ROBERTA DIEHL RODRIGUEZ

Doença por grãos argirofílicos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
de título de doutor em Ciências.

Programa: Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Dra. Lea Tenenholz Grinberg

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rodriguez, Roberta Diehl

Doença por grãos argirofílicos / Roberta Diehl Rodriguez. -- São Paulo,
2015.

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

Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Lea Tenenholz Grinberg.

DEDICATÓRIA

Ao meu pai Nicanor por ser meu grande amigo, incentivador e por sempre apoiar meus sonhos.

A minha mãe Suzete por ter me ensinado as lições mais importantes e por continuar tão presente na minha vida.

A minha irmã Graziela por ser minha grande amiga nessa caminhada, meu porto seguro e ao meu cunhado Daniel por ser essa pessoa tão especial, um irmão.

Ao meu irmão Diego

Ao meu amigo mais do que especial, meu amor, Leonel: obrigada pelo carinho, apoio incondicional e, principalmente, pela paciência.

E a todas as famílias que, diante de um momento tão difícil, aceitaram participar do estudo realizado pelo Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dra. Lea T. Grinberg pela acolhida, dedicação durante o desenvolvimento desse trabalho e por todas as oportunidades e incentivos.

À Prof^a. Dra. Claudia Suemoto pela sua valiosa contribuição na análise estatística.

Ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini por todas as oportunidades e incentivos.

Ao Prof. Dr. Pasqualucci pela acolhida e apoio.

À Dra. Ellen Gelpi por ser tão generosa e amável. Uma professora incansável e extraordinária, sempre disposta a compartilhar seu conhecimento e suas experiências: *Gràcies per tot!*

Ao Prof. Dr. Stephan Frank e à Angela pela acolhida e pelo apoio durante meu ano em Basel.

Ao Dr. Juergen Hench e Gabriel Schweighauser por terem me ajudado a entender melhor o mundo do C. Elegans, compartilhado incertezas e tornado meu processo de adaptação muito mais fácil.

À Florence Clavaguera pela acolhida em Basel, carinho e atenção.

À Prof^a. Dra. Sonia Brucki pelo apoio, incentivo e pelas valiosas sugestões.

Aos professores e pesquisadores do grupo de estudos em envelhecimento cerebral: Prof.Dr. Wilson Jacob-Filho, Prof^a. Dra. Renata Ferretti- Rebustini, Prof. Dr. José Marcelo Farfel, Dra. Renata E. Paraizo Leite.

A todos os membros e funcionários do laboratório de Fisiologia do Envelhecimento.

Aos meus queridos amigos Camila Nascimento, Edilaine Tampellini, Luzia Lima, Mariana Molina e Ricardo Neves.

A Gustavo Ribeiro pela permanente disposição em ajudar.

À FAPESP pelo apoio financeiro para realização desse estudo.

À CAPES pelo apoio financeiro durante o doutorado sanduíche.

RESUMO

Rodriguez, R.D. Doença por grãos argirofílicos (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2015. 104f.

Introdução: A doença por grãos argirofílicos (DGA) é uma tauopatia esporádica distinta, bastante frequente, com uma prevalência atingindo 31,3% em centenários, porém pouco reconhecida. A manifestação clínica mais comum da DGA é de um comprometimento cognitivo de lenta evolução associado a uma alta frequência de sintomas psiquiátricos. O diagnóstico de DGA é possível somente através da análise do encéfalo *post-mortem* com os achados das três principais alterações patológicas: grãos argirofílicos, corpúsculos em embrião e pré-emaranhados neuronais. O presente estudo investigou as características demográficas, clínicas e neuropatológicas dos indivíduos com DGA e possíveis associações clínico-patológicas. **Métodos:** Foram estudados 983 casos (acima de 50 anos de idade) provenientes da amostra do Banco de Encéfalos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral. A avaliação clínica e funcional foi realizada através de uma ampla entrevista semiestruturada respondida por um informante com contato próximo com o paciente. Os participantes foram estratificados conforme a presença de comprometimento cognitivo (de acordo com Escala de Avaliação Clínica da Demência) e, posteriormente, pela presença de DGA em quatro grupos: DGA com e sem comprometimento cognitivo e não-DGA com e sem comprometimento cognitivo. Análise descritiva foi realizada para dados socioeconômicos, genótipo de *APOE* e variáveis clínico-funcionais, neuropsiquiátricas e neuropatológicas na amostra DGA e em cada grupo. Foi utilizado um modelo de regressão logística multivariada para investigar as associações entre perfil cognitivo e sintomas neuropsiquiátricos com DGA. **Resultados:** DGA foi identificada em 150 indivíduos (15,1%). Idade avançada e baixo nível socioeconômico foram associados com DGA independente da presença de comprometimento cognitivo. A presença de DGA foi associada a uma redução de 60% na probabilidade de um escore ≥ 3.8 no Questionário do informante sobre o Declínio Cognitivo do Idoso (OR=0,40; IC de 95% 0,22-0,74; $p=0,004$). Adicionalmente, o subitem apetite do inventário neuropsiquiátrico foi associado à DGA em indivíduos cognitivamente normais (OR=1,85; IC de 95% 1,09-3,12; $p=$

0,02). Conclusão: A DGA pode preservar a cognição em indivíduos com patologias neurodegenerativas associadas em particular nos casos com patologia tipo Alzheimer concomitante. A investigação dos mecanismos subjacentes a esse efeito pode auxiliar no desenvolvimento de novos tratamentos para a Doença de Alzheimer.

Descritores: 1.Tauopatias 2.Encéfalo 3. Humanos 4.Banco de tecidos 5.Doenças neurodegenerativas 6.Demência 7.Demência Frontotemporal

SUMMARY

Rodriguez,R.D. *Argyrophilic grain disease* (thesis). São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2015. 104f.

Background: Argyrophilic grain disease (AGD) is an underrecognized, distinct, highly frequent sporadic tauopathy, with prevalence reaching 31.3% in centenarians. The most common presentation of AGD is a slowly progressive amnesic mild cognitive impairment, accompanied by high frequency of neuropsychiatric symptoms. AGD can only be diagnosed postmortem by the finding of its three main pathologic features: argyrophilic grains, oligodendrocytic coiled bodies and neuronal pretangles. The present study investigated demographic, clinical, and neuropathological profiles and analyzed clinicopathological associations. Methods: We studied 983 participants (over 50 years of age) from the Brain Bank of the Brazilian Aging Brain study group sample. Clinical and functional evaluation included demographics and a semi-structured interview covering various cognitive domains conducted with a knowledgeable informant. Participants were stratified by cognitive status (based on Clinical Dementia Rating scale), followed by the presence of AGD in four groups: AGD with and without cognitive impairment, and non-AGD with and without cognitive impairment. Descriptive statistics were used for sociodemographic data, *APOE* genotypes, and the clinical, cognitive, neuropsychiatric, functional, and neuropathological variables in AGD samples and in each group. We used multivariate logistic regression models to investigate the association between the cognitive status and neuropsychiatric symptoms with AGD. Results: AGD was identified in 150 participants (15.1%). Older age and lower socioeconomic status were associated with AGD independent of cognitive status. Multivariate analyses revealed that AGD was associated with a 60% reduction in the odds of having an IQCODE ≥ 3.8 (OR = 0.40, 95% CI 0.22-0.74, $p = 0.004$) and that the NPI sub-item “appetite and eating abnormalities” was associated with AGD in controls (OR = 1.85, 95% CI 1.09-3.12, $p = 0.02$). Conclusion: AGD might preserve cognition in individuals with coexistent neurodegenerative pathologies, in particular those of the Alzheimer-type. Investigating whether the mechanisms underlying this effect could provide novel therapeutic approaches to the treatment of Alzheimer’s disease.

Descriptors: 1.Tauopathies 2.Brain 3.Human 4.Tissue banks
5.Neurodegenerative Diseases 6.Dementia 7.Frontotemporal Dementia

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTAS DE TABELAS

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTAS DE SIMBOLOS

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
2.1	Envelhecimento populacional	21
2.2	Demências	22
2.3	Doença por grãos argirofílicos	24
3	OBJETIVOS.....	42
4	MÉTODOS.....	43
4.1	Casuística.....	43
4.2	Diagnóstico clínico	45
4.3	Avaliação Sócioeconômica.....	47
4.4	Avaliação neuropatológica	47
4.5	Análise do genótipo da <i>APOE</i>	53
4.6	Determinação dos grupos de estudo:.....	53
4.7	Determinação das variáveis analisados.....	54
4.8	Análise estatística	55
5	RESULTADOS	57
5.1	Casuística.....	57
5.2	Frequência de DGA na amostra.....	57
5.3	Indivíduos com DGA.....	59

5.4	Comparação entre DGA e não- DGA estratificados pela presença de comprometimento cognitivo	66
5.5	DGA, cognição e sintomas neuropsiquiátricos	69
6	DISCUSSÃO.....	71
6.1	Frequência de DGA na amostra	71
6.2	Perfil sociodemográfico dos indivíduos com DGA.....	71
6.3	Alterações de apetite e DGA.....	72
6.4	Patologia neurodegenerativa coexistente e cognição	73
6.5	<i>APOE</i>	75
6.6	Considerações Finais	75
7	CONCLUSÕES.....	76
	ANEXOS	77
	REFERÊNCIAS.....	94

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- A figura demonstra as isoformas da proteína tau formadas através do *splicing* alternativo dos éxons 2, 3 e 10. Modificado de Goedert (2011)

Figura 2- Funcionamento normal da proteína tau. A proteína tau estabiliza o microtúbulo ligando-se a ele através de 3 ou 4 domínios ligadores à tubulina (aqui 4 domínios, em azul). A ligação da tau aos microtúbulos mantém-se através da ação coordenada das quinases e fosfatases. A fosforilação da tau (rosa) regula a capacidade de ligação aos microtúbulos

Figura 3- (A) Em um indivíduo saudável, a proteína tau fosforilada liga-se ao microtúbulo para estabilizá-lo. (B) A proteína tau hiperfosforilada anormal com habilidade reduzida de se ligar ao microtúbulo, com consequente desorganização microtubular e acúmulo de tau no citoplasma

Figura 4- Achados neuropatológicos da Doença por Grãos Argirofílicos na imuno-histoquímica utilizando anticorpo contra tau hiperfosforilada. (A1) e (A2) Grãos Argirofílicos no setor CA1 do hipocampo, (B1) Corpúsculo em Embrião (seta) em oligodendrócito na substância branca próxima ao córtex entorrinal, (B2) Astrócito *bush-like* em amígdala, (C1) Pré- emaranhado no setor CA2 do hipocampo, (C2) Neurônio balonado na amígdala. Aumento: A1- 100X; A2- 200X; B2- 600X; B1, C1, C2- 400X

Figura 5- (A) Emaranhado neurofibrilar na imuno-histoquímica com anticorpo contra proteína tau hiperfosforilada, (B) Placa madura clássica na imuno-histoquímica com anticorpo contra proteína β -amilóide

Figura 6- Hipocampo de um indivíduo com DGA com alterações imunoreativas contra o anticorpo contra tau hiperfosforilada. Observa-se envolvimento do setor CA2 (seta) com poucas alterações no setor CA1 (ponta da seta)

Figura 7- Classificação proposta por Braak e Braak (1991) utilizada na avaliação de patologia neurofibrilar no diagnóstico neuropatológico de DA

Figura 8- Amostra incluída no estudo

Figura 9- Frequência dos diagnósticos neuropatológicos nos 983 casos analisados

Figura 10- Frequência (%) das patologias nos 983 indivíduos de acordo com o diagnóstico neuropatológico

Figura11- Frequência (%) dos subitens do INP alterados (escore >1) nos casos com DGA

Figura12- Distribuição dos GAs segundo classificação proposta por Ferrer *et al.*(2008)

Figura13- Resultados da avaliação de patologia tau no setor CA2 do hipocampo de indivíduos com DGA

Figura 14- Frequência do envolvimento do setor CA2 do hipocampo em indivíduos DGA e DA Braak III-IV

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Dados da população brasileira total, proporção de idosos, expectativa de vida ao nascer e aos 60 anos, segundo levantamento realizado entre 2011 e 2012

Tabela 2- Estimativa da prevalência de demência, número de pessoas com demência e aumento proporcional de acordo com o a carga global de doença na região (de acordo com a carga global de doença na região) para população total acima de 60 anos

Tabela 3- Incidência de demência na cidade de Catanduva por 1000 pessoas/ano de acordo com a idade

Tabela 4- Descrição da classificação proposta por Ferrer *et al.*(2008) para o estadiamento neuropatológico da DGA

Tabela 5- Áreas amostradas, coloração e imuno-histoquímica realizadas de rotina no BEEHGEEC-FMUSP

Tabela 6- Distribuição dos indivíduos com diagnóstico neuropatológico de DGA de acordo com idade

Tabela 7- Distribuição dos casos DGA de acordo com níveis de escolaridade

Tabela 8- Distribuição dos indivíduos DGA em relação à presença de alterações cognitivas baseada na escala CDR

Tabela 9- Distribuição dos GAs de acordo com o estadiamento proposto por Ferrer *et al.*(2008) em indivíduos com DGA com e sem comprometimento cognitivo

Tabela 10- Frequência de patologia neurofibrilar nos indivíduos com DGA de acordo com a classificação proposta por Braak e Braak (1991)

Tabela 11- Presença de patologia amiloide nos indivíduos com DGA segundo critério CERAD (1991)

Tabela 12- Frequência de alterações vasculares nos 150 indivíduos com DGA

Tabela 13- Comparação entre indivíduos com e sem DGA estratificados pela presença de comprometimento cognitivo (n=983)

Tabela 14- Associação dos sintomas associados ao funcionamento cognitivo (baseado no IQCODE) e neuropsiquiátricos (baseado no INP) com DGA entre indivíduos com e sem comprometimento cognitivo

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIPEME- Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado

AGD- *Argyrophilic grain disease*

AGs- *Argyrophilic grains*

APOE- Apolipoproteína E

BEHGEEC-FMUSP- Banco de encéfalos do grupo de estudos em envelhecimento cerebral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

CCL- Comprometimento cognitivo leve

CDR- *Clinical dementia rating scale*

CERAD- *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*

DA- Doença de Alzheimer

DCB- Degeneração corticobasal

DP- Desvio padrão

DGA- Doença por grãos argirofílicos

DSM- III-R- *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, III edição revisada

GAs- Grãos argirofílicos

IADL- *The Lawton and Brody Instrumental Activities of Daily*

IC de 95%- Intervalo de confiança de 95%

IQCODE- Questionário sobre declínio cognitivo no idoso

MAPT- *Microtubule- associated Protein Tau*

NLT- Núcleo tuberal lateral

OR- *Odds ratio*

PCR- Reação em cadeia de polimerase

PSP- Paralisia supranuclear progressiva

SCID D- *Structured Clinical Interview for Dissociative Disorders*

TDP-43- *Transactive response DNA-binding-protein with 43kD*

VcDFT- Variante comportamental da demência frontotemporal

VNC- Variações no número de cópias de segmentos de DNA

LISTA DE SÍMBOLOS

α : alfa

β : beta

1 INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento global da população, o crescente número de indivíduos com demência tem se tornando um grande desafio para os sistemas públicos de saúde.^{1,2} A demência não é uma consequência inevitável do envelhecimento, entretanto a idade avançada é um fator de risco importante. Fatores ambientais e genéticos também são associados ao desenvolvimento de demência.^{3,}

4

Há um crescente interesse da comunidade científica em identificar possíveis fatores de risco modificáveis. Até o momento, não existem tratamentos ou estratégias que assegurem que um indivíduo não terá demência, no entanto estratégias de prevenção primária e secundárias podem reduzir o risco e retardar os sintomas.⁵⁻⁷ Acredita-se que o retardo no início dos sintomas de demência para idades cada vez mais avançadas significaria uma redução de aproximadamente 12 milhões de casos de demência no mundo até 2050.⁸

Doenças neurodegenerativas são a principal causa de demência, sendo a doença de Alzheimer (DA) a doença mais comum.^{2,3,8} Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos de neurodegeneração, ainda há muitas perguntas a serem respondidas. Nos últimos anos, a identificação de novas proteínas e o desenvolvimento de anticorpos mais específicos tem trazido importantes contribuições para o diagnóstico neuropatológico. Técnicas imuno-histoquímicas e moleculares tem tornado possível a melhor compreensão das doenças neurodegenerativas e a identificação de novas entidades patológicas.

As doenças neurodegenerativas são um grupo heterogêneo de doenças que podem se apresentar clinicamente de diferentes formas. Os sintomas clínicos são determinados mais pelo sistema afetado e, nem sempre, refletem o mecanismo molecular envolvido.⁹ Sabe-se que o mecanismo patológico subjacente nas doenças

neurodegenerativas frequentemente não é o mesmo, entretanto diferentes doenças podem acometer uma mesma região encefálica e uma mesma proteína pode fazer parte da fisiopatologia de mais de uma doença. Assim como na DA, há acúmulo de proteína tau hiperfosforilada em outras doenças neurodegenerativas.¹⁰ A presença de agregados de uma mesma proteína, o envolvimento de regiões encefálicas similares durante a progressão da doença e, conseqüentemente a sobreposição de sintomas clínicos, muitas vezes, provocam questionamentos. Tal sobreposição de achados contribui para hipóteses de que diferentes entidades neuropatológicas na verdade sejam parte do espectro de uma só patologia.

A doença por grãos argirofílicos (DGA) é uma doença neurodegenerativa que durante muito tempo foi considerada como parte do espectro da DA.¹¹⁻¹³ A frequente presença de patologia do tipo Alzheimer associada, e a ausência de um quadro clínico característico na DGA justificavam essa hipótese.^{11,13-15} No entanto, estudos recentes têm caracterizado as alterações morfológicas da DGA, sugerindo sua existência como uma entidade patológica independente.¹⁶⁻²¹

Apesar dos avanços, a DGA ainda permanece quase desconhecida. Até o momento, sabe-se que a idade é um fator de risco para o desenvolvimento da DGA, porém pouco se sabe sobre outros fatores de risco.^{11,22,23} A falta de conhecimento contrasta com as evidências de que a DGA é uma tauopatia frequente, podendo ser responsável por 5% de todos os casos de demência.¹⁴

A importância de estudos envolvendo indivíduos com DGA é corroborada pela frequência da DGA em estudos neuropatológicos e por sua associação com idade avançada diante do crescente envelhecimento populacional. Assim como em outras doenças, a concepção de tratamentos eficazes e a elaboração de ferramentas diagnósticas para DGA serão possíveis com a identificação dos fatores de risco, das características dos indivíduos acometidos e dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da doença.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Envelhecimento populacional

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial.^{1,7,24} A redução nas taxas de fertilidade e mortalidade tem provocado uma mudança na estrutura etária da população na maioria das regiões do mundo.²⁴ Nas últimas cinco décadas, a expectativa de vida global aumentou aproximadamente 20 anos, de 46,5 anos em 1950-1955 para 66 anos em 2000-2005.²⁴ No Brasil houve um aumento na expectativa de vida ao nascer de 7,2 anos nas últimas duas décadas, sendo de 67,3 anos em 1992 e 74,5 anos em 2012.²⁵ Espera-se que a expectativa média de vida ao nascer seja de 80 anos ao final dos próximos 25 anos na maioria dos países desenvolvidos.^{2,24}

Os idosos representam aproximadamente 11% da população brasileira total segundo dados de 2012 (Tabela 1).²⁵ A projeção para o Brasil é de que a população com mais de 60 anos seja de 58 milhões em 2050, sendo 10 milhões de indivíduos com 80 anos ou mais.^{2,24}

Tabela 1- Dados da população brasileira total, proporção de idosos, expectativa de vida ao nascer e aos 60 anos segundo levantamento realizado entre 2011 e 2012

População total	Proporção de idosos na população (%)	Expectativa de vida ao nascer (anos)	Expectativa de vida aos 60 anos (anos)
193.976.530	10,8	74,52	21,58

Fonte: DATASUS, 2012

Atualmente a taxa de crescimento mundial da população idosa (1,9%) é significativamente maior do que o da população total (1,2%).²⁴ As projeções indicam que a população acima de 60 anos irá crescer 3,5 vezes mais rapidamente do que a população total no período de 2025 a 2030.^{2,24} Ao contrário dos países desenvolvidos, onde o processo de envelhecimento da população ocorreu lentamente, na maioria dos países menos desenvolvidos o processo tem ocorrido em um período de tempo menor e em populações relativamente maiores. Em 2050, 22% da população mundial será composta por pessoas com mais de 60 anos, e 80% dessa população estará vivendo na África, Ásia ou América Latina. Estima-se que a população acima de 60 anos chegue a quase dois bilhões em 2050.^{2,24}

2.2 Demências

O aumento da expectativa de vida e a redução das taxas de mortalidade são grandes conquistas relacionadas aos avanços médicos e científicos adquiridos nos últimos séculos. No entanto, o consequente aumento da longevidade é responsável pelo aumento da incidência de problemas de saúde relacionados à idade, entre eles a demência.^{1,2}

O termo demência refere-se a uma alteração na função cognitiva que pode incluir atenção, funções executivas, aprendizado e memória, linguagem, habilidades visuoperceptivas, apraxia e/ou cognição social. As alterações cognitivas podem ou não ser acompanhadas de alterações comportamentais, porém precisam ser suficientes para interferir na independência funcional.³

Entre 2-10% dos casos de demência iniciam antes dos 65 anos, e a prevalência de demência dobra a cada cinco anos após os 65 anos.^{1,2} O número total de novos casos de demência a cada ano no mundo é de aproximadamente 7,7 milhões, o que significa um novo caso diagnosticado a cada 4 segundos. Estima-se

que o número de pessoas com demência dobre a cada 20 anos chegando a 65,7 milhões em 2030 e a 115,4 milhões em 2050.^{1, 2} A DA é a causa mais comum de demência, sendo responsável por 60-70% dos casos.^{3,8}

Projeções de prevalência e incidência indicam que o número de pessoas com demência continuará a crescer, principalmente entre os muito idosos, e que países em transição demográfica, como o Brasil, apresentarão os maiores aumentos (Tabela 2).²

Tabela 2- Estimativa da prevalência de demência, número de pessoas com demência e aumento proporcional de acordo com o a carga global de doença na região (de acordo com a carga global de doença na região) para população total acima de 60 anos

Região	>60 anos (milhões, 2010)	Prevalência estimada bruta (%, 2010)	Número de pessoas com demência (milhões)			Aumento proporcional (%)	
			2010	2030	2050	2010- 2030	2010- 2050
Ásia	406,55	3,9	15,94	33,04	60,92	107	282
Europa	160,18	6,2	9,95	13,95	18,65	40	87
Américas	120,74	6,5	7,82	14,78	27,08	89	246
América Latina*	19,23	5,5	1,05	2,58	5,54	146	428
África	71,07	2,6	1,86	3,92	8,74	111	370
Mundo	758,54	4,7	35,56	65,69	115,38	85	225

* Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, Guiana Francesa, Guiana, Paraguai, Peru, Suriname e Venezuela.

Fonte: *World Health Organization and Alzheimer's disease International, 2012. Dementia: a public health priority.*

Estudos realizados no Brasil demonstraram o aumento da prevalência e incidência em idades avançadas. Herrera *et al.*(2002) realizaram um estudo na cidade de Catanduva em 1997 com objetivo de estimar a prevalência de demência na população. A prevalência de demência em indivíduos acima de 65 anos foi de 7,1%, sendo de 48,2% em indivíduos entre 85-89 anos.²⁶

Aproximadamente três anos depois, o mesmo grupo reavaliou os indivíduos que eram cognitivamente normais em 1997 com objetivo de estimar a incidência de demência.²⁷ Foram avaliados 1119 indivíduos e a incidência de demência na amostra foi estimada em 13,8%, variando de 3% nos indivíduos com idades entre 65-69 anos a 48,2% entre 85-89 anos (Tabela 3). Em 30% dos casos, o diagnóstico foi de DA provável, enquanto em 20% dos casos foi de DA possível.²⁷

Tabela 3- Incidência de demência na cidade de Catanduva por 1000 pessoas/ano de acordo com a idade

Idade (anos)	Incidência de demência (intervalo confiança de 95%)
65-69	3,0 (0,4-10,7)
70-74	6,4 (3,0-12,1)
75-79	16,4 (9,1-27,1)
80-84	25,0 (12,2- 44,4)
85-89	48,2 (26,5-77,8)

Fonte: Nitrini *et. al.* (2004).

O acelerado crescimento populacional associado à falta de políticas públicas adaptadas a esse novo perfil da população possuem consequências econômicas e sociais, influenciando respostas e mudando a demanda por serviços. Demência é uma das maiores causas de incapacidade na velhice. De acordo com a OMS, o tempo vivido com demência responde por 11,9% dos anos de convívio com incapacidades decorrentes de doenças não transmissíveis, apresentando, no ano de 2010, um custo mundial estimado em US\$ 604 bilhões.^{1,2}

2.3 Doença por grãos argirofílicos

A DGA é uma taupatia frequente, porém pouco reconhecida.²⁸ Estudos demonstram a DGA como a segunda doença neurodegenerativa mais frequente após a DA em indivíduos muito idosos.^{29,30}

Em 1987 Braak e Braak relataram uma nova entidade neuropatológica em pacientes com demência de início tardio na qual a presença das lesões tipo DA não eram suficientes para o diagnóstico neuropatológico de DA.³¹ As alterações neuropatológicas características eram pequenas lesões em forma de haste ou vírgula de coloração argirofílica na prata de *Gallyas* chamadas de grãos argirofílicos (GAs).³¹

A DGA é frequentemente encontrada com patologia do tipo DA associada, o que dificulta a determinação do verdadeiro papel da DGA na cognição.^{11,12,23,32} Devido a frequente presença de patologia do tipo DA, apenas recentemente a DGA foi reconhecida como patologia distinta.^{14,18,21,33-35}

A prevalência de DGA aumenta significativamente com a idade e sua prevalência está estimada em aproximadamente 9,3% aos 65 anos a 31,3% em centenários.^{11,23,29,36-38} Embora DGA seja mais frequente em idades avançadas, há relatos de casos pré-senis. Ishihara *et al.*(2005), descreveram o caso de um paciente de 54 anos com quadro clínico compatível a variante comportamental da demência frontotemporal (vcDFT) de início aos 49 anos cujo diagnóstico neuropatológico era DGA.³⁹ Em uma série de 1405 autópsias, Saito *et. al.*(2004), relataram o diagnóstico de DGA em 10,43% dos 479 indivíduos dementados, sendo um homem de 56 anos o mais jovem diagnosticado com DGA no estudo.³⁶

2.3.1 Apresentação clínica

A DGA manifesta-se clinicamente por três quadros clínicos, porém nenhum deles é patognomônico.¹¹ Acredita-se que a manifestação clínica inicial mais comum seja a de um comprometimento cognitivo leve (CCL) de lenta progressão.^{11,13,15,40,41} Em uma série de 545 autópsias provenientes de um hospital geriátrico, Saito e Murayama (2007) investigaram as alterações patológicas presentes em indivíduos com CCL. A análise demonstrou a presença de patologia neurodegenerativa em 57% dos casos, sendo a DA responsável pelo diagnóstico em 19% e DGA em 18% dos

casos. Uma investigação adicional foi realizada e indivíduos com diagnóstico de demência foram incluídos na análise. Nesse segundo grupo de pacientes, 45% possuíam diagnóstico neuropatológico de DA e 18% de DGA. Tais resultados sugerem que a alta frequência nos casos CCL de tauopatia independente de β -amiloide, entre elas a DGA, esteja relacionada a um curso mais benigno.⁴⁰

O segundo quadro clínico relatado na DGA é o de sintomas comportamentais precedendo as alterações cognitivas.^{11,42,43} Indivíduos com DGA apresentam mais alterações de personalidade e instabilidade emocional precedendo os problemas de memória do que controles com a mesma idade. Nas fases iniciais esses indivíduos apresentam agitação, agressividade, transtornos de personalidade e conduta social, episódios psicóticos e perda precoce do *insight*. Posteriormente, o declínio de memória e de outras funções cognitivas evolui e o processo se torna indistinguível da DA. Em fases avançadas, parkinsonismo e alterações de marcha podem estar presentes, mas são geralmente leves.¹¹ Um estudo comparando pacientes com Parkinson com e sem DGA e estudos mostrando uma alta prevalência de DGA em indivíduos com esquizofrenia de início tardio e transtornos delirantes corroboram para a associação entre DGA e sintomas neuropsiquiátricos.⁴⁴⁻⁴⁶ Há evidências de que as alterações emocionais e de personalidades observadas nos estágios iniciais e intermediários da doença provavelmente são reflexos do envolvimento proeminente do sistema límbico.^{30,36,47}

O terceiro quadro clínico sugerido contempla os pacientes que se apresentam com afasia transcortical sensitiva e alterações graves de comportamento.^{11,39,40} Tal apresentação corrobora a ideia de incluir a DGA como um diagnóstico diferencial em casos em se suspeita de vcDFT. Embora a DGA possa se apresentar como vcDFT essa situação é rara e relacionada ao envolvimento neocortical difuso, contrário ao padrão observado na maioria dos casos em que a patologia é restrita ao sistema límbico.^{11,39,41} Tsuchiya *et al.*(2001) relataram o caso de uma paciente de 89 anos com quadro clínico compatível com a vcDFT, caracterizado por amnésia, perambulação e alterações de personalidade descritas como comportamento egocêntrico, teimoso e rude. Adicionalmente, Maurage *et al.*(2003) relataram dois

casos com diagnóstico neuropatológico de DGA e que preenchiam critério para possível VcDFT: uma paciente de 76 anos com comprometimento cognitivo, obsessão, apatia e compulsão por carboidrato e outro com 79 anos com história de apatia, alteração de memória, logorréia e fissura por carboidrato. Por ultimo, Ishihara *et al.*(2005) descreveram um paciente de 54 anos apresentando alterações de personalidade, comportamento estereotipado anormal, desinibição e comportamento de utilização. Todos esses quatro casos apresentavam patologia do tipo Alzheimer leve associada.

Além dos quadros clínicos descritos, DGA é observada também em indivíduos cognitivamente normais.⁴⁸⁻⁵⁰ Em uma série de indivíduos cognitivamente normais, Knopman *et al.*(2003) relataram o diagnóstico neuropatológico de DGA em 31% dos casos.⁴⁹ O início da DGA é variável, entre 60 e 80 anos, com duração da doença entre 1 a 15 anos.¹¹

O substrato anatômico responsável pelos sintomas cognitivos na DGA ainda permanece desconhecido. Alguns estudos sugerem o envolvimento do córtex entorrinal, hipocampo e amígdala como provável causa.^{11,12} Um estudo realizado por Tolnay *et al.*(1997) analisaram a região límbica de 19 indivíduos dementados e 16 não dementados, ambos com DGA. Nos indivíduos dementados, a região caudal do setor CA1 do hipocampo era significativamente mais afetada do que nos não dementados. No entanto a carga de GAs na região rostral do setor CA1 era similar em ambos os grupos, sugerindo que as lesões iniciais subclínicas iniciem na parte anterior da formação hipocampal.⁵⁰ Posteriormente, a degeneração severa do giro ambiens foi associada com o desenvolvimento de demência na DGA em outro estudo.³⁰

2.3.2 Fatores de Risco

Até o momento, o único fator de risco conhecido para DGA é a idade avançada.^{23,38,43} A frequência de DGA por idade em uma série de autópsias foi de 10% nos indivíduos com 60 anos, enquanto que em maiores de 80 anos foi de 43%.¹¹

2.3.3 Diagnóstico

Os estudos de neuroimagem são escassos e tem demonstrado atrofia das regiões anteriores dos lobos frontais e temporais, ou atrofia cerebral difusa.^{11,30,36,38} O envolvimento de estruturas similares às afetadas em pacientes com CCL e DA dificulta a distinção entre DA e DGA apenas com base em dados clínicos e neuroimagem.¹¹ Até o momento não existe exame diagnóstico específico para DGA, e o diagnóstico é possível apenas através de análise *post-mortem*.

2.3.4 Características bioquímicas

A proteína tau é o principal componente dos GAs.⁵¹ A tau é a proteína associada a microtúbulos (MAP) neuronal mais abundante. É codificada pelo gene *MAPT* (*Microtubule-associated Protein Tau*) localizado no cromossomo 17q21. Seis isoformas de tau são expressas no cérebro humano através do *splicing* alternativo do RNA mensageiro dos éxons 2, 3 e 10. As isoformas diferem pela presença ou ausência de inserções de 29 ou 58 aminoácidos na porção N-terminal da molécula ou pela inclusão ou não de uma repetição de 31 aminoácidos na porção C-terminal que é codificada pelo éxon 10 do *MAPT*. A inclusão do éxon 10 gera isoformas com quarto domínios ligadores da tubulina (4R), enquanto a ausência dessa inclusão produz isoformas com três domínios ligadores da tubulina (3R). (Figura 1) Em um cérebro adulto normal, há uma proporção igual de isoformas com 4R e 3R.^{10,52,53} Na DGA há predomínio de tau com 4R, assim como na paralisia supranuclear progressiva (PSP) e na degeneração corticobasal (DCB).⁵¹ Diferente do encontrado

nessas doenças, a DA caracteriza-se pela presença de ambas isoformas de proteína tau.^{10,54}

Figura 1- A figura demonstra as isoformas da proteína tau formadas através do *splicing* alternativo dos éxons 2, 3 e 10. Modificado de Goedert (2011)

A proteína tau promove a montagem da tubulina em microtúbulos, um dos maiores componentes do citoesqueleto neuronal, que define a morfologia normal e promove o suporte estrutural dos neurônios. A ligação da tau à tubulina é regulada pelo estado de fosforilação (Figura 2).

Figura 2- Funcionamento normal da proteína tau. A proteína tau estabiliza o microtúbulo ligando-se a ele através de 3 ou 4 domínios ligadores à tubulina (aqui 4 domínios, em azul). A ligação da tau aos microtúbulos mantém-se através da ação coordenada das quinases e fosfatases. A fosforilação da tau (rosa) regula a capacidade de ligação aos microtúbulos. Modificado de Kolarova *et al.*(2012)

A fosforilação anormal da tau reduz sua capacidade de ligação à tubulina com a consequente desorganização dos microtúbulos, auto-polimerização e agregação da proteína (Figura 3).^{10,52-54}

Figura 3- (A) Em um indivíduo saudável, a proteína tau fosforilada liga-se ao microtúbulo para estabilizá-lo. (B) A proteína tau hiperfosforilada anormal com habilidade reduzida de se ligar ao microtúbulo, com consequente desorganização microtubular e acúmulo de tau no citoplasma. Modificado de Duan *et al.* (2012)

A fosforilação da tau é regulada por tau quinases, fosfatases e alterações no seu estado conformacional.^{10,51} O mecanismo pelo qual a proteína tau se torna não funcionante permanece desconhecido, mas modificações pós-translacionais, além da fosforilação, podem desempenhar um papel importante nesse processo.^{55,56} Em um estudo recente, Cohen *et al.* (2011) demonstraram que um aumento da acetilação pode alterar a interação da tau com microtúbulos, contribuindo para sua agregação.⁵⁶ Evidências sugerem que a acetilação da tau afeta sua degradação inibindo a poliubiquitinação.^{55,56} Grinberg *et al.* (2013) demonstraram que a acetilação da tau não é presente na DGA ao contrários do que ocorre em outras tauopatias como DA, Doença de Pick, PSP e encefalopatia traumática crônica.²¹ A ausência de acetilação na DGA e as evidências de que a hiperfosforilação por si só não

necessariamente promove a agregação da tau e disfunção celular, sugerem que a DGA pode exercer um mecanismo de defesa frente a um processo neurodegenerativo em evolução.²¹

Ilieva *et al.*(2011) realizaram um estudo para avaliar estresse do retículo endoplasmático, estresse oxidativo e desregulação na biogênese mitocondrial em indivíduos com DGA, DA e controles com a mesma idade. Observou-se que na DGA e DA há ativação de moléculas-chave envolvidas na resposta de proteínas desdobradas, elevando os níveis de chaperonas do retículo endoplasmático com consequente aumento do dano provocado por estresse oxidativo. Diferente da DA, na DGA a expressão de componentes da cadeia respiratória que modulam a biogênese mitocondrial foram seletivamente alteradas. Esses resultados sugerem uma especificidade molecular para DGA.³⁴

2.3.5 Alterações neuropatológicas

2.3.5.1 Alterações macroscópicas

O encéfalo de indivíduos com DGA pode não apresentar alterações ou apenas atrofia leve similar a observada em controles da mesma idade.^{23,38} Em um estudo com 41 casos de DGA, Tolnay *et al.*(1997) encontraram atrofia leve no lobo temporal em um número pequeno de casos.⁵⁰

2.3.5.2 Alterações histológicas

A DGA é caracterizada por três achados patológicos principais:

1)Grãos Argirofílicos: a lesão característica da DGA.³² São estruturas pequenas em forma de vírgula ou haste encontradas no processo neuronal, principalmente, nos dendritos e espinhas dendrítica (Figura 4A1 e 4A2).^{33,57,58} Os GAs predominam nas

camadas II e III do córtex entorrinal.⁵⁹ Eles demonstram um padrão de propagação estereotipado refletindo um gradiente ântero-posterior na sua progressão.^{30,38} São encontrados em abundância no sistema límbico, principalmente no setor CA1 do hipocampo, camadas pré- β e pré- α do córtex entorrinal e transentorrinal, e isocórtex temporal adjacente. A amígdala e o núcleo lateral do hipotálamo são as estruturas subcorticais mais afetadas.^{32,38,60} O tamanho dos grãos aparentemente aumenta com o estadiamento, embora possa haver ausência de GAs em áreas com grave perda neuronal.³⁰

Os GAs não são imunorreativos ao anticorpo 12E8 contra tau fosforilada na Ser 262/356, ao contrário dos emaranhados neurofibrilares. A fosforilação da tau nessa serina é possivelmente um evento tardio, ocorrendo somente em lesões altamente agregadas e compactas.^{37,61}

2)Corpúsculos em embrião: inclusões oligodendrogliais, geralmente localizados na substância branca subjacente ao córtex entorrinal (Figura 4B1).^{11,62,63} Os corpúsculos em embrião estão presentes em outras taupatias 4R como DCB e PSP, porém com uma distribuição anatômica diferente.¹¹

3)Pré-emaranhados: são inclusões citoplasmáticas neuronais granulares imunorreativas ao anticorpo contra proteína tau hiperfosforilada, porém negativas para o anticorpo contra ubiquitina e para a coloração de prata de *Gallyas* (Figura 4C1).⁶⁴ A distribuição dos pré-emaranhados é similar a dos GAs e frequentemente são encontrados no setor CA2 do hipocampo, um região resistente as alterações tipo DA.⁵⁸

Outros achados neuropatológicos que corroboram o diagnóstico de DGA são os neurônios balonados e os astrócitos *bush-like*, porém eles não são específicos. Os neurônios balonados são caracterizados por aumento do pericário e perda de substância de Nissl de neurônios piramidais. São encontrados em diferentes

doenças neurodegenerativas, mas não em encéfalos normais (Figura 4C2).⁶⁵ Na DGA os neurônios balonados são mais frequentemente encontrados na amígdala e não estão correlacionados com a densidade dos GAs ou com a gravidade das lesões associadas.⁶⁵⁻⁶⁷ Os astrócitos *bush-like* são encontrados na amígdala e no córtex entorrinal anterior de indivíduos com DGA (Figura 4B2). Mostram finos processos imunorreativos a anticorpos contra tau hiperfosforilada e negativos com prata de *Gallyas*. São encontrados frequentemente agrupados e não são considerados um achado proeminente da DGA, porém associados a outras alterações auxiliam no diagnóstico diferencial entre DGA e DA.^{18,22,58,68}

Figura 4- Achados neuropatológicos da Doença por grãos argirofílicos na imuno-histoquímica utilizando anticorpo contra tau hiperfosforilada de acordo com a estrutura envolvida (A1) e (A2) Grãos Argirofílicos no setor CA1 do hipocampo, (B1) Corpúsculo em Embrião (seta) em oligodendrócito na substância branca próxima ao córtex entorrinal, (B2) astrócitos *bush-like* na amígdala (C1) Pré- emaranhados no setor CA2 do hipocampo, (C2) Neurônio balonado na amígdala. Aumento: A1- 100X; A2- 200X; B2- 600X; B1, C1, C2- 400X

2.3.6 Classificação neuropatológica

Nos últimos anos foram propostos diversos critérios para o diagnóstico neuropatológico da DGA, porém nenhum é amplamente aceito.^{11,36,38,60} A proposta publicada mais recentemente é a de Ferrer *et al.*(2008). A classificação baseia-se na distribuição dos GAs com envolvimento do córtex entorrinal anterior, núcleo basolateral da amígdala e núcleo tuberal lateral (NTL) do hipotálamo em estágios iniciais, e do neocórtex e tronco encefálico em estágios avançados (Tabela 4).

Tabela 4- Descrição da classificação proposta por Ferrer *et al.*(2008) para o estadiamento neuropatológico da DGA

Estágio	Descrição das alterações
0	Ausência de GAs
I	GAs no córtex entorrinal anterior, leve envolvimento do núcleo cortical e basolateral da amígdala, leve envolvimento do núcleo tuberal lateral hipotalâmico.
II	Córtex entorrinal anterior, região anterior do setor CA1, córtex transentorrinal, núcleo cortical e basolateral da amígdala, pré-subículo, núcleo tuberal lateral hipotalâmico, giro denteado.
III	Córtex entorrinal, CA1, córtex perirrinal, pré-subículo, amígdala, giro denteado, núcleo tuberal lateral hipotalâmico, leve envolvimento de CA2 e CA3 do hipocampo, leve envolvimento do subículo, leve envolvimento de outros núcleos do hipotálamo, leve envolvimento do córtex temporal anterior, córtex insular, giro do cíngulo anterior, córtex orbitofrontal, núcleo accumbens, núcleo septal, raros grãos no mesencéfalo.
IV	Moderado a grave envolvimento adicional do neocórtex e tronco encefálico.

2.3.7 Outras alterações neuropatológicas

A maioria dos casos de DGA apresenta alterações patológicas do tipo Alzheimer (Figura 5A), geralmente leve a moderada com distribuição correspondente aos estágios de Braak I a III.^{11,23,32,38} Esse achado pode ser atribuído a grande frequência de estágios iniciais de DA em sujeitos com mais de 70 anos, entretanto a presença de placas maduras (Figura 5B) na DGA é pouco frequente, ao contrário da patologia neurofibrilar.¹¹

Figura 5-(A) Emaranhado neurofibrilar na imuno-histoquímica com anticorpo contra proteína tau hiperfosforilada, (B) Placa madura clássica na imuno-histoquímica com anticorpo contra proteína β -amilóide.

Os GAs podem se assemelhar a filamentos do neuropilo cortados transversalmente, dificultando o diagnóstico de DGA em indivíduos com patologia DA moderada a grave associada.⁶⁹ Braak e Braak em série de 2661 autópsias não selecionadas de indivíduos entre 27 a 96 anos, observaram 125 casos de DGA comparados com 146 DA com Braak V-VI.²³ A maioria dos casos com DGA e demência avançada mostrava patologia do tipo Alzheimer leve a moderada associada (correspondendo aos estágios de Braak I-III) e somente 12,5% possuíam patologia tipo Alzheimer correspondente a Braak V. Acredita-se que a baixa prevalência de DGA em casos com patologia neurofibrilar avançada seja reflexo da dificuldade em se distinguir tais lesões.⁶⁹

2.3.8 Doenças neurodegenerativas associadas

A DGA está frequentemente associada a outras doenças neurodegenerativas, incluindo DA, Doença de Pick, PSP, DCB, demência por emaranhados neurofibrilares, doença de Creutzfeldt-Jakob, atrofia de múltiplos sistemas, demência por corpúsculos de Lewy, doença de Parkinson e doença do neurônio motor.^{11,23,57,66,70-77} A prevalência de DGA nesses casos é aparentemente maior do que a esperada em controles da mesma idade. DGA é frequentemente observada em DCB (57,7% em comparação com 30-40% indivíduos da mesma idade) e PSP.^{29,66,70} Esses achados sugerem que a DGA compartilha fatores patogênicos e genéticos com a DCB e a PSP. Recentemente, Tatsumi *et al.* (2014) relataram uma frequência de 100% de GAs em indivíduos com DCB.⁷² Apesar da alta frequência de GAs em indivíduos com DCB e PSP, uma alta frequência de PSP e DCB não tem sido observada em indivíduos primariamente com DGA, mesmo em grandes coortes.²²

2.3.9 Padrões de vulnerabilidade neuronal e neurodegeneração

Apesar da frequente sobreposição de patologia do tipo Alzheimer na DGA, estudos demonstraram diferentes padrões de vulnerabilidade neuronal.^{59,78-80} O padrão de propagação dos GAs não segue o de estadiamento neurofibrilar proposto por Braak e Braak.^{11,32,36} Davis *et al.* (1997) relataram um aumento de DGA associado a idade em um estudo com 20 casos de DGA e controles. Não foi observada associação entre GAs e emaranhados fibrilares característicos da DA ou filamentos do neuropilo no setor CA1 do hipocampo.⁸¹

Além disso, segundo o estadiamento de Braak, as alterações neurofibrilares no setor CA2 do hipocampo se iniciam no estágio V na DA.³² Em contraste, na DGA o envolvimento dessa região ocorre precocemente, e o setor CA2 é considerado uma região vulnerável às tauopatias 4R, particularmente à DGA (Figura 6).⁷⁸ Da mesma forma, o hipotálamo mostra um padrão de vulnerabilidade diferente na DGA com o envolvimento precoce e proeminente do NTL e relativa resistência do núcleo tuberomamilar. Na DA, o núcleo tuberomamilar é significativamente afetado por

emaranhados neurofibrilares.⁸⁰ Diferenças em relação ao padrão de vulnerabilidade neuronal do núcleo subtalâmico e da região parahipocampal também foram demonstradas.^{59,79}

Figura 6- Hipocampo de um indivíduo com DGA com alterações imunoreativas contra o anticorpo contra tau hiperfosforilada. Observa-se envolvimento do setor CA2 (seta) com poucas alterações no setor CA1 (ponta da seta)

Thal *et al.*(2008) estudaram alterações em neurônios de associação entorrinal- temporal em sete encéfalos (dois com patologia DA leve de indivíduos cognitivamente normais, um com patologia DA severa de um indivíduo cognitivamente normal, um com DA de um indivíduo com comprometimento cognitivo e três com DGA associada a comprometimento cognitivo). Através do uso de uma técnica *post-mortem* com traçador fluorescente *Dil*, eles demonstraram uma desconexão de fibras de associação entre o córtex entorrinal e temporal adjacente, em diferentes graus, no caso DA com comprometimento cognitivo e no caso DA com patologia grave cognitivamente normal. Em contraste, em todos os casos com DGA com comprometimento cognitivo não havia desconexão entre o córtex entorrinal e temporal. Em contraste, os casos com DGA apresentavam alterações na árvore

dendrítica quando comparados aos cognitivamente normais com patologia DA leve e grave. Esses resultados sugerem a existência de diferentes padrões de neurodegeneração entre DGA e DA. Nos indivíduos com DA, o desenvolvimento de demência pode estar relacionado a grandes desconexões anatômicas, enquanto na DGA pode estar relacionado à degeneração dendrítica com preservação de conexões axonais.³³

2.3.10 Genética

DGA é uma doença predominantemente esporádica. Estudos recentes descreveram duas mutações no gene *MAPT* em indivíduos com achados patológicos consistentes com o diagnóstico de DGA.^{19,82} Um estudo publicado em 2008 demonstrou a mutação S305I no gene *MAPT* em um caso com diagnóstico neuropatológico de DGA, enquanto o relato mais recente descreveu a mutação S305S em uma família da Escandinávia em que dois irmãos possuíam achados neuropatológicos compatíveis com DGA. Ambos os relatos descreveram achados clínicos de alterações precoces de memória associadas a alterações comportamentais. A mutação S305S havia sido associada com vcDFT e PSP em estudos prévios.⁸³

A presença do alelo $\epsilon 2$ da *APOE* foi associado ao risco aumentado de DGA em estudos prévios, porém essa associação não foi confirmada por estudos posteriores.^{69, 84-86} Também não foi encontrada associação entre a presença do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* e DGA.^{68,86} Diferente de outras tauopatias 4R, como a PSP e DCB, há achados conflitantes na literatura sobre a associação com o haplotipo H1 (que inclui *MAPT*) e DGA.^{17,51,78}

Villela *et al.*(2013) em um estudo que investigou variações no número de cópias de segmentos de DNA (VNCs) em 28 indivíduos DGA, identificaram uma constituição rara nas VNCs desses indivíduos. Foi observada uma microdeleção de 40 kilo bases na região p13.2 do cromossomo 17 que inclui o gene *cystinosin*,

lysosomal cystine transporter. Devido a falta de relatos sobre alterações do VNCs afetando esse gene e ao fato de que camundongos knockout para tal gene apresentaram déficit de memória relacionado à idade, sugerem que VNCs na região 17p13.2 possa ser um forte candidato a causar DGA.⁸⁷ Adicionalmente, estudos tem demonstrado o papel da VNCs na etiologia doenças neuropsiquiátricas como esquizofrenia e transtornos de humor.⁸⁸

2.3.11 DGA em modelos experimentais de propagação de tau

Uma característica comum a todas doenças neurodegenerativas é a progressiva agregação de proteínas específicas em um padrão estereotipado.⁹ Estudos recentes demonstraram que determinadas proteínas, incluindo a proteína tau, podem se propagar num mecanismo similar ao da proteína priônica.^{9,89-91} Clavaguera *et al.*(2013) demonstraram que a injeção intracerebral de extratos encefálicos de tau agregada de diversas tauopatias, incluindo DGA, induzem tauopatia em camundongos transgênicos para tau normal. As lesões induzidas podem propagar-se sistematicamente a partir do local da injeção para zonas ligadas axonalmente, sugerindo a captação neuronal, transporte e liberação de “sementes” de tau. Os camundongos transgênicos para tau normal desenvolveram lesões similares a tauopatia estudada, porém não desenvolveram sinais de neurodegeneração, sugerindo que as espécies moleculares responsáveis pela propagação e neurotoxicidade são diferentes.^{89,90} Adicionalmente, outros estudos realizados recentemente demonstraram que a propagação de agregados de proteína tau depende mais da conectividade sináptica do que da proximidade espacial.⁹² Estudos *in vitro* demonstraram que a entrada intracelular de filamentos de tau ocorre através de endocitose.^{93,94}

Além dos estudos com camundongos, estudos utilizando cultura de células expostas a homogeneizados de encéfalos humanos com DGA também demonstraram a propagação de proteína tau anormal.⁹¹

3 OBJETIVOS

Objetivo primário

- Estimar a prevalência de DGA em encéfalos de doadores do Banco de Encéfalos Humanos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (BEHGEEC-FMUSP);

Objetivos secundários

- Determinar o perfil epidemiológico dos casos DGA usando as seguintes variáveis: sexo, idade, escolaridade, raça e nível socioeconômico;
- Estadiar os encéfalos com DGA segundo o critério proposto por Ferrer *et al.*(2008);
- Comparar os resultados do estadiamento de DGA com a presença de sintomas cognitivos;
- Comparar a genótipo da *APOE* entre casos e controles e avaliar se algum dos alelos confere maior ou menor risco de presença da doença;
- Comparar os casos DGA com não-DGA e avaliar possíveis associações clínico-patológicas com DGA.

4 MÉTODOS

4.1 *Casuística*

4.1.1 *Seleção de Casos*

O BEHGEEC-FMUSP tem como objetivo estudar um grande número de encéfalos de indivíduos cognitivamente normais e portadores de doenças neurodegenerativas. São coletados encéfalos de sujeitos acima de 50 anos de idade provenientes do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital da Universidade de São Paulo.⁹⁵

O status clínico e funcional do indivíduo é avaliado por meio de protocolos clínicos aplicados a um informante (familiar, cuidador ou responsável legal) com contato próximo. Contato próximo foi definido como ocorrendo mais do que uma vez por semana, por pelo menos seis meses anteriores ao óbito.

No momento da entrevista, o informante recebe todas as informações sobre o estudo realizado pelo BEHGEEC-FMUSP. A inclusão do indivíduo e a entrevista clínica são realizadas apenas após o consentimento dos familiares e a assinatura do termo de consentimento.

A avaliação neuropatológica segue os critérios internacionais para o envelhecimento cerebral e doenças associadas, com uso de colorações e imunohistoquímica. Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), sob o número 285/04. O

presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP, sob o protocolo número 133/12 (ANEXO A).

4.1.2 Critérios de inclusão

- O indivíduo deve pertencer à casuística do BEHGEEC-FMUSP;
- Indivíduos com idade maior ou igual a 50 anos;
- Existir um cuidador primário ou responsável capaz de fornecer as informações;
- Preenchimento do protocolo clínico com informações relacionadas à história pregressa, antecedentes pessoais, cognição e funcionalidade do indivíduo de maneira completa com familiar de convívio próximo com o indivíduo estudado.
- História clínica completa para revisão;
- Diagnóstico neuropatológico concluído.

4.1.3 Critérios de exclusão

- Morte ocorrida em decorrência direta de patologia do sistema nervoso como acidente vascular cerebral agudo, traumatismo craniano, meningite, neoplasia, entre outras;
- Ocorrência de situações pré-agonais que pudessem causar lesões cerebrais isquêmicas secundárias, como por exemplo, encefalopatia anóxica de longa duração;

- Sujeitos com indicação de acidose cerebral causada por estado agonal severo (pH do cefalorraquidiano $< 6,5$), que pode interferir com as propriedades bioquímicas e moleculares do cérebro;
- Ausência de história clínica completa e/ou diagnóstico neuropatológico.

4.2 Diagnóstico clínico

A avaliação clínica dos indivíduos foi realizada através de uma entrevista semiestruturada aplicada por uma equipe de enfermagem treinada para tal atividade e capacitada a reconhecer possíveis fatores que possam interferir na resposta do informante (ANEXO B). A entrevista foi validada em nossa população previamente.⁹⁶

4.2.1 Avaliação da função cognitiva

- Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR): avalia o desempenho cognitivo e funcional através de seis áreas: memória, orientação, julgamento e resolução de problemas, assuntos comunitários, atividades domésticas e passatempo, e cuidado pessoal. O escore obtido em cada uma dessas áreas é combinado e obtém-se um escore final que varia de zero a três.⁹⁷
 - CDR zero: normal
 - CDR 0,5: comprometimento cognitivo leve, demência questionável
 - CDR 1: demência leve
 - CDR 2: demência moderada,
 - CDR 3: demência avançada
- Questionário do informante sobre o Declínio Cognitivo do Idoso (IQCODE): é instrumento de rastreio que se baseia nas informações fornecidas por familiar ou cuidador sobre uma possível alteração na função cognitiva do paciente. É

considerada uma medida do funcionamento cognitivo do indivíduo. Compara-se o desempenho atual em diversas tarefas do cotidiano com o que era observado há 10 anos.⁹⁸

4.2.2 Avaliação funcional

- *The Lawton and Brody Instrumental Activities of Daily Living (IADL)*: avalia o nível de independência em relação à realização das atividades instrumentais em oito tarefas: usar telefone, fazer compras, preparar alimentos, cuidados com a casa, limpeza da roupa, uso de transporte, preparar medicação e gerir dinheiro.⁹⁹
- Índice de Katz: avalia a funcionalidade em atividades básicas da vida diária, através de seis itens: banhar-se, vestir-se, higiene pessoal, mobilidade, continência, alimentação.¹⁰⁰

4.2.3 Avaliação de sintomas comportamentais:

- Inventário Neuropsiquiátrico (INP): é um questionário de 12 itens que possibilita determinar a presença de sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais, sua frequência e intensidade. A pontuação, de zero a 144, é calculada pela multiplicação da frequência pela intensidade dos sintomas. É composto dos seguintes subitens: delírios, alucinações, agitação psicomotora, depressão, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante, comportamentos noturnos e alterações de apetite.¹⁰¹
- Escala do SCID (*Structured Clinical Interview for Dissociative Disorders*) do DSM-III-R: entrevista clínica estruturada, utilizadas para avaliar mania e depressão.¹⁰²

4.2.4 *Parkinsonismo:*

- Breve questionário de rastreio para Parkinsonismo (Tanner).¹⁰³

4.3 *Avaliação Sócioeconômica*

- Critério ABIPEME: a classificação socioeconômica é dividida em cinco classes (A, B, C, D e E). A classe é definida através de uma pontuação baseada em diversos itens. São avaliados itens relacionados ao conforto do lar e a instrução do chefe da família.¹⁰⁴

4.4 *Avaliação neuropatológica*

4.4.1 *Processamento do encéfalo e imuno-histoquímica*

Os casos foram processados conforme protocolo padrão do BEHGEEC-FMUSP.⁹⁵ Após a retirada do encéfalo da calota craniana foram realizadas as medidas de peso e volume. Posteriormente os encéfalos foram fixados por imersão em paraformol 4% tamponado durante o período de três semanas. Após a fixação, 14 áreas foram amostradas e embebidas em parafina. Os blocos de parafina foram cortados com espessura de cinco micrometros e corados com hematoxilina e eosina. A avaliação imuno-histoquímica de rotina foi realizada utilizando anticorpos contra proteína β -amilóide (4G8), tau hiperfosforilada (PHF-1) e α -sinucleína em áreas selecionadas (tabela 5). Análise imuno-histoquímica complementar foi realizada quando necessário.

Tabela 5- Áreas amostradas, coloração e imuno-histoquímica realizadas de rotina no BEHGEEC-FMUSP

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

HE: hematoxilina- eosina; * áreas incluídas na análise imuno-histoquímica com anticorpo contra β-amilóide em 2013. Fonte: Grinberg *et al.*(2007)

4.4.2 Regiões de interesse

As regiões de interesse analisadas para DGA:

- Lobo frontal,
- Lobo temporal,
- Córtex entorrinal e transentorrinal,
- Hipocampo,
- Amígdala,
- Giro do cíngulo anterior,
- Mesencéfalo,
- Ponte.

Tais regiões encefálicas fazem parte do protocolo do BEHGEEC-FMUSP.

4.4.3 Diagnóstico neuropatológico

O diagnóstico neuropatológico foi realizado através dos seguintes critérios:

4.4.3.1 Doença com grãos argirofílicos

O diagnóstico de DGA foi realizado na presença dos seguintes achados na imuno-histoquímica com anticorpo contra tau hiperfosforilada, independente da presença de outras lesões:

- Grãos imunorreativos no setor CA1 do hipocampo;
- Pré-emaranhados, principalmente no setor CA2 do hipocampo;
- Corpúsculos em embrião.

A presença de neurônios balonados e astrócitos *bush-like* corroboraram para o diagnóstico, porém não foram considerados essenciais para tal.^{11,31,36,60}

4.4.3.2 Doença de Alzheimer

O diagnóstico de DA baseou-se na avaliação da patologia amiloide e neurofibrilar. Foram utilizadas as seguintes classificações:

- CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*)¹⁰⁵: avalia a presença de placas maduras semiquantitativamente, sem considerar a distribuição. O seguinte escore é utilizado de acordo com número de placas neuríticas em um aumento de 100X:

- CERAD 0: ausência de placas maduras
 - CERAD 1 (leve): 0-5 placas maduras por campo
 - CERAD 2 (moderado): 6-15 placas maduras por campo
 - CERAD 3 (frequente): >15 placas maduras por campo
-
- Braak e Braak (1991): Avalia a distribuição da patologia neurofibrilar no encéfalo. Ao contrário do CERAD, não avalia quantitativamente. A classificação é dividida em seis estágios (Figura 7) e os sintomas da DA tornam-se clinicamente aparentes nos estágios isocorticais V e VI.³²

O diagnóstico neuropatológico de DA foi considerado em casos com CERAD B ou C e Braak $\geq$ III, de acordo com os critérios do *National Institute of Aging-Reagan Institute* (2012).¹⁰⁶

Figura 7- Classificação proposta por Braak e Braak utilizada na avaliação de patologia neurofibrilar no diagnóstico neuropatológico de DA

4.4.3.3 Demência Vascular

O diagnóstico de Demência Vascular foi realizado na presença de três infartos lacunares ou um infarto crônico (> 1cm) nas seguintes áreas estratégicas: tálamo, córtex fronto-cingular, gânglios da base, hipocampo, córtex temporal medial ou giro angular.¹⁰⁷

4.4.3.4 Doença de Parkinson

O diagnóstico baseou-se na classificação proposta por Braak H *et al.* (2003).¹⁰⁸ Avalia a distribuição de patologia Lewy no encéfalo, sendo composta de seis estágios:

- Estágio 1: núcleo motor dorsal do nervo vago, bulbo olfatório;
- Estágio 2: núcleo dorsal da rafe, locus coeruleus;
- Estágio 3: substância negra, amígdala, núcleo basal de Meynert;
- Estágio 4: mesocórtex temporal;
- Estágio 5: neocórtex temporal, áreas pré-motora e de associação sensorial.
- Estágio 6: neocórtex; área motora e sensorial primária.

O diagnóstico de doença de Parkinson foi considerado nos casos com Braak superior a 3.

4.4.3.5 Demência por corpúsculos de Lewy

O diagnóstico foi realizado de acordo com os critérios propostos por McKeith *et al.* (2005).¹⁰⁹ A presença de patologia Lewy foi avaliada e classificada de acordo com predomínio das lesões:

- Tronco encefálico;
- Límbico (transicional);
- Neocortical difuso.

4.4.3.6 Outras patologias

O diagnóstico de demência secundária a doença de Parkinson foi realizado de acordo com Braak *et al.*(2004).¹¹⁰ A classificação proposta por Mackenzie *et al.*(2010) foi utilizada para o diagnóstico dos subtipos de degeneração lobar frontotemporal.¹¹¹

4.5 Análise do genótipo da APOE

O genótipo da *APOE* (baseados nos polimorfismos de nucleotídeo único rs429358 e rs7412) foi determinado por PCR em tempo real, em duplicatas, como previamente descrito por Calero *et al.*(2009).¹¹²

4.6 Determinação dos grupos de estudo:

Os indivíduos foram divididos em quatro grupos de acordo com o diagnóstico neuropatológico de DGA e a presença de comprometimento cognitivo, segundo a escala CDR:

- Grupo DGA sem comprometimento cognitivo: indivíduos com diagnóstico neuropatológico de DGA e CDR zero;
- Grupo DGA com comprometimento cognitivo: indivíduos com diagnóstico neuropatológico de DGA e $CDR \geq 0,5$;
- Grupo não-DGA sem comprometimento cognitivo: indivíduos com outros diagnósticos que não DGA, incluindo indivíduos com diagnóstico neuropatológico normal e CDR zero;
- Grupo não-DGA com comprometimento cognitivo: indivíduos com outros diagnósticos que não DGA, incluindo indivíduos com diagnóstico neuropatológico normal e $CDR \geq 0,5$.

4.7 Determinação das variáveis analisados

4.7.1 Dados sociodemográficos:

- Idade em anos;
- Sexo;
- Raça- dividida em negros, pardos, brancos e asiáticos;
- Escolaridade- avaliada através dos anos de educação formal;
- Nível socioeconômico- os indivíduos foram classificados em três níveis socioeconômicos de acordo com as classes do critério ABIPEME: alto (A e B), médio (C) e baixo (D e E).

4.7.2 Alterações neuropatológicas:

Os escores da classificação de Braak para diagnóstico de DA foram categorizados em dois grupos (0- II ou III-VI), enquanto CERAD foi classificado em quatro grupos (normal, leve, moderado ou frequente).

A presença de infartos lacunares, arteriosclerose hialina, angiopatia amiloide, siderocalcinose, esclerose hipocampal e patologia Lewy foram avaliadas como presentes ou ausentes.

4.7.3 Sintomas neuropsiquiátricos:

Em relação ao INP, o escore total foi dividido em duas categorias (normal e alterado) de acordo a mediana nos grupos sem comprometimento cognitivo e com comprometimento cognitivo. Foram considerados alterados os casos com escore superior à mediana.

Medianas:

- Sem comprometimento cognitivo: 1
- Com comprometimento cognitivo: 14

Em relação aos subitens do INP, foram considerados alterados valores >1.

4.8 *Análise estatística*

Análise descritiva foi realizada para descrever os diagnósticos neuropatológicos na amostra. Adicionalmente foi determinada a frequência da DGA na amostra estudada. Fatores demográficos, presença de sintomas neuropsiquiátricos, e cognitivos e de alterações neuropatológicas foram analisados descritivamente para caracterização da amostra DGA.

Foi utilizado o teste de qui-quadrado ou exato de Fisher na análise de variáveis categóricas e testes *t* não pareados para variáveis contínuas. As variáveis INP e IQCODE foram as variáveis de desfecho e a presença de GAs foi considerada variável de exposição.

Para determinar se DGA foi independentemente associada a sintomas cognitivos em participantes com e sem comprometimento cognitivo, o escore do IQCODE foi utilizado como variável dependente. Em cada grupo o IQCODE foi subdividido em duas categorias de acordo com sua mediana (grupo sem comprometimento cognitivo: IQCODE=3; grupo com comprometimento cognitivo: IQCODE=3,8).

Foi utilizado modelo de regressão logística ajustado para idade, sexo, educação e patologia neurofibrilar para investigar a associação entre IQCODE e DGA. A mesma estratégia foi utilizada para investigar a associação independente entre sintomas neuropsiquiátricos e DGA.

O nível de significância estatística utilizado para todos os testes foi de 5%. A análise estatística foi realizada com SAS 9.3 (Cary, NC, USA).

5 RESULTADOS

5.1 Casuística

De abril 2004 a janeiro 2014 foram incluídos 1029 indivíduos com diagnóstico neuropatológico na amostra do Projeto Envelhecimento Cerebral do BEHGEEC-FMUSP. Foram excluídos os casos que não possuíam história clínica completa para revisão e/ou não possuíam material para análise imuno-histoquímica complementar. A figura 8 demonstra a amostra incluída no estudo.

Figura 8- Amostra incluída no estudo

5.2 Frequência de DGA na amostra

Dos 983 indivíduos com diagnóstico anatomopatológico completo no período de abril 2004 a janeiro 2014, 9% possuíam diagnóstico de DGA, que foi o terceiro diagnóstico mais frequente após demência mista e DA. A figura 9 mostra a distribuição dos casos segundo diagnóstico neuropatológico.

Figura 9- Frequência dos diagnósticos neuropatológicos nos 983 casos analisados DA- doença de Alzheimer, DGA- doença por grãos argirofílicos, DV- demência vascular, DP- doença de Parkinson.

*Demência mista refere-se aos casos em que há mais de um diagnóstico neuropatológico

A DGA foi a patologia mais frequente após a DA e DV e foi encontrada em 15,3% (150) dos indivíduos como único diagnóstico ou associada a outros diagnósticos (figura 10). Os seguintes diagnósticos são responsáveis, individualmente, por menos 1% dos casos: atrofia de múltiplos sistemas (1), DCB (1), PSP (1), doença de Pick (1), taupatia de significado incerto (2), demência por emaranhados neurofibrilares (3), esclerose hipocampal (3), angiopatia amiloide cerebral (2).

Figura 10- Frequência das patologias nos 983 indivíduos de acordo com o diagnóstico neuropatológico

5.3 Indivíduos com DGA

5.3.1 Características sociodemográficas

Dos 150 indivíduos, 61,3% eram mulheres e média de idade foi de 79,1 anos (DP 9,3). Entre os indivíduos com DGA, apenas 8% possuíam idade inferior a 65 anos, e 50 anos foi a idade mínima observada (Tabela 6).

Tabela 6- Distribuição dos indivíduos com diagnóstico neuropatológico de DGA de acordo com idade

Idade	Frequência (%)
50-59	4,8
60-69	9,5
70-79	31,3
80-89	44,7
90-93	8,0

A média de escolaridade foi de 3,7 anos de estudo (DP 3,3). Apenas 20% dos indivíduos com DGA possuíam mais de quatro anos de escolaridade. A tabela 7 mostra a distribuição dos indivíduos segundo quatro categorias de escolaridade.

Tabela 7- Distribuição dos casos DGA de acordo quatro categorias de escolaridade

Anos de escolaridade	Total (%)
0 anos	36 (24)
1 a 4 anos	84 (56)
5 a 8 anos	18 (12)
Mais de 8 anos	12 (8)

Em relação ao nível socioeconômico, 53% dos indivíduos possuía um baixo nível socioeconômico. Dos 150 indivíduos com diagnóstico de DGA, 72% eram brancos.

5.3.2 Função cognitiva e sintomas neuropsiquiátricos

Dos 150 indivíduos com DGA, 59,3 % eram cognitivamente normais de acordo com o CDR. A tabela 8 mostra o perfil dos indivíduos com DGA segundo a avaliação com CDR (Tabela 8). Em relação ao IQCODE, a média do escore foi de 3,4 (DP 0,6).

Tabela 8- Distribuição dos indivíduos DGA em relação à presença de alterações cognitivas de acordo com o CDR

Escala de Avaliação Clínica da Demência	%
Normal	59,3
Comprometimento cognitivo ou demência questionável	12
Demência leve	9,3
Demência moderada	6
Demência avançada	13,3

Aproximadamente 69% dos indivíduos com DGA possuíam algum sintoma neuropsiquiátrico de acordo com o INP. O sintoma neuropsiquiátrico mais frequente nesses indivíduos foi alteração do apetite. A figura 11 demonstra a frequência das alterações em cada subitem.

Figura 11- Frequência (%) dos subitens do INP alterados (escore >1) nos casos com DGA

5.3.3 Avaliação neuropatológica

5.3.3.1 Estadiamento GAs

Dos 150 casos com diagnóstico neuropatológico de DGA, 82 foram estadiados de acordo com a classificação proposta por Ferrer *et al.*(2008).

Apenas 2,4% dos indivíduos possuíam doença difusa acometendo de forma grave neocórtex e tronco encefálico (estágio IV), enquanto na maioria dos indivíduos os GAs eram limitados ao sistema límbico. A figura 12 mostra a distribuição dos casos segundo o estadiamento para GAs proposto por Ferrer *et al.*(2008).

Figura 12- Distribuição dos DGA em relação a distribuição de GAs segundo classificação proposta por Ferrer *et al.*(2008)

Os indivíduos do grupo DGA sem comprometimento cognitivo possuíam envolvimento predominantemente do sistema límbico. Em contraste, os indivíduos do grupo DGA com comprometimento cognitivo possuíam envolvimento cortical associado (Tabela 9). Houve diferença estatisticamente significativa na distribuição de GAs de acordo com o estadiamento entre os grupos DGA com e sem comprometimento cognitivo ($p=0,038$).

Tabela 9- Distribuição dos GAs de acordo com o estadiamento proposto por Ferrer *et al.* (2008) em indivíduos com DGA com e sem comprometimento cognitivo

Estadiamento	Sem comprometimento cognitivo	Com comprometimento cognitivo
I	5,2	4,2%
II	60,3%	33,3%
III	32,8%	58,3%
IV	1,7%	4,2%

5.3.3.2 Patologia neurofibrilar e β -amilóide

Patologia neurofibrilar (I-III) leve foi encontrada em 69,2% dos indivíduos DGA (Tabela 10). Apenas oito dos 150 indivíduos com DGA (5,3%) não possuíam patologia tipo Alzheimer (Braak zero) ou outra alteração neuropatológica associada. Entre os oito indivíduos, quatro possuíam comprometimento cognitivo, sendo dois com CDR 0,5, um com CDR 1 e um com CDR 3.

Tabela 10- Frequência de patologia neurofibrilar nos indivíduos DGA de acordo com a classificação proposta por Braak e Braak (1991)

Braak (%)						
0	I	II	III	IV	V	VI
5,6	11,2	25,2	32,9	20,3	2,8	2,1

A avaliação com anticorpo contra proteína β -amilóide demonstrou a presença de angiopatia amiloide cerebral em 6% dos indivíduos com DGA (Tabela 11). A ausência de placas maduras (CERAD zero) foi observada em 52,4% dos casos.

Tabela 11- Presença de patologia amiloide nos indivíduos com DGA segundo critério CERAD (1991)

CERAD (%)			
0	A	B	C
52,7	18	17,3	12

5.3.3.3 Outras alterações neuropatológicas

Patologia Lewy foi encontrada em 11,5% dos indivíduos DGA, enquanto esclerose hipocampal foi observada em apenas 1,4% dos casos. Siderocalcinose foi a alteração vascular mais frequentemente encontrada na avaliação destes casos (Tabela 12).

Tabela 12- Frequência de alterações vasculares nos 150 indivíduos com DGA

Alteração vascular	Frequência (%)
Infarto lacunar	11,4
Arterioloesclerose hialina	11,4
Siderocalcinose	19,5
Angiopatia amilóide Cerebral	6%

5.3.3.4 Envolvimento do setor CA2 do hipocampo

A presença de emaranhados neurofibrilares e pré-emaranhados em CA2 nos casos DGA com Braak I a IV foi avaliada em 67 casos. Alterações foram encontradas em 95,5% (66) dos casos, sendo a presença de pré-emaranhados a alteração mais frequente (53,7%). A figura 13 mostra a frequência de alterações no setor CA2 do hipocampo nos casos DGA avaliados.

Figura 13- Resultados da avaliação de patologia tau no setor CA2 do hipocampo de indivíduos DGA

Análise adicional foi realizada para comparar a presença de patologia tau no setor CA2 do hipocampo de indivíduos DGA e DA com Braak III-IV (19 DGA e 16 DA). Os indivíduos com DA possuíam menos frequentemente acometimento de CA2 em estágios Braak III-IV em relação aos DGA, com diferenças significativas ($p < 0,0001$) entre os dois grupos. Ao contrário da DGA, nos indivíduos com DA os emaranhados neurofibrilares foram as alterações mais frequentemente observadas (Figura 14).

Figura 14- Frequência do envolvimento do setor CA2 do hipocampo em indivíduos DGA e DA com Braak III-IV

5.4 Comparação entre DGA e não- DGA estratificados pela presença de comprometimento cognitivo

A frequência de DGA foi de 14,9% em indivíduos com alterações cognitivas e 15,5% naqueles sem alterações cognitivas (Tabela 13). Indivíduos com DGA foram significativamente mais velhos em ambos os grupos com e sem comprometimento cognitivo. Os indivíduos com DGA tinham maior probabilidade de ser do sexo feminino ($p=0,001$) e possuíam significativamente menos anos de escolaridade ($p=0,003$).

Uma alta proporção de indivíduos com baixo nível socioeconômico foi observada em ambos os grupos com DGA (com e sem comprometimento cognitivo; $p=0,002$). Não foi encontrada associação entre DGA e raça em nenhum dos grupos estudados (Tabela 13). Em indivíduos sem comprometimento cognitivo, observou-se uma alta frequência de placas maduras em indivíduos com patologia relacionada à

DGA comparado com indivíduos sem DGA (23,6% e 14,4%, respectivamente, $p = 0,03$).

Não foi observada associação entre DGA e outras alterações neuropatológicas entre esses dois grupos. O genótipo da APOE foi analisado em 368 indivíduos participantes. Não houve associação entre DGA e genótipo de APOE em nenhum dos grupos estudados (Tabela 13).

Tabela 13- Comparação entre indivíduos com e sem DGA estratificados pela presença de comprometimento cognitivo (n=983).

Variável	Sem comprometimento cognitivo			Com comprometimento cognitivo		
	Não-DGA (n=485)	DGA (n=89)	<i>p</i>	Não-DGA (n=348)	DGA (n=61)	<i>p</i>
Características sociodemográficas						
Média de idade (DP)*	70,3 (11,7)	77,7 (10,1)	<0,0001	77,0 (10,9)	81,2 (7,6)	0,0003
Mulheres, n (%)[†]	219 (45,1)	53 (59,6)	0,01	199 (57,2)	39 (63,9)	0,32
Raça, n (%)[‡]			0,38			0,25
branco	337 (69,6)	66 (74,2)		238 (68,4)	42 (68,9)	
negro	51 (10,5)	8 (9,0)		37 (10,6)	11 (18,0)	
pardo	85 (17,6)	11 (12,4)		70 (20,1)	8 (13,1)	
asiático	11 (2,3)	4 (4,5)		3 (0,9)	0 (0)	
Média anos de escolaridade (DP)*	4,9 (4,0)	4,0 (3,5)	0,03	3,4 (3,3)	3,1 (3,0)	0,50
Nível socioeconômico, n (%)[†]			0,002			0,002
alto	121 (25,1)	15 (17,0)		95 (27,4)	11 (18,0)	
médio	190 (39,4)	24 (27,3)		159 (45,8)	20 (32,8)	
baixo	171 (35,5)	15 (17,0)		93 (26,8)	30 (49,2)	
Genótipo APOE			0,65			0,47
ε2	30 (7,2)	2 (3,4)		13 (6,1)	4 (7,1)	
ε3	324 (78,3)	48 (82,8)		149 (70,3)	43 (76,8)	
ε4	60 (14,5)	8 (13,8)		50 (23,6)	9 (16,1)	

Continua

Continua

Variável	Sem comprometimento cognitivo		p	Com comprometimento cognitivo		p
	Não-DGA (n=485)	DGA (n=89)		Não-DGA (n=348)	DGA (n=61)	
Avaliação funcional, cognitiva e neuropsiquiátrica						
Média IQCODE (DP)*	3,01 (0,04)	3,01 (0,03)	0,80	3,96 (0,73)	3,90 (0,70)	0,58
Média INP (DP)*	5,5 (9,7)	5,9 (7,6)	0,64	21,0 (21,1)	16,3 (18,2)	0,10
Sintomas neuropsiquiátricos- INP						
Delírios, n (%) [‡]	11 (2,3)	1 (1,1)	0,70	74 (21,5)	9 (14,8)	0,23
Alucinações, n (%) [‡]	15 (3,1)	1 (1,1)	0,49	110 (31,7)	13 (21,3)	0,10
Depressão, n (%) [†]	69 (14,3)	20 (22,5)	0,05	128 (37,0)	19 (31,1)	0,38
Ansiedade, n (%) [†]	101 (21,0)	21 (23,6)	0,58	96 (27,6)	16 (26,7)	0,88
Agitação, n (%) [†]	51 (10,6)	7 (7,9)	0,44	126 (36,2)	16 (26,2)	0,13
Euforia, n (%) [‡]	8 (1,7)	2 (2,2)	0,66	21 (6,0)	1 (1,7)	0,22
Desinibição, n (%) [‡]	7 (1,4)	1 (1,1)	1,00	64 (18,4)	6 (9,8)	0,10
Irritabilidade, n (%) [†]	53 (11,0)	6 (6,7)	0,23	91 (26,1)	14 (23,0)	0,60
Apatia, n (%) [†]	45 (9,3)	10 (11,2)	0,57	120 (34,6)	16 (26,2)	0,20
Comportamento motor aberrante, n (%) [‡]	10 (2,1)	1 (1,1)	1,00	63 (18,2)	11 (18,0)	0,97
Comportamentos noturnos, n (%) [†]	77 (15,9)	15 (17,0)	0,80	117 (33,8)	18 (29,5)	0,51
Alterações de apetite, n (%) [†]	110 (22,8)	33 (37,1)	0,004	139 (40,1)	28 (45,9)	0,39
ADL, n (%)[†]			0,21			0,12
alterado	58 (12,1)	15 (16,9)		246 (70,7)	49 (80,3)	
sem alteração	423 (87,9)	74 (83,1)		102 (29,3)	12 (19,7)	
IADL, n (%)[‡]			0,18			1,00
alterado	159 (33,1)	36 (40,4)		319 (92,5)	57 (93,4)	
sem alteração	322 (66,9)	53 (59,6)		26 (7,5)	4 (6,6)	
Alterações neuropatológicas						
Braak, n (%)[†]			<0,0001			0,006
0-II	390 (80,8)	41 (48,8)		179 (51,4)	19 (32,2)	
III-VI	93 (19,2)	43 (51,2)		169 (48,6)	40 (67,8)	
CERAD, n (%)[†]			0,03			0,92
0-A	415 (85,6)	68 (76,4)		219 (62,9)	38 (62,3)	
B-C	70 (14,4)	21 (23,6)		129 (37,1)	23 (37,7)	
Infarto lacunar, n (%)[‡]	23 (4,8)	4 (4,5)	1,00	76 (22,0)	13 (21,7)	0,95
Arteriolesclerose, n (%)[†]	45 (9,3)	8 (9,0)	0,92	86 (24,7)	9 (15,0)	0,10
Angiopatia amilóide, n (%)[‡]	13 (2,7)	5 (5,6)	0,18	25 (7,2)	4 (6,7)	1,00
Siderocalcinose, n (%)[†]	72 (15,0)	13 (14,6)	0,93	83 (23,9)	16 (26,7)	0,65
Esclerose hipocampal, n (%)[‡]	6 (1,3)	0 (0)	0,60	19 (5,6)	2 (3,3)	0,75
Patologia tipo Lewy, n (%)[†]	35 (7,4)	9 (10,2)	0,37	48 (14,0)	8 (13,1)	0,85

APOE, apolipoproteína E; ADL, atividades da vida diária; IADL, *The Lawton and Brody Instrumental Activities of Daily Living*; IQCODE, *informant questionnaire on cognitive decline in the elderly*; INP, inventário neuropsiquiátrico; CERAD, *consortium to establish a registry for Alzheimer's disease*; DP, desvio padrão

*teste t; † teste qui-quadrado; ‡ teste exato de Fisher.

§ dados perdidos, n = 370. Dois alelos foram considerados para cada participante

5.5 DGA, cognição e sintomas neuropsiquiátricos

A análise univariada não identificou nenhuma diferença no escore do IQCODE de indivíduos com DGA e sem DGA, entre os grupos com e sem comprometimento cognitivo (Tabela 14).

O escore total do NPI demonstrou resultado similar em indivíduos com e sem DGA entre os grupos com e sem comprometimento cognitivo. Em indivíduos sem comprometimento cognitivo, DGA foi associado com dois subitens do INP: depressão ($p=0,005$) e alterações do apetite ($p=0,004$).

Em relação aos sintomas neuropsiquiátricos, somente o subitem apetite foi associado com DGA, após ajuste para idade, sexo, educação e estágio de Braak ($OR = 1,85$; intervalo de confiança de 95% $1,09-3,12$; $p = 0,02$). Não foi encontrada nenhuma associação entre os subitens do INP e DGA em indivíduos com comprometimento cognitivo. Também não foi observada associação entre o escore total do INP e DGA nos dois grupos.

Uma análise multivariada demonstrou que a presença de DGA foi associada com uma redução de 60% na probabilidade de ter IQCODE $> 3,8$ quando o modelo foi ajustado para idade, sexo, educação e estágio de Braak ($OR = 0,40$; intervalo de confiança de 95% $0,22-0,74$; $p = 0,004$) no grupo com comprometimento cognitivo (Tabela 14).

Tabela 14- Associação dos sintomas associados ao funcionamento cognitivo (IQCODE) e neuropsiquiátricos com DGA entre indivíduos com e sem comprometimento cognitivo (n=983)

	Não- DGA [†]	DGA [†]	OR (95% IC)	p	Ajuste*	p
Sem comprometimento cognitivo						
IQCODE ≤ 3	457 (94,2)	84 (94,4)	1,0 (referência)	-	1,0 (referência)	-
IQCODE > 3	28 (5,8)	5 (5,6)	0,97 (0,37-2,59)	0,95	0,74 (0,26-2,09)	0,57
INP = 0	242 (50,1)	34 (38,2)	1,0 (referência)	-	1,0 (referência)	-
INP ≥ 1	241 (49,9)	55 (61,8)	1,62 (1,02-2,58)	0,04	1,37 (0,83-2,25)	0,22
Com comprometimento cognitivo						
IQCODE ≤ 3,8	175 (50,3)	37 (60,7)	1,0 (referência)	-	1,0 (referência)	-
IQCODE > 3,8	173 (49,7)	24 (39,3)	0,66 (0,38-1,14)	0,14	0,40 (0,22-0,74)	0,004
INP ≤ 14	170 (49,9)	36 (59,0)	1,0 (referência)	-	1,0 (referência)	-
INP >14	178 (51,1)	25 (41,0)	0,66 (0,38-1,15)	0,14	0,66 (0,37-1,16)	0,15

IQCODE, Questionário do informante sobre o Declínio Cognitivo do Idoso; INP, Inventário neuropsiquiátrico; OR, *odds ratio*.[†]n (%), IC, intervalo de confiança

*Ajustado para sexo, idade, anos de escolaridade e presença de emaranhados neurofibrilares

6 DISCUSSÃO

6.1 *Frequência de DGA na amostra*

Consistente com estudos *post-mortem* prévios, uma alta frequência de DGA associada a idade foi observada.^{22,23,31,36} DGA foi a patologia mais frequente após DA e DV. Dos 983 indivíduos, 15,3% tinham diagnóstico neuropatológico de DGA, seja associado a outra patologia, seja como único diagnóstico. Tolnay *et al.*(1997) identificaram 28 casos de DGA (9%) em uma série consecutiva de 301 autópsias, enquanto Martinez-Lage e Munoz (1997) relataram 17 casos (11,7%).^{51,71} Ambos estudos analisaram amostra com indivíduos acima de 65 anos. A maior frequência de DGA observada no nosso estudo pode estar relacionada à alta frequência de indivíduos cognitivamente normais.

6.2 *Perfil sociodemográfico dos indivíduos com DGA*

Entre os indivíduos com DGA, houve um predomínio de mulheres (61,3%) e de indivíduos brancos (72%), em ambos os grupos com e sem comprometimento cognitivo. No entanto, não foi encontrada associação entre sexo ou raça e DGA em nenhum dos grupos estudados. A ausência de associação entre sexo e DGA foi observada em estudos neuropatológicos prévios, porém com algumas limitações devido ao tamanho da amostra.^{23,36,42,68,70,113} Até o momento, não foram publicados estudos avaliando a relação entre raça e DGA. Certamente estudos futuros serão necessários para que esses resultados preliminares sejam melhor compreendidos.

Adicionalmente, os indivíduos com DGA possuíam, predominantemente, uma baixa escolaridade e um baixo nível socioeconômico. Apenas 20% dos indivíduos DGA possuíam mais do que quatro anos de escolaridade. Não foi encontrada associação entre DGA e escolaridade, entretanto baixo nível socioeconômico se associou a DGA em ambos os grupos com e sem comprometimento cognitivo. Assim como raça, não existem dados sobre nível socioeconômico e escolaridade em

indivíduos com DGA. A associação entre baixo nível socioeconômico e risco de demência não é clara. Alguns estudos sugerem um efeito protetor do alto nível socioeconômico, enquanto outros não relatam tal associação.^{114,115} Uma possível causa para os diferentes resultados é a heterogeneidade na definição de nível socioeconômico utilizada nos diversos estudos. Sattler *et al.*(2012) examinaram 321 indivíduos selecionados aleatoriamente de registros de duas coortes. Eles observaram uma redução de 69% no risco de CCL/DA em indivíduos com alto nível socioeconômico quando comparados com aqueles de baixo nível socioeconômico.¹¹⁵ Em um estudo de base populacional realizado no Brasil por Nitrini *et al.*(2004) não foi encontrada associação entre o demência e baixo nível socioeconômico utilizando o critério ABIPEME.²⁷

6.3 Alterações de apetite e DGA

Apesar da alta frequência de sintomas neuropsiquiátricos observados nos indivíduos com DGA (69%), apenas alteração de apetite mostrou associação com indivíduos DGA cognitivamente normais após análise multivariada. As bases neuroanatômicas envolvidas no controle do apetite não são completamente conhecidas até o momento, porém se acredita que os núcleos ventromedial e lateral do hipotálamo possuam um papel importante.^{116,117}

Ao contrário do que é observado na DA em que CA2 é relativamente resistente, o setor CA2 do hipocampo e o hipotálamo são extremamente vulneráveis na DGA.^{78,80} Interessantemente, estudos com modelos animais demonstraram um padrão de conectividade neuronal único entre hipocampo e hipotálamo. Segundo esses resultados, há conexões através de uma via aferente do núcleo paraventricular do hipotálamo para o setor CA2 do hipocampo.¹¹⁸⁻¹²¹ A maioria dos indivíduos com diagnóstico de DGA em nosso estudo possuía envolvimento precoce de CA2 (95,5%). No entanto, a existência de conexões entre o NTL e o setor CA2 do hipocampo não é conhecida, pois os estudos demonstrando conexões entre CA2 e hipotálamo foram realizados apenas em animais. Há evidências de que o NTL esteja

presente apenas em primatas superiores e seu padrão de conectividade é pouco conhecido.¹¹⁶

Os resultados observados no presente estudo sugerem que as alterações do apetite possam ser um sintoma clínico associado a DGA. Resultados prévios indicando o envolvimento do hipotálamo precedendo as alterações de CA2 na DGA podem explicar a associação das alterações de apetite em indivíduos DGA sem comprometimento cognitivo.^{11,36} Por outro lado, outros sintomas de apetite, geralmente presentes em indivíduos dementados, pode mascarar a presença de sintomas de alterações de apetite relacionadas à DGA. Tal fato poderia explicar a ausência de associação entre alterações de apetite e DGA nos indivíduos com comprometimento cognitivo. Infelizmente, o INP não fornece informações mais detalhadas sobre o tipo de alterações de apetite limitando uma análise mais detalhada.

6.4 Patologia neurodegenerativa coexistente e cognição

A ausência de um fenótipo clínico específico para diagnóstico clínico, a sobreposição de alterações neuropatológicas entre DGA e outras doenças, e a frequente associação de DGA com outras doenças dificultam a determinação do papel da DGA na cognição. A presença de uma maior carga de patologia β -amiloide foi associada à DGA em indivíduos cognitivamente normais, contrário a achados prévios. Tolnay *et al.*(1999) avaliaram a presença de patologia β -amiloide em indivíduos cognitivamente normais, com DA e com DGA. Eles observaram que a patologia β -amiloide encontrada nos indivíduos com DGA assemelhava-se mais à encontrada nos controles do que nos casos DA, independente da presença de demência.¹²² Por outro lado, consistente com estudos prévios, a maioria dos indivíduos com DGA em nosso estudo possuía patologia neurofibrilar leve associada, correspondendo aos estágios de Braak I-III. Contudo, é importante ressaltar que a menor frequência de DGA em indivíduos com patologia neurofibrilar avançada pode ser explicada pela dificuldade em se identificar os GAs nesses casos.

Sabe-se que frequentemente as alterações patológicas da DGA se localizam na região límbica e raramente se propagam para regiões corticais, apresentando sintomas característicos de uma vcDFT. Em apenas 2,4% dos indivíduos com DGA, nos quais o padrão de propagação dos GAs foi avaliado, houve envolvimento cortical. Esses casos possuíam diagnóstico neuropatológico de DA associada com presença de patologia neurofibrilar grave, limitando possíveis associações.

No grupo DGA com comprometimento cognitivo, a DGA era a única alteração presente, sem outras alterações neuropatológicas que pudessem explicar os sintomas, em 2,6%. A maioria dos indivíduos com DGA (59,3%) não possuíam alterações cognitivas, corroborando com resultados prévios que demonstram uma alta frequência de DGA em cognitivamente normais. Davis *et al.*(1997) relataram o diagnóstico de DGA em 23% dos 59 indivíduos idosos cognitivamente normais avaliados.⁴⁸ Adicionalmente, Knopman *et al.*(2003) em um estudo avaliando 39 indivíduos cognitivamente normais acima de 74 anos, diagnosticaram DGA em 10 casos (25,6%).⁴⁹

O impacto da DGA no desenvolvimento de sintomas cognitivos permanece pouco claro. Estudos prévios analisaram indivíduos com DA associada à DGA na tentativa de determinar a contribuição dos GAs no desenvolvimento de demência, porém diferentes resultados foram relatados.^{13,14} No entanto, estudos neuropatológicos recentes tem sugerido um efeito protetor para a DGA no desenvolvimento dos sintomas cognitivos.^{21,123} Nossos resultados são compatíveis com os últimos resultados. Foi demonstrado que indivíduos com DGA possuem menor probabilidade de apresentar comprometimento cognitivo quando comparados a não-DGA com o mesmo estágio de patologia neurofibrilar, após correção para variáveis demográficas. Além disso, a DGA foi associada a um maior nível de patologia neurofibrilar em ambos os grupos com e sem comprometimento cognitivo. Em contraste com tais resultados, dois estudos prévios indicaram que a presença de GAs reduziria o limiar para o desenvolvimento de sintomas cognitivos na presença de patologia tipo Alzheimer.^{13,14}

6.5 APOE

Não foi identificada nenhuma associação entre um específico alelo da *APOE* e a presença de DGA. Ghebremedhin *et al.*(1998) encontraram a associação entre o alelo $\epsilon 2$ da *APOE* e DGA sugerindo que presença desse alelo como um fator de risco para o desenvolvimento de DGA.⁸⁴ Estudos subsequentes não confirmaram tal resultado e nem relataram a associação de DGA com outro alelo.^{68,86}

6.6 Considerações Finais

O presente estudo foi limitado pela ausência de dados de uma história clínica completa e pelo desenho retrospectivo do estudo. A frequência de patologia DGA em indivíduos com patologia tipo DA avançada pode estar subestimada em nossa amostra. Nesses casos a realização de anticorpos específicos para as isoformas da proteína tau podem auxiliar o diagnóstico de DGA, mesmo na presença de patologia neurofibrilar grave. Apesar dessas limitações, este estudo é o primeiro a analisar as características sociodemográficas de indivíduos com DGA. Adicionalmente, a associação entre DGA e alterações do apetite observadas podem estar relacionadas à vulnerabilidade do hipotálamo às alterações neuropatológicas da DGA previamente relatadas.

7 CONCLUSÕES

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DGA permanecem pouco compreendidos, apesar de um crescente interesse nos estudos sobre DGA. Em indivíduos cognitivamente normais, a DGA associou-se a alterações do apetite, sugerindo que tal sintoma possa estar relacionado à DGA. A hipótese de que tal sintoma possa estar associado à vulnerabilidade do hipotálamo às lesões neuropatológicas da DGA precisa ser melhor investigada.

Adicionalmente, a observação de que a DGA é frequentemente diagnosticada em indivíduos cognitivamente normais representa um aspecto importante a ser investigado em futuros estudos. Os resultados desse estudo sugerem que a DGA possa exercer um papel protetor, reduzindo ou retardando a expressão clínica da demência. Novos estudos são necessários para que possamos entender como a DGA pode preservar a cognição mesmo em indivíduos com patologias neurodegenerativas coexistentes, principalmente do tipo Alzheimer. O entendimento dos mecanismos envolvidos nesse efeito pode fornecer novas ferramentas para o desenvolvimento de tratamentos para DA.

ANEXO A

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09/05/2012, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 133/12 intitulado: "DOENÇA POR GRÃOS ARGIROFÍLICOS" apresentado pelo **PROGRAMA de FISIOPATOLOGIA EXPERIMENTAL**

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

Pesquisador (a) Responsável: Lea Tenenholz Grinberg

Pesquisador (a) Executante: Roberta Diehl Rodriguez

encaminhe-se a UFG+MUSP
para as devidas providências.
S.P., 22/06/12

CEP-FMUSP, 10 de Maio de 2012.

[Assinatura]
Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

[Assinatura]
Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

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

ANEXO B

ENTREVISTA CLÍNICA

NPROT

NSVO

Data da necropsia: ____/____/____

Data Óbito: ____ H. Óbito: ____ H. Necro: ____ ΔT Morte: ____ H Início Entrev: ____

Nome: ____ Idade: ____ DN: ____/____/____

Sexo: ____ Raça: B N P A Natural: ____ Proced: ____ Estado Civil: S C V A D Filhos: ____

Escolaridade: ____ anos (____) Dextro Canhoto

Profissão: do lar doméstica outros ____

Situação: Ainda trabalhava Aposentado ____ a Ap por invalidez ____ a Outro ____

Informante

Parentesco: ____ Freq com o pte: D S M ____ Cuidador primário: sim não NA

Escolaridade do informante: ____ Com quem residia: ____

Causa do Óbito: ____**Causas básicas/ achados clínicos:** ____**Como correu o óbito:** em casa logradouro público no hospital/ transferência/ APH: ____**HPMA:** ____**AP:** Nega ou desconhece qualquer antecedente patológico

HAS DM DAC ICC (TF____) Arritmia MP IVP/ OAC IRC DLP TCE

AVCi // h prévio? Há ____ a – sem seqüela com seqüela: cognitiva motora ____

AIDS Sífilis AO/ OP Dist Tireóide Bronquite/ Asma DPOC ____

Down Depressão Esquizofrenia Mania TOC D Parkinson Neoplasia ____

Internação Psiquiátrica ____ Tentativa de suicídio ____

TTOs anteriores: Clínicos: ____ Cirúrgicos: ____

Não fazia tto ou acompanhamento médico atualmente Nunca foi ao médico: recusa/ sem acesso

Sd demencial diagnosticada em vida: não sim Há ____ a Etiologia: ____

História compatível com Síndrome demencial: não sim

Início dos sintomas: lento súbito memória comportamento outro ____

Curso: lento e progressivo rápido evolução em degraus curso flutuante

Função anterior à morte

Acuidades visual e auditiva preservadas ↓ acuidade visual olhos hipoacusia prótese

Dentição preservada falhas dent/ anodontia uso de prótese dentária disfagia SNG/SNE/ GTS

Sedentário Atividade física: doméstica caminhada trabalho outra ____ Freq ____/sem

Andava: s/ auxílio c/ auxílio: pessoas parede/ móveis equipamentos auxiliares ____

Acamado ____ Amputações ____ Lesões cutâneas (úlceras) ____

Independente Dependente Tomava decisões sozinho Não tomava decisões

Em que situações convivia com muitas pessoas ____

Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly

(IQCODE – Versão retrospectiva)

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

Comparada com há 10 anos atrás, como estava a pessoa antes de sua morte:

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

Total: _____

ESCORE CLÍNICO DE DEMÊNCIA – FOLHA DE REGISTRO

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

QUESTÕES SOBRE MEMÓRIA PARA O INFORMANTE

1. Ele/ela tem algum problema com sua memória ou seu pensamento (raciocínio)? SIM NÃO
- 1a - Se sim, é um problema constante? (em oposição a eventual, raro) SIM NÃO
2. Ele/ela pode se lembrar de eventos recentes? Freqüentemente Às vezes Raramente
3. Ele/ela pode se lembrar de uma lista curta de itens (compras)? Freqüentemente Às vezes Raramente
4. Houve algum declínio na memória durante o último ano? SIM NÃO
5. Sua memória está comprometida a tal ponto que teria interferido em suas atividades de vida diária de alguns anos atrás? (ou atividades pré-aposentadoria) (opinião de outros informantes) SIM NÃO
6. Ele/ela se esquece completamente de um evento importante (ex. viagem, festa, casamento em família) algumas semanas depois do evento? Freqüentemente Às vezes Raramente
7. Ele/ela se esquece de detalhes pertinentes de um evento importante? Freqüentemente Às vezes Raramente
8. Ele/ela se esquece completamente de informações importantes do passado distante (ex. data de nascimento, data de casamento, local do emprego)? Freqüentemente Às vezes Raramente
9. OBS - Questão removida por não ser aplicável.

QUESTÕES SOBRE ORIENTAÇÃO PARA O INFORMANTE

Com que frequência ele/ela sabe o exato:

1. Dia do Mês?
Freqüentemente Às vezes Raramente Não sabe
2. Mês?
Freqüentemente Às vezes Raramente Não sabe
3. Ano?
Freqüentemente Às vezes Raramente Não sabe
4. Dia da semana?
Freqüentemente Às vezes Raramente Não sabe
5. Ele/ela tem dificuldades com relações temporais (quando os eventos ocorreram em relação uns com os outros)?
Freqüentemente Às vezes Raramente Não sabe

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

Freqüentemente	Às vezes	Raramente	Não sabe
----------------	----------	-----------	----------

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

Freqüentemente	Às vezes	Raramente	Não sabe
----------------	----------	-----------	----------

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

Freqüentemente	Às vezes	Raramente	Não sabe
----------------	----------	-----------	----------

QUESTÕES SOBRE JULGAMENTO E RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS PARA O INFORMANTE

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

Tão boas quanto sempre foram.	Boas, mas não tão boas quanto antes.
Regulares.	Ruins.
	Não há nenhuma habilidade.

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

Não há perda.	Alguma perda.	Perda grave
---------------	---------------	-------------

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

Não há perda.	Alguma perda.	Perda grave.
---------------	---------------	--------------

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

Tão bem quanto antes.

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

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

5. Ele/ela pode entender situações ou explicações?

Freqüentemente	Às vezes	Raramente	Não sabe
----------------	----------	-----------	----------

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

Freqüentemente	Às vezes	Raramente	Não sabe
----------------	----------	-----------	----------

* Este item avalia comportamento, não aparência.

QUESTÕES SOBRE ASSUNTOS COMUNITÁRIOS PARA O INFORMANTE

Ocupacional

1. O sujeito ainda está trabalhando?	SIM	NÃO	N/A
Se não aplicável - vá para o item número 4
Se sim - vá para o item número 3
Se não - vá para o item número 2			
2. Os problemas de memória ou de pensamento (raciocínio) contribuíram para a decisão do sujeito de se aposentar? (A questão 4 é a próxima)	SIM	NÃO	N/A
3. O sujeito tem dificuldade significativa em seu trabalho por causa de problemas com memória ou pensamento (raciocínio)?			
Raramente ou nunca	Às vezes	Freqüentemente	Não sabe

Social

4. Ele/ela alguma vez dirigiu carro?	SIM	NÃO
5. Ele/ela dirige carros atualmente?	SIM	NÃO
6. Se não, é devido a problemas de memória ou pensamento (raciocínio)?	SIM	NÃO
7. Se ele/ela ainda está dirigindo, há problemas ou riscos devido ao pensamento (raciocínio) pobre?	SIM	NÃO
8. Ele/ela é capaz de fazer compras para suas próprias necessidades independentemente?		
Raramente ou nunca	Às vezes	Freqüentemente
(precisa ser acompanhado em qualquer compra)	(Pode comprar um número limitado de itens, compra itens duplicados ou esquece itens necessários)	
9. Ele/ela é capaz de fazer atividades independentemente fora de sua casa?		
Raramente ou nunca	Às vezes	Freqüentemente
(Freqüentemente incapaz de realizar atividades sem ajuda)	(Atividades limitadas ou de rotina, por exemplo, participação superficial na igreja ou reuniões, idas a salão de beleza).	(Participação significativa em atividades, por exemplo, votar)
10. Ele/ela é levado a eventos sociais fora da casa de familiares?
Se não, por que não?	SIM	NÃO
11. Um observador casual do comportamento do sujeito pensaria que ele está doente?	SIM	NÃO
12. Se institucionalizado, ele/ela participa bem de atividades sociais?	SIM	NÃO

IMPORTANTE:

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

Se não, por favor, investigue mais.

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

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

QUESTÕES SOBRE O LAR E ATIVIDADES DE LAZER PARA O INFORMANTE

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

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

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

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

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

Atividades da vida diária (Blessed):

	Nenhuma perda		Perda grave
4. Habilidade para realizar tarefas domésticas	0	0,5	1
Por favor, descreva _____			
5. Ele/ela é capaz de realizar tarefas domésticas até o nível de: (Escolha uma, o informante não precisa ser perguntado diretamente)			
____ <u>Sem função significativa</u>			
(Realiza atividades simples, tais como fazer a cama, somente com muita supervisão)			
____ <u>Funciona somente em atividades limitadas</u>			
(Com alguma supervisão, lava a louça com limpeza aceitável, coloca a mesa)			
____ <u>Funciona independentemente em algumas atividades</u>			
(Opera equipamentos, tal como aspirador de pó, prepara refeições simples)			
____ <u>Funciona em atividades usuais mas não no nível usual</u>			
____ <u>Funciona normalmente em atividades usuais</u>			

IMPORTANTE:

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

Se não, por favor investigue mais.

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

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

QUESTÕES SOBRE O AUTOCUIDADO PARA O INFORMANTE

“Qual sua estimativa da habilidade mental dele (a) nas seguintes áreas:”

Vestir-se (Blessed)	Sem ajuda (0)	Às vezes não abotoa os botões corretamente,... (1)	Seqüência errada - esquece itens comumente. (2)	Incapaz de se vestir (3)
Lavar-se (Arrumar-se)	Sem ajuda (0)	Necessita de estímulo (1)	Algumas vezes precisa de ajuda (2)	Sempre – ou quase sempre – precisa de ajuda (3)
Hábitos À mesa	De modo limpo; utiliza os talheres adequados. (0)	De modo desorganizado; utiliza apenas colher. (1)	Apenas sólidos simples (2)	Tem que ser alimentado (3)
Controle de esfíncter	Controle completo normal (0)	Ocasionalmente molha a cama (1)	Freqüentemente molha a cama (2)	Duplamente incontinente (3)

*Escore 1 pode ser considerado se o auto-cuidado estiver comprometido quando comparado a um estado anterior, mesmo que não receba estímulo.

ESCORE CLÍNICO DE DEMÊNCIA (CDR)

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

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

Inventário Neuropsiquiátrico

(Cummungs et al – 1994)

- Responder baseando-se nas mudanças que ocorreram desde que o paciente começou a ter problemas de memória
- Marcar sim apenas quando o sintoma estiver presente. Do contrário, marcar não.
- Responda honestamente e meticulosamente às questões

Total: /144 pontos

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

FREQUENCIA

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

SEVERIDADE

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

ESTRESSE DO CUIDADOR

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

Índice de Katz para Atividades de Vida Diária

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

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

I = 1 ponto; A = 0,5 e D = 0 ponto

TOTAL: _____/6

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

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

Não Aplicável Park: _____

ESCALA DE ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DA VIDA DIÁRIA (IADL)
(Lawton & Brody)

A – Habilidade para usa o telefone 1. Utiliza o telefone por iniciativa própria 2. Disca alguns números conhecidos 3. Atende mas não faz ligações 4. Não usa o telefone de modo algum	1 1 1 0	E – Lavanderia 1. Lava completamente as roupas 2. Lava pequenas peças: meias, etc 3. Toda a roupa deve ser lavada por terceiros	1 1 0
B – Compras 1. Faz compras independente/e 2. Faz pequenas compras independente/e 3. Precisa ser acompanhado nas compras 4. Incapaz de fazer compras	1 0 0 0	F – Transporte 1. Usa independentemente transportes públicos ou dirige seu próprio carro 2. Chama de táxi, mas não usa transporte público 3. Usa transporte público se acompanhado 4. Locomove-se limitadamente de táxi ou carro com auxílio de outros 5. Não sai de casa/ Não usa nenhum transporte	1 1 1 0 0
C – Preparo de alimentos 1. Planeja, prepara e serve adequadamente as refeições independentemente 2. Prepara adequadamente as refeições se alguém lhe fornecer os ingredientes 3. Aquece, serve e prepara refeições, mas não garante uma dieta adequada 4. Necessita que alguém prepare e sirva a refeição	1 0 0 0	G – Medicação 1. É responsável por tomar sua medicação em dose e horários corretos 2. Assume responsabilidade por tomar sua medicação se separada anteriormente por outros 3. Não é capaz de tomar sua medicação	1 0 0
D – Tarefas domésticas 1. Mantem a casa sozinho ou com auxílio ocasional (p.ex: auxílio para tarefas pesadas) 2. Realiza tarefas diárias leves, como lavar louça, fazer a cama 3. Realiza tarefas diárias leves, mas não consegue fazê-las dentro dos padrões de limpeza 4. Necessita de auxílio com todas as tarefas domésticas 5. Não faz/ participa de nenhuma tarefa doméstica	1 1 1 1 0	H – Finanças 1. Controla suas finanças independentemente (conta de banco, talão de cheque, preenche cheques, paga contas) 2. Controla contas no dia a dia, mas necessita de auxílio com banco, compras maiores,... 3. Incapaz de controlar finanças	1 1 0

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

Total: _____ / 8 pontos

Perguntas adicionais:

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

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

Episódio Maior Depressivo no Passado – SCID

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

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

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

Critério: 1 2 3

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

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

Critério: 1 2 3 ? Quando foi isso?

3) Naquele período ele(a) perdeu ou ganhou peso? Ele(a) estava tentando perder peso?

SE NÃO: Como estava o apetite dele(a)? (Tinha que forçar para comer? Comia menos/mais que o habitual? Isso acontecia quase todos os dias?)

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

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

Critério: 1 2 3 ? Assinalar: Insônia _____ Hipersônia _____

5) Ele(a) estava tão inquieto(a) ou agitado(a) que não era capaz de ficar parado(a)? (Isso acontecia todos os dias?)

SE NÃO: E o contrário: falando e se movendo mais devagar do que o normal dele(a)? (Isso acontecia todos os dias?)

Critério: 1 2 3 ? Assinalar: agitação psicomotora _____ retardo psicomotor _____

6) Como estava a energia dele(a)? (Cansado(a) o tempo inteiro? Quase todos os dias?)

Critério: 1 2 3 ?

7) Como ele se sentia em relação a si mesmo? (Inútil, sem valor?) Quase todos os dias?

SE NÃO: Ele se sentia culpado por coisas que fazia ou deixava de fazer? Quase todos os dias?

Critério: 1 2 3 ? Assinalar: Sentimento de inutilidade _____ Culpa inadequada _____

8) Ele(a) tinha dificuldade para se concentrar ou pensar? (Com que tipo de coisas isso interferia?) Quase todos os dias?

SE NÃO: Era difícil para ele(a) tomar decisões sobre coisas do dia a dia? Quase todos os dias?

Critério: 1 2 3 ? Assinalar: Capacidade de pensar diminuída _____ Indecisão _____

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

Critério: 1 2 3 ? Assinalar: Pensamentos de morte recorrentes _____ Ideação suicida _____ Tentativa de suicídio _____

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

SIM () NÃO ()

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

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

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

Durou mais que 2 meses? SIM () NÃO ()

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

CONSIDERAR:

1 – ausente ou falso 2 – sublimar (duvidoso) 3 – limiar ou verdadeiro ? – informação inadequada

Episódio Maníaco no Passado - SCID

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

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

Critério 1 2 3 ?

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

Quando foi isso?

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

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

Critério: 1 2 3 ? Quando foi isso?

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

Critério 1 2 3 ?

4) Naquele tempo ele(a) tinha que dormir menos que o habitual? (Mesmo assim se sentia descansado?)

Critério: 1 2 3 ?

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

Critério: 1 2 3 ?

6) Naquele tempo os pensamentos passavam rapidamente pela cabeça dele(a)?

Critério: 1 2 3 ?

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

Critério: 1 2 3 ?

8) Naquele período, como ele(a) passava o tempo? (Ele(a) se envolvia em tantas atividades a ponto de vocês ficarem preocupados?)

SE NÃO: Ele(a) estava fisicamente inquieto(a)? (Qual a intensidade disso?)

Critério: 1 2 3 ? Assinalar: aumento na atividade _____ agitação psicomotora _____

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

Critério: 1 2 3 ?

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

SIM () NÃO ()

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

SIM () NÃO ()

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

SIM () NÃO ()

CONSIDERAR:

1 – ausente ou falso

2 – subliminar (duvidoso)

3 – limiar ou verdadeiro

? – informação inadequada

Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)

Seu parente alguma vez apresentou:

- Medos, preocupações, idéias ou imagens repetitivos que causavam desconforto a ele(a)? (? 1 2 3)
- Comportamentos repetitivos (manias) que a pessoa tinha que fazer várias vezes e não conseguia evitar, tais como (**perguntar TODOS os itens de 1 a 9**):

- 1) Verificar fechaduras, fogão, se não se feriu ou feriu outros, ou perguntar se foi responsável por algo terrível que tenha acontecido (Agressão e verificação) (? 1 2 3) _____
- 2) Lavar excessivamente mãos e objetos, tomar banhos demorados, parecer preocupado com sujeira ou micróbios, com ficar contaminado e adoecer por isso, ter nojo de secreções do próprio corpo (Contaminação, limpeza e lavagem) (? 1 2 3) _____
- 3) Guardar objetos inúteis, manter o quarto ou casa entulhados (Colecionamento) (? 1 2 3) _____
- 4) Preocupação excessiva com: desrespeito a Deus; certo e errado; moralidade (Religião) (? 1 2 3) _____
- 5) Mania de arrumação, simetria, exatidão, perfeccionismo, ter que deixar as coisas organizadas do seu jeito (? 1 2 3) _____
- 6) Preocupação excessiva com doenças sem ser por contaminação, com partes do corpo, com a aparência física: (? 1 2 3) _____
- 7) Compulsões de repetição, reler ou reescrever várias vezes, repetir atividades rotineiras como entrar e sair de casa, levantar-se da cadeira, vestir roupas) (? 1 2 3) _____
- 8) Compulsões de contagem (contar telhas, tijolos, riscas do chão) (? 1 2 3) _____
- 9) Comportamentos extremamente supersticiosos (medo de passar perto de cemitérios, medo de gato preto, de números ou cores que representem azar). (? 1 2 3) _____

Qualquer um dos itens de 1 a 9 foi positivo? ? 1 3 ⇒

? ou 1= pule para **Transtornos de tiques**;
3=continue abaixo:

Você acha que seu parente gastava muito tempo por dia com esses sintomas? (? 1 2 3) _____

Quanto tempo? _____ (juntando tudo chegava a 1 hora por dia?) (? 1 2 3) _____

Os sintomas interferiam na vida dele? (? 1 2 3) _____

Causavam ansiedade, sofrimento? (? 1 2 3) Com que idade os sintomas começaram? _____

Transtornos de tiques

Tiques, também chamados de **sestos** ou **cacoetes**, são movimentos involuntários (que a pessoa faz sem querer), que geralmente começam na infância. Podem ser motores ou vocais. Os principais exemplos são (mostrar exemplos): piscar os olhos, fazer caretas, colocar a língua para fora, sacudir os ombros, sacudir a cabeça, fungar, pigarrear, assoviar, estalar etc.

1) A pessoa tinha tiques motores (? 1 2 3) Idade de início: _____ Tipos de tiques: _____

2) Tinha tiques vocais (? 1 2 3) Idade de início: _____ tipos de tiques: _____

Se **Não** para as respostas 1 e 2, passe para o próximo questionário. Se **Sim** para alguma das respostas:

Os tiques duraram mais de um ano? (? 1 2 3) _____

Os tiques duraram entre 3 meses e um ano? (? 1 2 3) _____

A pessoa tem tiques motores e vocais? (? 1 2 3) _____

Outras informações relevantes: _____

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

A- Em sua casa tem?

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

TOTAL: _____

B- Qual a instrução do chefe de família? (Quem é o chefe da família: _____)

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

TOTAL: _____

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

REFERÊNCIAS

1. International AsD. World Alzheimer's Report 2010: the global economic impact of dementia. 2010.
2. Organization WH. Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization 2012.
3. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2012 Sep;19(9):1159-79. PubMed PMID: 22891773.
4. Mattson MP, Chan SL, Duan W. Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. *Physiological reviews*. 2002 Jul;82(3):637-72. PubMed PMID: 12087131.
5. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1405-12. PubMed PMID: 23871492. Pubmed Central PMCID: 3906607.
6. Langa KM, Larson EB, Karlawish JH, Cutler DM, Kabeto MU, Kim SY, et al. Trends in the prevalence and mortality of cognitive impairment in the United States: is there evidence of a compression of cognitive morbidity? *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2008 Mar;4(2):134-44. PubMed PMID: 18631957. Pubmed Central PMCID: 2390845.
7. Larson EB, Yaffe K, Langa KM. New insights into the dementia epidemic. *The New England journal of medicine*. 2013 Dec 12;369(24):2275-7. PubMed PMID: 24283198. Pubmed Central PMCID: 4130738.
8. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011 Mar 19;377(9770):1019-31. PubMed PMID: 21371747.
9. Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2013 Sep 5;501(7465):45-51. PubMed PMID: 24005412. Pubmed Central PMCID: 3963807.
10. Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet neurology*. 2013 Jun;12(6):609-22. PubMed PMID: 23684085.
11. Ferrer I, Santpere G, van Leeuwen FW. Argyrophilic grain disease. *Brain: a journal of neurology*. 2008 Jun;131(Pt 6):1416-32. PubMed PMID: 18234698.

- 12.Tolnay M, Clavaguera F. Argyrophilic grain disease: a late-onset dementia with distinctive features among tauopathies. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*. 2004 Dec;24(4):269-83. PubMed PMID: 15641585.
- 13.Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, et al. Argyrophilic grains: a distinct disease or an additive pathology? *Neurobiology of aging*. 2008 Apr;29(4):566-73. PubMed PMID: 17188783. Pubmed Central PMCID: 2727715.
- 14.Thal DR, Schultz C, Botez G, Del Tredici K, Mrak RE, Griffin WS, et al. The impact of argyrophilic grain disease on the development of dementia and its relationship to concurrent Alzheimer's disease-related pathology. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2005 Jun;31(3):270-9. PubMed PMID: 15885064.
- 15.Jicha GA, Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, Smith GE, Geda YE, et al. Argyrophilic grain disease in demented subjects presenting initially with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2006 Jun;65(6):602-9. PubMed PMID: 16783170.
- 16.Durrenberger PF, Fernando S, Kashefi SN, Ferrer I, Hauw JJ, Seilhean D, et al. Effects of antemortem and postmortem variables on human brain mRNA quality: a BrainNet Europe study. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2010 Jan;69(1):70-81. PubMed PMID: 20010301.
- 17.Miserez AR, Clavaguera F, Monsch AU, Probst A, Tolnay M. Argyrophilic grain disease: molecular genetic difference to other four-repeat tauopathies. *Acta neuropathologica*. 2003 Oct;106(4):363-6. PubMed PMID: 14513264.
- 18.Botez G, Probst A, Ipsen S, Tolnay M. Astrocytes expressing hyperphosphorylated tau protein without glial fibrillary tangles in argyrophilic grain disease. *Acta neuropathologica*. 1999 Sep;98(3):251-6. PubMed PMID: 10483782.
- 19.Kovacs GG, Pittman A, Revesz T, Luk C, Lees A, Kiss E, et al. MAPT S305I mutation: implications for argyrophilic grain disease. *Acta neuropathologica*. 2008 Jul;116(1):103-18. PubMed PMID: 18066559.
- 20.Tolnay M, Sergeant N, Ghestem A, Chalbot S, De Vos RA, Jansen Steur EN, et al. Argyrophilic grain disease and Alzheimer's disease are distinguished by their different distribution of tau protein isoforms. *Acta neuropathologica*. 2002 Oct;104(4):425-34. PubMed PMID: 12200631.
- 21.Grinberg LT, Wang X, Wang C, Sohn PD, Theofilas P, Sidhu M, et al. Argyrophilic grain disease differs from other tauopathies by lacking tau acetylation. *Acta neuropathologica*. 2013 Apr;125(4):581-93. PubMed PMID: 23371364. Pubmed Central PMCID: 3692283.
- 22.Probst A, Tolnay M. [Argyrophilic grain disease (AgD), a frequent and largely underestimated cause of dementia in old patients]. *Revue neurologique*. 2002 Feb;158(2):155-65. PubMed PMID: 11965171. La maladie des grains argyrophiles:

une cause frequente mais encore largement meconnue de demence chez les personnes agees.

23.Braak H, Braak E. Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. *Journal of neural transmission*. 1998;105(8-9):801-19. PubMed PMID: 9869320.

24.York UNN. World Population Ageing United Nations Publications. 2001.

25.Informações de saúde. Demográficas e Socioeconômicas [Internet]. 2012 [cited Janeiro de 2015]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206>.

26.Herrera E, Jr., Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2002 Apr-Jun;16(2):103-8. PubMed PMID: 12040305.

27.Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Jr., Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2004 Oct-Dec;18(4):241-6. PubMed PMID: 15592138.

28.Rodriguez R, Grinberg, LT. Argyrophilic grain disease: an underestimated tauopathy. *Dementia and Neuropsychologia*. 2015;9(1):2-8.

29. Ding ZT, Wang Y, Jiang YP, Yoshida M, Mimuro M, Inagaki T, et al. Argyrophilic grain disease: frequency and neuropathology in centenarians. *Acta neuropathologica*. 2006 Apr;111(4):320-8. PubMed PMID: 16525805.

30.Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, Murayama S. Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2002 Sep;61(9):789-96. PubMed PMID: 12230325.

31.Braak H, Braak E. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neuroscience letters*. 1987 Apr 23;76(1):124-7. PubMed PMID: 2438598.

32.Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991;82(4):239-59. PubMed PMID: 1759558.

33.Thal DR, Capetillo-Zarate E, Galuske RA. Tracing of temporo-entorhinal connections in the human brain: cognitively impaired argyrophilic grain disease cases show dendritic alterations but no axonal disconnection of temporo-entorhinal association neurons. *Acta neuropathologica*. 2008 Feb;115(2):175-83. PubMed PMID: 18075746. Pubmed Central PMCID: 2668579.

34. Ilieva EV, Kichev A, Naudi A, Ferrer I, Pamplona R, Portero-Otin M. Mitochondrial dysfunction and oxidative and endoplasmic reticulum stress in argyrophilic grain disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2011 Apr;70(4):253-63. PubMed PMID: 21412174.

- 35.Ferrer I, Barrachina M, Tolnay M, Rey MJ, Vidal N, Carmona M, et al. Phosphorylated protein kinases associated with neuronal and glial tau deposits in argyrophilic grain disease. *Brain pathology*. 2003 Jan;13(1):62-78. PubMed PMID: 12580546.
- 36.Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Tanaka N, Kakuta Y, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2004 Sep;63(9):911-8. PubMed PMID: 15453090.
- 37.Tolnay M, Spillantini MG, Goedert M, Ulrich J, Langui D, Probst A. Argyrophilic grain disease: widespread hyperphosphorylation of tau protein in limbic neurons. *Acta neuropathologica*. 1997 May;93(5):477-84. PubMed PMID: 9144586.
- 38.Jellinger KA. Dementia with grains (argyrophilic grain disease). *Brain pathology*. 1998 Apr;8(2):377-86. PubMed PMID: 9546294.
- 39.Ishihara K, Araki S, Ihori N, Shiota J, Kawamura M, Yoshida M, et al. Argyrophilic grain disease presenting with frontotemporal dementia: a neuropsychological and pathological study of an autopsied case with presenile onset. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*. 2005 Jun;25(2):165-70. PubMed PMID: 15875911.
- 40.Saito Y, Murayama S. Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*. 2007 Dec;27(6):578-84. PubMed PMID: 18021380.
- 41.Maurage CA, Sergeant N, Schraen-Maschke S, Lebert F, Ruchoux MM, Sablonniere B, et al. Diffuse form of argyrophilic grain disease: a new variant of four-repeat tauopathy different from limbic argyrophilic grain disease. *Acta neuropathologica*. 2003 Dec;106(6):575-83. PubMed PMID: 14517683.
- 42.Togo T, Isojima D, Akatsu H, Suzuki K, Uchikado H, Katsuse O, et al. Clinical features of argyrophilic grain disease: a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2005 Dec;13(12):1083-91. PubMed PMID: 16319301.
- 43.Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Matsushita M, Tsuchiya K, Miyazaki H. Clinical aspects of argyrophilic grain disease. *Clinical neuropathology*. 2000 Nov-Dec;19(6):278-84. PubMed PMID: 11128620.
- 44.Grau-Rivera O, Gelpi E, Rey MJ, Valldeoriola F, Tolosa E, Compta Y, et al. Prominent psychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and concomitant argyrophilic grain disease. *Journal of neurology*. 2013 Dec;260(12):3002-9. PubMed PMID: 24046066.
- 45.Asaoka T, Tsuchiya K, Fujishiro H, Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. Argyrophilic grain disease with delusions and hallucinations: a pathological study.

Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society. 2010 Jun;10(2):69-76. PubMed PMID: 20738810.

46.Nagao S, Yokota O, Ikeda C, Takeda N, Ishizu H, Kuroda S, et al. Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2013 Nov 23. PubMed PMID: 24272318.

47.Tsuchiya K, Mitani K, Arai T, Yamada S, Komiya T, Esaki Y, et al. Argyrophilic grain disease mimicking temporal Pick's disease: a clinical, radiological, and pathological study of an autopsy case with a clinical course of 15 years. Acta neuropathologica. 2001 Aug;102(2):195-9. PubMed PMID: 11563637.

48.Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR, Markesbery WR. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. Journal of neuropathology and experimental neurology. 1999 Apr;58(4):376-88. PubMed PMID: 10218633.

49.Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. Journal of neuropathology and experimental neurology. 2003 Nov;62(11):1087-95. PubMed PMID: 14656067.

50.Tolnay M, Schwietert M, Monsch AU, Staehelin HB, Langui D, Probst A. Argyrophilic grain disease: distribution of grains in patients with and without dementia. Acta neuropathologica. 1997 Oct;94(4):353-8. PubMed PMID: 9341936.

51.Togo T, Sahara N, Yen SH, Cookson N, Ishizawa T, Hutton M, et al. Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. Journal of neuropathology and experimental neurology. 2002 Jun;61(6):547-56. PubMed PMID: 12071638.

52.Higuchi M T, Lee VMY Tau Protein And Tauopathy in Neuropsychopharmacology. 5 ed: Editora Lippincott, Williams e Wilkins; 2002.

53.Kolarova M, Garcia-Sierra F, Bartos A, Ricny J, Ripova D. Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease. International journal of Alzheimer's disease. 2012;2012:731526. PubMed PMID: 22690349. Pubmed Central PMCID: 3368361.

54.Goedert M. Introduction to the tauopathies in Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders. 2 ed: Editora Wiley-Blackwell; 2011.

55.Min SW, Cho SH, Zhou Y, Schroeder S, Haroutunian V, Seeley WW, et al. Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy. Neuron. 2010 Sep 23;67(6):953-66. PubMed PMID: 20869593. Pubmed Central PMCID: 3035103.

56.Cohen TJ, Guo JL, Hurtado DE, Kwong LK, Mills IP, Trojanowski JQ, et al. The acetylation of tau inhibits its function and promotes pathological tau aggregation. Nature communications. 2011;2:252. PubMed PMID: 21427723. Pubmed Central PMCID: 3120096.

- 57.Ikeda K, Akiyama H, Kondo H, Haga C. A study of dementia with argyrophilic grains. Possible cytoskeletal abnormality in dendrospinal portion of neurons and oligodendroglia. *Acta neuropathologica*. 1995;89(5):409-14. PubMed PMID: 7542422.
- 58.Tolnay M, Mistl C, Ipsen S, Probst A. Argyrophilic grains of Braak: occurrence in dendrites of neurons containing hyperphosphorylated tau protein. *Neuropathology and applied neurobiology*. 1998 Feb;24(1):53-9. PubMed PMID: 9549729.
- 59.Braak H, Del Tredici K, Bohl J, Bratzke H, Braak E. Pathological changes in the parahippocampal region in select non-Alzheimer's dementias. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000 Jun;911:221-39. PubMed PMID: 10911877.
- 60.Braak H, Braak E. Cortical and subcortical argyrophilic grains characterize a disease associated with adult onset dementia. *Neuropathology and applied neurobiology*. 1989 Jan-Feb;15(1):13-26. PubMed PMID: 2471109.
- 61.Seubert P, Mawal-Dewan M, Barbour R, Jakes R, Goedert M, Johnson GV, et al. Detection of phosphorylated Ser262 in fetal tau, adult tau, and paired helical filament tau. *The Journal of biological chemistry*. 1995 Aug 11;270(32):18917-22. PubMed PMID: 7642549.
- 62.Pham CT, de Silva R, Haik S, Verny M, Sachet A, Forette B, et al. Tau-positive grains are constant in centenarians' hippocampus. *Neurobiology of aging*. 2011 Jul;32(7):1296-303. PubMed PMID: 19695742.
- 63.Ikeda K, Akiyama H, Haga C, Kondo H, Arima K, Oda T. Argyrophilic thread-like structure in corticobasal degeneration and supranuclear palsy. *Neuroscience letters*. 1994 Jun 20;174(2):157-9. PubMed PMID: 7526285.
- 64.Braak E, Braak H, Mandelkow EM. A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. *Acta neuropathologica*. 1994;87(6):554-67. PubMed PMID: 7522386.
- 65.Tolnay M, Probst A. Ballooned neurons expressing alphaB-crystallin as a constant feature of the amygdala in argyrophilic grain disease. *Neuroscience letters*. 1998 May 1;246(3):165-8. PubMed PMID: 9792618.
- 66.Togo T, Dickson DW. Ballooned neurons in progressive supranuclear palsy are usually due to concurrent argyrophilic grain disease. *Acta neuropathologica*. 2002 Jul;104(1):53-6. PubMed PMID: 12070664.
- 67.Ramirez RR CI, Fumadó J. Demencias Degenerativas infrecuentes in Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 4 ed2011.
- 68.Togo T, Cookson N, Dickson DW. Argyrophilic grain disease: neuropathology, frequency in a dementia brain bank and lack of relationship with apolipoprotein E. *Brain pathology*. 2002 Jan;12(1):45-52. PubMed PMID: 11770901.

- 69.Fujino Y, Wang DS, Thomas N, Espinoza M, Davies P, Dickson DW. Increased frequency of argyrophilic grain disease in Alzheimer disease with 4R tau-specific immunohistochemistry. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2005 Mar;64(3):209-14. PubMed PMID: 15804052.
- 70.Martinez-Lage P, Munoz DG. Prevalence and disease associations of argyrophilic grains of Braak. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1997 Feb;56(2):157-64. PubMed PMID: 9034369.
- 71.Yokota O, Tsuchiya K, Noguchi Y, Akabane H, Ishizu H, Saito Y, et al. Coexistence of amyotrophic lateral sclerosis and argyrophilic grain disease: a non-demented autopsy case showing circumscribed temporal atrophy and involvement of the amygdala. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*. 2007 Dec;27(6):539-50. PubMed PMID: 18021374.
- 72.Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Takahashi R, Kakita A, Takahashi H, et al. Argyrophilic grains are reliable disease-specific features of corticobasal degeneration. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2014 Jan;73(1):30-8. PubMed PMID: 24335531.
- 73.Masliah E, Hansen LA, Quijada S, DeTeresa R, Alford M, Kauss J, et al. Late onset dementia with argyrophilic grains and subcortical tangles or atypical progressive supranuclear palsy? *Annals of neurology*. 1991 Apr;29(4):389-96. PubMed PMID: 1929210.
- 74.Seno H, Kobayashi S, Inagaki T, Yamamori C, Miyaoka T, Horiguchi J, et al. Parkinson's disease associated with argyrophilic grains clinically resembling progressive supranuclear palsy: an autopsy case. *Journal of the neurological sciences*. 2000 Sep 1;178(1):70-4. PubMed PMID: 11018253.
- 75.Jellinger KA, Bancher C. Senile dementia with tangles (tangle predominant form of senile dementia). *Brain pathology*. 1998 Apr;8(2):367-76. PubMed PMID: 9546293.
- 76.Kawashima T, Doh-ura K, Iwaki T. Argyrophilic grains in late-onset Creutzfeldt-Jakob diseased brain. *Pathology international*. 1999 May;49(5):369-73. PubMed PMID: 10417678.
- 77.Ferrer I, Hernandez I, Boada M, Llorente A, Rey MJ, Cardozo A, et al. Primary progressive aphasia as the initial manifestation of corticobasal degeneration and unusual tauopathies. *Acta neuropathologica*. 2003 Nov;106(5):419-35. PubMed PMID: 12955398.
- 78.Ishizawa T, Ko LW, Cookson N, Davias P, Espinoza M, Dickson DW. Selective neurofibrillary degeneration of the hippocampal CA2 sector is associated with four-repeat tauopathies. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2002 Dec;61(12):1040-7. PubMed PMID: 12484566.

79. Mattila P, Togo T, Dickson DW. The subthalamic nucleus has neurofibrillary tangles in argyrophilic grain disease and advanced Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*. 2002 Mar 1;320(1-2):81-5. PubMed PMID: 11849769.
80. Schultz C, Koppers D, Sassin I, Braak E, Braak H. Cytoskeletal alterations in the human tuberal hypothalamus related to argyrophilic grain disease. *Acta neuropathologica*. 1998 Dec;96(6):596-602. PubMed PMID: 9845289.
81. Davis D, Ross GW, Petrovitch H et al. . Quantification of argyrophilic grains in hippocampal CA-1 of aged Japanese- American men. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1997;56:587.
82. Ronnback A, Nennesmo I, Tuominen H, Grueninger F, Viitanen M, Graff C. Neuropathological characterization of two siblings carrying the MAPT S305S mutation demonstrates features resembling argyrophilic grain disease. *Acta neuropathologica*. 2014 Feb;127(2):297-8. PubMed PMID: 24337498.
83. Skoglund L, Viitanen M, Kalimo H, Lannfelt L, Jonhagen ME, Ingelsson M, et al. The tau S305S mutation causes frontotemporal dementia with parkinsonism. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2008 Feb;15(2):156-61. PubMed PMID: 18093153.
84. Ghebremedhin E, Schultz C, Botez G, Rub U, Sassin I, Braak E, et al. Argyrophilic grain disease is associated with apolipoprotein E epsilon 2 allele. *Acta neuropathologica*. 1998 Sep;96(3):222-4. PubMed PMID: 9754952.
85. Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Sahara N, Mori H, Usami M, et al. A subset of senile dementia with high incidence of the apolipoprotein E epsilon2 allele. *Annals of neurology*. 1997 May;41(5):693-5. PubMed PMID: 9153535.
86. Tolnay M, Probst A, Monsch AU, Staehelin HB, Egensperger R. Apolipoprotein E allele frequencies in argyrophilic grain disease. *Acta neuropathologica*. 1998 Sep;96(3):225-7. PubMed PMID: 9754953.
87. Villela D, Kimura L, Schlesinger D, Goncalves A, Pearson PL, Suemoto CK, et al. Germline DNA copy number variation in individuals with Argyrophilic grain disease reveals CTNS as a plausible candidate gene. *Genetics and molecular biology*. 2013 Dec;36(4):498-501. PubMed PMID: 24385851. Pubmed Central PMCID: 3873179.
88. Cook EH, Jr., Scherer SW. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature*. 2008 Oct 16;455(7215):919-23. PubMed PMID: 18923514.
89. Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, Crowther RA, Frank S, Hench J, et al. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013 Jun 4;110(23):9535-40. PubMed PMID: 23690619. Pubmed Central PMCID: 3677441.

- 90.Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, et al. Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain : a journal of neurology*. 2013 Apr;136(Pt 4):1128-38. PubMed PMID: 23466394. Pubmed Central PMCID: 3613715.
- 91.Sanders DW, Kaufman SK, DeVos SL, Sharma AM, Mirbaha H, Li A, et al. Distinct Tau Prion Strains Propagate in Cells and Mice and Define Different Tauopathies. *Neuron*. 2014 May 21. PubMed PMID: 24857020.
- 92.Ahmed Z, Cooper J, Murray TK, Garn K, McNaughton E, Clarke H, et al. A novel in vivo model of tau propagation with rapid and progressive neurofibrillary tangle pathology: the pattern of spread is determined by connectivity, not proximity. *Acta neuropathologica*. 2014 May;127(5):667-83. PubMed PMID: 24531916.
- 93.Frost B, Jacks RL, Diamond MI. Propagation of tau misfolding from the outside to the inside of a cell. *The Journal of biological chemistry*. 2009 May 8;284(19):12845-52. PubMed PMID: 19282288. Pubmed Central PMCID: 2676015.
- 94.Guo JL, Lee VM. Seeding of normal Tau by pathological Tau conformers drives pathogenesis of Alzheimer-like tangles. *The Journal of biological chemistry*. 2011 Apr 29;286(17):15317-31. PubMed PMID: 21372138. Pubmed Central PMCID: 3083182.
- 95.Grinberg LT, Ferretti RE, Farfel JM, Leite R, Pasqualucci CA, Rosemberg S, et al. Brain bank of the Brazilian aging brain study group - a milestone reached and more than 1,600 collected brains. *Cell and tissue banking*. 2007;8(2):151-62. PubMed PMID: 17075689.
- 96.Ferretti RED, A.E.; Brucki, S.M.D. *et al.* Post- Mortem diagnosis of dementia by informant interview. *Dementia and Neuropsychologia*. 2010;2(4):138-44.
- 97.Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2412-4. PubMed PMID: 8232972.
- 98.Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychological medicine*. 1994 Feb;24(1):145-53. PubMed PMID: 8208879.
- 99.Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969 Autumn;9(3):179-86. PubMed PMID: 5349366.
- 100.Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1963 Sep 21;185:914-9. PubMed PMID: 14044222.
- 101.Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997 May;48(5 Suppl 6):S10-6. PubMed PMID: 9153155.

- 102.Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. Archives of general psychiatry. 1992 Aug;49(8):624-9. PubMed PMID: 1637252.
- 103.Tanner CMG, D.M.; Goetz, C.G. A brief screening questionnaire for parkinsonism (abstr). Annals of neurology. 1990;28:267-8.
- 104.Almeida PW, H. O critério ABA/ABIPEME: em busca de uma atualização. São Paulo: Editora da Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado; 1991.
- 105.Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology. 1991 Apr;41(4):479-86. PubMed PMID: 2011243.
- 106.Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. Acta neuropathologica. 2012 Jan;123(1):1-11. PubMed PMID: 22101365. Pubmed Central PMCID: 3268003.
- 107.Grinberg LT, Nitrini R, Suemoto CK, Lucena Ferretti-Rebustini RE, Leite RE, Farfel JM, et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. Clinics. 2013;68(8):1140-5. PubMed PMID: 24037011. Pubmed Central PMCID: 3752642.
- 108.Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of aging. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. PubMed PMID: 12498954.
- 109.McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005 Dec 27;65(12):1863-72. PubMed PMID: 16237129.
- 110.Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell and tissue research. 2004 Oct;318(1):121-34. PubMed PMID: 15338272.
- 111.Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. Acta neuropathologica. 2010 Jan;119(1):1-4. PubMed PMID: 19924424. Pubmed Central PMCID: 2799633.
- 112.Calero O, Hortiguela R, Bullido MJ, Calero M. Apolipoprotein E genotyping method by real time PCR, a fast and cost-effective alternative to the TaqMan and FRET assays. Journal of neuroscience methods. 2009 Oct 15;183(2):238-40. PubMed PMID: 19583979.

113. Adachi T, Saito Y, Hatsuta H, Funabe S, Tokumaru AM, Ishii K, et al. Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2010 Jul;69(7):737-44. PubMed PMID: 20535032.
114. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Albert MS, Chown MJ, et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Archives of neurology*. 1997 Nov;54(11):1399-405. PubMed PMID: 9362989.
115. Sattler C, Toro P, Schonknecht P, Schroder J. Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry research*. 2012 Mar 30;196(1):90-5. PubMed PMID: 22390831.
116. Nieuwenhuys JV, J.; Van Huijzen, C. Diencephalon: Hypothalamus in *The Human Central Nervous System* 4 ed: Springer; 2008. 289-336 p.
117. Ahima RS, Antwi DA. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008 Dec;37(4):811-23. PubMed PMID: 19026933. Pubmed Central PMCID: 2710609.
118. Cui Z, Gerfen CR, Young WS, 3rd. Hypothalamic and other connections with dorsal CA2 area of the mouse hippocampus. *The Journal of comparative neurology*. 2013 Jun 1;521(8):1844-66. PubMed PMID: 23172108. Pubmed Central PMCID: 3798086.
119. Jones MW, McHugh TJ. Updating hippocampal representations: CA2 joins the circuit. *Trends in neurosciences*. 2011 Oct;34(10):526-35. PubMed PMID: 21880379.
120. Kohara K, Pignatelli M, Rivest AJ, Jung HY, Kitamura T, Suh J, et al. Cell type-specific genetic and optogenetic tools reveal hippocampal CA2 circuits. *Nature neuroscience*. 2014 Feb;17(2):269-79. PubMed PMID: 24336151. Pubmed Central PMCID: 4004172.
121. Lein ES, Callaway EM, Albright TD, Gage FH. Redefining the boundaries of the hippocampal CA2 subfield in the mouse using gene expression and 3-dimensional reconstruction. *The Journal of comparative neurology*. 2005 Apr 25;485(1):1-10. PubMed PMID: 15776443.
122. Tolnay M, Calhoun M, Pham HC, Egensperger R, Probst A. Low amyloid (A β) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease. *Neuropathology and applied neurobiology*. 1999 Aug;25(4):295-305. PubMed PMID: 10476046
123. Steuerwald GM, Baumann TP, Taylor KI, Mittag M, Adams H, Tolnay M, et al. Clinical characteristics of dementia associated with argyrophilic grain disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;24(3):229-34. PubMed PMID: 17693705.