MARIANA FRANCIOSI TATSCH

**Sintomas psicológicos e comportamentais em pacientes com
demência de amostra representativa da comunidade de São Paulo:
prevalência, relação com gravidade da demência e com estresse do
cuidador**

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

**Área de concentração: Psiquiatria
Orientador: Dr. Mario Rodrigues Louzã Neto**

SÃO PAULO

2005

DEDICATÓRIA

Ao meu amor, Alberto,
por dar um significado
incomparável à minha vida.

À Isabel, Fernando e Carolina,
pelo carinho, apoio e tolerância.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr Mario Rodrigues Louzã Neto** pela orientação e apoio fundamentais.

Ao **Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino**, sempre presente e, sem o qual, nada disto seria possível.

Aos colegas do "Projeto Terceira Idade" (PROTER) **Dionísio Azevedo Jr, Sérgio Ricardo Hototian, Andréia Zavalone Scalco, Maria Del Pilar Quintero Moreno, Sônia Bustamante, Marcos Antonio Moscoso Aparício e Jefferson Cunha Folquitto** pelo trabalho na coleta dos dados.

Às secretárias **Luciana Cardoso de Almeida, Alessandra Vieira Rodrigues de Moraes e Lucimara Sales Guerra** pela ajuda e colaboração indispensáveis.

Aos **Prof. Dr Cássio Machado de Campos Bottino, Prof. Dr. Paulo Henrique Bertolucci e Profa. Dra. Laura Helena Guerra de Andrade** pelas oportunas sugestões prestadas no exame de qualificação.

Ao **Prof. Renato Dell'Sant** por me ensinar a como ser psiquiatra.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pela concessão de Auxílio Pesquisa para financiar este estudo.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas.....	vi
Lista de tabelas.....	viii
Lista de gráficos.....	ix
Resumo.....	x
Summary.....	xi
 1.INTRODUÇÃO.....	 1
 1.1 Aspectos gerais da demência.....	1
1.2 Sintomas Psicológicos e Comportamentais da demência (SPCD).....	4
1.2.1 Conceito.....	4
1.2.2 Patofisiologia.....	6
1.2.3 Relevância.....	7
1.2.4 Prevalência.....	10
1.2.5 Avaliação.....	19
1.2.5.1 Escalas.....	19
 2.OBJETIVOS.....	 22
 3.CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	 23
 3.1 Seleção da amostra.....	23
3.2 Instrumentos de rastreamento.....	24

3.3 Critérios de seleção.....	26
3.4 Instrumentos de avaliação diagnóstica.....	28
3.5 Protocolo geral de investigação.....	29
3.6 Critérios Diagnósticos.....	30
4.RESULTADOS.....	31
4.1 Dados demográficos.....	31
4.2 Prevalência de SPCD.....	33
4.3 Estresse do cuidador.....	37
4.4 Correlação dos SPCD com gravidade do déficit cognitivo.....	38
4.5 Correlação entre a NPI e a BEHAVE-AD.....	39
5. DISCUSSÃO.....	41
5.1 Prevalência de SPCD.....	41
5.1.1 Aspectos culturais.....	42
5.2 Correlação dos SPCD com gravidade do déficit cognitivo.....	45
5.3 Estresse do cuidador.....	48
5.3.1 Aspectos culturais.....	49
5.4 Correlação entre a NPI e a BEHAVE-AD.....	53
6. CONCLUSÕES.....	54
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS

APA	Associação Psiquiátrica Americana
B-ADL / ADL-IS	Bayer Activities of Daily Living Scale / Activities of Daily Living-International Scale
BEHAVE -AD	Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale
CAMCOG	Cognitive Section of the CAMDEX
CAMDEX	Cambridge Examination for Mental Disorders
CDR	Clinical Dementia Rating Scale
CID-10	Classificação Internacional de Doenças, 10 ^a . edição
CIND	Comprometimento Cognitivo sem Demência
CMAI	Cohen-Mansfield Agitation Inventory
DA	Demência de Alzheimer
DP	Desvio padrão
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais
DV	Demência Vascular
Esp	Especificidade
EUA	Estados Unidos da América
FIBGE	Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FOME	Fuld Object Memory Evaluation-
GDS-5	Geriatric Depression Scale
IC	Intervalo de confiança

IQCODE	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MMSE	Mini Mental State Examination
N	Número
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke" e da "Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINDAS-AIREN	National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
NPI	Neuropsychiatric Inventory
Sen	Sensibilidade
SPCD	Sintomas Psicológicos e Comportamentais da Demência
USA	United States of America
VPN	Valores preditivos negativo
VPP	Valores preditivos positivo

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: SPCD em estudos populacionais com portadores de demência.....	15
Tabela 2: Sintomas Neuropsiquiátricos em controles sadios, Comprometimento Cognitivo sem Demência e Doença de Alzheimer Leve (porcentagem de sujeitos com escore na NPI maior ou igual a 1).....	18
Tabela 3: Pontos de corte dos instrumentos de screening.....	26
Tabela 4: Frequência de sujeitos suspeitos em SP.....	31
Tabela 5: Dados demográficos: comparação entre controles, CIND e DA.....	32
Tabela 6: Escore total da NPI e prevalência de sintomas da NPI, em número de indivíduos: comparação entre controles, CIND e DA.....	34
Tabela 7: Média do escore da ZARIT segundo o sintoma da NPI.....	37
Tabela 8: Classificação de acordo com CDR.....	38
Tabela 9: Presença de sintomas da NPI, em número de indivíduos, de acordo com o déficit cognitivo classificado pelo CDR.....	39

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1:	Sintomas somente presentes no grupo DA.....	35
Gráfico 2:	Sintomas mais prevalentes nos 3 grupos.....	36
Gráfico 3:	Sintomas presentes em ordem crescente entre os grupos controles, CIND e DA.....	36
Gráfico 4:	Correlação entre os escores da BEHAVE-AD e NPI.....	40

RESUMO:

Sintomas psicológicos e comportamentais da demência (SPCD) são comuns e associados com pior prognóstico, altos custos no cuidado, aumento de estresse do cuidador e institucionalização precoce. O objetivo do presente estudo é avaliar a prevalência de SPCD em uma amostra populacional com 60 anos ou mais da cidade de São Paulo, com diagnóstico de Demência de Alzheimer (DA) e comprometimento cognitivo sem demência (CIND), bem como correlacioná-la com a gravidade dos déficits cognitivos e com estresse do cuidador. De 1560 indivíduos entrevistados, 42 receberam o diagnóstico de DA e 16 de CIND. Um total de 70,5% de indivíduos com DA apresentou um ou mais SPCD. Apatia (56,09% dos indivíduos), depressão (48,78%), alteração do sono (34,14%), e ansiedade (29,26%) foram os sintomas mais prevalentes em DA. Estas alterações foram significativamente mais prevalentes no grupo com DA do que no grupo de controles sadios e com CIND. Embora o grupo com CIND tenha apresentado mais sintomas do que o grupo de controles normais, não houve diferença significativa entre ambos. Alucinação, agitação/agressão, depressão, apatia, comportamento motor aberrante e alterações do sono foram significativamente mais prevalentes nos estágios mais avançados da doença. Os sintomas que mais se correlacionaram com estresse do cuidador foram delírios, agitação/agressão, comportamento motor aberrante e desinibição.

SUMMARY:

Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) are common and associated with worse prognosis, higher costs of care, increased caregiver burden and earlier nursing home entry. The purpose of this study is to determine BPSD prevalence in Alzheimer Disease (AD) and cognitively impaired not dement (CIND) diagnosis in a community sample with 60 years or over of São Paulo city, and correlate these with intensity of cognitive deficit and caregiver burden. Of the 1560 individual interviewed, 42 had AD and 16 had CIND. An overall of 70,5% of individuals with AD reported one or more BPSD. Apathy (56,09% of individuals), depression (48,78%), sleep alterations (34,14%), and anxiety (29,26%) were the most prevalent disturbances in AD. These disturbances were significantly more prevalent in participants with AD than in those normal and with CIND. Although the CIND group had more symptoms than normal control group, this difference was not significant. Hallucination, agitation/aggression, depression, apathy, aberrant motor behavior and sleep alterations were significantly more common in participants with advanced dementia. The symptoms that highly correlate with caregiver burden were delusion, agitation/aggression, aberrant motor behavior and disinhibition.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais da demência

Demência é uma síndrome freqüente na população idosa e um crescente problema de saúde pública. É caracterizada por múltiplos comprometimentos das funções cognitivas sem comprometimento do nível da consciência. As funções cognitivas que podem ser afetadas na demência incluem aprendizagem e memória, linguagem, solução de problemas, orientação, percepção, atenção e concentração, julgamento e habilidades sociais. Para o diagnóstico de demência, a quarta edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV) (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 1994) exige que haja declínio da memória e pelo menos um dos seguintes distúrbios cognitivos: afasia, apraxia, agnosia ou alteração do funcionamento executivo (pensamento abstrato e planejamento, iniciação, seqüência, monitoração e parada de comportamento complexo). Os sintomas devem resultar em um comprometimento significativo no funcionamento social ou ocupacional e acarretar um declínio significativo a partir do nível anterior de funcionamento (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 1994).

Dos norte-americanos com mais de 65 anos, cerca de 5% têm demência grave e 15% têm demência leve. Dos norte-americanos com mais de 80 anos, cerca de 10% têm demência grave. No ano 2030, estima-se que 20% da população terá mais de 65 anos. O custo anual para o atendimento de

pacientes com demência tende a aumentar ainda mais. A relação entre gravidade da Demência de Alzheimer (DA) e custos foi avaliada em um estudo no Canadá (HUX et al., 1998). Neste estudo, o custo dos cuidados em saúde na DA aumentaram dramaticamente com o aumento da gravidade da doença. Em estudo retrospectivo, os custos anuais estimados no manejo dos cuidados de DA foram 1,5 vezes maiores do que em controles (US\$ 13.487,00 vs US\$9.276,00, $p < 0.001$) (GUTTERMAN et al., 1999). SICRAS (2004) e colaboradores avaliaram os custos da DA em pacientes ambulatoriais na Espanha e chegaram a um valor de 8.209,00 euros por um período de 6 meses. Encontraram uma relação positiva entre aumento de custos por parte dos cuidadores e estresse nos mesmos. A relação entre gravidade da demência e os principais Sintomas Psicológicos e Comportamentais da Demência (SPCD) ainda não está muito clara, mas estima-se que haja a mesma relação entre gravidade dos SPCD e custos adicionais no cuidado do paciente com demência.

Os tipos de demência mais comuns são a DA e a demência vascular (DV). Juntas chegam a representar até 75% de todos os casos (RABINS et al., 1999). Ambas são doenças progressivas e irreversíveis, as quais levam a complicações funcionais, morbidade, e, eventualmente, à morte (RABINS et al., 1999). Destas, a DA é o transtorno mais prevalente, afetando cerca de 4 milhões de idosos americanos (BALESTRERI et al., 2000) e estima-se que afete 15 milhões de pessoas ao redor do mundo (REISBERG et al., 2000). O diagnóstico de DA deve ser lembrado também como um diagnóstico de inclusão, e usualmente pode ser feito usando-se critérios clínicos padronizados. Os seus aspectos cognitivos são bem conhecidos: perda

progressiva de memória e de função executiva, associado com aumento progressivo de afasia e apraxia (LEBOWITZ, 2000).

O diagnóstico de DA é baseado nos critérios clínicos, principalmente os estabelecidos por um grupo de trabalho do Instituto Nacional de Neurologia dos EUA ("NINCDS-ADRDA Work Group - MCKHANN et al., 1984) e os propostos pela Associação Psiquiátrica Americana (DSM-IV - APA, 1994) os quais têm sido validados. Usando estes critérios, o diagnóstico em vida de provável DA é confirmado em aproximadamente 90% dos pacientes (GROWDON, 1999). O diagnóstico definitivo é feito através de exame histológico do tecido cerebral, o qual só pode ser feito através de biópsia ou autópsia (ALLOUL et al., 1998). Na maioria dos casos, está presente atrofia cerebral com alargamento dos sulcos corticais e ventrículos cerebrais maiores do que o esperado pelo processo normal de envelhecimento (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 1994), que pode ser visto na tomografia computadorizada de crânio ou ressonância nuclear magnética de crânio. O exame microscópico pode revelar alterações histopatológicas como placas senis, emaranhados neurofibrilares, degeneração granulovascular, perda neuronal, gliose astrocítica e angiopatia amilóide (ALLOUL et al., 1998).

O comprometimento cognitivo em pessoas idosas não suficientemente grave para ser classificado como demência tem sido denominado como Comprometimento Cognitivo sem Demência (Cognitively Impaired Not Dement - CIND) (EBLY et al., 1995). Indivíduos com CIND têm queixas de comprometimento de memória ou de outras áreas do funcionamento cognitivo usualmente percebidas pelos familiares. Seu desempenho em testes cognitivos e de memória está abaixo do esperado para a idade e escolaridade. Entretanto,

o seu funcionamento diário está geralmente preservado. CIND é uma condição crônica e pode ser um precursor da demência do tipo Alzheimer (PETERSEN et al., 1999). A taxa de conversão anual de CIND para DA é entre 10% e 15%, ou seja, maior do que a conversão de controles sadios que é entre 1% e 2%. É também uma condição estressante para pacientes e familiares e mais recentemente tem sido foco de atenção de médicos e pesquisadores da área (PETERSEN et al., 2001; MORRIS et al., 2001).

A maioria dos casos de demência pode ser diagnosticada e manejada em atenção primária, embora alguns pacientes com apresentações atípicas, comprometimento grave ou comorbidade complexa possam se beneficiar de um especialista na área. Terapias farmacológicas para o comprometimento cognitivo, e tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos para os sintomas psicológicos e comportamentais associados à demência podem promover uma melhora na qualidade de vida destes pacientes e de seus cuidadores (SMALL et al., 1997).

1.2 Sintomas Psicológicos e Comportamentais da demência (SPCD)

1.2.1 Conceito

Em Maio de 1999 realizou-se a segunda conferência de Consenso de Transtornos Comportamentais da Demência, nos Estados Unidos da América (EUA), centrada no crescente interesse pelos sintomas não-cognitivos da demência, os quais resultam em institucionalização precoce, sofrimento

emocional para pacientes e cuidadores e aumento de custos financeiros (FINKEL & BURNS, 2000).

A primeira conferência de consenso, realizada em 1996, já havia determinado que o termo “transtornos comportamentais da demência” não era útil e deveria ser substituído. O novo termo recomendado para descrever os diversos sintomas e comportamentos que pode ocorrer na demência foi “sinais e sintomas psicológicos e comportamentais da demência”, depois abreviado para “sintomas psicológicos e comportamentais da demência” (SPCD). A segunda conferência propôs uma definição revisada de SPCD: “um termo usado para descrever uma gama heterogênea de reações psicológicas, sintomas psiquiátricos e comportamentais ocorrendo em pessoas com demência de qualquer etiologia” (FINKEL & BURNS, 2000).

Os SPCD, também chamados de aspectos não-cognitivos da demência ou sintomas neuropsiquiátricos (BURNS, 1996) constituem uma complicação grave e comum da demência (LYKETSOS et al., 1999). Estes sintomas constituem uma entidade psicopatológica distinta de outros transtornos psiquiátricos da terceira idade e podem ser identificados em diferentes tipos de demência. A sua classificação tem sido tipicamente fenomenológica, baseando-se em uma descrição do estado mental e de comportamentos anormais. Os quadros clínicos resultantes variam desde sintomas psicóticos (delírios e alucinações), sintomas depressivos, a uma série de outros comportamentos como agitação/agressão e desinibição (RABINS et al., 1999; LYKETSOS et al., 1999). Dentro deste amplo espectro de sintomas, os mais importantes são agressão, delírios, dificuldade de reconhecimento, agitação, vagar sem rumo, insônia e alucinações.

1.2.2 Patofisiologia

O mecanismo patofisiológico que leva à demência ainda não está bem compreendido na DA. Os SPCD podem ser resultado do processo de demência em si ou outros fatores como condições médicas ou fatores ambientais, mas, em sua maioria, a patofisiologia parece ser multi-fatorial e possivelmente contribuam fatores biológicos, psíquicos e sociais (FINKEL et al., 2000). Alguns fatores são sabidamente causadores de SPCD tais como: delirium, dor ou desconforto devido a problemas médicos, medicação ou substâncias químicas (interação medicamentosa, super dosagem ou retirada de medicação psicoativa) e, por fim, estressores psicossociais ou ambientais (alteração da rotina, ausência de estrutura, isolamento social, ausência de sono ou de luz) (ALEXOPOULOS et al., 1998).

É sabido que DA está associada a uma disfunção no sistema colinérgico, o qual pode ser uma das causas dos SPCD. A alteração do funcionamento serotoninérgico, o qual também se encontra alterado na DA, é correlacionado com agitação, agressividade e comportamento impulsivo. Esta observação se correlaciona com o conceito de neurobiologia das alterações de comportamento. Além das alterações na acetilcolina e serotonina, alterações na dopamina, noradrenalina, ácido gama-aminobutírico e neuropeptídeos parecem também contribuir para a expressão dos SPCD (ESIRI, 1996).

Embora existam semelhanças nos padrões de comportamento dos SPCD entre as raças, o que sugere uma origem biológica, o meio ambiente e as influências culturais devem ser levados em conta, quando o foco do estudo

são os aspectos psicopatológicos da demência (BINETTI et al., 1998; ERIKSSON, 2000; MANGONE et al., 2000).

1.2.3 Relevância

Os SPCD são freqüentemente foco de atenção de estratégias de tratamento farmacológico e não farmacológico (REISBERG et al., 1996). Estes sintomas estão associados com contratação precoce de uma enfermeira domiciliar, pior prognóstico, aumento de custos, e aumento de morbidade dos cuidadores (RABINS et al., 1999; LYKETSOS et al., 1999). Além disto, cuidar de alguém com SPCD gera um custo psíquico, social e financeiro tão importante que leva à institucionalização prematura deste paciente (FINKEL & COLLIER, 1996). Os dados do National Medical Expenditure Survey de 1987 demonstraram que demência estava presente em aproximadamente 50% dos pacientes residentes em casas de repouso nos EUA. Destes, 59% apresentavam pelo menos 1 dos seguintes sintomas: vagar sem rumo, agressões físicas a outras pessoas, agressões físicas a si mesmos, vestir-se inapropriadamente, chorar por longos períodos, ficar entristecido, não evitar situações perigosas e comportamento sexual impróprio (O'BRIEN et al., 2000). Em outros dois estudos a prevalência de SPCD em casas de repouso foi de 86% (RYDEN et al., 1991) e 75% (COHEN-MANSFIELD & BILLIG, 1986) nos pacientes com demência. A comparação de prevalências é dificultada pelas diferentes definições de SPCD. O custo destas casas de repouso tem sido considerado uma despesa de saúde pública de grande magnitude. Na

década de 80, o custo deste tipo de atenção em saúde foi de aproximadamente 20% do total gasto com DA nos EUA (HUANG et al., 1988).

O custo financeiro de uma doença para a sociedade é a soma dos valores de todos os benefícios e serviços usados na prevenção, diagnóstico e tratamento desta doença (MAX, 1996). A demência impõe tanto custos diretos quanto indiretos. Os custos diretos incluem internações hospitalares e em casas de repouso, consultas médicas, serviços de cuidados domiciliares, medicações e vários outros serviços. Os custos indiretos incluem o valor dos dias de trabalho perdidos pelo paciente em função da doença e os serviços não pagos dos cuidadores informais dos membros da família e amigos.

Vários estudos têm sido publicados enfocando os custos da demência, mas nenhum estudo enfocou diretamente os custos dos SPCD. Duas razões tornam a avaliação destes difícil: primeiro, os cuidadores não calculam ou não lembram do quanto foi gasto com o doente; e, segundo, a avaliação de qualidade de vida do paciente pode ser distorcida devido aos distúrbios cognitivos. HUX et al. (1998) compararam os custos de cuidar de um paciente com DA leve e DA grave em um estudo conduzido no Canadá em 1996. Encontraram um aumento significativo de custos no paciente com DA grave (9.451 dólares canadenses/ano em DA leve versus 36.794 dólares canadenses/ano em DA grave). Embora ainda não investigado, talvez haja a mesma relação entre gravidade dos SPCD e aumento de custos no cuidado da demência.

Há somente um estudo que avaliou os custos dos SPCD em relação à terapia farmacológica dos mesmos, e encontrou uma pequena redução nos custos com a terapia farmacológica (LANCTÔT et al., 1999).

A frase "um paciente com demência equivale a dois necessitando de cuidados" traz à tona o fato de que, além da drástica diminuição na qualidade de vida do paciente, há também uma diminuição muito importante na qualidade de vida do cuidador (WETTSTEIN, 1997). Não há uma definição única para qualidade de vida, mas os investigadores têm identificado elementos significativos ou categorias relevantes ao SPCD, como interação social, consciência de si mesmo, resposta ao ambiente, atividades prazerosas, e sentimentos/humor. Quanto mais de perto se examina SPCD, mais se verifica que estes sintomas parecem estar associados a grande risco de institucionalização.

A maior consequência negativa em cuidar de um paciente com demência é o aumento considerável no estresse psicológico do cuidador informal em comparação com controles não-cuidadores (HALEY et al., 1987; ANTHONY-BERGSTONE et al., 1988; BODNAR et al., 1994). GEORGE e GWYTHYER (1986) definiram estresse do cuidador como "problemas físicos, psicológicos ou emocionais, sociais, e financeiros que podem ser experimentados pelos membros da família que cuidam do idoso doente". Os fatores geradores de estresse no cuidador podem ser divididos entre primários e secundários: os primários incluem características dos pacientes como alterações comportamentais, decréscimo nas funções cognitivas e nas atividades de vida diária; os secundários dizem respeito às reações negativas sofridas pelo cuidador na sua vida social, profissional e familiar (ZARIT SH et al., 1980). GRAESSEL (1998) investigou a diferença no estresse psicológico entre cuidadores de pacientes com ou sem demência e concluiu que o primeiro tinha significativamente maiores níveis de estresse do que o segundo.

Investigadores têm apontado as alterações comportamentais destes pacientes como um fator forte e independente de causa de estresse e depressão em cuidadores, além de levar à institucionalização (COOK JM et al., 1997; COEN RF et al., 1997; COHEN CA et al., 1993; KAUFER DI et al., 1998). Cuidadores de pacientes com SPCD podem sofrer de um decréscimo importante em sua qualidade de vida, porque, além do estresse emocional, eles também podem sofrer estresse físico (agressões), levando a um aumento considerável no estresse psicológico.

Considerações sobre estes fatores juntamente com melhores definições de sintomas comportamentais e avanços na medicação nesta área, devem levar a uma melhora no tratamento e manejo dos SPCD no idoso (FINKEL & COLLIER, 1996).

1.2.4 Prevalência

Vários estudos têm descrito a frequência de SPCD em pacientes demenciados. As prevalências estimadas variam amplamente nos estudos, devido a diferentes métodos de avaliação, sendo que alguns sugerem uma frequência de cerca de 25%, enquanto outros descrevem que cerca de 80% dos pacientes demenciados sofreriam de tais transtornos (LYKETSOS et al., 1999; MEGA et al., 1996; FINKEL, 1996). Alguns estudos (GROVES et al., 2000; PAYNE et al., 1998) sugerem que depressão é especificamente mais comum em demência vascular do que em DA. Outros discordam, sugerindo igual prevalência em ambas patologias (MOLSA et al., 1995; SULTZER et al., 1993). Também há controvérsia a respeito de quando ocorre cada um destes

sintomas nos diferentes estágios de gravidade da demência (DREVETS & RUBIN, 1989; ROSEN & ZUBENKO, 1991), embora sintomas psicóticos pareçam ser mais comuns em demências em grau mais avançado (RAO & LYKETSOS, 1998).

A grande maioria dos estudos relevantes sobre este tema foi realizada em populações clínicas, como pacientes internados em clínicas geriátricas ou psicogerítricas especializadas em demência, hospitais e centros acadêmicos. KUNIK et al. (1999) avaliaram a associação de SPCD com depressão e psicose em pacientes internados em enfermaria geriátrica do Hospital "Houston Veterans Affairs". Encontraram associação de sintomas depressivos e psicóticos com SPCD, sendo que os sintomas psicóticos estavam mais associados com sintomas comportamentais agressivos e os depressivos com constante pedido de ajuda, contemplação e negativismo.

MEGA et al. (1996) compararam a prevalência de SPCD em pacientes com DA de seu ambulatório com controles normais. Encontraram SPCD significativamente mais prevalentes em pacientes com DA comparados com controles normais, sendo que os sintomas mais comuns foram apatia (72% dos pacientes), agitação (60%), ansiedade (48%), irritabilidade (42%), disforia e comportamento motor aberrante (ambos 38%), desinibição (36%), delírios (22%) e alucinações (10%).

O único estudo brasileiro nesta área pesquisou as causas mais comuns que levavam cuidadores e familiares a internarem pacientes demenciados em uma instituição e encontrou como principais sintomas: irritabilidade (100%), apatia (80%), agressão verbal (80%), ansiedade (74%), seguidos de depressão

(54%), agitação (47%), alucinação (40%), desinibição e delírio (ambos 34%) (NITRINI apud MANGONE et al., 2000).

Embora estes estudos propiciem algumas respostas sobre a psicopatologia, acesso e diagnóstico da demência e sua resposta a tratamentos médicos, psicológicos e sociais, não se pode assumir que os pacientes envolvidos nestes estudos são típicos de todas as pessoas demenciadas (O'CONNOR, 2000). Estimativas de amostras da população geral, embora mais informativas e fidedignas, são raras.

Até o presente momento, há na literatura apenas 3 estudos conduzidos em amostras da população geral. O primeiro deles estimou a prevalência de SPCD em 178 indivíduos, com diagnóstico de DA, habitantes de uma área localizada a sudeste de Londres, Reino Unido. O critério utilizado para seleção da amostra foi acessar todos os pacientes com diagnóstico de DA que estiveram em contato (tanto ambulatorial como internação) com os dois únicos hospitais psiquiátricos da região, bem como pacientes vistos em visitas domiciliares e ainda aqueles em casa de repouso, que tiveram contato com estes hospitais entre 1986 e 1988. Foram entrevistados o paciente e seu familiar e/ou cuidador. Para tanto se usou a parte referente a delírios do CAMDEX, perguntas diretas aos pacientes para avaliar alucinações, a Geriatric Mental State Schedule e a parte de depressão do CAMDEX para avaliar alterações de humor e a escala Stockton Geriatric Rating Scale para avaliar alterações de comportamento. Verificaram as seguintes prevalências cumulativas de SPCD: 16% de delírios, 17% de alucinações, 24% de depressão maior, 3,5% de mania, 20% de agitação/agressão, 19% de vagar sem rumo e 41% de apatia. Devido ao fato do estudo ter sido focado em DA,

não foram feitas comparações entre pacientes demenciados e controles não demenciados, assim como também não foram investigados outros tipos de demência, nem foram correlacionados estes sintomas com a gravidade do quadro demencial (BURNS et al., 1990a; BURNS et al., 1990b; BURNS et al., 1990c; BURNS et al., 1990d).

No segundo estudo avaliou-se a prevalência de SPCD em 329 pacientes diagnosticados com demência em uma população 5092 idosos da cidade de Cache County, EUA. Para tal foi utilizada como instrumento de avaliação a escala Neuropsychiatric Inventory (NPI). Os resultados foram comparados com controles da mesma faixa etária e entre os diversos tipos de demências encontradas nesta população, assim como nos diferentes graus de gravidade das mesmas. Os autores encontraram uma prevalência de 61% de qualquer SPCD e de 32% para SPCD que tiveram escores de maior gravidade na NPI. As prevalências de SPCD foram muito maiores nos pacientes com demência do que naqueles sem demência. Também encontraram prevalências maiores de depressão em pacientes com demência vascular e de delírios em pacientes com DA, o que, segundo os autores, traz modesto suporte às publicações prévias (GROVES et al., 2000; PAYNE et al., 1998). Encontraram, também, diferenças significativas nas prevalências de agitação/agressão e comportamento motor aberrante, sendo que quanto maior a gravidade da doença, maiores foram estas prevalências. Uma importante limitação deste estudo, apesar de ser um estudo epidemiológico, se deve ao fato da população local ser de idosos e etnicamente menos diversa, o que pode torná-la não-representativa da população geral (LYKETSOS et al., 2000).

Mais recentemente, IKEDA et al. (2004) avaliaram a prevalência de SPCD na comunidade rural de Nakayama, Japão, utilizando como instrumento de avaliação a NPI. Dos 1438 habitantes com 65 anos ou mais, 1162 (81%) completaram o estudo. Demência foi diagnosticada em 60 pessoas (4,8%), sendo 35% DA (n=21), 47% demência vascular (DV) (n=28) e o restante de outras demências (n=11). Dos pacientes com DA, 19 participantes (90,5%) apresentaram 2 ou mais SPCD no último mês, sendo comportamento motor aberrante o sintoma mais comum (57,1%, n=12), seguido de agitação/agressividade e irritabilidade (ambos 47,6%, n=10) e apatia/indiferença e delírios (ambos 42,9, n=9). A amostra pequena constitui uma limitação deste estudo.

A tabela 1 contém dados demográficos bem como número e porcentagem de pacientes afetados por cada um dos sintomas da NPI e escore da mesma, em pacientes com DA dos 3 estudos citados acima.

Tabela 1: SPCD em estudos populacionais com portadores de demência

Estudo	BURNS et al., 1990			LYKETSOS et al., 2000			IKEDA et al., 2004		
Número de participantes com DA	178			214			21		
Idade (anos)	80,4 (6,6)			* 84,2 (7,0)			83,2 (7,5)		
Sexo, (feminino: masculino)	140: 38			* 206: 123			17:4		
CDR, (leve:moderada:grave)	12:78:85			* 134:90:105			9:8:4		
MEEM	**			**			15,1 (7,3)		
SPCD	N	%	***	N	%	Escore NPI	N	%	Escore NPI
Delírio	53	29,8		48	22,4	1,3	9	42,9	1,4
Alucinação	30	16,9		28	13,1	0,7	5	23,8	1,0
Agitação/agressão	35	19,7		48	22,4	0,8	10	47,6	2,7
Depressão	70	42,9		43	20,1	0,6	5	23,8	1,7
Ansiedade	**	**		31	14,5	1,7	5	23,8	1,0
Euforia	6****	3,5****		1	0,5	0,8	3	14,3	0,9
Apatia	71	40,8		61	28,5	0,0	9	42,9	3,4
Desinibição	12	6,9		17	7,9	1,2	2	9,5	1,1
Irritabilidade	**	**		43	20,1	0,4	10	47,6	2,3
Comportamento motor aberrante	33	18,5		36	16,8	1,0	12	57,1	4,0
Total	**	**		114	53,3	8,1	19	90,5	19,6

*Dados referentes aos 329 indivíduos com diagnóstico de demência: 214 com demência de Alzheimer, 62 com demência vascular, 53 com outras demências não-Alzheimer e não-vascular.

**Dados não avaliados e/ou não presentes na publicação

***Não foi usada a NPI neste estudo

****Dados observados pelo pesquisador

A prevalência de SPCD em CIND tem chamado a atenção de pesquisadores em função de este transtorno ser considerado um precursor da demência do tipo Alzheimer. Espera-se que, se este transtorno for de fato um precursor de DA, a prevalência de SPCD nestes pacientes seja intermediária entre indivíduos cognitivamente saudáveis e indivíduos com demência. Este achado teria implicações na compreensão da patofisiologia destes sintomas em ambas as condições, CIND e DA.

LYKETSOS et al. (2002) foram os primeiros a avaliar SPCD em CIND em um estudo multicêntrico americano, com 362 pacientes com demência e 320 com diagnóstico de CIND, oriundos da comunidade. Os indivíduos sadios usados na análise estatística foram os mesmos do estudo Cache County Study (LYKETSOS et al., 2000). Os SPCD foram mensurados através da escala NPI. Como esperado, a menor frequência observada foi em participantes saudáveis (15,8% com pelo menos 1 sintoma), seguida de uma frequência intermediária em CIND (43% com pelo menos 1 sintoma) e uma frequência maior em demência (75% com pelo menos 1 sintoma). Entre os indivíduos com demência, o sintoma mais freqüente foi apatia (36%), seguido de depressão (32%) e agitação/agressão (30%). No grupo com CIND, o sintoma mais freqüente foi depressão (20%), seguido de apatia (15%) e irritabilidade (15%).

Em estudo que avaliou a prevalência de SPCD em 124 pacientes com DA leve, 28 com CIND e 50 sujeitos normais de um ambulatório de avaliação de memória, os autores não encontraram diferenças significativas entre a prevalência destes sintomas no grupo com CIND e DA leve, com exceção de delírios, os quais foram mais comuns em pacientes com DA. Uma diferença significativa na prevalência de SPCD foi encontrada entre os grupos CIND e

controles, sendo o primeiro grupo o de maior prevalência. Os sintomas mais freqüentes encontrados no grupo com CIND foram disforia (39%), apatia (39%), irritabilidade (29%) e ansiedade (25%). Os autores sugerem que há uma evolução dos sintomas psiquiátricos de um estágio pré-clínico com sintomas do humor a um estágio mais avançado com maiores freqüências de sintomas psicóticos, os quais ocorrem ao mesmo tempo ou após o diagnóstico de AD (HWANG et al., 2004). Esta sugestão é condizente com estudo retrospectivo do curso natural de 100 casos de DA confirmados por autópsia, que encontrou que depressão e alterações do humor ocorriam cerca de 26 meses antes do diagnóstico de DA, seguidos de sintomas psicóticos, os quais apareciam aproximadamente ao mesmo tempo em que o diagnóstico de DA era feito (JOST & GROSSBERG, 1996). COPELAND et al. (2003) também observaram que passividade era um preditor da conversão de CIND para DA e que pacientes com CIND que possuíam sintomas depressivos eram mais propensos à conversão para DA em 3 anos do que pacientes com CIND sem alterações de humor.

Estudo recente (GEDA et al., 2004) encontrou diferença significativa nos escores totais da NPI entre 3 grupos, sendo os mesmos compostos de 514 indivíduos saudáveis, 54 indivíduos com CIND e 87 indivíduos com DA leve, todos pacientes ambulatoriais. Sintomas neuropsiquiátricos foram encontrados em 5% dos indivíduos saudáveis, 35% dos com CIND e 80% com DA. Indivíduos normais tiveram escores semelhantes aos indivíduos com CIND nos sintomas de delírios e alucinações e, inesperadamente, na freqüência dos sintomas depressivos também. Em contraste, a freqüência dos sintomas de

apatia e irritabilidade nos indivíduos com CIND foram intermediárias entre o grupo controle e o grupo com DA leve.

A tabela 2 contém a prevalência de cada um dos sintomas da NPI cujo escore foi maior ou igual a 1, em indivíduos saudáveis, CIND e DA dos 3 estudos citados acima.

Tabela 2: Sintomas Neuropsiquiátricos em controles saudáveis, Comprometimento Cognitivo sem Demência e Doença de Alzheimer Leve (porcentagem de sujeitos com escore na NPI maior ou igual a 1)

Estudo	LYKETSOS et al., 2002			HWANG et al., 2004			GEDA et al., 2004		
	N	CIND	DA	N	CIND	DA	N	CIND	DA
	653	320	362	50	28	124	514	54	87
Idade Média (DP)	80,8 (7,7)	75 (5,0)	77 (5,0)	73,4 6,4	74,2 8,4	75,2 6,8	77,8 1,95	79 4,6	80,5 14,6
Sexo, feminino %	55%	60%	63%	*	36%	63%	60,3%	53,7%	57,5%
MEEM Média (DP)	*	*	*	28,7 (1,3)	27,4 (1,8)	24,0 (2,3)	27,9 (1,6)	26,5 (1,7)	21,3 (4,5)
SPCD	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Delírio	2,4	3,1	18,0	0	4	26	0,0	1,9	14,9
Alucinação	0,6	1,3	10,5	0	0	6	0,0	0,0	8,0
Agitação/agressão	2,9	11,3	30,3	0	18	34	0,97	3,7	24,14
Depressão	7,2	20,1	32,3	8	39	50	5,9	9,3	32,2
Ansiedade	5,8	9,9	21,5	2	25	35	0,9	11,1	21,8
Euforia	0,3	0,6	3,1	0	11	8	0,19	0,0	4,6
Apatia	3,2	14,7	35,9	2	39	51	0,6	11,1	37,9
Desinibição	0,9	3,1	12,7	4	18	21	0,6	1,9	17,2
Irritabilidade	4,6	14,7	27	4	29	38	2,1	12,9	35,6
Comportamento motor aberrante	0,4	3,8	16	0	14	27	0,0	3,7	19,5

Total escore NPÍ	16,2	43,1	74,6	4,3	8,4	11,4	*	*	*
-----------------------------	-------------	-------------	-------------	------------	------------	-------------	----------	----------	----------

*Dados não avaliados e/ou não presentes na publicação

1.2.5 Avaliação

1.2.5.1 Escalas

Antes de 1980, escalas para pacientes com demência não discriminavam sintomas cognitivos de SPCD, o que tornava difícil a sua avaliação. A evolução e o curso dos sintomas comportamentais nas demências, como na DA, é diferente da evolução e curso da sintomatologia cognitiva e demais aspectos associados a esta. Antes que escalas apropriadas para o acesso de SPCD nas demências fossem desenvolvidas, os mesmos apareciam na literatura médica de uma maneira descritiva. Publicações do final da década de 1980 descreveram os SPCD específicos de pacientes demenciados em detalhe pela primeira vez. As escalas de avaliação, que foram desenvolvidas a partir destes estudos, avaliam de forma precisa os sintomas e são baseadas na informação proveniente do cuidador e/ou na observação clínica do paciente (REISBERG et al., 1996).

Mais de 30 escalas foram desenvolvidas com a finalidade de avaliar e quantificar SPCD, mas até o presente momento nenhuma se mostrou superior às outras (WEINER et al., 1996). Estes instrumentos possuem suas vantagens e desvantagens, mas até o momento não há uma única escala que se aplica à todas as situações. A escala mais usada no passado, a Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) foi desenvolvida para avaliar agitação em residentes

de casas de repouso e sua desvantagem é o fato de não poder ser usada em pacientes da comunidade (COHEN-MANSFIELD & BILLIG, 1986; WEINER et al., 1996).

PATTERSON & BOLGER (1994) compararam 3 escalas para avaliação comportamental: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE -AD), Cornell Scale e a Brief Psychiatric Rating Scale em um estudo desenhado para avaliar alterações comportamentais em indivíduos da comunidade com DA leve. A porcentagem de itens da BEHAVE-AD para agitação, por exemplo, em pacientes com DA foi de 11,9% e 0% em indivíduos idosos controles. Usando os itens de agitação da Cornell nos mesmos pacientes o resultado foi de taxas bastante diferentes como 25,5% e 2% respectivamente. Estas discrepâncias nos escores dos mesmos sintomas nas diferentes escalas tornam a comparação e a meta-análise, dos estudos dos SPCD, muito difícil.

Os ensaios clínicos mais recentes têm usado a Neuropsychiatric Inventory (NPI), a qual é uma das escalas mais utilizadas nos poucos estudos desenvolvidos na América Latina, incluindo Brasil, juntamente com a Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE -AD) (MANGONE et al., 2000).

A escala Neuropsychiatric Inventory (NPI) foi desenvolvida por CUMMINGS et al., do departamento de neurologia da escola de medicina de UCLA, USA (CUMMINGS et al., 1994). Ela avalia 10 sinais e sintomas comportamentais que podem ocorrer em pacientes demenciados: delírio, alucinação, disforia, ansiedade, agitação/agressão, euforia, desinibição, irritabilidade/labilidade, apatia, e atividade motora aberrante. Tanto a frequência

quanto a gravidade dos sintomas são avaliadas. As informações são colhidas com os cuidadores. Esta escala é validada e replicável e tem sido usada com freqüência em uma variedade de estudos em demência. Ela possui a vantagem de avaliar um amplo espectro psicopatológico, além de solicitar informações que podem ajudar na distinção das diferentes etiologias da demência (CUMMINGS et al., 1994; LYKETSOS et al., 2000). A NPI pode ser administrada rapidamente como um teste de rastreamento com questões mais detalhadas se são dadas respostas positivas. Podem ser medidas a freqüência e a gravidade assim como pode ser avaliada a morbidade de cuidadores (FINKEL et al., 2000).

A BEHAVE -AD é um instrumento que foi especificamente desenvolvido para avaliar SPCD que seriam reversíveis através de intervenções psicológicas e farmacológicas. É dividida em 7 categorias e composta de 25 itens com escores que variam até 4 pontos. Dados atuais indicam que esta escala proporciona acesso sindrômico, cognitivo e funcional independente em DA e em outras demências, os quais são responsivos à intervenções psicológicas e farmacológicas apropriadas (REISBERG et al., 1987; FINKEL et al., 2000).

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

- 2.1.** Avaliar a prevalência de SPCD em pacientes com DA e CIND representativos da comunidade geral da cidade de São Paulo.
- 2.2.** Correlacionar os SPCD com a gravidade da doença.
- 2.3.** Analisar comparativamente 2 instrumentos de avaliação destes sintomas, a fim de verificar se há correlação entre eles, na população alvo do estudo: "Neuropsychiatric Inventory" e "Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale".
- 2.4.** Avaliar estresse do cuidador assim como correlacioná-lo com o tipo e gravidade do sintoma.

3.CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Seleção da amostra

Foram avaliados idosos residentes na cidade de São Paulo, os quais foram, inicialmente, visitados em seu domicílio com a finalidade de se realizar o rastreamento de possíveis casos de demência. Posteriormente foram convidados a comparecer ao Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP da cidade de São Paulo para exames complementares e aplicação de instrumentos de avaliação.

Para tanto, a seleção da amostra utilizou dados do Censo Demográfico da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (FIBGE) de 1996, segundo o qual a população do município de São Paulo era de 9.839.046 pessoas, sendo 849.099 (8,63%) com 60 anos e mais.

O cálculo da amostra foi feito seguindo a estimativa de prevalência de demência de 7% na população geral brasileira, baseada na pesquisa de HERRERA et al. (2002).

Os 96 Distritos de São Paulo foram ordenados em ordem decrescente de situação social, e divididos o conjunto em tercís, e a partir daí foram selecionados, através de sorteio, quatro Distritos: Jardim Paulista, representando o tercil de melhor situação; Rio Pequeno e Vila Sônia representando o tercil de Distritos de situação intermediária; e Brasilândia representando o tercil de maior carência.

Os setores censitários sorteados foram decompostos em quadros e estes em domicílios, a partir dos mapas que foram fornecidos pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (FIBGE). Após uma fase de verificação dos endereços e atualização dos mapas, os domicílios a serem visitados foram, novamente, selecionados através de sorteio. Foram, então, enviadas correspondências para os respectivos domicílios sorteados comunicando que os mesmos seriam visitados por um membro da equipe do projeto, além de explicar aos moradores a intenção desta visita. Concomitantemente, foram distribuídos folhetos com a explicação da pesquisa nos bairros sorteados bem como colocados anúncios nos jornais de bairro dos mesmos.

A partir de então, iniciou-se a fase de campo da pesquisa onde pesquisadores treinados pela equipe nas escalas de avaliação passaram a visitar os domicílios selecionados. Antes da aplicação das escalas de avaliação, os indivíduos eram novamente informados sobre a intenção da pesquisa e, se aceitassem participar, lhes era dado um consentimento informado para assinar.

3.2 Instrumentos de rastreamento

Os instrumentos utilizados para este rastreamento, no domicílio, do diagnóstico de demência foram os seguintes:

1 - “Mini Mental State Examination” (MMSE) é um instrumento de “screening” largamente usado e aceito internacionalmente, porém com

limitações, sobretudo em indivíduos que tem baixa escolaridade. Foi elaborado, segundo os seus criadores, para estimar quantitativamente a gravidade do prejuízo cognitivo (FOLSTEIN et al., 1975). O MMSE também tem sido empregado para classificar demência em níveis de gravidade: leve, moderada e grave (TOMBAUGH & CINDNTYRE, 1992).

2 - O “Fuld Object Memory Evaluation” (FOME) é um instrumento que surgiu tentando minimizar os vieses culturais dos testes cognitivos (FULD et al., 1988). Foi desenhado para avaliar alguns aspectos do processo de aprendizagem e evocação nos idosos, assim como para prover informação acerca do reconhecimento tátil, discriminação direita - esquerda, e fluência verbal.

3 - “Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly” [IQCODE (JORM & KORTEN, 1988)] em 2 estudos, aplicado a informantes, e destacado por THOMASSEN et al., (1998) pela sua capacidade de detectar alterações cognitivas em um período de 10 anos.

4 – A “Bayer Activities of Daily Living Scale / “Activities of Daily Living-International Scale” (B-ADL / ADL-IS) é uma escala que foi desenvolvida para tentar quantificar as mudanças nas atividades diárias, nos primeiros estágios de demência. Desenvolvida pelo Laboratório Farmacêutico Bayer, tem como objetivo ser um instrumento de aplicação internacional na avaliação dos déficits funcionais de pacientes com demência leve a moderada. (LEHFELD et al., 1997).

3.3 Critérios de seleção

A estratégia de seleção da amostra foi baseada nos escores dos instrumentos, sendo que para isto, o indivíduo era selecionado se obtivesse a pontuação necessária em pelo menos 2 dos instrumentos: (MMSE ou FOME) e (IQCODE ou B-ADL).

Os pontos de corte dos instrumentos são descritos na tabela 3.

Tabela 3 - Pontos de corte dos instrumentos de screening

• MMSE:	Analfabetos	< 20
	1 -4 anos	< 25
	5 -8 anos	< 27
	> 9 anos	< 28
• FOME		< 35
• IQCODE		> 3,40
• B-ADL		> 3,19

Os indivíduos com suspeita de demência foram convidados a comparecer ao Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP para confirmação do diagnóstico. Cinco por cento dos casos negativos no rastreamento, ou seja, indivíduos com pontuação maior ou igual aos pontos de corte acima descritos para o MMSE e o FOME, e menor ou igual aos pontos de corte acima descritos para o IQCODE e B-ADL e seus familiares/cuidadores foram convidados a comparecerem ao hospital mencionado. Os pacientes que não preenchiam os critérios para demência foram avaliados para investigar se preenchiam critérios

para síndrome depressiva. Para isto, foi utilizada uma escala com 10 questões, que avaliam sintomas depressivos, incluindo 5 questões da "Geriatric Depression Scale" (GDS-5). A GDS-5 foi validada em estudo comparativo com diagnóstico clínico e com a versão da GDS com 15 questões. Sua confiabilidade neste estudo foi considerada boa ($Kappa=0,81$) (HOYL et al., 1999). BOTTINO et al. (2004) aplicaram esta escala com 10 itens em uma amostra ambulatorial independente de idosos deprimidos (DSM-IV e CID-10), os quais obtiveram escore médio de 7 pontos, e correlação com a escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) de $(r)=0,87$ ($p<0,01$). A correlação com a GDS-5 na amostra comunitária, usando um ponto de corte de 7 pontos, foi de $(r)=0,85$ ($p<0,001$), e sua sensibilidade (Sen), especificidade (Esp), e os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) na amostra comunitária, utilizando a GDS-5 como padrão-ouro, foram de $Sen=78,8\%$; $Esp=95,5\%$; $VPP=60,3\%$; e $VPN=98,1\%$.

Foram enviadas cartas aos domicílios destes indivíduos, seguido de telefonema agendando uma entrevista com algum dos médicos da equipe. Para confirmar o diagnóstico de demência foi feita a aplicação de instrumentos de avaliação de demência padronizados, os quais também foram aplicados aos casos controles.

Os pacientes que não preencheram critérios para demência ou para depressão, foram considerados controles na nossa amostra.

3.4 Instrumentos de avaliação diagnóstica

Os instrumentos utilizados nesta fase da avaliação diagnóstica foram o CAMDEX (e o CAMCOG). O “Cambridge Examination for Mental Disorders” - CAMDEX (ROTH et al., 1986) é uma entrevista desenvolvida para a elaboração do diagnóstico de demência. Possui uma seção cognitiva, denominada CAMCOG (“Cognitive Section of the CAMDEX”), a qual é uma bateria neuropsicológica com 60 questões (pontuação de 0 a 107), incluindo os 19 itens do MMSE (FOLSTEIN et al., 1975), que avalia orientação têmporo-espacial, linguagem, memória, atenção, praxis, cálculo, abstração e percepção. A avaliação dos SPCD também era feita nesta mesma entrevista através de 2 escalas de avaliação: a NPI e BEHAVE -AD.

A avaliação do estresse do cuidador foi feito através da escala Burden Interview elaborada por ZARIT et al. (1980), o qual foi um dos primeiros pesquisadores a estudar o estresse do cuidador de pacientes com demência. Esta escala é composta por 22 itens que avaliam o estresse do cuidador relacionado com alterações funcionais e comportamentais do paciente com demência. Os itens avaliam a saúde, as finanças, a vida social e os relacionamentos interpessoais do cuidador. Os escores variam de zero a 4, sendo 0=nunca, 1= raramente, 2=algumas vezes, 3=frequentemente e 4=sempre. Esta escala teve sua confiabilidade comprovada no estudo brasileiro de TAUB et al. (2004).

3.5 Protocolo geral de investigação

Os médicos que participaram desta fase do estudo foram treinados na aplicação destes instrumentos. A entrevista inicial era feita com paciente e familiar/cuidador, onde, além de aplicar os instrumentos, o médico também solicitava os seguintes exames complementares de rotina para a investigação de síndromes demenciais: hemograma completo, dosagem de sódio, potássio, uréia, creatinina, glicemia, proteínas, enzimas hepáticas, hormônios tireoidianos, vitamina B12, folato e sorologia para sífilis no sangue; urina I e tomografia computadorizada de crânio. Além disto, esta primeira entrevista também consistia em anamnese clínica e psiquiátrica, exame físico e neurológico e exame psíquico.

Após esta primeira entrevista, era marcada uma segunda entrevista cerca de 1 mês após a primeira, a fim de avaliar os resultados dos exames. De posse dos escores do CAMDEX e CAMCOG e dos exames, cada caso era discutido, individualmente, por, pelo menos, 2 médicos da equipe a fim de estabelecer o diagnóstico sindrômico e etiológico, e a gravidade da demência segundo a Clinical Dementia Rating Scale [CDR (HUGHES et al., 1982)].

Em uma terceira e última entrevista, o médico comunicava ao paciente e familiar/cuidador os resultados da entrevista e exames, bem como encaminhava o paciente para tratamento a critério clínico.

3.6 Critérios Diagnósticos

Os critérios diagnósticos utilizados foram os da CID-10 (OMS, 1993), e os do DSM-IV (APA, 1994), associados a critérios específicos conforme a etiologia de demência [DA: "National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke" e da "Alzheimer's Disease and Related Disorders Association" - NINCDS-ADRDA (MCKHANN et al., 1984); DV: National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences - NINDAS-AIREN (ROMÁN et al., 1993); CIND: critérios de EBLY et al. (1995) modificados com escores até um desvio padrão para menos em relação à média normal nos testes cognitivos utilizados.

Foram avaliados 198 sujeitos, sendo 128 suspeitos de demência, dos quais 84 receberam diagnóstico de demência de várias etiologias.

4. RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

O total de sujeitos avaliados em seu domicílio foi de 1560 e a média de idade foi de 71,46 anos (DP=8,02).

O total de diagnósticos sindrômicos feitos a partir dos instrumentos de rastreamento estão relacionados na tabela 4.

Tabela 4 – Frequência de sujeitos suspeitos em SP

	Diagnóstico sindrômico	
	N=	%
Controle	1173	75,3%
Demência	251	16,1%
Depressão	134	8,6%
Total	1558	100,0%

Na segunda fase do estudo, foram diagnosticados 16 indivíduos com CIND e 42 indivíduos com DA, bem como 45 indivíduos sadios, classificados como controles. Os demais indivíduos tiveram diagnóstico de outros transtornos como demência vascular, demência secundária a outras causas e depressão. Os dados demográficos dos grupos CIND, DA e controles estão descritos na tabela 5.

Tabela 5 - Dados demográficos: comparação entre controles, CIND e DA.

GRUPOS	CONTROLE N= 45	CIND N= 16	DA N= 42	Teste estatístico
Sexo				
Feminino (%)	28 (62,2)	9 (56,3)	34 (81,0)	$\chi^2 = 4,981^a$
Masculino (%)	17 (37,8)	7 (43,8)	8 (19)	$p=0,083$
Idade: média	71,91	74,31	80,19	$F=10,604^b$
(DP)	(7,84)	(10,29)	(8,38)	$p<0,001^*$
IC 95%	69,55 - 74,26	68,82 - 79,79	77,57 - 82,80	
Escolaridade				
(anos): média	5,80	4,31	2,69	$F=5,134^b$
(DP)	(4,83)	(5,22)	(3,85)	$p=0,008^*$
IC 95%	4,34 - 7,25	1,52 - 7,09	1,48 - 3,89	
MEEM:média	25,11	23,81	15,97	$F=54,241$
(DP)	(3,87)	(5,19)	(4,28)	$p<0,001^{**}$
IC 95%	23,95 - 26,27	21,05 - 26,58	14,37 - 17,14	

DP – desvio padrão, IC – intervalo confiança

a - Qui quadrado

b - ANOVA (análise post-hoc pelo teste de Dunnet T3, para variâncias não simétricas)

*Significativo entre DA e controle (Dunnet T3)

**Significativo entre DA e controle, e DA e CIND (Dunnet T3)

Um indivíduo com diagnóstico de DA não continha dados referentes à CDR, NPI e BEHAVE-AD. Em função disto, as análises destas variáveis contam com 41 indivíduos ao invés dos 42 indivíduos com DA da análise de dados demográficos.

4.2 Prevalência de SPCD

A prevalência de ao menos 1 SPCD, na NPI, em cada um dos grupos foi de 18,2% (n=8) no grupo controle, 11,4% (n=5) no grupo CIND e 70,5% (n=31) no grupo DA. Os escores totais da NPI foram significativamente diferentes entre os grupos DA vs controle ($p < 0,001$), e DA vs CIND ($p = 0,002$). Os sintomas mais prevalentes no grupo DA foram apatia (56,09%), seguido de depressão (48,78%), alteração do sono (34,14%), e ansiedade (29,26%). No grupo CIND, os sintomas mais prevalentes foram ansiedade e alterações do sono (ambos com 31,25%), seguidos de depressão (18,75%). No grupo controle, o sintoma mais prevalente foi depressão, presente em 3 indivíduos (6,7%). Com exceção de euforia, a qual só estava presente em 1 indivíduo com DA, os demais sintomas foram significativamente diferentes entre os grupos controle e DA, e CIND e DA, sendo que entre os grupos controle e CIND não houve diferença significativa, embora haja uma tendência ao grupo CIND apresentar mais sintomas do que o grupo controle. A média do escore da NPI de cada um dos grupos, bem como a presença dos sintomas da NPI, em número de indivíduos, está descrito na tabela 6.

Tabela 6 Escore total da NPI e prevalência de sintomas da NPI, em número de indivíduos: comparação entre controles, CIND e DA

	CONTROLES N=45		CIND N=16		DA N=41		Teste estatístico
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	ANOVA
Escore total NPI 10	0,42	1,16	2,44	3,90	10,41	12,98	p<0,001* F=15,799
Sintomas presentes	n	%	n	%	n	%	P [chi]²
Delírio	0	0	0	0	4	9,75	0,043
Alucinação	0	0	0	0	5	12,19	0,019
Agitação/ agressão	2	4,34	1	6,25	8	19,51	0,06
Depressão	3	6,70	3	18,75	20	48,78	0,000
Ansiedade	2	4,34	5	31,25	12	29,26	0,005
Euforia	0	0	0	0	1	2,43	0,466
Apatia	0	0	2	12,5	23	56,09	0,000
Desinibição	0	0	0	0	7	17,07	0,003
Irritabilidade	1	2,2	2	12,5	9	21,95	0,018
Comportamento motor aberrante	0	0	0	0	5	12,19	0,019
Sono	1	2,2	5	31,25	14	34,14	0,000
Apetite	0	0	1	6,25	11	26,82	0,000

*Significativo entre controle e DA (p<0,001), e CIND e DA (p=0,002), análise post-hoc pelo teste de Dunnet T3, para variâncias não simétricas

Os gráficos a seguir mostram a presença dos sintomas na NPI, em porcentagem de indivíduos, comparando controles, CIND e DA. Os sintomas foram agrupados segundo a porcentagem de indivíduos que apresentam os

sintomas: gráfico 1 - sintomas somente presentes no grupo DA; gráfico 2 - sintomas mais prevalentes nos 3 grupos; gráfico 3 - sintomas presentes em ordem crescente entre os grupos controles, CIND e DA.

Gráfico 1: Sintomas somente presentes no grupo DA

Gráfico 2: Sintomas mais prevalentes nos 3 grupos

**Gráfico 3: Sintomas presentes em ordem crescente entre os grupos
controles, CIND e DA**

4.3 Estresse do cuidador

As médias dos escores da ZARIT para os grupos controles sadios, CIND e DA foram 1,83 (DP 3,98), 4,33 (DP 6,16) e 22,95 (DP 18,14) respectivamente. Houve diferença significativa pela ANOVA, usando a comparação aos pares post-hoc pelo teste de Dunnett T3, para variâncias não simétricas, entre os grupos DA e controles sadios ($p < 0,001$) e DA e CIND ($p < 0,001$). A tabela 7 mostra as médias dos escores da ZARIT para cada um dos sintomas da NPI, sendo que quanto maior o escore, maior o estresse do cuidador.

Tabela 7: Média do escore da ZARIT segundo o sintoma da NPI

Sintomas presentes	Número de indivíduos	Média	DP
Delírio	3	47,33	24,79
Alucinação	4	33,25	20,69
Agitação/ agressão	7	42,57	21,39
Depressão	18	26,33	18,62
Ansiedade	11	25,82	21,96
Euforia	1	28,00	-
Apatia	20	26,00	18,12
Desinibição	6	41,00	22,53
Irritabilidade	8	34,25	22,02
Comportamento	4	42,25	25,73

motor aberrante			
------------------------	--	--	--

4.4 Correlação dos SPCD com gravidade do déficit cognitivo

A tabela 8 mostra o número de indivíduos diagnosticados conforme a gravidade da demência, em CDR 0,5 e 1,0 (CIND ou demência leve), 2,0 (demência moderada) e 3,0 (demência grave), bem como os controles classificados como CDR 0,0. Dentro dos 22 indivíduos classificados como CDR 0,5, há 16 diagnosticados como CIND e 6 como DA leve. Um indivíduo diagnosticado como DA não possui dados de MEEM, CDR, bem como escores e sintomas da BEHAVE-AD e NPI, o que justifica o total de 103 indivíduos ao invés de 104.

Tabela 8 Classificação de acordo com CDR

CDR	Número de indivíduos	%
0,0	45	43,7
0,5	22	21,4
1,0	13	12,6
2,0	19	18,4
3,0	3	2,9
Total	103	99,0

Devido ao pequeno número de indivíduos nos grupos CDR= 1,0 e CDR= 3,0, os indivíduos foram agrupados em 3 grupos, correspondentes à CIND (16

indivíduos com CDR= 0,5), demência leve (6 indivíduos com CDR= 0,5 e 13 indivíduos com CDR= 1,0) e moderada/grave (19 indivíduos com CDR= 2,0 e 3 indivíduos com CDR= 3,0) com a finalidade de analisar a prevalência de sintomas conforme a gravidade da demência (Tabela 9).

Tabela 9: Presença de sintomas da NPI, em número de indivíduos, de acordo com o déficit cognitivo classificado pelo CDR

Sintomas presentes	CDR 0 N=45	CDR 0,5-1 N=35	CDR 2-3 N=22	p* [chi]²
Delírio	0	1	3	0,121
Alucinação	0	1	4	0,046
Agitação/ agressão	2	3	6	0,059
Depressão	3	8	15	0,001
Ansiedade	1	13	5	0,254
Euforia	0	0	1	0,203
Apatia	0	10	15	0,003
Desinibição	0	3	4	0,282
Irritabilidade	1	6	5	0,603
Comportamento motor aberrante	0	1	4	0,046
Sono	2	6	12	0,003
Apetite	0	7	5	0,806

* Comparação entre os grupos CDR1 e CDR2

4.5 Correlação entre a NPI e a BEHAVE-AD

As médias dos escores da BEHAVE-AD para os grupos controles normais, CIND e DA foram 0,16 (DP 0,47), 0,69 (DP 1,20) e 2,47 (DP 3,67) respectivamente. A análise foi significativamente diferente entre os grupos controles sadios e DA ($p=0,001$), e CIND e DA ($p=0,029$), pela ANOVA, usando

a comparação aos pares post-hoc pelo teste de Dunnett T3, para variâncias não simétricas. O gráfico 4 demonstra que houve correlação entre as escalas NPI e BEHAVE-AD, o que prova que a mensuração dos sintomas é equivalente entre as duas escalas.

Gráfico 4: Correlação entre os escores da BEHAVE-AD e NPI

5. DISCUSSÃO

5.1 Prevalência de SPCD

Este é o primeiro estudo brasileiro e, até o presente momento, sul-americano, a investigar a prevalência de sintomas psicológicos e comportamentais em indivíduos com diagnóstico de Demência de Alzheimer e Comprometimento Cognitivo sem Demência da comunidade.

Os resultados confirmam a alta prevalência de sintomas psicológicos e comportamentais em pacientes com demência, sendo que a prevalência de ao menos 1 sintoma na escala NPI foi de 70,5% (n=31) no grupo DA. Apatia (56,09%), depressão (48,78%), alteração do sono (34,14%), e ansiedade (29,26%) foram os sintomas mais prevalentes em DA. Estes resultados confirmam parcialmente os achados dos estudos populacionais, cujos 2 sintomas mais prevalentes em DA são apatia e depressão, na maior parte dos estudos (LYKETSOS et al., 2000; LYKETSOS et al., 2002; HWANG et al., 2004; BURNS et al., 1990; GEDA et al., 2004). Duas diferenças importantes nos resultados do presente estudo, em comparação com os estudos anteriores, são que agitação/agressão, um dos sintomas mais prevalentes na maioria dos estudos, foi referida em somente 8 pacientes na nossa amostra; e alterações do sono, bastante prevalentes nesta população, não foi avaliada na maioria dos estudos anteriores, com exceção de 2 dos estudos mais recentes: LYKETSOS et al. (2002) encontraram alterações do sono como o segundo sintoma clinicamente mais grave (escore parcial da NPI $\geq$ 4) na sua

população com diagnóstico de DA; e em GEDA et al. (2004), alterações do sono ocupou o quinto lugar em prevalência em DA. A média de idade destes estudos bem como a maior prevalência do sexo feminino foi bastante semelhante com o presente estudo.

5.1.1 Aspectos culturais

Uma questão importante e ainda controversa na literatura diz respeito à influência dos diferentes aspectos culturais no aparecimento dos diferentes sintomas não-cognitivos da demência. Os estudos são conflitantes em relação à variação da prevalência conforme a etnia ou raça estudada. Estudos que avaliaram alterações do humor em idosos, com e sem demência, encontraram maiores prevalências destes transtornos em hispânicos comparados com brancos não-hispânicos (GURLAND et al., 1999; YEO et al., 1996; HARWOOD et al., 1999). HARGRAVE et al. (2000), entretanto, encontraram prevalências semelhantes destes sintomas entre afro-americanos, hispânicos e brancos. Em nosso estudo as prevalências se assemelham muito às dos estudos com indivíduos norte-americanos e de origem européia. A explicação para esta semelhança talvez se encontre no fato de que o presente estudo é de indivíduos de toda a comunidade e não somente àquela pertencente a uma única origem, como são os estudos acima. Uma outra possível explicação para esta semelhança é a possibilidade de que as prevalências de SPCD nos estudo populacionais, com indivíduos de origens variadas, se assemelhem entre si, independentemente do país onde é realizado o estudo.

Comprometimento Cognitivo sem Demência progride para demência em uma taxa de 10-15% ao ano, comparado a uma taxa de 1-2% em controles saudáveis (GEDA et al., 2004). LYKETSOS et al. (2002) sugerem que se CIND é de fato um precursor de DA, a frequência de SPCD tem que ser intermediária entre controles normais e DA. Embora a prevalência de ao menos 1 SPCD, na NPI, tenha sido maior no grupo controle (18,2%, n=8) do que no grupo CIND (11,4%, n=5), o que difere dos estudos que fizeram esta comparação, a média do escore total da NPI foi maior no grupo CIND do que no grupo de controles saudáveis (2,44 versus 0,42; não significativo). A explicação para a diferença no número de indivíduos que apresentam ao menos 1 sintoma na NPI pode ser devido ao pequeno número de indivíduos no grupo CIND, comparado aos 2 outros grupos (controles e DA).

Os sintomas mais prevalentes no grupo CIND foram ansiedade e alterações do sono, ambos com 5 indivíduos (31,25%), seguidos de depressão (18,75%). No grupo controle, o sintoma mais prevalente foi depressão, presente em 3 indivíduos (6,7%). Ansiedade e alterações do sono também foram os sintomas mais diferentes, em prevalência, quando comparados ao grupo de controles saudáveis, sendo que o segundo sintoma (alterações do sono) repete o resultado de GEDA et al. (2004) e LYKETSOS et al. (2002) como o sintoma mais prevalente no grupo de indivíduos com CIND.

Vários estudos têm referido que depressão é um preditor forte de DA (COPELAND et al., 2003; JOST et al., 1996; DEVANAND et al., 1996) e ansiedade e irritabilidade são comuns nos estágios iniciais de DA (MEGA et al., 1996; DEVANAND et al., 1996). COPELAND et al. (2003) observaram que apatia é um preditor da conversão de CIND em DA. Concluíram que pacientes

com CIND, que possuíam sintomas de depressão estavam mais propensos a desenvolver DA, dentro de 3 anos, do que pacientes com CIND que não possuíam alterações do humor. Indivíduos com CIND podem ter alterações neuropatológicas de DA e as anormalidades são mais graves no sistema límbico (MORRIS et al., 2001). Os sintomas de apatia em DA, por exemplo, envolvem anormalidades do gyru do cíngulo as quais ocorrem cedo no curso da doença (COPELAND et al., 2003). As alterações do humor em CIND podem refletir as alterações patológicas e neuroquímicas do sistema límbico, presente nos pacientes com DA. Sendo assim, é possível que estes pacientes tenham maiores chances de conversão de CIND para DA.

Cinco dos 12 sintomas da NPI foram mais prevalentes no grupo CIND em comparação ao grupo de controles, embora sem diferenças significativas. Nenhum indivíduo de ambos os grupos apresentou os seguintes sintomas: delírio, alucinação, euforia, desinibição e comportamento motor aberrante. Surpreendentemente, a prevalência de depressão foi igual entre o grupo controle e CIND, sendo que 3 indivíduos apresentaram este sintoma em cada grupo, o que também concorda com o estudo de GEDA et al. (2004). Com exceção de euforia (presente em apenas 1 paciente com DA) todos os outros sintomas, bem como o escore total da NPI, foram significativamente diferentes entre os grupos DA e controles sadios, e DA e CIND, usando o $[\chi]^2$ ($p= 0,000$ e $F=15,799$). Nenhum sintoma foi significativamente diferente entre os grupos controles sadios e CIND, o que, mais uma vez, pode ser justificado em função do pequeno número de indivíduos no grupo CIND.

5.2 Correlação dos SPCD com gravidade do déficit cognitivo

A despeito do diagnóstico (CIND ou DA) os pacientes foram agrupados pela gravidade dos sintomas cognitivos, segundo o CDR, em 2 grupos: CDR 0,5 e 1,0 como o grupo dos sintomas cognitivos leves; e CDR 2,0 e 3,0 como grupo dos sintomas cognitivos moderados e graves. Ao contrário do estudo de LYKETSOS et al. (2000), no qual os pacientes com várias etiologias de demência foram divididos em 3 grupos (CDR 0,5 e 1,0; CDR 2,0; e CDR 3,0), nós optamos por agrupar CDR 2,0 e CDR 3,0 devido ao pequeno número de indivíduos neste último (apenas 3). Os sintomas que obtiveram diferenças significativas entre os grupos de CDR 0,5 e 1,0, e CDR 2,0 e 3,0, usando o $[\chi]^2$, foram alucinação, agitação/agressão, depressão, apatia, comportamento motor aberrante e alterações do sono, sendo que os mesmos foram mais prevalentes nos estágios mais avançados da doença. Estes achados estão parcialmente de acordo com o estudo de LYKETSOS et al. (2000), os quais encontraram diferenças significativas em agitação/agressão (13% em demência leve, 24% em demência moderada e 29% em demência grave) e comportamento motor aberrante (9% em leve, 17% em moderada e 19% em grave) usando modelo de regressão logística. Alucinação quase alcançou diferença significativa neste estudo (8% em leve, 21% em moderada e 15% em grave, $p=0,07$). Usando ANOVA, o mesmo grupo encontrou diferença significativa em depressão ($p=0,02$). Em estudo de seguimento, os mesmos autores (LYKETSOS et al., 2001) encontraram agitação/agressão como único sintoma significativamente diferente entre os 3 estágios de déficit cognitivo, sendo que quanto mais grave este déficit, maior a prevalência destes sintomas.

A relação entre gravidade dos sintomas cognitivos e sintomas não-cognitivos específicos varia muito conforme o estudo. TERI et al. (1989), ao avaliar sintomas cognitivos, SPCD e atividades de vida diária, não encontraram associação entre cognição e SPCD. Porém, encontraram associação entre maior déficit cognitivo e idade aumentada do paciente com dificuldade nas atividades de vida diária. LEVY et al. (1996), por outro lado, encontraram maiores prevalências de depressão, agitação e psicose em pacientes com alterações cognitivas mais graves.

Embora sem diferença estatisticamente significativa, houve mais delírios no grupo “moderado/grave” do que no grupo “leve” e controles sadios. A relação entre delírios e gravidade da demência ainda é controverso. Alguns estudos sugerem que delírios são mais prevalentes nos estágios iniciais da DA (CUMMINGS et al., 1987; BINETTI et al., 1993), enquanto outros sugerem que os mesmos são mais prevalentes em estágios mais avançados da doença (JESTE et al., 1992; HARWWOD et al., 2000; WILSON et al., 2000). Esta diferença pode refletir a avaliação de diferentes tipos de delírios, os quais podem variar desde delírios paranóides ou de roubo até delírios de não-reconhecimento das pessoas ou lugares (STARKSTEIN et al., 1994). Estes distúrbios parecem ocorrer em momentos diferentes ao longo do curso da DA e possuem uma diferente etiologia. Delírios de roubo parecem ocorrer cedo no desenvolvimento da DA, enquanto delírios de não-identificação parecem ocorrer somente nos graus mais avançados da doença (JOST & GROSSBERG, 1996). Em estudo realizado no Japão, o qual avaliou somente delírios de roubo em pacientes com DA, os autores encontraram uma correlação entre este distúrbio e níveis maiores de funcionamento cognitivo

(IKEDA et al., 2003). Devido ao pequeno número de pacientes com delírios, na amostra do presente estudo, não é possível confirmar a relação delírios/gravidade da DA, embora seja sugestivo de relação positiva entre ambos. Como as escalas usadas por nós não discriminam o tipo de delírio, também não foi possível avaliar esta diferença.

SENANARONG et al. (2004) investigaram a relação de agitação com gravidade da DA em 277 pacientes e encontraram uma diferença significativa, sendo que quanto mais grave a DA, maior a prevalência de agitação. Os autores sugerem que agitação em DA seja decorrente de uma disfunção do lobo frontal, a qual apareceria mais tardiamente na doença.

LYKETSOS et al. (2000) sugerem que o fato de agressão/agitação e comportamento motor aberrante serem mais comuns nos estágios avançados da doença pode refletir a alteração progressiva no controle do comportamento que acompanha o dano cerebral nas demências. As áreas cerebrais envolvidas na DA são heterogêneas e muitas destas alterações psicológicas e comportamentais decorrem de áreas críticas cerebrais envolvidas. Estudos têm demonstrado que depressão em DA está associada com danos ao locus ceruleus (NYTH et al., 1990; REIFLER et al., 1989; PETRACCA et al., 1996) e que agressão está associada com dano aos centros serotoninérgicos cerebrais e com relativa preservação de áreas dopaminérgicas (KATZ et al., 1999; STREET et al., 1999). Pacientes com sintomas psicóticos possuem alterações mais graves nas regiões frontal e temporal comparados àqueles que não possuem estes sintomas (SULTZER et al., 1995; ZUBENKO et al., 1991; FARBER et al., 2000).

Investigações cuidadosas sobre a relação entre o cérebro destes pacientes e alterações psicológicas e comportamentais devem elucidar melhor as relações envolvendo o sistema límbico, lobo frontal e sistemas críticos de neurotransmissão, bem como o aparecimento dos diferentes tipos de SPCD conforme a gravidade dos déficits cognitivos dos indivíduos com CIND e DA.

5.3 Estresse do cuidador

Sintomas neuropsiquiátricos estão associados com aumento de depressão e estresse no cuidador (DONALDSON et al., 1997; LYKETSOS et al., 1999a; SCHULZ et al., 1995; TERI, 1997). Vários estudos têm descrito um aumento importante de estresse no cuidador relacionado a delírios e agitação/agressão (GREENE et al., 1982; COEN et al., 1997; TERI, 1997; KAUFER et al., 1998; NAGARATNAM et al., 1998; SHIGENOBU et al., 2002), bem como associação de sintomas psicóticos e internação em casas de repouso (STEELE et al., 1990).

Os sintomas que obtiveram a média de escores mais altos na ZARIT, sugestivos de maior estresse do cuidador, foram delírios (47,33), agitação/agressão (42,57), comportamento motor aberrante (42,25) e desinibição (41,00). Novamente, estes resultados estão parcialmente de acordo com a literatura, que sugere os sintomas de delírios e agitação/agressão como sendo os principais causadores de estresse no cuidador (GREENE et al., 1982; COEN et al., 1997; TERI, 1997; NAGARATNAM et al., 1998; SHIGENOBU et al., 2002). VICTOROFF et al. (1998), analisando 35 pacientes e cuidadores, encontraram uma correlação significativa entre agitação do paciente e estresse

($r=0,59$; $p=0,0002$) e depressão ($r=0,61$; $p=0,0001$) do cuidador. Estudo de KAUFER et al. (1998), utilizando a escala Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale, a qual pertence à escala NPI e mede o estresse do cuidador para cada um dos 12 sintomas que avalia, encontrou forte correlação entre os sintomas de ansiedade, apatia e irritabilidade, além de delírios e agitação/agressão, e estresse do cuidador. Os autores sugerem que a gravidade dos sintomas, ou a combinação da frequência e gravidade são melhores preditores de estresse do cuidador do que a somente a frequência dos sintomas.

5.3.1 Aspectos culturais

O estresse causado pelas alterações comportamentais destes pacientes parece cruzar as barreiras culturais e raciais. Agitação foi um dos principais responsáveis pelo estresse do cuidador em estudos asiáticos (HEOK & LI., 1997; KIM et al; 2002; LIM et al., 1999). Dois estudos compararam diretamente o estresse do cuidador em diferentes culturas. PANG et al. (2002) compararam os efeitos dos SPCD em 89 cuidadores de Taiwan, 39 de Hong Kong e 169 dos Estados Unidos. Encontraram maiores níveis de estresse em cuidadores americanos correlacionados com apatia e depressão, comparados aos cuidadores chineses ($p<0,05$). Os demais sintomas não obtiveram diferença nos níveis de estresse do cuidador entre os 3 grupos. Estudo americano com 623 cuidadores brancos, 306 negros, 307 hispânicos, 264 asiáticos e 9 de outras origens, não encontrou nenhuma variável relacionada à raça, como preditor significativo de estresse no cuidador (ORY et al., 1999).

Duas características dos pacientes parecem estar relacionadas ao estresse do cuidador, independente da sua cultura ou raça. Pacientes mais jovens e com demência menos grave, surpreendentemente, causam mais estresse do que pacientes mais velhos (FREYNE et al., 1999; MEILAND et al., 2001; GRAFSTROM & WINBLAD, 1995; ARAI, 1999); paciente homem gera mais estresse do que paciente mulher (GONZALEZ-SALVADOR et al., 1999; NAGATOMO et al., 1999).

Estudos recentes têm examinado as características do cuidador em relação ao seu estresse perante os sintomas não-cognitivos. A idéia é verificar se as características pessoais e culturais do cuidador têm influência sobre a descrição dos sintomas no paciente e no estresse que o primeiro sofre perante estas alterações. Alguns estudos referem que os SPCD pioram conforme o estímulo ambiental, sendo que, agressão, por exemplo, está associada a conflitos entre paciente e cuidador, quando o primeiro se torna confuso e o segundo impaciente (ASADA et. al., 2000; HAMEL et al., 1990; RYDEN, 1988). VALLE (1994) encontrou, em cuidadores americanos de origem mexicana, maior "reação negativa" aos SPCD comparados com cuidadores americanos de origem européia. HARWOOD et al. (1998), por outro lado, estudando americanos de origem cubana, não encontraram associação entre sintomas psicóticos no paciente e depressão no cuidador, concluindo que os BPSD podem ocupar uma posição secundária no que se refere ao estresse dos cuidadores de origem hispânica. Embora os estudos possuam algumas controvérsias, todos concordam que cuidadores latinos sofrem maiores níveis de depressão do que cuidadores americanos de origem européia (COX & MONK, 1990; HARWOOD et al., 1998; MINTZER et al., 1992; VALLE, 1994).

Estudo, com indivíduos americanos de origem latina, que avaliou SPCD em DA e CIND e estresse do cuidador encontrou uma correlação positiva entre ambos. Os sintomas mais correlacionados, em ordem decrescente: depressão, apatia, ansiedade, irritabilidade, desinibição, comportamento motor aberrante, alucinações e agressão/agitação. Também encontraram uma correlação positiva entre o escore total da NPI e estresse do cuidador. Quando avaliaram as características dos cuidadores, encontraram maiores níveis de depressão naqueles que não eram esposos de pacientes com CIND. Aqueles que eram esposos destes pacientes e aqueles não esposos de pacientes com DA possuíam um nível intermediário de depressão. O menor nível de depressão foi encontrado naqueles que eram esposos de pacientes com DA. Os cuidadores mais idosos também apresentaram menores níveis de depressão quando comparados a cuidadores mais jovens (HINTON et al., 2003).

Alguns fatores demográficos do cuidador, como sexo, idade, educação, tipo de relacionamento com o paciente, duração da doença e tempo de cuidado, parecem estar fortemente correlacionados com estresse e depressão do mesmo, independente do país de origem. Cuidadores mais jovens são mais propensos a estresse do que cuidadores mais velhos (HINTON et al., 2003; LEVESQUE et al., 1999; BRODY et al., 1995; SCHNEIDER et al., 1999). Cuidadoras mulheres são mais propensas à depressão e a isolamento social (GALLICCHIO et al., 2002; CHOU et al., 1999; YOUN et al., 1999; BEDARD et al., 1997; COSSETTE et al., 1995; MUI, 1995; DONALDSON & BURNS, 1999; GRAFSTROM & WONBLAD, 1995). Maiores níveis de escolaridade e de situação financeira estão associados com menores níveis de estresse (BRODY et al., 1995) bem como ser esposo/a (HINTON et al., 2003; DONALDSON &

BURNS, 1999). Por último, a maneira como o cuidador lida com seus sentimentos também influencia no estresse vivido pelo mesmo. PATTERSON et al. (1998) compararam 100 cuidadores em Shanghai, China, com 74 cuidadores (70 brancos) em San Diego, California. Embora tenham encontrado uma similaridade no que se refere ao estresse gerado no cuidador, os autores encontraram uma pequena diferença na maneira como estes cuidadores lidam com o estresse. A cultura de não expressar-se emocionalmente, dos cuidadores de Shanghai, resulta em aumento dos sintomas depressivos nos mesmos.

Inversamente aos estudos com indivíduos de origem latina, o nosso estudo encontrou uma correlação de SPCD e estresse do cuidador semelhante aos estudos com indivíduos de origem européia. Esta diferença pode ser explicada de duas maneiras: a) o nosso país é habitado por indivíduos de origens variadas, o que o torna multi-cultural, principalmente no que se refere a maior cidade da América Latina, São Paulo; b) embora os estudos com indivíduos de origem latina falem a favor de uma influência cultural, talvez este fator não seja tão relevante quanto estes estudos sugerem.

Duas importantes limitações do nosso estudo são que: a) a ZARIT mede somente o estresse subjetivo do cuidador e não avalia o possível grau de depressão dos mesmos; b) não foi possível avaliar dados demográficos do cuidador como idade, escolaridade, nível de suporte social e grau de parentesco com o paciente devido ao fato de que as consultas eram acompanhadas por cuidadores diferentes (por exemplo, a esposa acompanhava o paciente na primeira consulta e a filha, a qual estava presente na segunda consulta, era quem respondia à escala ZARIT).

5.4 Correlação entre a NPI e a BEHAVE-AD

O presente estudo encontrou uma correlação positiva entre os escores da NPI e da BEHAVE-AD. Esta correlação positiva indica que ambas são equivalentes na mensuração dos SPCD. Embora equivalentes, a NPI talvez seja superior devido ao fato de medir tanto frequência quanto gravidade de cada um dos sintomas (a BEHAVE-AD avalia somente a gravidade em um único escore geral para todos os sintomas presentes), além de medir também o estresse do cuidador para cada um dos sintomas presentes. O resultado do presente estudo sugere que estudos que usem uma das duas escalas são passíveis de comparações entre si.

6. CONCLUSÕES

- 6.1** A prevalência de SPCD foi alta em DA e significativamente maior do que em controles sadios e CIND, sendo que a prevalência de ao menos 1 sintoma na escala NPI foi de 70,5% (n=31) no grupo DA.
- 6.2** Apatia (56,09%), depressão (48,78%), alteração do sono (34,14%), e ansiedade (29,26%) foram os sintomas mais prevalentes em DA.
- 6.3** Houve uma tendência ao grupo CIND apresentar prevalência de SPCD intermediária entre os grupos controle e DA, sendo que os sintomas mais prevalentes foram ansiedade e alterações do sono, ambos com 5 indivíduos (31,25%), seguidos de depressão (18,75%).
- 6.4** Houve correlação positiva entre a gravidade da DA e SPCD nos seguintes sintomas: alucinação, agitação/agressão, depressão, apatia, comportamento motor aberrante e alterações do sono, sendo que os mesmos foram mais prevalentes nos estágios mais avançados da doença.
- 6.5** Delírios, agitação/agressão, comportamento motor aberrante e desinibição foram as maiores causas de estresse no cuidador.
- 6.6** Houve correlação positiva entre as escalas NPI e BEHAVE-AD.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXOPOULOS, G.; SILVER, J.; KAHN, D. Treatment of agitation in older persons with dementia. **Postgrad. Med.** (Special issue), 1998.

ALLOUL, K.; SAURIOL, L.; KENNEDY, W. Alzheimer's disease: a review of the disease, its epidemiology and economic impact. **Arch. Gerontol. Geriatr.** 27: 189-221, 1998.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders** (DSM-IV) 4rd ed. Washington, 1994.

ANTHONY-BERGSTONE, C.R.; ZARIT, S.H.; GATZ, M. Symptoms of psychological distress among caregivers of dementia patients. **Psychol. Aging** 3: 245-8, 1988.

ARAI, Y.; WASHIO, M. Burden felt by family caring for the elderly members needing care in southern Japan. **Aging Ment. Health** 3: 158-164, 1999.

ASADA, T.; KINOSHITA, T.; KAKUMA, T. Analysis of Behavioral Disturbances Among Community-Dwelling Elderly With Alzheimer Disease. **Alzheimer Disease and Associated Disorders** 14(3): 160-167, 2000.

BALESTRERI, L.; GROSSBERG, A. & GROSSBERG, GT. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia as a Risk Factor for Nursing Home Placement. **Int. Psychogeriatrics** 12 (1): 59-62, 2000.

BEDARD, M.; MOLLOY, D.W.; PEDLAR, D.; LEVER, J.A.; STONES, M.J. Associations between dysfunctional behaviors, gender, and burden in spousal caregivers of cognitively impaired older adults. **Int. Psychogeriatrics** 9 (3): 277-290, 1997.

BINETTI, G.; MEGA, M.S.; MAGNI, E.; PADOVANI, A.; ROZZINI, L.; BIANCHETTI, A.; TRABUCCHI, M.; CUMMINGS, J.L. Behavioral disorders in Alzheimer disease: a transcultural perspective. **Arch. Neurol.** 55(4): 539-544, 1998.

BINETTI, G.; BIANCHETTI, A.; PADOVANI, A.; MAGNI, E.; SCURATTI, A. Delusions in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. **Acta. Neurol. Scan.** 88: 5-9, 1993.

BODNAR, J.C.; KIECOLT-GLASER, J.K. Caregiver depression after bereavement: chronic stress isn't over when it's over. **Psychol. Aging** 9: 372-80, 1994.

BOTTINO, C.M.C.; LOPES, M.A.; HOTOTIAN S.R.; BUSTAMANTE, S.E.Z.; AZEVEDO, D.; TATSCH, M.F.; BAZZARELLA, M.C.; LITVOC, J. Depressive symptoms in the elderly living in São Paulo, Brazil. Paper presented at the

International Psychogeriatrics Association Latin American Regional Meeting, Santiago, Chile, from 26 to 29th May, 2004.

BRODY, E.M. Parent care as a normative family stress. **Gerontologist** 25: 19-29, 1995.

BRODY, E.M.; LITVIN, S.J.; HOFFMAN, C. Marital status of caregiving daughters and co-residence with dependent parents. **Gerontologist** 25: 78-85, 1995.

BURNS, A. Psychiatric symptoms and behavioral disturbances in dementia: a review of therapy. **Int. Psychogeriatrics** 8(2): 201-207, 1996.

BURNS, A.; JACOBY, R.; LEVY, R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease, I: disorders of thought content. **Br. J. Psychiatry** 157: 72-76, 1990.

BURNS, A.; JACOBY, R.; LEVY, R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease, II: disorders of perception. **Br. J. Psychiatry** 157: 76-81, 1990.

BURNS, A.; JACOBY, R.; LEVY, R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease, III: disorders of mood. **Br. J. Psychiatry** 157: 81-86, 1990.

BURNS, A.; JACOBY, R.; LEVY, R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease, IV: disorders of behavior. **Br. J. Psychiatry** 157: 86-94, 1990.

BURNS, A.; LAWLOR, B.; CRAIG, S. **Assessment Scales in Old Age Psychiatry**. Ed Martin Dunitz, London, UK, 1999.

CHOU, K.R.; LAMONTAGNE, L.L.; HEPWORTH, J.T. Burden wxperienced by caregivers of relatives with dementia in Taiwan. **Nur. Res.** 48: 206-214, 1999.

COEN, R.F.; SWANWICK, G.R.J.; O'BOYLE, C.A. Behaviour disturbance and other predictors of caregiver burden in Alzheimer's disease. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 12: 331-6, 1997.

COHEN, C.A.; GOLD, D.P.; SHULMAN, K.I. Factors determining the decision to institutionalize dementing individuals. **Gerontologist** 33(6): 714-20, 1993.

COHEN-MANSFIELD, J.; BILLIG, N. Agitated behaviors in the elderly II. Preliminary results in the cognitively deteriorated. **J. Am. Geriatr. Soc.** 34: 722-27, 1986.

CONNELL, C.M.; GIBSON, G.D. Racial, ethnic, and cultural differences in dementia caregiving: review and analysis. **Gerontologist**. 37: 355-364, 1997.

COOK, J.M.; PEARSON, J.L.; AHRENS, A.H. General and specific events and depressive symptoms in Alzheimer's disease caregivers. **Am. J. Alzheimer Dis.** 12: 32-4, 1997.

COPELAND, M.P.; DALY, E.; HINES, V. Psychiatric symptomatology and prodromal Alzheimer's disease. **Alzheimer Dis. Assoc. Disord.** 17: 1-8, 2003.

COSSETTE, S.; LEVESQUE, L.; LAURIN, L. Informal and formal support for caregivers of a demented relative: do gender and kinship make a difference? **Res. Nurs. Health** 18: 437-451, 1995.

COX, C. & MONK, A.M. Minority caregivers or dementia victims: A comparison of Black and Hispanic families. **Journal of Applied Gerontology** 9: 340-354, 1990.

CUMMINGS, J.L.; MILLER, B.; HILL, M.A.; NESHKES, R. Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. **Arch. Neurol.** 44: 389-393, 1987.

CUMMINGS, J.L.; MEGA, M.; GRAY, K.; ROSENBERG-THOMPSON, S.; CARUSI, D.A.; GORNBEIN, J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. **Neurology** 44: 2308-2314, 1994.

DEVANAND, D.P.; SANO, M.; TANG, M-X. Depressed mood in the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. **Arch. Gen. Psychiatry** 53: 175-182, 1996.

DONALDSON, C. & BURNS, A. Burden of Alzheimer's disease: helping the patient and caregiver. **J. Geriatr. Psychiatry Neurol.** 12: 21-28, 1999.

DONALDSON, C.; TARRIER, N. & BURNS, A. The impact of the symptoms of dementia on caregivers. **British Journal of Psychiatry** 170: 62-68.

DREVETS, W.C.; RUBIN, E.H. Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia of the Alzheimer type. **Biol. Psychiatry** 25: 39-48, 1989.

EBLY, E.M.; HOGAN, D.B.; PARHAD, I.M. Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. **Arch. Neurol.** 52(6): 612-9, 1995.

ERIKSSON, S. Impact of the Environment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. **Int. Psychogeriatrics** 12 (1): 89-92, 2000.

ESIRI, M.M. The basis for behavioural disturbances in dementia. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** 61:127-30, 1996.

FINKEL, S.I. (ed): Behavioral Disturbance in Dementia. **Int. Psychogeriatrics** 8 (3), 1996.

FINKEL, S.L. & BURNS, A. Introduction. **Int. Psychogeriatrics** 12 (1): 9-12, 2000.

FINKEL, S.L.; BURNS, A.; COHEN, G. Overview. **Int. Psychogeriatrics** 12 (1):13-18, 2000.

FINKEL, S.L.; COOLER, C. Clinical Experiences and methodologic challenges in conducting clinical trials on the behavioral disturbances of dementia. **Int. Psychogeriatrics** 8(2): 151-163, 1996.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J. Psychiatr. Research** 12: 189-198, 1975.

FREYNE, A.; KIDD, N.; COEN, R. Burden in carers of dementia patients: higher levels in carers of younger sufferers. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 14: 784-788, 1999.

FULD, P.A.; MURAMOTO, O.; BLAU, A.D.; WESTBROOK, L.E.; KATZMAN, R. Cross-cultural and multi-ethnic dementia evaluation by mental status and memory testing. **Cortex** 24: 520-571, 1988.

FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Contagem da população. **IBGE**, Brasília, 1996.

GALLICCHIO, L.; SIDDIQUI, N.; LANGENBERG, P. Gender differences in burden and depression among informal caregivers of demented elders in the community. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 17: 154-163, 2002.

GEDA, Y.E.; SMITH, G.E.; KNOPMAN, D.S. De novo genesis of neuropsychiatric symptoms in Cognitively impaired not dement (CIND). **Int. Psychogeriatrics** 16(1): 51-60, 2004.

GONZALEZ-SALVADOR, T.; ARANGO, C.; LYKETSOS, C. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 14: 701-710, 1999.

GRAESSEL, E. Home care of dementia and non dementia patients (part II): health and burden of family caregivers. **J. Gerontol. Geriatr.** 31: 57-62, 1998.

GRAFSTROM, M. & WONBLAD, B. Family burden in the care of the demented and nondemented elderly: a longitudinal study. **Alzheimer Dis. Assoc. Disord.** 9: 78-86, 1995.

GREENE, J.G.; SMITH, R.; GARDINER, M. Measuring behavioral disturbance of elderly demented patients in the community and its effects on relatives: a factor analytic study. **Age Ageing** 11: 121-126, 1982.

GROVES, W.C.; BRANDT, J.; STEINBERG, M.; WARREN, A.; ROSENBLATT, A.; BAKER, A.S.; LYKETSOS, C.G. Vascular dementia and Alzheimer disease: is there a difference? A comparison of symptoms by disease severity. **J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.**, 2000.

GROWDON, J.H. Biomarkers of Alzheimer's disease. **Arch. Neurol.** 56: 281-3, 1999.

GURLAND, B.J.; WILDER, D.E.; LANTIGUA, R.; STERN, Y.; CHEN, J. Rates of dementia in three ethnoracial groups. **Int. J. Ger. Psychiatry** 14: 481-493, 1999.

GUTTERMAN, E.; MARKOWITZ, J.; LEWIS, B. Cost of Alzheimer's disease and related dementia in the managed medicare. **J. Am. Geriatr. Soc.** 47: 1065-71, 1999.

HALEY, W.E.; LEVINE, E.G.; BROWN, S.L. Psychological, social, and health consequences of caring for a relative with senile dementia. **J. Am. Geriatr. Soc.** 35: 405-11, 1987.

HAMEL, M.; GOLD, D.P.; ANDRES, D. Predictor and consequence of aggressive behavior by community-based dementia patients. **Gerontologist** 30: 206-211, 1990.

HARGRAVE, R.; STOCKLIN, M.; HAAN, M.; REED, B. Clinical aspects of dementia in African-American, Hispanic, and White patients. **Journal of the National Medical Association** 92: 15-21, 2000.

HARWOOD, D.G.; BARKER, W.W.; CANTILLON, M.; LOEWENSTEIN, D.A.; OWNBY, R.L.; DUARA, R. Depressive symptomatology in first-degree family

caregivers of Alzheimer disease patients: A cross-ethnic comparison. **Alzheimer Disease and Associated Disorders** 12: 340-346, 1998.

HARWOOD, D.G.; BARKER, W.W.; OWNBY, R.L.; DUARA, R. Relationship of behavioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer's disease. **Int. J. Ger. Psychiatry** 15: 393-400, 2000.

HARWOOD, D.G.; BARKER, W.W.; OWNBY, R.L.; MULLAN, M.; DUARA, R. Factors associated with depressive symptoms in non-demented community-dwelling elderly. **Int. J. Ger. Psychiatry** 14: 331-337, 1999.

HEMELS, M.E.; LANCTOT, K.L.; ISKEDJIAN, M.; EINARSON, T.R. Clinical and Economic Factors in the Treatment of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia [Review Article]. **Drugs & Aging** 18(7): 527-550, 2001.

HEOK, K.E.; LI, T.S. Stress of caregivers of dementia patients in the Singapore Chinese family. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 12: 466-469, 1997.

HERRERA, E.J.R.; CARAMELLI, P.; NITRINI, R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva - estado de São Paulo - Brasil. **Revista de Psiquiatria Clínica** 25(2):70-73, 1998.

HERRERA, E.J.R.; CARAMELLI, P.; SILVEIRA, A.S.B.; NITRINI, R. Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian population. **Alzheimer Dis. Assoc. Disord.** 16(2): 103-108, 2002.

HINTON, L.; HAAN, M.; GELLER, S.; MUNGAS, D. Neuropsychiatric Symptoms in Latino Elders With Dementia or Cognitive Impairment Without Dementia and Factors That Modify Their Association With Caregiver Depression. **Gerontologist** 43(5): 669-677, 2003.

HOYL, M.T.; ALESSI, C.A.; HARKER, J.O.; JOSEPHSON, K.R.; PIETRUSZKA, F.M.; KOELFGEN, M.; MERVIS, J.R.; FITTEN, L.J.; RUBESTEIN, L.Z. Development and Testing of a Five-Item Version of the Geriatric Depression Scale. **J. Am. Geriatr. Soc.** 47: 873-8, 1999.

HUANG, L.F.; CARTWRIGHT, W.S. & HU, T.W. The economic cost of senile dementia in the United States. **Public Health Reports** 103: 3-7, 1988.

HUGHES, C.P.; BERG, L.; DANZIGER, W.L. A new clinical scale for the staging of dementia. **Br. J. Psychiatr.** 140: 566-572, 1982.

HUX, M.; O'BRIEN, B.; ISKEDJIAN, M. Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. **CMAJ** 159: 457-65, 1998.

HWANG, T.J.; MASTERMAN, D.L.; ORTIZ, F.M.A.; FAIRBANKS, L.A.; CUMMINGS, J.L. Cognitively impaired not dement is Associated With Characteristic Neuropsychiatric Symptoms. **Alzheimer Dis. Assoc. Disord.** 18(1): 17-21, 2004.

IKEDA, M.; FUKUHARA, R.; SHIGENOBU, K.; HOKOISHI, K.; MAKI, N.; NEBU, A.; KOMORI, K.; TANABE, H. Dementia associated mental and behavioral disturbances in elderly people in the community: findings from the first Nakayama study. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** 75: 146-148, 2004.

IKEDA, M.; SHIGENOBU, K.; FUKUHARA, R.; HOKOISHI, K.; NEBU, A.; MAKI, N.; NOMURA, M.; KOMORI, K.; TANABE, H. Delusions of Japanese patients with Alzheimer's disease. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 18: 527-532, 2003.

INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES. 10th review Draft of chapter V, categories F00-F99, behavioral and developmental disorders. In: **Clinical descriptions and diagnostic guidelines**. Geneva: World Health Organization, 1987.

JORM, A.F.; KORTEN, A.E. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. **Br. J. Psychiatry** 152: 209-213, 1988.

JESTE, D.V.; WRAGG, R.E.; SALMON, D.P. Cognitive deficits of patients with Alzheimer's disease with and without delusions. **Am. J. Psychiatry** 149: 184-189, 1992.

JOST, B.C.; GROSSBERG, G.T. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. **J. Am. Geriatr. Soc.** 44: 1078-1081, 1996.

KATZ, I.R.; JESTE, D.V.; MINTZER, J.E.; CLYDE, C.; NAPOLITANO, J.; BRECHER, M. (Risperidone Study Group). Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. **J. Clin. Psychiatry** 60: 107-115, 1999.

KAUFER, D.I.; CUMMINGS, J.L.; CHRISTINE, D. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the neuropsychiatric inventory caregiver distress scale. **J. Assoc. Geriatr. Soc.** 46: 210-5, 1998.

KIM, J.M.; SHIN, I.S.; JEONG, S.J. Predictors of institutionalization in patients with dementia in Korea. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 17: 101-106, 2002.

KUNIK, M.E.; SNOW-TUREK, A.L.; IGBALI, N.; MOLINARI, V.A.; ORENGO, C.A.; WORKMAN, R.H.; YODOFSKY, S.C. Contribution of psychosis and depression to behavioral disturbances in geropsychiatric inpatients with dementia. **J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.** 54(3): 157-161, 1999.

KURITA, A.; KATAYAMA, K.; MORITA, M.; KURITA, M.; INOUE, K. Relationship between cognitive deficits, behavioral disturbances and falls in patients with dementia. **Nippon Ronen Igakkai Zasshi** 34(8): 662-667, 1997.

LANCTÔT, K.L.; HERRMANN, N.; LIU, B.A. Economic appraisal of pharmacologic therapy for behavioral disorders in dementia [abstract PII-34]. **Clin. Pharmacol. Ther.** 61: 173, 1999.

LEBOWITZ, B.D. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Clinical and Research Update. **Int. Psychogeriatrics** 12 (1): 19-21, 2000.

LEHFELD, H.; REISBERG, B.; FINKEL, S.; KANOWSKI, S.; WIED, V.; PITTAS, J.; TSOLAKI, M.; ROBERT, P.H.; HULLA, F.; HEININGER, K.; ERZGKEIT, H. Informant-rated activities-of-daily-living (ADL): results of a study of 141 items in the USA, Germany, Russia, and Greece from the International ADL Scale Development Project. **Alzheimer Dis. Assoc. Disord.** 11(4): 39-44, 1997.

LEVESQUE, L.; DUCHARME, F.; LACHANCE, L. Is there a difference between family caregiving of institutionalized elders with or without dementia? **West J. Nurs. Res.** 21: 472-497, 1999.

LEVY, M.L.; CUMMINGS, J.L.; FAIRBANCKS, L.A.; BRAVI, D.; CALVANI, M.; ANGELICO, C. Longitudinal Assessment of Symptoms of Depression, Agitation, and Psychosis in 181 Patients With Alzheimer's Disease. **American Journal of Psychiatry** 153(1): 1438-1443, 1996.

LIM, P.P.J.; SAHADEVAN, S.; CHOO, G.K. Burden of caregiving in mild to moderate dementia: an Asian experience. **Int. Psychogeriatrics** 11: 411-420, 1999.

LYKETSOS, C.G.; LOPEZ, O.; JONES, B.; FITZPATRICK, A.; BREITNER, J.; DEKOSKY, S. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild

Cognitive Impairment: Results From the Cardiovascular Health Study. **JAMA** 288(12), 25: 1475-1483, 2002.

LYKETSOS, C.G.; SHEPPARD, J.M.E.; STEINBERG, M.; TSCHANZ, J.T.; NORTON, M.C.; STEFFENS, D.C.; BREITNER, J.C.S. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County study. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 16: 1043-1053, 2001.

LYKETSOS, C.G.; STEELE, C.S.; GALIK, E.; ROSENBLATT, A.; STEINBERG, M.; WARREN, A. Physical aggression in dementia patients and its relationship to depression. **American Journal of Psychiatry** 156: 66-71, 1999a.

LYKETSOS, C.G.; STEELE, C.; STEINBERG, M. Behavioral disturbances in dementia. in **Reichel's Care of the Elderly: Clinical Aspects of Aging**, 5th ed. Editado por Gallo JJ, Busby-Whitehead J, Rabins PV, Silliman RA, Murphy JB, Reichel W. Baltimore, Williams & Wilkins, 214-228, 1999b.

LYKETSOS, C.G.; STEINBERG, M.; TSCHANZ, J.T.; NORTON, M.C.; STEFFENS, D.C.; BREITNER, J.C.S. Mental and Behavioral Disturbances in Dementia: Findings From the Cache County Study on Memory in Aging. **Am. J. Psychiatry** 157(5): 708-714, 2000.

MANGONE, C.A.; BUENO, A.A.; ALLEGRI, R.; ARIZAGA, R.; NITRINI, R.; VENTURA, R.; LOPERA, F. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Latin America. **Int. Psychogeriatrics** 12 (1): 415-418, 2000.

MAX, W. The cost of Alzheimer's disease: will drug treatment ease the burden?

Pharmacoeconomics 9: 5-10, 1996.

MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRICE, D.; STADLAN, E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspice of Department of Health and human services task force on Alzheimer's disease. **Neurology** 34: 939-44, 1984.

MEGA, M.S.; CUMMINGS, J.L.; FIORELLO, T.; GORNBEIN, J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. **Neurology** 46: 130-135, 1996.

MEILAND, F.; DANSE, J.; WENDTE, J. Caring for relatives with dementia: caregiver experiences of relatives of patients on the waiting list for admission to a psychogeriatric home in the Netherlands. **Scand. J. Public Health** 29: 113-121, 2001.

MINTZER, J.E.; RUPERT, M.P.; LOEWENTEN, D.; GAMEZ, E.; MILLOR, A.; QUINTEROS, R. Daughter's caregiving for Hispanic and non-Hispanic Alzheimer patients: Does ethnicity make a difference? **Community Mental Health Journal** 28: 293-303, 1992.

MOLSA, P.K.; MARTILLA, R.J.; RINNE, U.K. Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. **Acta. Neurol. Scand.** 91: 159-164, 1995.

MORRIS, J.C.; STORANDT, M.; MILLER, J.P. Cognitively impaired not dement represents early-stage Alzheimer disease. **Arch Neurol.** 58: 397-405, 2001.

MUI, A.C. Caring for frail elderly parents: a comparison of adult sons and daughters. **Gerontologist** 35: 86-93, 1995.

NAGATOMO, I.; AKASAKI, Y.; UCHIDA, M. Gender of demented patients and specific family relationship of caregiver to patients influence mental fatigue and burdens on relatives as caregivers. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 14: 618-625, 1999.

NITH, A.L.; GOTTFRIES, C.G. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances of dementia subjects. **Br. J. Psychiatry** 157: 894-901, 1990.

O'CONNOR, D.W. Epidemiology of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. **Int. Psychogeriatrics** 12 (1): 41-45, 2000.

O'BRIEN, J.T.; SHOMPHE, L.A. & CARO, J.J. Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia in Nursing Home Residents: The Economic Implications. **Int. Psychogeriatrics** 12 (1): 51-57, 2000.

ORY, M.G.; HOFFMAN, R.R.; YEE, J.L. Prevalence and impact of caregiving: a detailed comparison between dementia and non dementia caregivers.

Gerontologist 39: 177-185, 1999.

PANG, F.C.; CHOW, T.W.; CUMMINGS, J.L. Effect of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease on Chinese and American caregivers. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 17: 29-34, 2002.

PATTERSON, M.; BOLGER, J. Assessment of behavioral symptoms in Alzheimer disease. **Alzheimer Dis. Assoc. Disord.** 8:4-20, 1994.

PATTERSON, T.L.; SEMPLE, S.J.; SHAW, W.S. The cultural context of caregiving: a comparison of Alzheimer's caregivers in Shanghai, China and San Diego. **Psychol. Med.** 28: 1071-1084, 1998.

PAYNE, J.L.; LYKETSOS, C.G.; BAKER, L.; WARREN, A.; STEELE, C.; BRANDT, J.; STEINBERG, M.; KOPUNEK, S.; BAKER, A. The relationship of cognitive and functional impairment to depressive features in Alzheimer's disease and other dementias. **J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.** 10: 440-447, 1998.

PETERS, K.; SCHOLLES, R.; DONALD, A. Characterizing neuropsychiatric symptoms in Cognitively-Impaired-Not-demented subjects: extending phenotypic identification [Abstract]. **Neurology** 58(3): A276.

PETERSEN, R.C.; SMITH, G.E.; WARING, S.C.; IVNIK, R.; TANGALOS, .EG.; KOKMEN, E. Cognitively impaired not dement: clinical characterization and outcome. **Arch. Neurol.** 56(3): 303-308, 1999.

PETERSEN, R.C.; DOODY, R.S.; KURZ, A. Current concepts in cognitively impaired not dement. **Arch. Neurol.** 58: 1985-1992, 2001.

PETERSEN, R.C.; STEVENS, J.C.; GANGULI, M. Practice parameter: early detection of dementia: cognitively impaired not dement (an evidence-based review). **Neurology** 56:1133-1142, 2001.

PETRACCA, G.; TESON, A.; CHEMERINSKI, E.; LEIGUARDA, R.; STARKSTEIN, S.E. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. **J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.** 8: 270-275, 1996.

RABINS, P.V.; LYKETSOS, C.G.; STEELE, C.D. **Practical Dementia Care.** New York, Oxford University Press, 1999.

RAO, V.; LYKETSOS, C.G. Delusions in Alzheimer's disease: a review. **J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.** 10: 373-382, 1998.

REIFLER, B.V.; TERI, L.; RASKIND, M.; VEITH, R.; BARNES, R.; WHITE, E.; MCLEAN, P. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. **Am. J. Psychiatry** 146: 45-49, 1989.

REISBERG, B.; AUER, S.R.; MONTEIRO, I.; BOCSAY, I.; SCLAN, S.G. Behavioral disturbances of dementia: an overview of phenomenology and methodologic concerns. **Int. Psychogeriatr.** 8(2): 169-180, 1996.

REISBERG, B.; BORENSTEIN, J.; SALOB, S.P.; FERRIS, S.H.; FRANSSEN, E. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. **Jour. Clin. Psychiatry** 48(5): 9-15, 1987.

REISBERG, B.; BURNS, A.; BRODATY, H.; EASTWOOD, R.; ROSSOR, M.; SARTORIUS, N.; WINBLAD, B. Diagnosis of Alzheimer's Disease. **Int. Psychogeriatrics** 9(1): 11-38, 1997.

REISBERG, B.; MONTEIRO, I.; BOKSAY, I.; AUER, S.; TOROSSIAN, C.; KENOWSKY, S. Do Many of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia Constitute a Distinct Clinical Syndrome? Current Evidence Using the BEHAVE-AD. **Int. Psychogeriatrics** 12 (1): 155-164, 2000.

ROMÁN, G.C.; TATEMACHI, T.K.; ERKINJUNTTI, T.; CUMMINGS, J.L.; MASDEU, J.C.; GARCIA, J.H.; AMADUCCI, L.; ORGOGOZO, J.M.; BRUN, A.; HOFMAN, A.; MOODY, D.M.; O'BRIEN, M.D.; YAMAGUCHI, T.; GRAFMAN, J.; DRAYER, B.P.; BENNET, D.A.; FISHER, M.; OGATA, J.; KOKMEN, E.;

BERMEJO, F.; WOLF, P.A.; GORELICK, P.B.; BICK, K.L.; PAJEAU, A.K.; BELL, M.A.; DECARLI, C.; CULEBRAS, A.; KORCZIN, A.D.; BOGOUSSLAVSKY, J.; HARTMANN, A.; SCHEINBERG, P. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies report of the NINDS-AIREN international workshop. **Neurology** 43:250-260, 1993.

ROSEN, J.; ZUBENKO, G.S. Emergence of psychosis and depression in the longitudinal evaluation of Alzheimer's disease. **Biol. Psychiatry** 29: 224-232, 1991.

ROTH, M.; TYM, E.; MOUTJOY, C.Q.; HUPPERT, F.A.; HENDRIE, H.; VERMA, S.; GODDARD, R. 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** 149: 698-709, 1986.

RYDEN, M.B. Aggressive behavior in persons with dementia who live in the community. **Alzheimer Disease and Associated Disorders** 2: 342-355, 1988.

SCHNEIDER, J.; MURRAY, J.; BANERJEE, S. Eurocare: a cross-national study of co-resident spouse carers for people with Alzheimer's disease I. Factors associated with carer burden. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 14: 651-661, 1999.

SCHULZ, R.; O'BRIEN, A.T.; BOOKWALA, J.; FLEISSNER, K. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: Prevalence, correlates, and causes. **The Gerontologist** 35: 771-791, 1995.

SENANARONG, V.; CUMMINGS, J.L.; FAIRBANKS, L.; MEGA, M.; MASTERMAN, D.M.; O'CONNOR, S.M.; STRICKLAND, T.L. Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders** 17(1-2): 14-20, 2004.

SICRAS, A.; REJAS, J.; ARCO, S.; FLORES, E.; ORTEGA, G.; ESPARCIA, A.; SUÁREZ, A.; GORDILLO, M.J. Prevalence, health resources usage and cost of vascular dementia in comparison with Alzheimer disease in a population setting in Spain: PNL 1. **Value Health** 7 (6): 787-792, 2004.

SHIGENOBU, K.; IKEDA, M.; FUKUHARA, R.; MAKI, N.; HOKOISHI, K.; NEBU, A.; KOMORI, K.; TANABE, H. Reducing the burden of caring for Alzheimer's disease through the amelioration of "delusions of theft" by drug therapy. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 17: 211-217, 2002.

SMALL, G.W.; RABINS, P.V.; BARRY, P.P.; BUCKHOLTZ, N.S.; DEKOSKY, S.T.; FERRIS, S.H.; FINKEL, S.I. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. **JAMA** 278(16): 1363-1371, 1997.

STARKSTEIN, S.E.; VAZQUEZ, S.; PETRACCA, G. A SPECT study of delusions in Alzheimer's disease. **Neurology** 44: 2055-2059, 1994.

STREET, J.; CLARK, W.S.; GANNON, K.S.; MIRAN, S.; SANGER, T.; TOLLEFSON, G.D. Olanzapine in the treatment of psychosis and behavioral disturbances associated with Alzheimer's disease. **Int. Psychogeriatrics** 11: S139, 1998.

SULTZER, D.L.; LEVIN, H.S.; MAHLER, M.E.; HIGH, W.M.; CUMMINGS, J.L. A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. **Am. J. Psychiatry** 150: 1806-1812, 1993.

TAUB, A.; ANDREOLI, S.B.; BERTOLUCCI, P.H. Dementia caregiver burden: reliability of the Brazilian version of the Zarit caregiver burden interview [In Process Citation]. **Cad. Saude Publica** 20(2): 372-6, 2004.

TERI, L. Behavior and caregiver burden: Behavioral problems in patients with Alzheimer's disease and its association with caregiver distress. **Alzheimer Disease and Associated Disorders** 11: S35-S38, 1997.

TERI, L.; BORSON, S.; KIYAK, H.A.; YAMAGISHI, M. Behavioral Disturbance, Cognitive Dysfunction, and Functional Skill Prevalence and Relationship in Alzheimer's Disease. **J. Am. Geriatr. Soc.** 37: 109-116, 1989.

THOMASSEN, R.; SCHAICK, H.W.; BLANSJAAR, B.A. Prevalence of dementia over age 100. **Neurology** 50: 283-286, 1998.

TOMBAUGH, T.N.; CINDNTYRE, N.J. The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review. **American Geriatrics Society** 40: 922-935, 1992.

VALLE, R. Culture-fair behavioral symptom differential assessment and intervention in dementing illness. **Alzheimer Disease and Associated Disorders** 8: 21-45, 1994.

VICTOROFF, J.; MACK, W.J.; NIELSON, K.A. Psychiatric complications of dementia: impact on caregivers. **Dement. Geriatr. Cogn. Disord.** 9: 50-55, 1998.

WEINER, M.; KOSS, E.; WILD, K. Measures of psychiatric symptoms in Alzheimer patients: a review. **Alzheimer Dis. Assoc. Disord.** 10:20-30, 1996.

WETTSTEIN, A. Medical evaluation of dementia. **Schweis Rundsch Med. Prax.** 86: 1335-9, 1997.

WILSON, R.S.; GILLEY, D.W.; BENNETT, D.A. Hallucination, delusion, and cognitive decline in Alzheimer's disease. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** 69: 172-177, 2000.

YEO, G.; GALLGHER-THOMPSON, D.; LIEBERMAN, M. Variations in dementia characteristics by ethnic category. In G.Yeo & D. Gallagher-Thompson (Eds.) **Ethnicity and the dementias**. Washington, DC: Taylor & Francis: 21-30, 1996.

YOUN, G.; KNIGHT, B.G.; JEONG, H.S. Differences in familism values and caregiving outcomes among Korean, Korean American, and White American dementia caregivers. **Psychol. Aging** 14: 355-364, 1999.

ZARIT, S.H.; REEVER, K.E.; BACH-PETERSON, J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feeling of burden. **The Gerontologist** 20: 649-55, 1980.