correto	1
		Incorreto	0
			9
207.	Mostre-me como você cortaria com uma tesoura.	Correto	2
		Parcialmente correto	1
		Incorreto	0
			9
208.	Mostre-me como você escovaria seus dentes com uma escova de dentes.	Correto	2
		Parcialmente correto	1
		Incorreto	0
			9

Ideacional

Leia as seguintes instruções e então entregue ao sujeito uma folha de papel. Ponha a folha na frente do paciente, ao seu alcance e em um ponto central (igual distância de ambas as mãos). Não é permitido repetir as perguntas. Fale pausada e claramente, tendo antes a certeza de que você tem a atenção total do paciente.

209.	Eu vou lhe dar uma folha de papel. Quando eu o fizer, pegue-o com sua mão direita. Dobre o papel ao meio, com ambas as mãos, e coloque-o no seu colo. Não repita as instruções ou ajude. Pontue um movimento como correto apenas se ele tiver sido feito na sequência correta. Marque cada movimento correto e registre o número de acertos no Total.	Mão direita ☐	
		Dobra ☐	
		Coloca no colo ☐	
		Total []	
			9
210.	Entregue um envelope ao paciente. Coloque o papel no envelope e feche-o.	Papel no envelope	2
		Fecha o envelope	1
		Incorreto	0
			9

MEMÓRIA**Aprendizagem intencional**

211.	<i>Mostre a foto de João da Silva no Caderno de Estímulos.</i> Qual era o nome deste homem?	Nome completo correto	2
		Parcialmente correto	1
		Incorreto	0
			9

212.	Qual era o endereço dele? <i>Marque cada item recordado corretamente e anote o número no Total.</i>	Rua Caiubi	☐	
		42	☐	
		Perdizes	☐	
		Total	[]	
				9

PENSAMENTO ABSTRATO

Estas perguntas investigam a capacidade de encontrar relações gerais entre objetos. As respostas totalmente corretas pontuam 2 e as parcialmente corretas pontuam 1. São dados exemplos junto a cada pontuação. Se a resposta do paciente é "Eles não se parecem", responda da seguinte maneira: "De algum modo eles se parecem. Você saberia me dizer no que eles se parecem?"

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

213.	De que maneira uma maçã e uma banana se parecem? <i>Registre a resposta.</i> <i>Somente nesta questão, se incorreto diga: "elas também se parecem porque são tipos de fruta."</i>	Fruta	2
		Alimento, germina, tem casca	1
		Redondo, tem calorias	0
			9
214.	De que maneira uma camisa e um vestido se parecem? <i>Registre a resposta.</i>	Roupas	2
		Para vestir, feito de pano, mantém você aquecido	1
		Têm botões	0
			9
215.	De que maneira uma mesa e uma cadeira se parecem? <i>Registre a resposta.</i>	Móveis	2
		Objeto doméstico, usados para refeições	1
		De madeira, quatro pés	0
			9

PERCEPÇÃO VISUAL

216.	Mostre "Reconhecimento de pessoas famosas" no Caderno de Estímulos. Quem é este? <i>Pontue como correto se a figura for reconhecida.</i> <i>O nome correto não é requerido, mas registre qualquer resposta que não corresponda exatamente aos exemplos dados.</i>	Pelé	☐	
		Papa, Bispo	☐	
		Total	[]	
				9
217.	Mostre "Reconhecimento de Objetos" no Caderno de Estímulos. Estas são fotografias de objetos tiradas de ângulos não usuais. Você pode me dizer o que são estes objetos? <i>O critério é se os objetos são reconhecidos, não importando se são nomeados corretamente. Assim, descrições de função são aceitáveis.</i> <i>Assinale cada item respondido corretamente e registre o número de acertos no Total.</i>	Óculos	☐	
		Sapato	☐	
		Mala, bolsa	☐	
		Xícara e pires	☐	
		Telefone	☐	
		Cachimbo	☐	
		Total	[]	9

Parte 3 Observações do Entrevistador

Deve ser registrado ao final da entrevista. Assinale 'sim' somente se as características estiverem obviamente presentes.

218.	Descuido com aparência pessoal	Não	0	Sim	1
219.	Comportamento não cooperativo	Não	0	Sim	1
220.	Desconfiança	Não	0	Sim	1
221.	Hostil ou irritável	Não	0	Sim	1
222.	Comportamento pueril, incongruente, ou bizarro	Não	0	Sim	1
223.	Lento e pouco ativo: ex. ausência de movimentos, latência para responder a perguntas	Não	0	Sim	1
224.	Inquietação: ex. inquieto, andando sem parar, movimentos desnecessários	Não	0	Sim	1
225.	Ansiedade e medo: parece assustado, preocupado ou somaticamente tenso de forma desproporcional à situação	Não	0	Sim	1
226.	Humor deprimido: parece triste, deprimido, choroso, voz baixa	Não	0	Sim	1
227.	Humor lábil: mudanças rápidas de triste para feliz, amistoso para irritado	Não	0	Sim	1
228.	Embotamento afetivo: ausência de emoções espontâneas ou resposta emocional ao entrevistador; voz monótona e ausência de gestos	Não	0	Sim	1
229.	Alucinações: comporta-se como se ouvisse vozes, ou tivesse visões, ou admite a vivência delas durante a entrevista	Não	0	Sim	1
230.	Discurso rápido e difícil de seguir	Não	0	Sim	1
231.	Discurso muito lento e com pausas entre as palavras	Não	0	Sim	1
232.	Discurso restrito em quantidade: ex. apenas responde às perguntas, sem expressão espontânea	Não	0	Sim	1
233.	Discurso incoerente, respostas inadequadas ou irrelevantes em relação às questões formuladas	Não	0	Sim	1
234.	Discurso pastoso	Não	0	Sim	1
235.	Perseveração	Não	0	Sim	1
236.	Obnubilação da consciência	Não	0	Sim	1
237.	Fala consigo mesmo	Não	0	Sim	1
238.	Dificuldade para focar, manter e mudar o foco de atenção	Não	0	Sim	1
239.	Preocupações hipocondríacas com desconforto somático	Não	0	Sim	1

CAMCOG-DS Resumo da Pontuação

ORIENTAÇÃO			Máx.	MEMÓRIA			Máx.	PRAXIA			Máx.	
172	Nome	<input type="text"/>	(2)	Novas Aprendizagem				Desenho/ Cópia				
173	Dia	<input type="text"/>	(2)	189	Evocação	<input type="text"/>	(6)	200	Círculo	<input type="text"/>	(1)	
174	Mês	<input type="text"/>	(2)	190	Reconhecimento	<input type="text"/>	(6)	201	Quadrado	<input type="text"/>	(1)	
175	Ano	<input type="text"/>	(2)	204	Fixação Nome	<input type="text"/>	(2)	202	Casa	<input type="text"/>	(3)	
176	Endereço	<input type="text"/>	(2)	205	Fixação Endereço	<input type="text"/>	(2)	203	Relógio	<input type="text"/>	(3)	
177	Cidade	<input type="text"/>	(2)	211	Nome	<input type="text"/>	(2)	Total	<input type="text"/>	<input type="text"/>	(8)	
Total Orient.			<input type="text"/>	(12)	212	Endereço	<input type="text"/>	(3)				
				Total	<input type="text"/>	(21)						
LINGUAGEM				Remota				Ação Motora				
Compreensão												
178	Cabeça	<input type="text"/>	(1)	191	Elis Regina	<input type="text"/>	(2)	206	Adeus	<input type="text"/>	(1)	
179	Orelha	<input type="text"/>	(2)	192	Ayrton Senna	<input type="text"/>	(2)	207	Tesoura	<input type="text"/>	(2)	
180	Teto	<input type="text"/>	(2)	Total	<input type="text"/>	(4)		208	Escova	<input type="text"/>	(2)	
181	Ombro	<input type="text"/>	(2)	Recente				209	Papel	<input type="text"/>	(3)	
198	Olhos	<input type="text"/>	(1)	193	Presidente	<input type="text"/>	(2)	210	Envelope	<input type="text"/>	(2)	
199	Mão	<input type="text"/>	(1)	194	Governador	<input type="text"/>	(2)	Total	<input type="text"/>	<input type="text"/>	(10)	
Total	<input type="text"/>	(9)		Total	<input type="text"/>	(4)		Total Praxia			<input type="text"/>	
				Total Memória			<input type="text"/>	(29)				
Expressão				ATENÇÃO				PENSAMENTO ABSTRATO				
182	Objetos	<input type="text"/>	(2)	195	Vinte	<input type="text"/>	(4)	213	Frutas	<input type="text"/>	(2)	
183	Imagens	<input type="text"/>	(6)	196	Dedos	<input type="text"/>	(2)	214	Roupa	<input type="text"/>	(2)	
184	Fluência	<input type="text"/>	(4)	197	Dígitos	<input type="text"/>	(3)	215	Móveis	<input type="text"/>	(2)	
185	Martelo	<input type="text"/>	(1)	Total Atenção			<input type="text"/>	(9)	Total Pens. Abs.			<input type="text"/>
186	Farmácia	<input type="text"/>	(1)									
187	Ponte	<input type="text"/>	(2)					PERCEPÇÃO				
188	Repetição	<input type="text"/>	(2)					216	Pessoas	<input type="text"/>	(2)	
Total	<input type="text"/>	(18)						217	Objetos	<input type="text"/>	(6)	
								Total Percepção			<input type="text"/>	
Total Linguag.			<input type="text"/>	(27)	PONTUAÇÃO TOTAL			<input type="text"/>	(109)			

ANEXO F. GUIA PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Guia para o Diagnóstico Clínico**SEÇÃO 1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL*****Guia para o diagnóstico diferencial de declínio observado em adultos com síndrome de Down e pessoas com deficiência intelectual.***

O CAMDEX-DS foi designado especificamente para ajudar no diagnóstico da demência em pessoas com síndrome de Down (SD). Chegar a este diagnóstico requer a avaliação completa e a eliminação de outras possíveis enfermidades ou transtornos que podem apresentar sintomatologia similar a da demência. Muitos destes transtornos podem ser tratáveis e ter prognóstico muito diferente da demência. As investigações sobre a relação entre a SD e a demência também requerem nível semelhante de rigor diagnóstico. Este processo diagnóstico tem essencialmente três estágios, sendo cada um deles coberto por uma ou mais sessões do CAMDEX-DS:

1. História clínica sistemática obtida através do sujeito e de um informante que conheça bem a pessoa para estabelecer a apresentação e a evolução do problema (entrevista CAMDEX-DS com o paciente e com o informante).
2. Exame do estado físico e mental e avaliação cognitiva (CAMCOG-DS), além de outros exames que permitam a avaliação do funcionamento atual e a identificação de outras possíveis causas de declínio. As avaliações médicas devem ser guiadas pelo quadro clínico, mas sempre devem incluir investigações do estado físico básico da pessoa (exemplo: função renal e hepática e a existência ou não de anemia) assim como testes específicos, como medidas do funcionamento da tireoide ou investigação por parte de especialistas da audição e da visão. Quando o quadro clínico é pouco comum ou o diagnóstico é dubio, pode ser indicado a realização de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética cerebral (RM).
3. Formulação detalhada e avaliação de resultados que sejam contrários aos critérios estabelecidos para a demência e para outros transtornos físicos e mentais no sentido de chegar a um diagnóstico definitivo. Para pessoas com SD três transtornos são particularmente comuns e os seus sintomas podem ser semelhantes aos da demência, assim como co-existir com a demência e deste modo fazer com que a deficiência associada ao desenvolvimento da demência sejam significativamente mais pronunciada. São eles:

- a. Depressão
 - b. Hipotireoidismo
 - c. Disfunções visuais e auditivas
4. O processo diagnóstico conduz a uma formulação que reúne informação das diversas avaliações e investigações e finalmente determina a causa mais provável das mudanças clínicas observadas e os situa no contexto da pessoa. em relação ao indivíduo. Esta é a base para o desenvolvimento de um plano de cuidados individualizado, dado o diagnóstico e o conhecimento do indivíduo e de seu entorno.

A figura a seguir apresenta um diagrama que pode guiar o profissional durante o processo de diagnóstico diferencial.

GUIA PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

ANEXO G. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEMÊNCIA E ITENS
CAMDEX-DS

SEÇÃO 2 CRITÉRIO DIAGNÓSTICO PARA DEMÊNCIA

Critérios diagnósticos reconhecidos para a demência e itens do CAMDEX-DS relacionados.

A seguir se apresentam os critérios de demência do CAMDEX, DSM IV e CID 10. Cada conjunto de critérios adota a forma de uma lista sistemática (*checklist*). Estas listas estão incluídas no sentido de ajudar a resumir a informação colhida através do CAMDEX, uma vez que as questões se relacionam diretamente com cada critério. Em cada um dos critérios diagnósticos estão apresentados os números das questões pertinentes da entrevista com o informante e é possível sinalizar o grau de declínio observado em cada área. Deste modo, é possível avaliar se cada critério se cumpre ou não e o diagnóstico pode ser feito a partir desta informação junto com o exame físico e mental, a avaliação cognitiva (CAMCOG-DS) e outras investigações descritas anteriormente.

Nesta seção estão incluídas também pautas para a classificação da demência de acordo com a gravidade clínica. São apresentados perfis como guia da classificação da gravidade da demência.

CAMDEX-R**CrITÉrios DiagnÓsticos Operacionais para o DiagnÓstico de Demência e Demência do tipo Alzheimer****CRITÉRIO DIAGNÓSTICO DE DEMÊNCIA**

Há deterioração global das habilidades intelectuais, emocional, motivacional, e do comportamento, em um estado de consciência inalterado por um período de ao menos 6 meses. Nos estágios iniciais algumas das funções especificadas podem permanecer intactas.

CrITÉrios de Inclusão

Devem ser preenchidos os critérios A, B e C.

A	HABILIDADES DE VIDA DIÁRIA		
	Progressiva diminuição da performance no trabalho e atividades comuns da vida diária, não causados por comprometimentos da saúde ou deficiência física. Há um prejuízo geral dos processos mentais manifestado por declínio ou perda de: <ul style="list-style-type: none"> • habilidades ocupacionais necessárias para realização de atividades usuais no trabalho, nas oficinas e centro dia. • habilidades para o manejo de utensílios domésticos e ferramentas. 		

Área de Declínio	Questão	Declínio leve	Declínio grave
Atividades diárias habituais	33 Atividades diárias no trabalho, oficina, centro dia	↓ ☐	↓ ☐
	34 Habilidade específica ou passatempo	↓ ☐	↓ ☐
Manejo de utensílios domésticos/ ferramentas	36 Preparar uma xícara de café ou um copo de leite quente	↓ ☐	↓ ☐
	37 Atividade doméstica (exemplo varrer e lavar os pratos)	↓ ☐	↓ ☐
	38 Preparar um lanche ou refeições simples	↓ ☐	↓ ☐

40	A duração das mudanças é superior a 6 meses	Sim ☐
-----------	---	-------------------------------------

137-157	Mudanças decorrentes de problemas de saúde ou deficiência física	Não ☐
----------------	--	-------------------------------------

Cumpre o critério A	Sim ☐	Não ☐
----------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

B	MEMÓRIA Prejuízo da memória suficientemente grave para comprometer o funcionamento da vida diária. Dificuldade específica na evocação de experiências pessoais recentes e acontecimentos atuais.
----------	--

Área de Declínio	Questão	Declínio leve	Declínio grave
Memória Recente	42 Lembrar acontecimentos recentes	↓ ☐	↓ ☐
	43 Lembrar onde deixou suas coisas	↓ ☐	↓ ☐
	44 Repetir a mesma pergunta constantemente	↓ ☐	↓ ☐
	45 Lembrar listas pequenas (exemplo: lista de compras)	↓ ☐	↓ ☐
Memória Remota	46 Lembrar acontecimentos significativos do passado	↓ ☐	↓ ☐
Material Apreendido	47 Lembrar nome de amigos próximos, familiares ou cuidadores	↓ ☐	↓ ☐
Orientação	48 Reconhecer o entorno (exemplo: saber onde está)	↓ ☐	↓ ☐
	49 Encontrar o caminho ao redor da vizinhança	↓ ☐	↓ ☐
	50 Orientar-se pela casa (ou quintal)	↓ ☐	↓ ☐
	51 Saber em que dia estamos	↓ ☐	↓ ☐
	52 Saber a hora do dia	↓ ☐	↓ ☐

53	A duração das mudanças é superior a 6 meses	Sim ☐
-----------	---	-------------------------------------

55	As mudanças na memória interferem no dia a dia	Não ☐
-----------	--	-------------------------------------

Cumpre o critério B	Sim ☐	Não ☐
---------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

C DECLÍNIO EM C1, C2 OU AMBOS

C1	OUTRAS HABILIDADES COGNITIVAS Deterioração progressiva no funcionamento cognitivo manifestado em ao menos <u>um</u> dos seguintes aspectos: <ul style="list-style-type: none"> • Funcionamento mental geral • Linguagem (afasia) • Praxia (Apraxia) • Reconhecimento de Objetos (Agnosia) • Funções Executivas
-----------	---

Área de	Questão	Declínio	Declínio
---------	---------	----------	----------

Declínio			leve	grave
Funcionamento Mental Geral	57	Concentração/ distratibilidade	↓ ☐	↓ ☐
	58	Velocidade de pensamento	↓ ☐	↓ ☐
	59	Clareza de pensamento	↓ ☐	↓ ☐
Linguagem (compreensão)	60	Leitura	↓ ☐	↓ ☐
	61	Seguir instruções	↓ ☐	↓ ☐
	62	Seguir conversa	↓ ☐	↓ ☐
Linguagem (Expressão)	63	Escrita	↓ ☐	↓ ☐
	64	Quantidade de produção verbal	↓ ☐	↓ ☐
	65	Encontrar palavras	↓ ☐	↓ ☐
Percepção	66	Reconhecer objetos	↓ ☐	↓ ☐
	67	Reconhecer pessoas	↓ ☐	↓ ☐
Praxia	68	Realizar movimentos conhecidos	↓ ☐	↓ ☐
	36, 93-95	Ver também: preparar uma xícara de café, vestir-se, arrumar-se, comer	↓ ☐	↓ ☐
Funções Executivas	69	Planejar	↓ ☐	↓ ☐
	70	Tomar decisões	↓ ☐	↓ ☐
	71	Resolver problemas	↓ ☐	↓ ☐

72	A duração das mudanças é superior a 6 meses	Sim ☐
-----------	---	-------------------------------------

Cumpre o critério C1	Sim ☐	Não ☐
-----------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

C2	PERSONALIDADE E COMPORTAMENTO GLOBAL
	<p>Deterioração da personalidade ou do comportamento global manifestada por duas ou mais das seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suavização ou desaparecimento de traços de personalidade característicos • Abrandamento de emoções • Apatia progressiva e declínio do interesse e curiosidade • Deterioração da capacidade de adaptação social, • Vulgarização de hábitos • Deterioração do autocuidado • Incontinência esfincteriana

Área de Declínio	Questão	Declínio leve	Declínio grave
Personalidade	75 Desaparecimento de traços de personalidade característicos	▼ ☐	↓ ☐
Emoção	76 Embotamento afetivo	▼ ☐	↓ ☐
Apatia	78 Falta de entusiasmo por seus interesses usuais	▼ ☐	↓ ☐
	103 Falta de interesse nas coisas em geral	▼ ☐	↓ ☐
Adaptação social	79 Irritabilidade/ raiva	▼ ☐	↓ ☐
	80 Desinteresse por outras pessoas	▼ ☐	↓ ☐
	81 Impulsividade	▼ ☐	↓ ☐
	82 Teimosia	▼ ☐	↓ ☐
Mudança de hábitos	83 Comportamentos constrangedores em público	▼ ☐	↓ ☐
	84 Conduta sexual inapropriada	▼ ☐	↓ ☐
	88 Comer excessivamente	▼ ☐	↓ ☐
	89 Comer coisas estranhas	▼ ☐	↓ ☐
Autocuidado	93 Alimentar-se sozinho	▼ ☐	↓ ☐
	94 Vestir-se	▼ ☐	↓ ☐
	95 Arrumar-se	▼ ☐	↓ ☐
	96 Tomar banho	▼ ☐	↓ ☐
Incontinência esfincteriana	97 Controle de esfíncteres	▼ ☐	↓ ☐

98 A duração das mudanças é superior a 6 meses	Sim ☐
--	------------------------------

Cumpre o critério C2	Sim ☐	Não ☐
----------------------	------------------------------	------------------------------

Cumpre o critério A, B e C para demência	Sim ☐	Não ☐
--	------------------------------	------------------------------

Critérios de Exclusão

D	OBNUBILAÇÃO DE CONSCIÊNCIA/ DELIRIUM Alteração da consciência na maior parte do tempo. Episódios de delirium podem sobrepor-se à demência. Na presença de estado confusional ou estupor, o diagnóstico de demência deve ser adiado até que estas manifestações tenham cessado.
----------	--

Área de Declínio	Questão	Declínio leve	Declínio grave
Obnubilação/ Delirium	129 Mudança abrupta para confusão mental	↓ ☐	↓ ☐

Cumpre o critério de exclusão para o diagnóstico da demência	Sim ☐	Não ☐
--	------------------------------	------------------------------

Nota diagnóstica

Na presença de depressão, ansiedade ou síndrome psicótica concomitante, independente da gravidade, não se exclui um diagnóstico de demência. O diagnóstico de síndrome orgânica precede o diagnóstico de transtornos paranóides-esquizofrênicos, afetivos, ansiosos e outras síndromes neuróticas.

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO DE DEMÊNCIA DO TIPO ALZHEIMER

Além dos critérios de inclusão para o diagnóstico de demência, os seguintes itens devem ser observados:

I	INÍCIO LENTO E GRADUAL, COM PROGRESSÃO IRREVERSÍVEL		
Início	41	Mudança nas habilidades de vida diária aparecem de forma gradual	Sim ☐
	54	Mudança na memória aparecem de forma gradual	Sim ☐
	73	Mudança em outras áreas cognitivas aparecem de forma gradual	Sim ☐
	91	Mudança na personalidade aparecem de forma gradual	Sim ☐

II	DEMÊNCIA NÃO ASSOCIADA COM:		
	Hemiparesia, Déficits no campo visual Sintomas cerebelares Outros sinais neurológicos focais Crises epiléticas ou distúrbios da marcha em estágios iniciais de doenças (estes achados sugerem demência vascular ou multi-infarto)		
Sinais de demência vascular	137-157	Evidências de sintomas acima citados não reportados na seção "Saúde física atual" ou identificados por outras investigações.	Sim ☐

III	DEMÊNCIA NÃO ATRIBUÍDA A DOENÇAS SISTÊMICAS OU METABÓLICAS, OU A DEFICIÊNCIAS E INTOXICAÇÕES CAPAZES DE COMPROMETER A FUNÇÃO CEREBRAL. POR EXEMPLO:	
	<div> <div>Hipotireoidismo</div> <div>Deficiência de vitamina B12</div> <div>Arterite cerebral</div> <div>Tumores cerebrais primários ou secundários</div> <div>Endocardite bacteriana subaguda</div> <div>Alcoolismo crônico</div> <div>Sífilis</div> </div> <div> <div>Hipercalcemia</div> <div>Doença de Huntington</div> <div>Doença de Parkinson</div> <div>Hidrocefalia de pressão normal</div> <div>Doença de Creutzfeldt-Jakob</div> <div>AIDS</div> </div>	
Demência secundária	103-157 Evidências de que a demência não é atribuída a outras causas acima mencionadas (considerar as seções "Saúde Mental Atual" da entrevista ao informante e outras investigações relevantes).	Sim ☐

Cumpre o critério I, II e III para o diagnóstico da Demência do tipo Alzheimer	Sim ☐	Não ☐
--	-------------------------------------	-------------------------------------

DSM IV - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DEMÊNCIA TIPO ALZHEIMER

Critérios de Inclusão

Deve preencher os critérios de A à F:

A1	DETERIORAÇÃO DA MEMÓRIA Diminuição da capacidade de aprender novas informações e evocar informações aprendidas anteriormente.
-----------	---

Área de Declínio	Questão	Declínio leve	Declínio grave
Memória Recente	42 Lembrar acontecimentos recentes	↓ ☐	↓ ☐
	43 Lembrar onde deixou suas coisas	↓ ☐	↓ ☐
	44 Repetir a mesma pergunta constantemente	↓ ☐	↓ ☐
	45 Lembrar listas pequenas (exemplo: lista de compras)	↓ ☐	↓ ☐
Memória Remota	46 Lembrar acontecimentos significativos do passado	↓ ☐	↓ ☐
Material Aprendido	47 Lembrar nome de amigos próximos, familiares ou cuidadores	↓ ☐	↓ ☐
Orientação	48 Reconhecer o entorno (exemplo: saber onde está)	↓ ☐	↓ ☐
	49 Encontrar o caminho ao redor da vizinhança	↓ ☐	↓ ☐
	50 Orientar-se pela casa (ou quintal)	↓ ☐	↓ ☐
	51 Saber em que dia estamos	↓ ☐	↓ ☐
	52 Saber a hora do dia	↓ ☐	↓ ☐

Cumpre o critério A1	Sim ☐	Não ☐
----------------------	------------------------------	------------------------------

A2	OUTROS DISTÚRBIOS COGNITIVOS <u>Um</u> ou mais dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Afasia (alteração da linguagem) • Apraxia (dificuldade para realizar atividades motoras ainda que as funções motoras estejam intactas) • Agnosia (incapacidade para reconhecer ou identificar objetos ainda que as funções sensoriais estejam intactas) • Distúrbio nas Funções Executivas (exemplo: planejar, organizar, sequenciar, abstrair)
-----------	--

Área de Declínio	Questão	Declínio leve	Declínio grave
------------------	---------	---------------	----------------

Linguagem (compreensão)	60	Leitura	▼ ☐	▼ ☐
	61	Seguir instruções	▼ ☐	▼ ☐
	62	Seguir conversa	▼ ☐	▼ ☐
Linguagem (Expressão)	63	Escrita	▼ ☐	▼ ☐
	64	Quantidade de produção verbal	▼ ☐	▼ ☐
	65	Encontrar palavras	▼ ☐	▼ ☐
Percepção	66	Reconhecer objetos	▼ ☐	▼ ☐
	67	Reconhecer pessoas	▼ ☐	▼ ☐
Praxia	68	Realizar movimentos conhecidos	▼ ☐	▼ ☐
	36, 93-95	Ver também: preparar uma xícara de café, vestir-se, arrumar-se, comer	▼ ☐	▼ ☐
Funções Executivas	69	Planejar	▼ ☐	▼ ☐
	70	Tomar decisões	▼ ☐	▼ ☐
	71	Resolver problemas	▼ ☐	▼ ☐

Cumpre o critério A2	Sim ☐	Não ☐
----------------------	------------------------------	------------------------------

B	DETERIORAÇÃO NO FUNCIONAMENTO SOCIAL/ OCUPACIONAL Um ou mais dos seguintes. Os déficits cognitivos observados nos critérios A1 e A2 causam e representam um declínio significativo em relação ao nível pré-mórbido.
----------	---

Área de Declínio	Questão	Declínio leve	Declínio grave
Atividades diárias habituais	33	Atividades diárias no trabalho, oficina, centro dia	▼ ☐
	34	Habilidade específica ou passatempo	▼ ☐
	49	Orientar-se na vizinhança	▼ ☐
Funcionamento Social	74	Dificuldades sociais	▼ ☐
	83	Comportamento constrangedor em público	▼ ☐

Cumpre o critério B	Sim ☐	Não ☐
---------------------	------------------------------	------------------------------

C	INÍCIO PROGRESSIVO O curso é caracterizada por início gradual e declínio cognitivo contínuo.
----------	--

Área de Declínio	Questão		
Início gradual	41	Mudança nas habilidades de vida diária aparecem de forma gradual	Sim ☐
	54	Mudança na memória aparecem de forma gradual	Sim ☐
	73	Mudança em outras áreas cognitivas aparecem de forma gradual	Sim ☐
	91	Mudança na personalidade aparecem de forma gradual	Sim ☐

Cumprir o critério C	Sim ☐	Não ☐
----------------------	------------------------------	------------------------------

D	DÉFICIT COGNITIVO NÃO DEVIDO A OUTRAS CAUSAS		
	<p>Os déficits cognitivos dos critérios A1 e A2 não são devidos a nenhuma das seguintes causas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Outras doenças do sistema nervoso central que cause déficits progressivos de memória e cognitivos (exemplo: doença cerebrovascular, doença de Parkinson, Doença de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal, tumor cerebral) • Doenças sistêmicas que são causas conhecidas de demência (exemplo: hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12, deficiência de ácido fólico, déficit de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infecção por HIV) • Condições induzidas por substâncias 		

Área	Questão		
Demência secundária	103-157	Evidências de que a demência não é atribuída a outras causas acima mencionadas (considerar as seções "Saúde Mental Atual" da entrevista ao informante e outras investigações relevantes).	Sim ☐

Cumprir o critério D	Sim ☐	Não ☐
----------------------	------------------------------	------------------------------

E	OBNUBILAÇÃO DE CONSCIÊNCIA/ DELIRIUM Déficits não ocorrem exclusivamente durante episódio de delirium.
----------	--

Área de	Questão	
---------	---------	--

Declínio		
Obnubilação/ Delirium	129-135 Mudança abrupta para confusão mental	Não ☐

Cumprir o critério E	Sim ☐	Não ☐
----------------------	------------------------------	------------------------------

F	OUTROS TRANSTORNOS DO EIXO I	
	A alteração não se explica melhor pela presença de transtornos do eixo I (exemplo transtorno depressivo maior, esquizofrenia)	

Área de Declínio	Questão	
Estado mental atual	103-126 Depressão, ansiedade ou transtorno paranoide	Não ☐

Cumprir o critério F	Sim ☐	Não ☐
----------------------	------------------------------	------------------------------

Cumprir o critério de A à F para o diagnóstico de Demência do tipo Alzheimer	Sim ☐	Não ☐
--	------------------------------	------------------------------

CID-10 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DEMÊNCIA

Deve preencher os critérios de G1 à G4:

G1.1	DETERIORAÇÃO DA MEMÓRIA Declínio na Memória mais evidente na aprendizagem de novas informações, ainda que em alguns casos mais graves possa estar afetada a habilidade para evocar informações anteriormente consolidadas. O declínio afeta tanto a área verbal como a não verbal e é suficiente para interferir nas habilidades de vida diária.
-------------	--

Área de Declínio	Questão	Declínio leve	Declínio grave
Memória Recente	42 Lembrar acontecimentos recentes	↓ ☐	↓ ☐
	43 Lembrar onde deixou suas coisas	↓ ☐	↓ ☐
	44 Repetir a mesma pergunta constantemente	↓ ☐	↓ ☐
	45 Lembrar listas pequenas (exemplo: lista de compras)	↓ ☐	↓ ☐
Memória Remota	46 Lembrar acontecimentos significativos do passado	↓ ☐	↓ ☐
Material Aprendido	47 Lembrar nome de amigos próximos, familiares ou cuidadores	↓ ☐	↓ ☐
Orientação	48 Reconhecer o entorno (exemplo: saber onde está)	↓ ☐	↓ ☐
	49 Encontrar o caminho ao redor da vizinhança	↓ ☐	↓ ☐
	50 Orientar-se pela casa (ou quintal)	↓ ☐	↓ ☐
	51 Saber em que dia estamos	↓ ☐	↓ ☐
	52 Saber a hora do dia	↓ ☐	↓ ☐

55 As mudanças na memória interferem nas atividades de vida diária	Sim ☐
---	-------------------------------------

Cumpre o critério G1.1	Sim ☐	Não ☐
------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

G1.2	DECLÍNIO EM OUTRAS HABILIDADES COGNITIVAS E HABILIDADES DE VIDA DIÁRIA Um declínio em outras habilidades cognitivas caracterizado pela deterioração na capacidade de julgamento e de raciocínio, como planejamento e organização, e o processamento geral da informação em grau que leve a prejuízo no funcionamento da vida diária.
-------------	--

Área de Declínio	Questão	Declínio leve	Declínio grave
Linguagem (compreensão)	60 Leitura	↓ ☐	↓ ☐
	61 Seguir instruções	↓ ☐	↓ ☐
	62 Seguir conversa	↓ ☐	↓ ☐
Linguagem (Expressão)	63 Escrita	↓ ☐	↓ ☐
	64 Quantidade de produção verbal	↓ ☐	↓ ☐
	65 Encontrar palavras	↓ ☐	↓ ☐
Percepção	66 Reconhecer objetos	↓ ☐	↓ ☐
	67 Reconhecer pessoas	↓ ☐	↓ ☐
Praxia	68 Realizar movimentos conhecidos	↓ ☐	↓ ☐
	36, 93-95 Ver também: preparar uma xícara de café, vestir-se, arrumar-se, comer	↓ ☐	↓ ☐
Funções Executivas	69 Planejar	↓ ☐	↓ ☐
	70 Tomar decisões	↓ ☐	↓ ☐
	71 Resolver problemas	↓ ☐	↓ ☐
Atividades diárias	33 Atividades diárias no trabalho, oficina, centro dia	↓ ☐	↓ ☐
	34 Habilidade específica ou passatempo	↓ ☐	↓ ☐
Manejo de utensílios domésticos/ ferramentas	36 Preparar uma xícara de café ou um copo de leite quente	↓ ☐	↓ ☐
	37 Atividade doméstica (exemplo varrer e lavar os pratos)	↓ ☐	↓ ☐
	38 Preparar um lanche ou refeições simples	↓ ☐	↓ ☐
Autocuidado	93 Alimentar-se sozinho	↓ ☐	↓ ☐
	94 Vestir-se	↓ ☐	↓ ☐
	95 Arrumar-se	↓ ☐	↓ ☐
	96 Tomar banho	↓ ☐	↓ ☐

Cumpre o critério G1.2	Sim ☐	Não ☐
------------------------	------------------------------	------------------------------

OBNUBILAÇÃO DE CONSCIÊNCIA/ DELIRIUM	
G2	Ausência de alteração de consciência durante período de tempo suficientemente longo para estabelecer demonstração inequívoca dos sintomas do critério G1.

Área de Declínio	Questão	
Obnubilação/ Delirium	129-135 Mudança abrupta para confusão mental	Não ☐

Cumpre o critério G2	Sim ☐	Não ☐
----------------------	------------------------------	------------------------------

G3	DECLÍNIO NO CONTROLE EMOCIONAL, MOTIVAÇÃO OU COMPORTAMENTO SOCIAL Há declínio no controle emocional ou motivação, ou mudança no comportamento social manifestado em pelo menos um dos seguintes aspectos: <ul style="list-style-type: none"> • Labilidade emocional • Irritabilidade • Apatia • Vulgarização da conduta social
-----------	--

Área de Declínio	Questão	Declínio leve	Declínio grave
Labilidade emocional	77 Mudanças abruptas no humor	↘ ☐	↓ ☐
Irritabilidade	79 Irritabilidade/ raiva	↘ ☐	↓ ☐
Apatia	78 Falta de entusiasmo por seus interesses usuais	↘ ☐	↓ ☐
	103 Falta de interesse nas coisas em geral	↘ ☐	↓ ☐
Vulgarização da conduta social	79 Irritabilidade/ raiva	↘ ☐	↓ ☐
	80 Desinteresse por outras pessoas	↘ ☐	↓ ☐
	81 Impulsividade	↘ ☐	↓ ☐
	82 Teimosia	↘ ☐	↓ ☐
	83 Comportamentos constrangedores em público	↘ ☐	↓ ☐
	84 Conduta sexual inapropriada	↘ ☐	↓ ☐
	88 Comer excessivamente	↘ ☐	↓ ☐
	89 Comer coisas estranhas	↘ ☐	↓ ☐

Cumpre o critério G3	Sim ☐	Não ☐
----------------------	------------------------------	------------------------------

G3	DURAÇÃO DAS MUDANÇAS Os sintomas em G1 devem estar presentes por pelo menos 6 meses.
-----------	--

	Questão		
Duração das mudanças	53	A duração das mudanças na memória é superior a 6 meses	Sim ☐
	61	A duração das mudanças em outras habilidades cognitivas é superior a 6 meses	Sim ☐
	62	A duração das mudanças nas habilidades de vida diária é superior a 6 meses	Sim ☐

Cumpre o critério G4	Sim ☐	Não ☐
----------------------	------------------------------	------------------------------

Cumpre o critério de G1 à G4 para o diagnóstico de Demência	Sim ☐	Não ☐
---	------------------------------	------------------------------

CID-10 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DEMÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Deve preencher os critérios A e B.

A	OS CRITÉRIOS G1 A G4 DEVEM SER PREENCHIDOS.
----------	--

Cumpre o critério A	Sim ☐	Não ☐
---------------------	------------------------------	------------------------------

B	DÉFICIT COGNITIVO NÃO DEVIDO A AOUTRAS CAUSAS Os déficits cognitivos dos critérios G1 não são devidos a nenhuma das seguintes causas: <ul style="list-style-type: none"> • Outras doenças do sistema nervoso central que cause déficits progressivos de memória e cognitivos (exemplo: doença cerebrovascular, doença de Parkinson, Doença de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal, tumor cerebral) • Doenças sistêmicas que são causas conhecidas de demência (exemplo: hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12, deficiência de ácido fólico, déficit de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infecção por HIV) • Condições induzidas por substâncias
----------	--

Área	Questão	
Demência secundária	103-157	Evidências de que a demência não é atribuída a outras causas acima mencionadas (considerar as seções "Saúde Mental Atual" da entrevista ao informante e outras investigações relevantes).
		Não ☐

Cumpre o critério B	Sim ☐	Não ☐
---------------------	------------------------------	------------------------------

Cumpre o critérios A e B para o diagnóstico de Demência do tipo Alzheimer	Sim ☐	Não ☐
---	------------------------------	------------------------------

ANEXO H. PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**Projeto Terceira Idade****Investigação sobre Fatores Associados a Demência em Adultos com Síndrome de Down e Validação do CAMDEX-DS****Bateria de Avaliação Neuropsicológica de Ball et al. (2008)¹⁴⁴****FUNÇÕES EXECUTIVAS****1) Fluência Verbal**

(pode ser retirado da avaliação CAMCOG-DS)

Processos investigados: Iniciativa, mudança de set, memória operacional, eficiência de organização de recuperação e recordação.

Teste/ modificações: CAMCOG fluency¹⁵⁹

Conteúdo do teste/ administração: o participante é instruído a nomear quantos animais ele puder pensar em um minuto. Somente se o participante perguntar por clarificação, deve ser explicado que animais incluem aves, peixes, insetos, etc. Participantes que tenham dificuldade de dar continuidade devem ser encorajados com “Você pode pensar em mais algum?”. O examinador deve anotar os nomes de animais ditos em um minuto. O número de animais corretos dados neste tempo deve ser computado sem contar as repetições, porém incluindo variantes de idade e de gênero (exemplo: bezerro, vaca e boi).

Score: Máximo de 5 pontos. Recodificação para o número de respostas corretas:

Nenhuma correta= 0

1-4 corretas= 1

5-9 corretas= 2

10-14 corretas= 3

15-19 corretas= 4

20 + corretas= 5

2) *Cats and Dogs*

Processos investigados: Inibição de resposta, memória operacional (manutenção de regra)

Teste/ modificações: Modificado significativamente do *Day-night Stroop*²⁰³. Figuras do sol e da lua substituídas por gatos e cachorros, uma vez que evocam uma única e óbvia resposta. Modo de apresentação e escore modificados.

Conteúdo do teste/ administração: Uma sequência de 16 figuras- oito gatos (g) e oito cachorros (c)- arrumada em ordem: 'g,c,c,g,c,g,g,c,c,g,c,g,g,c,g,c' é apresentada ao participante, uma carta de cada vez. Na condição controle, é solicitado ao participante que aponte para cada carta apresentada e diga o nome do animal o mais rápido que puder. Na situação experimental de inibição, ele(a) é instruído a dizer "cachorro" quando aponta para a figura do gato e "gato" quando aponta para a figura de um cachorro (ou seja, ele deverá dizer o nome errado). Em ambas as condições, o examinador primeiro ilustra o que está sendo solicitado e depois é dado ao participante um ensaio prático antes de ser iniciado o teste.

Escore: Máximo 16 pontos. Número de respostas corretas na situação experimental de inibição.

3) *Spatial reversal*

Processos investigados: Mudança de set em localização espacial, inibição de resposta.

Teste/ modificações: baseado em procedimento realizado por McEvoy, Rogers & Pennington (1993)²⁰⁴. Escore modificado. Número de tentativas reduzido de 23 para 10 devido a restrição de tempo e problemas com *span* atencional.

Conteúdo do teste/ administração: Na fase de execução do teste, são escondidas duas moedas abaixo de duas caixas idênticas posicionadas a direita e a esquerda do participante detrás de uma tela de modo que o lugar escondido não seja visto. O participante é instruído a encontrar a moeda e solicitado a escolher uma caixa. Para as próximas tentativas, uma moeda é escondida na caixa do lado que foi primeiramente escolhido pelo participante até que ele faça quatro respostas corretas consecutivas ou até que sejam realizadas 10 tentativas (neste ponto a sessão é finalizada). Depois de quatro respostas corretas, o lado escondido é trocado sem aviso (o estágio de inversão) e o procedimento é repetido.

Escore: O escore é baseado apenas no estágio de inversão. Máximo de sete pontos, com um ponto perdido para cada erro. Continua até quatro respostas corretas consecutivas ou 10 tentativas completadas. Se o participante não

atinge o set no primeiro estágio e não progride para o estágio de inversão, o escore é 0.

4) Weigl sorting²⁰⁵

Processos investigados: Mudança de set de extra-dimensão, princípios comuns de abstração

Teste/ modificações: Administrado conforme descrito por Strauss & Lewin (1982)²⁰⁶. Sistema de pontuação reverso. Maiores pontuações refletem melhores performances.

Conteúdo do teste/ administração: O participante é solicitado a ordenar 12 cartas contendo a combinação de quatro cores e três formas em pilhas que formem conjuntos (exemplo: por cor ou por forma). Em seguida, ele (a) deve fazer nova ordenação de forma que as cartas formem conjuntos de modo diferente. Se ele (a) falha em modificar a ordenação inicial, ele deve ser estimulado: 'aqui você agrupou as cartas de acordo com a cor/ forma. Desta vez você deve agrupar de forma diferente'. Caso o participante novamente falhe em reagrupar as cartas, ele deve ser estimulado novamente 'Aqui você agrupou as cartas em pilhas de vermelho, verde, azul e amarelo. Desta vez tente empilhar de forma diferente'. Se o participante ainda falha para mudar o conjunto (set), o examinador começa a empilhar dizendo: 'Veja se você consegue juntar as demais cartas deste modo'. Se o participante ainda não consegue fazer a regra é dada explicitamente 'você deve juntar as cartas pela forma: todos os triângulos juntos, todos os círculos juntos...' (ou pelas cores...).

Escore: Máximo de cinco pontos para mudança das regras sem ajuda. Um ponto a menos para cada estímulo necessário para a realização da tarefa. Conforme a seguir:

5= Realiza a tarefa a partir da instrução (sem dica)

4= Realiza a tarefa a partir da primeira dica 'aqui você agrupou as cartas de acordo com a cor/ forma. Desta vez você deve agrupar de forma diferente'

3= Realiza a tarefa a partir do segunda dica 'Aqui você agrupou as cartas em pilhas de vermelho, verde, azul e amarelo. Desta vez tente empilhar de forma diferente'

2= Realiza a tarefa depois que o examinador dá início a tarefa

1= Tarefa realizada depois de dada a regra explícita

0= Participante falha em realizar a tarefa solicitada

5) Torre de Londres

Processos investigados: Planejamento e Memória Operacional

Teste/ modificações: Baseado no procedimento usado por Krikorian, Bartok & Gay (1994)²⁰⁷. Apenas quatro das 12 posições das peças são administradas (uma em cada nível de dificuldade) devido a restrição de tempo e problemas com *span* atencional.

Conteúdo do teste/ administração: Os participantes devem reproduzir a configuração alvo de três esferas coloridas em três pinos verticais de tamanhos diferentes. O material é apresentado ao participante de modo que os maiores pinos verticais estejam a esquerda do sujeito, um arranjo em frente ao sujeito e o outro arranjo na frente do examinador, ambos tendo a mesma orientação (pino maior a esquerda do participante). O participante é solicitado a mover as esferas/ bolas de seus pinos de modo a reproduzir a localização das bolas dos pinos do examinador ('Eu quero que você mova as bolas de modo a reproduzir a posição das bolas do meu pino, ou seja, de modo que nossas bolas coloridas fiquem na mesma posição'). As tarefas consistem em uma série de problemas de dificuldade crescente. Os participantes tem três tentativas para completar cada problema em um número determinado de movimentos. Dois exemplos práticos são dados. Na primeiro exemplo, o participante recebe quantas ajudas forem necessárias para recriar a configuração alvo com sucesso. No segundo exemplo prático, o participante recebe duas regras: que ele apenas poderia pegar uma esfera por vez, e que ele não poderia colocar as esferas na mesa ('Eu vou lhe mostrar o meu arranjo com as bolas e vou lhe pedir que mova suas bolas de modo a ficarem na mesma posição que as minhas. Eu também vou lhe dizer para fazer em um certo número de movimentos. Eu poderei lhe dizer para repetir a minha figura em 2, 3, 4 ou 5 movimentos. Um movimento significa mover uma esfera/ bola de um pino para outro pino. Você não poderá segurar uma esfera/bola enquanto move a outro e somente pode mover uma esfera/bola por vez. Conforme você pode ver, os pinos tem tamanhos diferentes; este tem espaço para nenhuma ou uma bola, este tem espaço para uma ou duas bolas, enquanto este maior suporta até três bolas.' Depois dos exemplos práticos, os participantes são apresentados com problemas de: dois movimentos, três movimentos, quatro movimentos e cinco movimentos, somente mudando para o próximo nível se conseguiu realizar o anterior em uma das três tentativas.

Qualquer tentativa é descontinuada se o participante percebe que não conseguirá realizar no número de tentativas solicitado. Neste caso, passa-se para a tentativa seguinte (valendo menos pontos). É permitido ao participante modificar um movimento enquanto estiver segurando a esfera, ou seja, um movimento é considerado quando a esfera for transferida e deixada no local. O examinador não deve terminar uma tentativa depois de um movimento incorreto de modo a não indicar indiretamente qual o movimento incorreto. Se o participante coloca mais esferas do que o permitido em um pino ele é corrigido uma vez sem penalidade. A partir daí, o erro é contado como uma tentativa incorreta.

Escore: Máximo de 12 pontos. Máximo de três pontos por problema se ele for resolvido no número correto de movimentos na primeira tentativa, dois pontos

se for resolvido na segunda tentativa e um ponto se resolvido na terceira tentativa. O pontos se o problema não for resolvido em nenhuma das três tentativas e o teste é descontinuado neste ponto.

(anotar tentativas de burlar a regra)

6) Scrambled boxes

Processos investigados: Memória operacional e inibição de resposta.

Teste/ modificações: Baseado no procedimento usado por Griffith et al (1999)²⁰⁸. Escore modificado. As caixas não são escondidas durante o intervalo de tempo (*delay*) devido à confusão potencial com tarefa anterior de inversão espacial (*Spatial Reversal*) nos quais os itens são movidos quando escondidos.

Conteúdo do teste/ administração: Primeiro, enquanto o participante observa uma moeda é colocada dentro de cada uma das três caixas, todas decoradas com uma forma diferente. Depois de um curto tempo (*delay*- 5'' para três caixas e 10'' para seis caixas), o participante é solicitado a escolher uma caixa para encontrar a moeda. Uma vez que a primeira moeda tenha sido encontrada, a moeda é removida e a caixa é recolocada. O participante é então solicitado a encontrar uma outra moeda. Este processo continua até que o participante tenha encontrado todas as moedas ou tenha realizado quatro erros (procurando em caixas que estão vazias). Este estágio serve como exemplo prático. Na segunda parte (estágio experimental), o procedimento é repetido porém desta vez a posição das caixas é embaralhada em uma sequência randômica durante o intervalo de tempo (*delay*) de forma que não sempre uma caixa com moeda seja colocada no mesmo lugar escolhido pelo participante anteriormente. Se o sujeito completa ambas as fases, prática e experimental, com três caixas, o processo é repetido usando seis caixas. Neste caso, o teste continua até que todas as moedas tenham sido encontradas ou até que tenham sido realizados sete erros.

Escore: Máximo de 11 pontos no total. Máximo de quatro pontos para o estágio de três caixas se as três moedas são encontradas sem erros. Um ponto é perdido a cada erro realizado. Escore 0 se quatro erros são feitos. Máximo de sete pontos para o estágio com seis caixas se todas as seis moedas são encontradas sem erros. Um ponto perdido para cada erro realizado. Escore zero se sete erros forem feitos.

MEMÓRIA EXECUTIVA

7) Memória Prospectiva

Processos investigados: memória prospectiva- lembrar de fazer algo no futuro

Teste/ modificações: Baseado no subteste lembrar um pertence do *Rivermead Behavioural Memory Test for Children (RBMT-C)*²⁰⁹. Chaves são usadas no lugar das estrelas, por ser mais natural.

Conteúdo do teste/ administração: Aproximadamente 20 minutos antes do final da sessão, o examinador mostra ao participante o seu jogo de chaves e diz 'Estas são minhas chaves. Eu vou coloca-las em um lugar seguro.' As chaves são escondidas enquanto o participante observa, normalmente em uma gaveta ou atrás da cortina. O examinador então diz 'Você poderia me lembrar da minha chave quando eu disser que nós terminamos o teste?'. Quando a sessão tiver terminado diga 'Nós terminamos o teste' e dê uma pausa de alguns segundos. Se o participante não tiver lembrado espontaneamente a chave escondida, o examinador diz 'Eu acho que me esqueci de algo. Você ficou de me lembrar o que era. Você se lembra o que era?'. Se ainda não houver resposta, o examinador diz 'É a minha chave, você se lembra onde eu a coloquei?'.

Escore: Máximo de quatro pontos. Dois pontos são dados quando o item é relembrado espontaneamente. Dois pontos são dados se a localização do item é relembrada espontaneamente. Um ponto é dado se o item for lembrado depois do estímulo. Um ponto é dado se a localização é lembrada depois do estímulo.

8) Memória para Objetos

Processos investigados: Evocação com pista e memória operacional.

Teste/ modificações: Tirado de *Crayton and Oliver Dementia Battery*¹⁴⁵.

Conteúdo do teste/ administração: Primeiro o participante é solicitado a nomear os seguintes dez itens: colher, carta (envelope endereçado com selo), lápis, chave, pente, escova de dente, relógio, moeda (10 centavos), bolsa e livro. Qualquer objeto que não seja corretamente nomeado é descartado. Dos demais objetos (aqueles que foram corretamente nomeados), dois são escolhidos randomicamente e são nomeados novamente. Enquanto o participante estiver olhando, um dos objetos é coberto por uma caixa pequena e o examinador pergunta: 'O que está abaixo da caixa?'. Este procedimento é então repetido mas desta vez o participante é solicitado a fechar os olhos enquanto o objeto é coberto pela caixa. Em seguida todo este processo é então repetido com dois outros objetos (uma vez olhando o objeto escondido e na segunda tentativa sem olhar). Então duas vezes com três objetos, duas vezes com quatro objetos, duas vezes com cinco objetos e duas vezes com seis objetos.

Escore: Máximo de 10 pontos. Um ponto é ganho para cada objeto corretamente lembrado no estágio experimental (sempre que o sujeito não está olhando)

ANEXO I. ESCALA DE PERSONALIDADE FRONTAL

ESCALA DE PERSONALIDADE FRONTAL
© 1992 Janet Grace, Ph.D. & Paul Malloy, Ph.D.

Para citação da tradução:

Siviero M.O; Mathis M.E.; Certain J.F.; Fuentes D.;Lopes AC.; Hounie, A.G.
Miguel E.C. Escala de Personalidade Frontal - Ambulatório de adultos do
PROTOC (Projeto Transtorno do Espectro Obsessivo-Compulsivo)
Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade São
Paulo - 1ª versão, 2003.

Formulário para a família

Nome do Paciente: _____ Data: _____
 Pessoa que completou o questionário: _____
 Parentesco com o paciente: _____

Instruções: Abaixo há uma lista de frases usadas para descrever algumas situações e sentimentos. Quanto cada uma dessas afirmações descreve o que você sente em relação ao seu familiar. Use a escala abaixo para classificar suas respostas a cada afirmação, escrevendo o número correspondente no quadrado. Procure responder a todas as perguntas.

1	2	3	4	5
Quase nunca	Raramente	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre

Use esta escala de avaliação:	Ap	Des	FE
	◇	Δ	O
1. Fala somente quando falam com ele/a.			
2. Se irritada ou zanga facilmente, tem explosões de raiva sem um bom motivo.			
3. Repete certas ações ou fica fixado/a em certas idéias.			
4. Faz coisas impulsivamente.			
5. Mistura uma seqüência, fica confuso quando faz várias coisas em série.			
6. Ri ou chora muito facilmente.			
7. Faz sempre os mesmos erros, não aprende com a experiência.			
8. Tem dificuldade para iniciar uma atividade, falta iniciativa, motivação.			
9. Faz comentários e investidas sexuais inapropriados, é muito galanteador.			
10. Faz ou diz coisas embaraçosas.			
11. Descuida da higiene pessoal.			
12. Não consegue ficar parado, é hiperativo.			
13. Nega ter problemas ou não tem consciência de seus problemas ou enganos.			
14. Fica sem fazer nada.			
15. É desorganizado.			

16. Perde o controle da urina ou fezes e parece despreocupado.			
17. Não consegue fazer duas coisas ao mesmo tempo (por exemplo, falar e preparar uma refeição)			
18. Fala fora de hora, interrompe os outros nas conversas.			
19. Efetua julgamento pobre, é um fraco solucionador de problemas.			
20. Inventar histórias fantásticas quando é incapaz de lembrar algo.			
21. Perdeu o interesse em coisas que costumava achar divertidas ou importantes.			
22. Diz uma coisa e faz outra.			
23. Começa tarefas mas falha em terminá-las, perde o interesse.			
24. Demonstra pouca emoção, é desinteressado e alheio às atividades.			
25. Esquece de fazer coisas, mas lembra-se delas quando estimulado ou quando já é muito tarde.			
26. É inflexível, incapaz de mudar a rotina.			
27. Tem problemas com a lei ou autoridades.			
28. Faz coisas arriscadas pelo simples motivo de querer.			
29. É lento, falta-lhe energia, iniciativa.			
30. É excessivamente bobo, tem senso de humor infantil.			
31. Reclama que a comida não tem gosto ou cheiro.			
32. Xinga.			

ATENÇÃO: Agora use esta escala:				
1	2	3	4	5
Quase sempre	Freqüentemente	Às vezes	Raramente	Quase nunca

Use esta escala de avaliação:	Agora		
	Ap ◇	Des Δ	FE O
33. Desculpa-se por mau comportamento (por exemplo, desculpa-se por xingar).			
34. Presta atenção, concentra-se mesmo quando há distrações.			
35. Pensa antes de agir (por exemplo, pondera sobre suas finanças antes de gastar dinheiro).			
36. Usa estratégias para lembrar de coisas importantes (por exemplo, escreve lembretes para si mesmo).			
37. É capaz de planejar o futuro.			
38. É interessado em sexo.			
39. Importa-se com a aparência (por exemplo, arruma-se diariamente)			
40. Beneficia-se do retorno, aceita críticas construtivas dos outros.			
41. Envolve-se com atividades espontaneamente (como passatempos)			
42. Faz coisas sem ser requisitado/a a fazê-las			
43. É sensível às necessidades dos outros.			
44. Se relaciona bem com as pessoas.			
45. Age apropriadamente para a sua idade.			
46. Inicia conversas espontaneamente.			
Total Bruto			

10. REFERÊNCIAS

1. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. [Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children]. C R Hebd Seances Acad Sci. 1959;248(11):1721-2.
2. Down JLH. Observations on an ethnic classification of idiots. London Hospital Reports 1866;3:259-62.
3. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. Eur J Med Genet. 2015;58(12):674-80.
4. Zigman WB. Atypical aging in Down syndrome. Dev Disabil Res Rev. 2013;18(1):51-67.
5. Schupf N, Sergievsky GH. Genetic and host factors for dementia in Down's syndrome. Br J Psychiatry. 2002;180:405-10.
6. Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. Eur J Public Health. 2007;17(2):221-5.
7. Krinsky-McHale SJ, Devenny DA, Gu H, Jenkins EC, Kittler P, Murty VV, et al. Successful aging in a 70-year-old man with down syndrome: a case study. Intellect Dev Disabil. 2008;46(3):215-28.
8. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010;88(12):1008-16.
9. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2007;13(3):221-7.

10. Wu J, Morris JK. Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 1938-2010. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(9):943-7.
11. Gili JA, Poletta FA, Gimenez LG, Pawluk MS, Campana H, Castilla EE, et al. Descriptive analysis of high birth prevalence rate geographical clusters of congenital anomalies in South America. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(4):257-66.
12. Raz N, Torres IJ, Briggs SD, Spencer WD, Thornton AE, Loken WJ, et al. Selective neuroanatomic abnormalities in Down's syndrome and their cognitive correlates: evidence from MRI morphometry. *Neurology.* 1995;45(2):356-66.
13. Aylward EH, Li Q, Honeycutt NA, Warren AC, Pulsifer MB, Barta PE, et al. MRI volumes of the hippocampus and amygdala in adults with Down's syndrome with and without dementia. *Am J Psychiatry.* 1999;156(4):564-8.
14. Wang PP, Doherty S, Hesselink JR, Bellugi U. Callosal morphology concurs with neurobehavioral and neuropathological findings in two neurodevelopmental disorders. *Arch Neurol.* 1992;49(4):407-11.
15. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. (0140-6736 (Print)).
16. Vicari S. Memory development and intellectual disabilities. *Acta Paediatr Suppl.* 2004;93(445):60-3; discussion 3-4.
17. Edgin JO, Pennington BF, Mervis CB. Neuropsychological components of intellectual disability: the contributions of immediate, working, and associative memory. *J Intellect Disabil Res.* 2010;54(5):406-17.
18. Chapman RS, Hesketh LJ. Language, cognition, and short-term memory in individuals with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 2001;7(1):1-7.

19. Vicari S, Marotta L, Carlesimo GA. Verbal short-term memory in Down's syndrome: an articulatory loop deficit? *J Intellect Disabil Res.* 2004;48(Pt 2):80-92.
20. Rowe J, Lavender A, Turk V. Cognitive executive function in Down's syndrome. *Br J Clin Psychol.* 2006;45(Pt 1):5-17.
21. Bottino CM. Lessons from the epidemiology of neuropsychiatric disorders in older people. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(3):165-6.
22. Association AP. *DSMV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder.* Washington DC: APA; 2013.
23. Organization WH. *ICD10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th ed*
ed. Geneva: WHO; 1992.
24. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M. *World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends*2015.
25. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):640-51.
26. Karlawish J, Jack CR, Jr., Rocca WA, Snyder HM, Carrillo MC. *Alzheimer's disease: The next frontier-Special Report 2017.* *Alzheimers Dement.* 2017;13(4):374-80.
27. Bottino CM, Azevedo D, Jr., Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J, et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from Sao Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):291-9.

28. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014;275(3):214-28.
29. Jang H, Ye BS, Woo S, Kim SW, Chin J, Choi SH, et al. Prediction Model of Conversion to Dementia Risk in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Longitudinal, Multi-Center Clinic-Based Study. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(4):1579-87.
30. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9.
31. Mahgoub M, Monteggia LM. Epigenetics and psychiatry. *Neurotherapeutics*. 2013;10(4):734-41.
32. Rolstad S, Nordlund A, Eckerstrom C, Gustavsson MH, Zetterberg H, Wallin A. Biomarkers in relation to cognitive reserve in patients with mild cognitive impairment--proof of concept. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(2):194-200.
33. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25(5):625-33.
34. Snowdon DA, Greiner LH, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and the neuropathology of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. Findings from the Nun Study. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;903:34-8.
35. Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(1):63-72.

36. Mortimer JA. Brain reserve and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Geriatrics*. 1997;52 Suppl 2:S50-3.
37. La Rue A, Jarvik LF. Cognitive function and prediction of dementia in old age. *Int J Aging Hum Dev*. 1987;25(2):79-89.
38. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, et al. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol*. 1995;52(5):485-90.
39. Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev*. 2004;3(4):369-82.
40. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8(1):1-13.
41. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1992;42(3 Pt 1):631-9.
42. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-5.
43. Harrison JR, Owen MJ. Alzheimer's disease: the amyloid hypothesis on trial. *Br J Psychiatry*. 2016;208(1):1-3.
44. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-28.

45. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(19):1924-38.
46. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BN, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(19):1939-49.
47. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239-59.
48. Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A. Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol*. 1992;49(5):448-52.
49. Albert MS. Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(24):13547-51.
50. Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychological assessment of dementia. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:257-82.
51. Sperling RA, Dickerson BC, Pihlajamaki M, Vannini P, LaViolette PS, Vitolo OV, et al. Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*. 2010;12(1):27-43.
52. Gregory CA, Hodges JR. Clinical features of frontal lobe dementia in comparison to Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1996;47:103-23.
53. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4):a006171.

54. Kawas CH, Corrada MM, Brookmeyer R, Morrison A, Resnick SM, Zonderman AB, et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology*. 2003;60(7):1089-93.
55. Backman L, Small BJ, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*. 2001;124(Pt 1):96-102.
56. Aronoff JM, Gonnerman LM, Almor A, Arunachalam S, Kempler D, Andersen ES. Information content versus relational knowledge: semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2006;44(1):21-35.
57. Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R, Thal LJ. Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. 1992;49(12):1253-8.
58. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain*. 1991;114 (Pt 4):1547-58.
59. Bayles KA, Tomoeda CK. Confrontation naming impairment in dementia. *Brain Lang*. 1983;19(1):98-114.
60. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*. 1999;122 (Pt 3):383-404.
61. Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S, Logie R, Spinnler H. The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*. 1991;114 (Pt 6):2521-42.
62. Collette F, Van der Linden M, Bechet S, Salmon E. Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 1999;37(8):905-18.

63. Cherry BJ, Buckwalter JG, Henderson VW. Better preservation of memory span relative to supraspan immediate recall in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2002;40(7):846-52.
64. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1999;56(10):1233-9.
65. Hof PR, Vogt BA, Bouras C, Morrison JH. Atypical form of Alzheimer's disease with prominent posterior cortical atrophy: a review of lesion distribution and circuit disconnection in cortical visual pathways. *Vision Res*. 1997;37(24):3609-25.
66. Kempler D, Metter EJ, Riege WH, Jackson CA, Benson DF, Hanson WR. Slowly progressive aphasia: three cases with language, memory, CT and PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(11):987-93.
67. Fonseca LM, Rufino Navatta AC, Bottino CMC, Miotto EC. Cognitive Rehabilitation of Dementia in Adults with Down Syndrome: A Review of Non-Pharmacological Interventions. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2015;5(3):330-40.
68. Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ, Visser F, van Gool P, Eikelenboom P, et al. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2006;50(Pt 10):768-77.
69. Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, et al. Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(12):1168-74.
70. Zigman WB, Schupf N, Urv T, Zigman A, Silverman W. Incidence and temporal patterns of adaptive behavior change in adults with mental retardation. *Am J Ment Retard*. 2002;107(3):161-74.

71. Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol*. 1985;17(3):278-82.
72. Holland AJ, Oliver C. Down's syndrome and the links with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(2):111-4.
73. Patterson D, Gardiner K, Kao FT, Tanzi R, Watkins P, Gusella JF. Mapping of the gene encoding the beta-amyloid precursor protein and its relationship to the Down syndrome region of chromosome 21. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(21):8266-70.
74. Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, et al. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Human molecular genetics*. 2007;16(1):15-23.
75. Cenini G, Dowling AL, Beckett TL, Barone E, Mancuso C, Murphy MP, et al. Association between frontal cortex oxidative damage and beta-amyloid as a function of age in Down syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(2):130-8.
76. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*. 2004;430(7000):631-9.
77. Annus T, Wilson LR, Hong YT, Acosta-Cabronero J, Fryer TD, Cardenas-Blanco A, et al. The pattern of amyloid accumulation in the brains of adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement*. 2016;12(5):538-45.
78. Lao PJ, Betthauser TJ, Hillmer AT, Price JC, Klunk WE, Mihaila I, et al. The effects of normal aging on amyloid-beta deposition in nondemented adults with Down syndrome as imaged by carbon 11-labeled Pittsburgh compound B. *Alzheimers Dement*. 2016;12(4):380-90.

79. Cohen AD, McDade E, Christian B, Price J, Mathis C, Klunk W, et al. Early striatal amyloid deposition distinguishes Down syndrome and autosomal dominant Alzheimer's disease from late-onset amyloid deposition. *Alzheimers Dement*. 2018.
80. Shinohara M, Fujioka S, Murray ME, Wojtas A, Baker M, Rovelet-Lecrux A, et al. Regional distribution of synaptic markers and APP correlate with distinct clinicopathological features in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Brain*. 2014;137(Pt 5):1533-49.
81. Braak H, Braak E. Alzheimer's disease: striatal amyloid deposits and neurofibrillary changes. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1990;49(3):215-24.
82. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55(3):306-19.
83. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):795-804.
84. Yau WW, Tudorascu DL, McDade EM, Ikonomic S, James JA, Minhas D, et al. Longitudinal assessment of neuroimaging and clinical markers in autosomal dominant Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2015;14(8):804-13.
85. Hartley SL, Handen BL, Devenny D, Mihaila I, Hardison R, Lao PJ, et al. Cognitive decline and brain amyloid-beta accumulation across 3 years in adults with Down syndrome. *Neurobiol Aging*. 2017;58:68-76.
86. d'Orsi G, Specchio LM, Apulian Study Group on Senile Myoclonic E. Progressive myoclonus epilepsy in Down syndrome patients with dementia. *J Neurol*. 2014;261(8):1584-97.

87. Haier RJ, Head K, Head E, Lott IT. Neuroimaging of individuals with Down's syndrome at-risk for dementia: evidence for possible compensatory events. *Neuroimage*. 2008;39(3):1324-32.
88. Margallo-Lana ML, Moore PB, Kay DW, Perry RH, Reid BE, Berney TP, et al. Fifteen-year follow-up of 92 hospitalized adults with Down's syndrome: incidence of cognitive decline, its relationship to age and neuropathology. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51(Pt. 6):463-77.
89. Hof PR, Bouras C, Perl DP, Sparks DL, Mehta N, Morrison JH. Age-related distribution of neuropathologic changes in the cerebral cortex of patients with Down's syndrome. Quantitative regional analysis and comparison with Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1995;52(4):379-91.
90. Ellis WG, McCulloch JR, Corley CL. Presenile dementia in Down's syndrome. Ultrastructural identity with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1974;24(2):101-6.
91. Annus T, Wilson LR, Acosta-Cabronero J, Cardenas-Blanco A, Hong YT, Fryer TD, et al. The Down syndrome brain in the presence and absence of fibrillar beta-amyloidosis. *Neurobiol Aging*. 2017;53:11-9.
92. Hartley SL, Handen BL, Devenny DA, Hardison R, Mihaila I, Price JC, et al. Cognitive functioning in relation to brain amyloid-beta in healthy adults with Down syndrome. *Brain*. 2014;137(Pt 9):2556-63.
93. Fletcher R, Loschen E, Stavrakaki C, First M. *Diagnostic Manual-Intellectual Disability: A text book of diagnosis of mental disorder in Persons with Intellectual Disability*. . New York: National Association for the Dually Diagnosed NAAD; 2007.
94. Zeilinger EL, Stiehl KA, Weber G. A systematic review on assessment instruments for dementia in persons with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil*. 2013;34(11):3962-77.

95. Ball SL, Holland AJ, Huppert FA, Treppner P, Watson P, Hon J. The modified CAMDEX informant interview is a valid and reliable tool for use in the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2004;48(Pt 6):611-20.
96. Deb S, Hare M, Prior L, Bhaumik S. Dementia screening questionnaire for individuals with intellectual disabilities. *Br J Psychiatry.* 2007;190:440-4.
97. Evenhuis HM. Evaluation of a screening instrument for dementia in ageing mentally retarded persons. *J Intellect Disabil Res.* 1992;36 (Pt 4):337-47.
98. Prasher V, Farooq A, Holder R. The Adaptive Behaviour Dementia Questionnaire (ABDQ): screening questionnaire for dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2004;25(4):385-97.
99. Fonseca LM, Haddad GG, Mattar GP, Oliveira MC, Simon SS, Guilhoto LM, et al. The validity and reliability of the CAMDEX-DS in assessing dementia in adults with Down syndrome in Brazil (in press). *Braz J Psychiatry.* 2018.
100. Aylward EH, Burt DB, Thorpe LU, Lai F, Dalton A. Diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 1997;41 (Pt 2):152-64.
101. Fletcher RJ, Barnhill J, McCarthy J, Strydom A. From DSM to DM-ID. *Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities.* 2016;9(3):189-204.
102. Dowling S, Hubert J, White S, Hollins S. Bereaved adults with intellectual disabilities: a combined randomized controlled trial and qualitative study of two community-based interventions. *J Intellect Disabil Res.* 2006;50(Pt 4):277-87.
103. Hulbert-Williams L, Hastings R, Owen DM, Burns L, Day J, Mulligan J, et al. Exposure to life events as a risk factor for psychological problems in adults

with intellectual disabilities: a longitudinal design. *J Intellect Disabil Res.* 2014;58(1):48-60.

104. Esbensen AJ, Seltzer MM, Krauss MW. Stability and change in health, functional abilities, and behavior problems among adults with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2008;113(4):263-77.

105. Fonseca LM, de Oliveira MC, de Figueiredo Ferreira Guilhoto AM, Cavalheiro EA, Bottino CMC. Bereavement and behavioral changes as risk factors for cognitive decline in adults with Down syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2014;10:2209-19.

106. Fonseca LM, Ball SL, Holland AJ. The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX-DS). In: Prasher V, editor. *Neuropsychological Assessment of Dementia in Down Syndrome and Intellectual Disabilities.* Cham Springer 2018.

107. Ball SL, Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Treppner P, Watson PC. Personality and behaviour changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: findings from a prospective population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21(7):661-73.

108. Oliver C, Kalsy S, McQuillan S, Hall S. Behavioural Excesses and Deficits Associated with Dementia in Adults who have Down Syndrome *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities* 2011;24(3):208-16.

109. Nelson LD, Orme D, Osann K, Lott IT. Neurological changes and emotional functioning in adults with Down Syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2001;45(Pt 5):450-6.

110. Krinsky-McHale SJ, Silverman W. Dementia and mild cognitive impairment in adults with intellectual disability: issues of diagnosis. *Dev Disabil Res Rev.* 2013;18(1):31-42.

111. Silverman WP, Zigman WB, Krinsky-McHale SJ, Ryan R, Schupf N. Intellectual Disability, Mild Cognitive Impairment, and Risk for Dementia. *J Policy Pract Intellect Disabil*. 2013;10(3).
112. Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F. Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study. *J Intellect Disabil Res*. 2000;44 (Pt 2):138-46.
113. Krinsky-McHale SJ, Devenny DA, Kittler P, Silverman W. Selective attention deficits associated with mild cognitive impairment and early stage Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard*. 2008;113(5):369-86.
114. Jenkins EC, Ye L, Velinov M, Krinsky-McHale SJ, Zigman WB, Schupf N, et al. Mild cognitive impairment identified in older individuals with Down syndrome by reduced telomere signal numbers and shorter telomeres measured in microns. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012;159B(5):598-604.
115. Fonseca LM, Haddad GG, Mattar G, Cristina de Oliveira M, Maria de Figueiredo Ferreira Guilhoto L, Zaman S, et al. DYSEXECUTIVE FUNCTION, DISINHIBITION AND APATHY AND THEIR CORRELATION WITH COGNITIVE DECLINE AND ALZHEIMER'S DISEASE IN ADULTS WITH DOWN SYNDROME: PRELIMINARY RESULTS. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2017;13(7):P378-P9.
116. Adams D, Oliver C. The relationship between acquired impairments of executive function and behaviour change in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2010;54(5):393-405.
117. Deb S, Hare M, Prior L. Symptoms of dementia among adults with Down's syndrome: a qualitative study. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2007;51(9):726-39.

118. Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F, Watson P. Population-based study of the prevalence and presentation of dementia in adults with Down's syndrome. *Br J Psychiatry*. 1998;172:493-8.
119. Dekker AD, Sacco S, Carfi A, Benejam B, Vermeiren Y, Beugelsdijk G, et al. The Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Down Syndrome (BPSD-DS) Scale: Comprehensive Assessment of Psychopathology in Down Syndrome. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(2):797-819.
120. Fonseca LM, Yokomizo JE, Bottino CM, Fuentes D. Frontal Lobe Degeneration in Adults with Down Syndrome and Alzheimer's Disease: A Review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41(3-4):123-36.
121. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):708-14.
122. Cooper SA, Prasher VP. Maladaptive behaviours and symptoms of dementia in adults with Down's syndrome compared with adults with intellectual disability of other aetiologies. *J Intellect Disabil Res*. 1998;42 (Pt 4):293-300.
123. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment* 5th edition ed. New York: Oxford University Press; 2012.
124. Goldberg E, Bougakov D. Neuropsychologic assessment of frontal lobe dysfunction. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28(3):567-80, 78-9.
125. Cummings JL. Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;769:1-13.
126. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*. 2000;12(1):1-47.

127. Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1996;351(1346):1413-20.
128. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994;50(1-3):7-15.
129. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(10):829-39.
130. Nissim NR, O'Shea AM, Bryant V, Porges EC, Cohen R, Woods AJ. Frontal Structural Neural Correlates of Working Memory Performance in Older Adults. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:328.
131. Mackey WE, Curtis CE. Distinct contributions by frontal and parietal cortices support working memory. *Sci Rep.* 2017;7(1):6188.
132. Fortin S, Godbout L, Braun CM. Strategic sequence planning and prospective memory impairments in frontally lesioned head trauma patients performing activities of daily living. *Brain Cogn.* 2002;48(2-3):361-5.
133. Cockburn J. Task interruption in prospective memory: a frontal lobe function? *Cortex.* 1995;31(1):87-97.
134. Burgess PW, Quayle A, Frith CD. Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography. *Neuropsychologia.* 2001;39(6):545-55.
135. Ball SL, Holland AJ, Watson PC, Huppert FA. Theoretical exploration of the neural bases of behavioural disinhibition, apathy and executive dysfunction in preclinical Alzheimer's disease in people with Down's syndrome: potential involvement of multiple frontal-subcortical neuronal circuits. *J Intellect Disabil Res.* 2010;54(4):320-36.

136. Brun A, Passant U. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. Structural characteristics, diagnostic criteria and relation to other frontotemporal dementias. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1996;168:28-30.
137. Gregory CA, Hodges JR. Dementia of frontal type and the focal lobar atrophies. *International Review of Psychiatry.* 1993;5(4):397-406.
138. Fenoll R, Pujol J, Esteba-Castillo S, de Sola S, Ribas-Vidal N, Garcia-Alba J, et al. Anomalous White Matter Structure and the Effect of Age in Down Syndrome Patients. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(1):61-70.
139. Azizeh BY, Head E, Ibrahim MA, Torp R, Tenner AJ, Kim RC, et al. Molecular dating of senile plaques in the brains of individuals with Down syndrome and in aged dogs. *Exp Neurol.* 2000;163(1):111-22.
140. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1994;6(4):358-70.
141. Powell D, Caban-Holt A, Jicha G, Robertson W, Davis R, Gold BT, et al. Frontal white matter integrity in adults with Down syndrome with and without dementia. *Neurobiol Aging.* 2014;35(7):1562-9.
142. Bartzokis G. Alzheimer's disease as homeostatic responses to age-related myelin breakdown. *Neurobiol Aging.* 2011;32(8):1341-71.
143. Bartzokis G. Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2004;25(1):5-18; author reply 49-62.
144. Ball SL, Holland AJ, Treppner P, Watson PC, Huppert FA. Executive dysfunction and its association with personality and behaviour changes in the development of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome and mild to moderate learning disabilities. *Br J Clin Psychol.* 2008;47(Pt 1):1-29.

145. Oliver C, Crayton L, Holland A, Hall S, Bradbury J. A four year prospective study of age-related cognitive change in adults with Down's syndrome. *Psychol Med*. 1998;28(6):1365-77.
146. Ghezzi A, Salvioli S, Solimando MC, Palmieri A, Chiostergi C, Scurti M, et al. Age-related changes of adaptive and neuropsychological features in persons with Down Syndrome. *PLoS One*. 2014;9(11):e113111.
147. Carr J, Collins S. Ageing and dementia in a longitudinal study of a cohort with Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2014;27(6):555-63.
148. De Vreese LP, Gomiero T, Uberti M, De Bastiani E, Weger E, Mantesso U, et al. Functional abilities and cognitive decline in adult and aging intellectual disabilities. Psychometric validation of an Italian version of the Alzheimer's Functional Assessment Tool (AFAS): analysis of its clinical significance with linear statistics and artificial neural networks. *J Intellect Disabil Res*. 2015;59(4):370-84.
149. Esteba-Castillo S, Dalmau-Bueno A, Ribas-Vidal N, Vila-Alsina M, Novell-Alsina R, Garcia-Alba J. [Adaptation and validation of CAMDEX-DS (Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and others with intellectual disabilities) in Spanish population with intellectual disabilities]. *Rev Neurol*. 2013;57(8):337-46.
150. Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, Tournay A, Movsesyan N, Gillen DL. Down syndrome and dementia: seizures and cognitive decline. *J Alzheimers Dis*. 2012;29(1):177-85.
151. Koran ME, Hohman TJ, Edwards CM, Vega JN, Pryweller JR, Slosky LE, et al. Differences in age-related effects on brain volume in Down syndrome as compared to Williams syndrome and typical development. *J Neurodev Disord*. 2014;6(1):8.

152. Chace C, Pang D, Weng C, Temkin A, Lax S, Silverman W, et al. Variants in CYP17 and CYP19 cytochrome P450 genes are associated with onset of Alzheimer's disease in women with down syndrome. *J Alzheimers Dis.* 2012;28(3):601-12.
153. Hanney M, Prasher V, Williams N, Jones EL, Aarsland D, Corbett A, et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9815):528-36.
154. Head E, Doran E, Nistor M, Hill M, Schmitt FA, Haier RJ, et al. Plasma amyloid-beta as a function of age, level of intellectual disability, and presence of dementia in Down syndrome. *J Alzheimers Dis.* 2011;23(3):399-409.
155. Schupf N, Zigman WB, Tang MX, Pang D, Mayeux R, Mehta P, et al. Change in plasma Aβ peptides and onset of dementia in adults with Down syndrome. *Neurology.* 2010;75(18):1639-44.
156. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Mulryan N. A prospective 14-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2014;58(1):61-70.
157. Iacono T, Torr J, Wong HY. Relationships amongst age, language and related skills in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2010;31(2):568-76.
158. Wechsler D. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence. New York, NY: The Psychological Corporation: Harcourt Brace & Company; 1999.
159. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry.* 1986;149:698-709.

160. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
161. Roth M, Hopkins B. Psychological test performance in patients over sixty. I. Senile psychosis and the affective disorders of old age. *J Ment Sci.* 1953;99(416):439-50.
162. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry.* 1968;114(512):797-811.
163. Aprahamian I, Martinelli JE, Cecato J, Yassuda MS. Screening for Alzheimer's disease among illiterate elderly: accuracy analysis for multiple instruments. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(2):221-9.
164. Azevedo D, Tatsch M, Hototian SR, Bazzarella MC, Castro CC, Bottino CM. Proton spectroscopy in Alzheimer's disease and cognitive impairment no dementia: a community-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25(6):491-500.
165. Forlenza OV, Wacker P, Nunes PV, Yacubian J, Castro CC, Otaduy MC, et al. Reduced phospholipid breakdown in Alzheimer's brains: a 31P spectroscopy study. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;180(2):359-65.
166. Bottino CMC, Stoppe Jr A, Scalco AZ, Ferreira RCR, Hototian SR, Scalco MZ. Validade e Confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59(3):201-14.
167. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R, et al. [Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: cognitive and functional evaluation. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63(3A):720-7.

168. Bottino CMC, Almeida OP, Tamai S, O.V. F, Scalco MZ, Carvalho IAM. Entrevista estruturada para diagnóstico de transtornos mentais em idosos. São Paulo: PROTER, Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; 1999.
169. Landt J, Ball SL, Holland AJ, Hon J, Owen A, Treppner P, et al. Age-related changes in plasma dehydroepiandrosterone levels in adults with Down's syndrome and the risk of dementia. *J Neuroendocrinol*. 2011;23(5):450-5.
170. Cole JH, Annus T, Wilson LR, Remtulla R, Hong YT, Fryer TD, et al. Brain-predicted age in Down syndrome is associated with beta amyloid deposition and cognitive decline. *Neurobiol Aging*. 2017;56:41-9.
171. Huppert FA, Jorm AF, Brayne C, Girling DM, Barkley C, Beardsall L, et al. Psychometric properties of the CAMCOG and its efficacy in the diagnosis of dementia. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 1996;3(3):201-14.
172. Hon J, Huppert FA, Holland AJ, Watson P. Neuropsychological assessment of older adults with Down's syndrome: an epidemiological study using the Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). *Br J Clin Psychol*. 1999;38 (Pt 2):155-65.
173. Beacher F, Simmons A, Daly E, Prasher V, Adams C, Margallo-Lana ML, et al. Hippocampal myo-inositol and cognitive ability in adults with Down syndrome: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(12):1360-5.
174. McPaul A, Walker B, Law J, McKenzie K. An Exploratory Study Investigating How Adults with Intellectual Disabilities Perform on the Visual Association Test (VAT). *J Appl Res Intellect Disabil*. 2017;30(5):824-9.
175. Saxton Je, F. , McGonigle KL, Swihart AA, Boller F. The severe impairment battery. Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company; 1993.

176. Wilson B, Ivani-Chalian R, Aldrich F. The Rivermead behavioural memory test for children aged 5-10 years. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company; 1991.
177. Grace J, Malloy PF. Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe): professional manual. Lutz: FL: Psychological Assessment Resources; 2001.
178. Siviero MO, Mathis ME, Certain JF, Fuentes D, Lopes AC, Hounie AG, et al. Escala de Personalidade Frontal São Paulo: Ambulatório de adultos do PROTOC (Projeto Transtorno do Espectro Obsessivo Compulsivo) Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003.
179. Malloy P, Tremont G, Grace J, Frakey L. The Frontal Systems Behavior Scale discriminates frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3(3):200-3.
180. Peavy GM, Salmon DP, Edland SD, Tam S, Hansen LA, Masliah E, et al. Neuropsychiatric features of frontal lobe dysfunction in autopsy-confirmed patients with lewy bodies and "pure" Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(6):509-19.
181. Ready RE, Ott BR, Grace J, Cahn-Weiner DA. Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11(2):222-8.
182. Stout JC, Wyman MF, Johnson SA, Peavy GM, Salmon DP. Frontal behavioral syndromes and functional status in probable Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11(6):683-6.
183. Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised. New York: The Psychological Corporation; 1981.

184. Trentini CM, Yates DB, Heck VS. Escala Wechsler Abreviada de Inteligência- WASI. Sao Paulo: Casa do Psicologo 2014.
185. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-81.
186. Stout JC, Ready RE, Grace J, Malloy PF, Paulsen JS. Factor analysis of the frontal systems behavior scale (FrSBe). *Assessment.* 2003;10(1):79-85.
187. Perri R, Monaco M, Fadda L, Caltagirone C, Carlesimo GA. Neuropsychological correlates of behavioral symptoms in Alzheimer's disease, frontal variant of frontotemporal, subcortical vascular, and lewy body dementias: a comparative study. *J Alzheimers Dis.* 2014;39(3):669-77.
188. Vardarajan BN, Faber KM, Bird TD, Bennett DA, Rosenberg R, Boeve BF, et al. Age-specific incidence rates for dementia and Alzheimer disease in NIA-LOAD/NCRAD and EFIGA families: National Institute on Aging Genetics Initiative for Late-Onset Alzheimer Disease/National Cell Repository for Alzheimer Disease (NIA-LOAD/NCRAD) and Estudio Familiar de Influencia Genetica en Alzheimer (EFIGA). *JAMA Neurol.* 2014;71(3):315-23.
189. LeVine H, 3rd, Spielmann HP, Matveev S, Cauvi FM, Murphy MP, Beckett TL, et al. Down syndrome: age-dependence of PiB binding in postmortem frontal cortex across the lifespan. *Neurobiol Aging.* 2017;54:163-9.
190. Schupf N, Kapell D, Lee JH, Ottman R, Mayeux R. Increased risk of Alzheimer's disease in mothers of adults with Down's syndrome. *Lancet.* 1994;344(8919):353-6.
191. Ball SL. The course of Alzheimer's Disease in adults with Down syndrome: evidence for the early compromise of frontal lobe function. Cambridge, UK: University of Cambridge 2005.

192. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*. 1999;53(9):1942-7.
193. Pool LR, Weuve J, Wilson RS, Bultmann U, Evans DA, Mendes de Leon CF. Occupational cognitive requirements and late-life cognitive aging. *Neurology*. 2016;86(15):1386-92.
194. Tomaszewski B, Fidler D, Talapatra D, Riley K. Adaptive behaviour, executive function and employment in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2018;62(1):41-52.
195. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Dunne P, Carroll R, Mulryan N. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2017;61(9):843-52.
196. Pujol J, del Hoyo L, Blanco-Hinojo L, de Sola S, Macia D, Martinez-Vilavella G, et al. Anomalous brain functional connectivity contributing to poor adaptive behavior in Down syndrome. *Cortex*. 2015;64:148-56.
197. Hashimoto A, Matsuoka K, Yasuno F, Takahashi M, Iida J, Jikumaru K, et al. Frontal lobe function in elderly patients with Alzheimer's disease and caregiver burden. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2017;17(4):267-72.
198. Schiehser DM, Liu L, Lessig SL, Song DD, Obtera KM, Burke Iii MM, et al. Predictors of discrepancies in Parkinson's disease patient and caregiver ratings of apathy, disinhibition, and executive dysfunction before and after diagnosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2013;19(3):295-304.
199. Batistuzzo MC, Taub A, Nakano E, D'Alcante CC, de Mathis ME, Hoexter MQ, et al. Performance of patients with refractory obsessive-compulsive disorder in the Frontal Systems Behavior Scale. *Neurocase*. 2009;15(2):157-62.

200. Baddeley A. The central executive: a concept and some misconceptions. *J Int Neuropsychol Soc.* 1998;4(5):523-6.
201. Spaan PEJ. Cognitive decline in normal aging and early Alzheimer's disease: A continuous or discontinuous transition? A historical review and future research proposal. *Cogent Psychology.* 2016;3(1):1185226.
202. Carr J, Collins S. 50 years with Down syndrome: A longitudinal study. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2018.
203. Gerstadt CL, Hong Yj Fau - Diamond A, Diamond A. The relationship between cognition and action: performance of children 3 1/2-7 years old on a Stroop-like day-night test. (0010-0277 (Print)).
204. McEvoy RE, Rogers SJ, Pennington BF. Executive function and social communication deficits in young autistic children. *J Child Psychol Psychiatry.* 1993;34(4):563-78.
205. Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol.* 1948;38(4):404-11.
206. Strauss H, Lewin I. An empirical study of the weigl-goldstein-scheerer color-form test according to a developmental frame of reference. *Journal of Clinical Psychology.* 1982;38(2):367-75.
207. Krikorian R, Bartok J, Gay N. Tower of London procedure: a standard method and developmental data. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1994;16(6):840-50.
208. Griffith EM, Pennington BF, Wehner EA, Rogers SJ. Executive functions in young children with autism. *Child Dev.* 1999;70(4):817-32.
209. Aldrich FK, Wilson B. Rivermead Behavioural Memory Test for Children (RBMT-C): a preliminary evaluation. *Br J Clin Psychol.* 1991;30 (Pt 2):161-8.