# JOSÉ MARCELO FARFEL

# Fatores relacionados à senescência e à senilidade cerebral em indivíduos muito idosos : um estudo de correlação clinicopatológica

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

Área de Concentração: Patologia

Orientador: Prof. Dr. Wilson Jacob Filho

São Paulo

2008

#### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

#### ©reprodução autorizada pelo autor

Farfel, José Marcelo

Fatores relacionados à senescência e à senilidade cerebral em indivíduos muito idosos : um estudo de correlação clínicopatológica / José Marcelo Farfel. -- São Paulo, 2008.

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

Área de concentração: Patologia. Orientador: Wilson Jacob Filho.

Descritores: 1.Envelhecimento 2.Cérebro/patologia 3.Idoso de 80 anos ou mais 4.Doença de Alzheimer 5.Cognição

USP/FM/SBD-450/08

#### **DEDICATÓRIA**

Aos meus avós Itka, Josiel, Sara e Peretz.

Sobreviventes, vencedores, exemplos de dignidade e modelos de envelhecimento. Sacrificaram-se e renunciaram a muito para que os filhos e netos pudessem ter acesso ao conhecimento. Diziam: "José, o estudo vem em primeiro lugar".

Sinto saudade e orgulho!

Aos meus pais Felicia e Aron e à minha irmã Vivian,

Meu apoio nas horas de dificuldade, meus exemplos nas horas de dúvida, minha companhia nas horas de alegria e meu incentivo nas horas de desafio. Fonte de amor incondicional em todas as horas.

A Mariana, minha linda, pelo amor, admiração, compreensão e incentivo, fundamentais para que este trabalho fosse concluído.

Às famílias dos indivíduos participantes do Projeto Envelhecimento Cerebral que em momento de consternação emprestaram, de maneira voluntária e solidária, sua generosidade para com o desenvolvimento da ciência.

#### **AGRADECIMENTOS**

- Ao Professor Wilson Jacob Filho, um exemplo de postura. Mestre ao me ensinar o gosto pela Geriatria e incentivar a curiosidade sobre o envelhecimento. Orientador ao compartilhar os momentos de dúvida e incerteza, ao apontar os erros e incansavelmente indicar o rumo correto a seguir. Amigo ao participar de maneira determinante no meu processo de amadurecimento.
- Ao Professor Ricardo Nitrini, que me contaminou com seu profundo conhecimento sobre a fisiologia cerebral. Modelo de conduta ética e rigor científico.
- Ao Professor Paulo Hilário Nascimento Saldiva, mente brilhante e criativa de onde idéias surgem com entusiasmo e se concretizam com dedicação.
- Ao Professor Carlos Augusto Pasqualucci, que abriu as portas do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital e as manteve abertas, enfrentando todos os obstáculos e as dificuldades.
- À Professora Lea Tenenholz Grinberg, por me proporcionar uma amizade verdadeira e duradoura, por me ensinar pacientemente neuropatologia, ficando horas a fio ao meu lado no microscópio e por me apoiar em todas as fases deste projeto.
- À Dra. Renata Ferretti pela inestimável contribuição a este projeto através do rigor na obtenção e organização das informações clínicas.

- À Renata Elena Paraíso Leite, pelo apoio ao coordenar atividades com simpatia e liderança no Laboratório de estudos em envelhecimento cerebral, indispensável para a viabilização deste estudo.
- Aos alunos do Laboratório de Estudos em Envelhecimento GEROLAB.

  Amanda Aguiar, Ana Tereza Di Lorenzo Alho, Antônio Caetano Júnior,
  Débora Papini, Denis Dionizio dos Santos, Edilaine Tampellini Santos, Elisa
  Guccione Morreira, Érika Silvério Balbino, Gláucia Aparecida Bento dos
  Santos, Heidy Thaís Moraes Matos, Jaqueline Gonçalves Alba, Kátia Cristina
  de Oliveira, Lívia Polichiso, Mara Patrícia Guilhermino de Andrade, Maria
  do Carmo de Ascenção Lima, Miriam Santana Silva Aparecida, Murilo de
  Souza Tenório, Rafael Emídio da Silva, Renata Patrícia Grisoli, Tatiane Viera
  Groppi e Silmara de Paula Pacheco. Agradeço ao empenho, dedicação e
  entusiasmo. Sinto-me orgulhoso de ver quanto caminhamos juntos e de fazer
  parte deste time!
- À funcionária Marta Crocci Ferreira do GEROLAB pela amizade, sinceridade, carinho e suporte técnico.
- À Dra. Claudia Kimie Suemoto Zoriki pelo incentivo e apoio desde os tempos da residência de geriatria, até a conclusão deste projeto.
- Ao Professor Carlos Alberto Moreira Filho e ao Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein por acreditarem nesta iniciativa e fornecerem suporte logístico.
- À Professora Helena Paula Brentani e seu orientando Aderbal Ruy Teodoro da Silva pela parceria e auxílio no desenvolvimento do projeto.

- Aos Drs. José Antônio Esper Curiati, Luis Alberto Saporetti, José Renato das Graças Amaral e Cláudia Szlejf por todo incentivo e aprendizado proporcionado ao longo das atividades na enfermaria de geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.
- Aos demais assistentes, colaboradores, residentes, especializandos e funcionários do Serviço de Geriatria da Faculdade de Medicina da USP, com quem muito aprendo e a quem muito devo.
- À Ruberval da Silva, indispensável para a concretização do Projeto Envelhecimento Cerebral e por estar sempre presente quando necessitamos de seu auxílio.
- Aos funcionários do Departamento de Patologia, representados nas figuras do Sr. Gerson Batista da Silva e Sr. Reginaldo Silva do Nascimento pela entrega, voluntarismo e suporte.
- Aos médicos, funcionários e técnicos do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC) pela inestimável colaboração e entrega voluntária a este Projeto.
- A Carmen Saldiva de André, por sempre encontrar tempo disponível para esclarecer dúvidas acerca da estatística deste trabalho.

# **SUMÁRIO**

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INT	RODU	ÇÃO	1
	1.1	O fend	ômeno do envelhecimento populacional e a pesquisa científica.	2
	1.2	Senes	cência e senilidade cerebral ao longo da História	5
	1.3	As hip	póteses do limiar neuropatológico e da reserva cognitiva	11
	1.4	Fatore	es relacionados à senescência e à doença de Alzheimer relatados	s na
		literat	ura	16
	1.5	Limita	ações dos estudos epidemiológicos para a determinação de fator	es
		relacio	onados à senescência e à doença de Alzheimer	23
	1.6	A imp	ortância dos estudos de correlação clínicopatológica	25
	1.7	O Pro	jeto Envelhecimento Cerebral da Faculdade de Medicina da	
		Unive	ersidade de São Paulo	27
2	OBJ	ETIVO	OS	30
3	MÉ	ГОDOS	S	32
	3.1	Tipo c	de estudo	33
	3.2	Casuís	stica	33
	3.3	Critér	ios de inclusão	34
	3.4	Critér	ios de exclusão	34
	3.5	Diagn	óstico clínico	35
		3.5.1	Avaliação cognitiva	37
		3.5.2	Alterações de comportamento	40
		3.5.3	Avaliação funcional	40
		3.5.4	Avaliação afetiva	41
		3.5.5	Avaliação do suporte social	42
		3.5.6	Inclusão no estudo através de critérios clínicos	42

	3.6	Diagn	óstico neuropatológico	43
		3.6.1	Caracterização das placas de amilóide	45
		3.6.2	Caracterização dos emaranhados neurofibrilares	48
		3.6.3	Consenso do National Institute of Aging-Reagan Institute	48
		3.6.4	Angiopatia amilóide cerebral	49
		3.6.5	Alterações relacionadas às sinucleinopatia	49
		3.6.6	Grãos argirofílicos	50
		3.6.7	Outras alterações vasculares	50
	3.7	Deteri	minação dos grupos através da correlação de parâmetros clínico	os e
		patoló	ogicos	50
	3.8	Fatore	es relacionados à senescência e à senilidade cerebral	51
	3.9	Anális	se estatística	53
4	RES	SULTAI	DOS	54
	4.1	Carac	terização da amostra	55
	4.2	Sobre	a correlação clínico-patológica	57
	4.3	Os inc	divíduos portadores de CDR igual a zero	61
	4.4	Anális	se univariada	63
		4.4.1	A Análise univariada utilizando apenas critérios clínicos ou	
			neuropatológicos	63
		4.4.2	A análise univariada a partir da correlação clinicopatológica.	67
	4.5	A anál	lise multivariada a partir das correlação clinicopatológica	69
	4.6	A aná	lise das variáveis histopatológicas	72
	4.7	Sobre	a avaliação funcional e comportamental	74
	4.8	Um es	studo aprofundado acerca dos indivíduos com cognição preserv	ada 76
5	DIS	CUSSÃ	.O	79
	5.1	O lim	ite entre a senescência e senilidade cerebral	80
		5.1.1	A hipótese de um limiar neuropatológico	82
		5.1.2	A hipótese da reserva cognitiva	
		5.1.3	Fatores que interferem na constituição da reserva cognitiva: o	
			da escolaridade	86

	5.2	Fatores que interferem na fisiopatologia da doença de Alzheimer:	o papel
		do tabagismo	90
	5.3	O gênero feminino e sua relação com a doença de Alzheimer	93
	5.4	A interação de fatores vasculares com a doença de Alzheimer	94
	5.5	A avaliação funcional e comportamental	96
	5.6	A importância da correlação clinicopatológica	97
	5.7	Sobre os diferentes critérios neuropatológicos	101
	5.8	Sobre os critérios clínicos adotados	103
	5.9	Limitações do estudo	104
6	CON	CLUSÕES	107
7	CON	NSIDERAÇÕES FINAIS	110
8	ANI	EXOS	113
	Ane	xo A	114
	Ane	xo B	116
9	REF	ERÊNCIAS	130

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Método semi-quantitativo de classificação empregado pelo CERAD 47		
Figura 2.	Distribuição dos casos através da pontuação na escala do CDR 57		
Figura 3.	Seleção dos indivíduos e composição dos grupos para análise 60		
Figura 4.	Distribuição dos casos CDR igual a zero de acordo com a classificação de Braak e Braak		
Figura 5.	Distribuição dos casos com CDR igual a zero de acordo com o critério do CERAD		
Figura 6.	Distribuição dos casos com CDR igual a zero de acordo com a classificação do NIA-RI		
Figura 7.	Influência da escolaridade sobre a constituição da reserva cognitiva 88		
Figura 8.	Comparação de achados histopatológicos entre um caso portador doença de Alzheimer em estágio pré-clínico e outro portador de demência avançada		

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Principais estudos clinicopatológicos realizados sobre a doença de Alzheimer em fase pré-clínica	13
Tabela 2.	Prevalência de demência no Brasil por faixa etária, segundo estudo de Herrera et al., 2002	18
Tabela 3.	Incidência de demência no Brasil por faixa etária, segundo estudo de Nitrini et al., 2004	18
Tabela 4.	Escalas utilizadas na aplicação da entrevista com o informante	37
Tabela 5.	Métodos imunohistoquímicos utilizados no estudo	44
Tabela 6.	Áreas imunocoradas e respectivos anticorpos	45
Tabela 7.	Dados demográficos referentes à amostra incluída no estudo	55
Tabela 8.	Grau de parentesco entre o informante e o indivíduo incluído no estudo	56
Tabela 9.	Correlação entre parâmetros clínicos e anatomopatológicos adotados	58
Tabela 10.	Prevalência das variáveis estudadas em indivíduos livres de demência dementados – Análise Univariada	
Tabela 11.	Prevalência das variáveis para os indivíduos que preencheram e não preencheram os critérios neuropatológicos para doença de Alzheimer – Análise Univariada	
Tabela 12.	Prevalência das variáveis clínicas comparadas entre os grupos determinados pela correlação clinicopatológica — Análise Univariada .	68
Tabela 13.	Prevalência das variáveis microscópicas comparadas entre os grupos determinados a partir da correlação clinicopatológica – Análise Univariada	69
Tabela 14.	Regressão logística comparando as variáveis clínicas entre os grupos senescência e demência por doença de Alzheimer	70
Tabela 15.	Prevalência de Tabagismo nos subgrupos de mulheres e homens — Regressão Logística	70
Tabela 16.	Regressão Logística comparando os grupos doença de Alzheimer préclínica e demência por doença de Alzheimer quanto à prevalência das variáveis clínicas.	71

Tabela 17.	Regressão Logística comparando os grupos senescência e doença de Alzheimer pré-clínica quanto à prevalência variáveis clínicas
Tabela 18.	Prevalência das variáveis microscópicas nos grupos senescência e demência por Alzheimer – Análise Univariada
Tabela 19.	Prevalência das variáveis microscópicas nos grupos doença de Alzheimer pré-clínica e demência por Alzheimer – Análise Univariada
Tabela 20.	Prevalência das variáveis microscópicas nos grupos senescência e doença de Alzheimer pré-clínica – Análise Univariada
Tabela 21.	Pontuação das escalas funcionais e comportamental entre os grupos senescência e demência por Alzheimer – Análise Univariada
Tabela 22.	Pontuação das escalas funcionais e comportamental entre os grupos doença de Alzheimer pré-clínica e demência por Alzheimer – Análise Univariada
Tabela 23.	Pontuação das variáveis funcionais e comportamental entre os grupos senescência e DA pré-clínica – Análise Univariada
Tabela 24.	Prevalência das variáveis clínicas nos grupos classificados como Braak e Braak $\leq$ III e Braak e Braak $\geq$ IV — Análise Univariada
Tabela 25.	Prevalência das variáveis clínicas nos grupos com critério do CERAD 0 ou A e CERAD B ou C – Análise Univariada
Tabela 26.	Regressão Logística comparando os grupos Braake Braak ≤ III e Braak e Braak ≥ IV quanto às variáveis clínicas

#### LISTA DE SIGLAS

ABIPEME Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado

AAC Angiopatia amilóide cerebral

APA American Psychiatry Association

APOE Apolipoproteína E

CAPPESQ Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CCL Comprometimento cognitivo leve

CDR Clinical Dementia Rating

CERAD Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

CL Corpúsculo de Lewy

DA Doença de Alzheimer

DCL Demência por corpúsculos de Lewy

DSM – IV Diagnostic and Statistical Manual IV

DV Demência vascular

ENF Emaranhados neurofibrilares

FMUSP Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HeE Hematoxilina e Eosina

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IADL Instrumental Activities of Daily Life

IQCODE Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly

MEEM Mini exame do estado mental

NIA – RI National Institute of Aging e Reagan Institute

NINCDS ADRDA National Institute of Neurological and Communicative

Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and

Related Disorders Association

NPI Neuropsychiatric Inventory

PD Placas difusas

PEC Projeto Envelhecimento Cerebral

PN Placas neuríticas

PS Placas senis

SCID Structural Clinical Interview for Depression

SVOC Serviço de Verificação de Óbitos da Capital

#### **RESUMO**

Farfel JM. Fatores relacionados à senescência e à senilidade cerebral em indivíduos muito idosos: um estudo de correlação clinicopatológica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 141p.

INTRODUÇÃO: Os estudos epidemiológicos apresentam limitações para a investigação dos fatores relacionados à senescência e à senilidade cerebral. A correlação clinicopatológica é o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo de doença de Alzheimer (DA) e permite identificar os casos de DA em fase pré-clínica. Ainda há controvérsia acerca da existência de um limiar neuropatológico separando o envelhecimento normal da DA ou se há constituição de uma reserva cognitiva que protegeria idosos contra os achados cerebrais desta deonça. Este estudo visa investigar os mecanismos do processo de envelhecimento cerebral, através da busca de fatores associados com o processo natural de envelhecimento, DA pré-clínica e demência causada por DA. MÉTODOS: Estudo post-mortem, avaliando 141 indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos, participantes do Banco de Cérebros do Projeto Envelhecimento Cerebral. Avaliação cognitiva foi realizada através de entrevista com informante de convívio próximo com o falecido, aplicando as escalas CDR e IQCODE. Avaliação neuropatológica foi realizada através de técnicas de imunohistoquímica, valendo-se do critério neuropatológico do CERAD e do NIA-RI e do estadiamento de Braak e Braak. Os participantes foram classificados como envelhecimento natural se: CDR=0 e CERAD=0 ou A e estágio de Braak III, como DA pré-clínica se CDR=0 e CERAD B ou C e estágio de Braak ≥IV e como portadores de demência por DA quando apresentaram CDR≥2 e CERAD B ou C e estágio de Braak ≥IV. Dados demográficos, perfil funcional e comportamental, tabagismo, etilismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças cardio e cerebrovascular e depressão foram comparados entre os grupos. A presença de microvasculares foi registrada. RESULTADOS: Porcentagem alterações considerável dos indivíduos portadores de CDR=0 preencheu um ou mais critérios neuropatológicos para DA. (29,8%, 31,6% e 19,3%, de acordo com o estadiamento de Braak e Braak e critérios do CERAD e NIA-RI, respectivamente). Gênero feminino foi mais prevalente no grupo demência por DA (OR:6,35 IC95%:1,58-25,51). Tabagismo foi mais prevalente entre os indivíduos do grupo envelhecimento normal quando comparado ao grupo DA pré-clínica (OR:4,44 IC95%:1,04-19,01) e ao subgrupo de mulheres portadoras de demência por DA (OR:9,00 IC95%:1,56-51,87). Maior nível educacional foi encontrado no grupo DA pré-clínica, comparado ao envelhecimento normal, de acordo com o estadiamento de Braak e Braak (OR:1,22 por ano estudado IC95%:1,01-,147). CONCLUSÕES: Um limiar neuropatológico associado à DA não pode ser determinado com base nos critérios neuropatológicos atuais. Em uma população muito-idosa, indivíduos com cognição intacta podem frequentemente abrigar achados cerebrais disseminados típicos de DA. Estes indivíduos provavelmente possuem maior reserva cognitiva, influenciada pelo nível de escolaridade. O tabagismo associa-se com menor concentração de achados cerebrais típicos de DA.

Descritores: 1.Envelhecimento 2.Cérebro/patologia 3.Idoso de 80 anos ou mais 4.Doença de Alzheimer 5.Cognição

#### **SUMMARY**

Farfel JM. Factors related to brain senescence and senility in a very-old population: a clinicopathologic study [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 141p.

BACKGROUND: Epidemiologic studies are limited to investigate the factors related to brain senescence and senility. The clinicopathological assessment is the gold standard for an accurate diagnosis of Alzheimer disease (AD) and permits the identification of the pre-clinical AD cases. It is a matter of debate whether there is a threshold for AD-type pathology to become clinically manifested or a cognitive reserve protecting individuals against cerebral burden. This study attempts to investigate the mechanisms related to brain aging process by searching for the factors associated with normal aging, pre-clinical AD and AD dementia. METHODS: A post-mortem study evaluating 141 cases, aged 80 years or older, randomly selected from the Brain Bank of the Brazilian Aging Brain Study. Cognitive evaluation was gathered through the CDR and the IQCODE, applied with a knowledgeable informant of the deceased. Neuropathologic examinations were performed using immunohistochemistry and were classified according to the CERAD and NIA-RI criteria and Braak and Braak staging. Cases were classified as normal aging if: CDR = 0, IQCODE <3.20, CERAD = 0 or A and Braak and Braak stage  $\leq$  III. The pre-clinical AD group included subjects with CDR=0, IQCODE <3.20, CERAD B or C and Braak stage ≥ IV. Cases were considered as AD dementia when presented CDR ≥ 2, IQCODE > 3.80, CERAD B or C and Braak and Braak stage ≥ IV. Demographical data, functional and behavioral profile, history of cigarette smoking, alcohol abuse, hypertension, diabetes, stroke, cardiovascular disease and depression were compared between the groups. Microvascular findings were registered. RESULTS: A considerable percentage of CDR=0 subjects fulfilled one or more neuropathologic criteria for AD. (29.8%, 31.6% and 19.3%, according to Braak and Braak staging, CERAD and NIA-RI criteria, respectively). Female gender (OR:6.25 95% CI: 1.58-25.51) was associated to AD when compared to normal aging group. Cigarette smoking was more prevalent among the individuals of the normal aging group when compared to both the pre-clinical AD group (OR: 4.44 95%CI:1.04-19.01) and the female gender AD dementia subgroup. (OR: 9.00 95%CI:1.56-51.87). A higher educational level was found significant on the preclinical AD group when compared to normal aging group, according to Braak and Braak staging (OR: 1.22) year of education 95%CI:1.01–1,47). CONCLUSION: neuropathologic threshold for AD cannot be determined based on current diagnostic criteria. On a very-old population, cognitively normal subjects can frequently harbor disseminate pathology of AD. These individuals probably have a higher cognitive reserve in which educational level may play an important role. Cigarette smoking is associated with lower burdens of AD-like pathologic findings in the brain.

Descriptors: 1. Aging 2.Cerebrum/pathology 3.Alzheimer disease 4.Cognition 5. Aged, 80 and over

1	INTRODUÇÃO
_	

# 1.1 O fenômeno do envelhecimento populacional e a pesquisa científica

As revoluções médica e científica, ocorridas ao longo do século XX, foram responsáveis por drásticas mudanças no perfil populacional, ocorridas em grande parte do globo. As taxas de mortalidade caíram expressivamente e a descoberta da pílula anticoncepcional foi determinante para a redução progressiva da natalidade. Estas modificações demográficas resultaram no fenômeno do envelhecimento populacional, ocorrido inicialmente em países desenvolvidos e de maneira mais recente e mais acelerada, em países em desenvolvimento (Veras et al., 1987).

No Brasil, para um cidadão nascido durante a década de 1940, a expectativa de vida ao nascer era de apenas 39 anos (Santos, 1978). Segundo dados de 2004 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a expectativa de vida ao nascer que já alcançava 71,2 anos para ambos os sexos, em 2003, deve continuar se expandindo, alcançando a média de 80 anos ao redor do ano de 2040.

Vencido o desafio de proporcionar maior quantidade de vida às pessoas, surge um novo desafio, o de garantir que a massa crescente de idosos envelheça com autonomia e independência. A autonomia é a capacidade de exercer o livre-arbítrio, de entender e decidir de acordo com as opções próprias do indivíduo e a independência é a capacidade de desempenhar atividades de vida diária sem nenhuma ou pouca ajuda de outras pessoas.

Neste contexto, é imprescindível fazer uma clara distinção entre o Processo Natural de Envelhecimento (envelhecimento primário), também denomindado de senescência e o processo de envelhecimento associado à doença (envelhecimento secundário), denominado de senilidade. A senescência é um fenômeno biológico, universal e inexorável. Comfort (1979) foi quem melhor definiu o processo de envelhecimento, caracterizando-o como a redução da capacidade de manutenção da homeostasia, em condições de sobrecarga funcional. A senescência é, portanto, o conjunto de modificações orgânicas decorrentes do Processo Natural de Envelhecimento. Implica em perda progressiva da capacidade de adaptação do organismo frente à sobrecarga, porém, sem acarretar qualquer prejuízo à autonomia e à independência do indivíduo. A senilidade, por sua vez, é o conjunto de alterações decorrentes de situações de doença, que podem acompanhar um indivíduo ao longo do processo de envelhecimento. A sobrecarga decorrente do processo de doença, somada à perda da capacidade de manutenção da homeostase, decorrente do Processo Natural de Envelhecimento, desencadeia o surgimento de sintomas e determina prejuízo à autonomia e independência do indivíduo.

É evidente que para garantir aos idosos um envelhecimento pleno, com qualidade de vida, é necessário conhecer os mecanismos fisiopatológicos relacionados com as doenças que acompanham o envelhecimento. No enetanto, estratégias preventivas, diagnósticas ou terapêuticas não serão bem sucedidas sem o profundo conhecimento dos mecanimos fisiológicos relacionados ao processo natural de envelhecimento. Este conhecimento permite delimitar a senescência e a senilidade e investigar os fatores modificáveis que interferem no processo de envelhecimento.

A responsabilidade, a competência e a vocação para investigar os mecanismos relacionados ao Processo Natural de Envelhecimento e distinguí-los daqueles relacionados à doença recaem, de maneira inequívoca, sobre os profissionais especializados nas áreas da Geriatria e Gerontologia.

Geriatras e gerontólogos, profissionais reconhecidos por sua capacidade de cuidar e promover assistência especializada e humanizada ao idoso, têm também a missão urgente de pesquisar, investigar e produzir conhecimento científico específico na área do envelhecimento.

A melhor tradução do processo de senilidade cerebral é a ocorrência de demência. A demência é um processo de doença, associada ao envelhecimento, que resulta em prejuízo das funções cognitivas e intelectuais de um indivíduo. A doença de Alzheimer (DA) é responsável por cerca de 70 % das demências, isoladamente ou em conjunto com outras doenças (Herrera et al., 2002). Esta doença evolui através de muitos anos promovendo perda progressiva da capacidade funcional até culminar, em fases avançadas com completa perda da autonomia, dependência funcional para todas as atividades diárias e óbito.

Ao contrário do que ocorreu com a pesquisa sobre outros órgãos ou sistemas, o estudo do processo de envelhecimento cerebral é extremamente recente, como descrito adiante. Muitos mistérios ainda persistem. Frente ao progressivo envelhecimento populacional e ao impacto que a doença cerebral acarreta sobre seus portadores e à sociedade, torna-se imprescindível aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos e os fatotres relacionados aos processos de senescência e senilidade cerebral.

## 1.2 Senescência e senilidade cerebral ao longo da História

Apesar de muitos historiadores classificarem a descrição do primeiro caso de doença de Alzheimer, em 1907, pelo pesquisador que empresta seu nome a doença, como marco inicial da pesquisa científica na área do envelhecimento cerebral, a percepção de que indivíduos idosos poderiam desenvolver transtornos cognitivos remete à Antiguidade. Esta percepção introduz a discussão, já em tempos muito remotos, de quais seriam os limites entre o Processo Natural de Envelhecimento e o processo de envelhecimento acompanhado de doença.

No século VII A.C., o renomado médico grego Pitágoras dividia o ciclo de vida de um indivíduo em cinco estágios se inciando nas idades de 7,21,49,63 e 81 anos, sendo as últimas duas etapas denominadas de *senium*. Segundo Pitágoras, o *senium* seria marcado inevitavelmente pelo declínio e incapacidade do corpo humano e pela regressão das funções da mente (Halpert, 1983).

Hipócrates, considerado o Pai da Medicina, no século IV A.C., não relata o declínio cognitivo observado em idosos como uma doença mental, permitindo a interpretação de que considerava estas alterações como inerentes ao próprio processo de envelhecimento (Torack, 1978). Aristóteles, no mesmo século, comentava em seus escritos a convicção de que o envelhecimento e o declínio mental seriam inseparáveis (Halpert, 1983).

Ao contrário de seus contemporâneos, o filósofo romano Cícero, no século II A.C., em uma observação inovadora, sugeriu que o declínio cognitivo observado em idosos era característico apenas dos indivíduos que possuiam problemas relacionados com a falta de iniciativa e não de todos aqueles que envelheciam. O

filósofo ainda sugeriu que uma vida repleta de atividade mental poderia prevenir ou postergar o declínio cognitivo (Mahendra, 1987). Cícero foi o primeiro em sua época, a distinguir aquele que envelhecia naturalmente daqueles que manifestavam doença cognitiva.

As idéias de Cícero ficaram, no entanto, no ostracismo. No século II A.C., o médico romano Galeno criaria um conjunto de hipóteses que permaneceriam aceitas e isentas de críticas por vários séculos. Galeno acreditava que o envelhecimento não poderia ser considerado um processo natural, mas sim fruto de uma inevitável infecção do corpo. Neste contexto em que o próprio envelhecimento era visto como doença, o declínio cognitivo era considerado como parte inevitável da evolução do idoso (Halpert, 1983).

O pensamento galênico dominaria o cenário científico até o início do século XIX D.C., refletindo a estagnação do conhecimento científico provocada pela queda do Império Romano e a ascendência da Igreja Católica. Ao longo de toda a Idade Medieval, a deterioração mental observada em idosos foi invariávelmente associada ao próprio processo de envelhecimento. A Igreja, por várias vezes, considerou a doença mental resultado de feitiçaria ou bruxaria e condenou seus portadores, inclusive os idosos à perseguição, humilhação em praça pública e execução por enforcamento ou em fogueiras (McGrew, 1985). Esta percepção da doença mental impediu o avanço científico e o entendimento fisiopatológico do envelhecimento cerebral durante este longo e obscuro período da história.

O século XIX foi o cenário para avanços dramáticos no entendimento dos processos de senescência e senilidade cerebral. O primeiro passo foi dado pelo médico francês Philippe Pinel que se insurgiu contra o modelo adotado em sua época

de confinar os portadores de deterioração mental em prisões (Hunter e Macalpine, 1982). Pinel convenceu a sociedade da época de que a deterioração cognitiva não representava um crime e sim uma doença. Este avanço humanitário permitiu ampla observação clínica e patológica dos portadores de declínio cognitivo e criou um ambiente propício para futuros avanços no entendimento do limite entre normalidade e doença. Foi neste período que Esquirol, aluno de Pinel, cunhou de maneira mais precisa o termo demência como um diagnóstico específico definido pelo declínio das faculdades mentais previamente adquiridas ao longo da vida e o diagnóstico de demência senil como sendo o declínio de faculdades mentais ocorrendo ao longo do processo de envelhecimento. Esquirol através de aguçada observação já concluia que a demência senil se iniciava com declínio da memória, particularmente da memória recente (Mahendra, 1987).

O avanço na observação clínica de pacientes com doenças cognitivas, assim como a descoberta de novas técnicas de microscopia e histologia, permitiram a Alois Alzheimer e Otto Binswanger, no final do século XIX, avançar na compreensão dos mecanismos envolvidos na demência senil. Ambos observaram que a atrofia cerebral observada em idosos, portadores de declínio cognitivo, está associada com processo vascular arterioesclerótico (Mast et al., 1995). Estas foram as primeiras descrições de associação de alterações vasculares e demência. Curioso notar que as bases da descrição da demência vascular (DV), surgiram anteriormente às da doença de Alzheimer.

Mais tarde, o próprio Alzheimer, em 1907, valendo-se das técnicas descritas por Bielschowsky, utilizando impregnação por prata para visualizar o conteúdo celular dos neurônios, descreveria uma nova doença cerebral com achados patológicos característicos compostos por fibrilas e emaranhados intracelulares em

neurônios (Haymaker e Schiller, 1970). Curiosamente, a doença foi descrita inicialmente em um único caso de uma paciente do sexo feminio, portadora de demência, que não era idosa (Alzheimer, 1907). Por isso, a entidade foi considerada, na época de sua descrição, um subtipo de demência pré-senil. Mais tarde, Kraepelin (1910), em seu respeitado tratado sobre Psiquiatria, classificou-a como entidade diagnóstica distinta, um subtipo particular das demências senil e pré-senil e denominou-a doença de Alzheimer. O relato de Alzheimer foi a primeira descrição dos emaranhados neurofibrliares (ENF) que, hoje, constitui-se em um dos dois pilares do diagnóstico neuropatológico da doença de Alzheimer.

No mesmo ano de 1907, Fischer, em Praga, descreveu de maneira pioneira o acúmulo de uma substância identificada em placas, disseminadas em 12 de 16 cérebros de portadores demência senil. O mesmo achado não foi encontrado em pacientes com paralisia progressiva, psicose e em controles (Fischer, 1907). Esta foi a primeira descrição da presença deste achado, hoje denominado de placa senil (PS) que se constitui no acúmulo extracelular de proteína amilóide e no segundo pilar do diagnóstico neuropatológico da doença de Alzheimer. A importância de Fischer para a descoberta da DA foi tão relevante quanto a do próprio Alzheimer. Muitos questionam a legitimidade da escolha de Kraepelin ao incluir a doença de Alzheimer como uma entidade diagnóstica distinta em seu livro. Na época, havia apenas cinco relatos de caso semelhantes àquele feito por Alzheimer (Beach, 1987). Alguns sugerem que a nomeação da entidade como doença de Alzheimer ocorreu por uma acirrada competição entre as escolas de Munique, na qual Alzheimer e Kraepelin eram colegas e a de Praga onde Fischer lecionava. Amaducci et al. (1986) assinalam que se fosse considerar o novo subtipo de demência pré-senil e senil como fruto do

surgimento de placas senis e emaranhados neurofibrilares, tanto Fischer que extensivamente caracterizou as placas, como Alzheimer, quem primeiro descreveu os emaranhados, poderiam reinvindicar a autoria da descoberta.

Durante as várias décadas seguintes, as atenções se voltaram para os novos achados neuropatológicos, emaranhados e placas, identificados em cérebros de portadores de demência senil e pré-senil. O esforço científico se concentrou no desenvolvimento de critérios, tanto clínicos como patológicos, para diferenciar a normalidade da demência.

Do ponto de vista do diagnóstico clínico, todas as tentativas realizadas para diferenciar a demência pre-senil da demência senil fracassaram e a comunidade científica foi aos poucos aceitando o fato de que não havia evidência separando as duas entidades, que seriam unificadas, mais tarde, inicialmente com o nome de demência senil do tipo Alzheimer (DSTA) (Katzman, 1981).

À medida que as taxas de expectativa de vida se elevavam e que o fenômeno do envelhecimento populacional se consolidava de maneira acelerada nos países desenvolvidos, a comunidade científica demonstrava interesse crescente pelo estudo do processo de envelhecimento e das doenças a ele relacionadas. Grupos de pesquisadores foram formados para desenvolver consensos e critérios diagnósticos para demência. Em 1984, McKhann et al. aboliram o termo demência senil e criaram o critério clínico do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA), atualmente aceito para o diagnóstico de doença de Alzheimer, separando esta entidade de outros tipos de demência e de outras entidades associadas com declínio cognitivo.

Em 1994, a American Psychiatric Association (APA), revisou os critérios clínicos para o diagnóstico de demência através da publicação do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) promovendo maior delimitação entre o que deve ser considerado senilidade e senescência, no que se refere ao declínio cognitivo em idosos.

Do ponto de vista neuropatológico, a distinção entre a normalidade e a doença foi mais difícil. Os mesmos achados que caracterizavam a DA, descritos por Alzheimer e Fischer eram também encontrados em cérebros de indivíduos cognitivamente normais. Gellerstedt (1933) demonstrou que cerca de 80% de indivíduos idosos, livres de demência, apresentavam algum grau de depósito seja de placas senis, seja de emaranhados neurofibrilares.

Este dilema persistiu atá a década de 1960, quando estudos de correlação clínicopatológicos conduzidos por Roth et al. (1966) avaliaram a quantidade e distribuição de PS e ENF em cérebros de indivíduos dementados e não dementados encontrando correlação entre a severidade dos sintomas e o grau de comprometimento neuropatológico. Estes estudos abriram caminho para que grupos de pesquisadores propusessem critérios neuropatológicos para o diagnóstico da DA, baseados na concentração e distribuição de PS e ENF.

A primeira iniciativa de estabelecer um critério neuropatológico para doença de Alzheimer foi de Khachaturian (1985) e baseava-se na densidade cortical de PS. Este critério mostrou-se muito sensível, porém pouco específico e mais tarde foi suplantado pelo critério desenvolvido pelo Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) (Mirra et al., 1991). O critério do CERAD baseia-se na concentração de placas neuríticas (PN) uma variável das placas senis contendo

neuritos distróficos em sua periferia, que permite maior especificidade ao diagnóstico. No mesmo ano, Braak e Braak (1991) verificaram que os emaranhados neurofibrilares se distribuiam no encéfalo de maneira característica e progressiva. Criaram então, um estadiamento neuropatológico da doença de Alzheimer, composto por seis estágios distintos. O critério mais recente, criado pelo National Institute of Aging e Reagan Institute (NIA-RI), em 1997, leva em consideração a distribuição encefálica tanto das placas neuríticas, quanto dos emaranhados neurofibrilates, combinando os critérios do CERAD e a classificação de Braak e Braak.

Apesar de o declínio cognitivo em idosos ser condição conhecida desde o século VII A.C., a percepção preconceituosa de que estaria, inevitavelmente, ligado ao processo de envelhecimento retardou a pesquisa científica na área do envelhecimento cerebral até o final do século XIX (Berchtold e Cotman, 1998). A determinação de limites entre a senescência e a senilidade cerebral se iniciou há pouco mais de 50 anos e o diagnóstico clínico de doença de Alzheimer passou a ser realizado, com os critérios atuais, apenas a partir da década de 80. Os critérios de diagnóstico neuropatológico são ainda mais recentes realizados na década de 90 e ainda persistem dúvidas relevantes quanto a sua capacidade de discriminar os achados cerebrais que se associam à normalidade e à doença.

# 1.3 As hipóteses do limiar neuropatológico e da reserva cognitiva

Desde a década de 1930, ficou demonstrado que os mesmos achados neuropatológicos relacionados à DA, poderiam ser encontrados na grande maioria

dos idosos com cognição normal. Os pesquisadores da época passaram a questionar se PN e ENF seriam realmente relacionados à doença ou seriam relacionados ao próprio processo de envelhecimento. Esta dúvida foi dirimida a partir dos estudos de Roth et al., demostrando que maiores concentrações e padrões específicos de distribuições destes achados estavam associados com a demência. No entanto, persistia a dúvida de qual o limite mínimo de lesão que poderia desencadear o surgimento da doença e qual o grau máximo de lesão que poderia ser tolerado por um indivíduo, sem que prejuízos cognitivos fossem detectados. Com o propósito de determinar este limiar neuropatológico entre a senescência e a senilidade, foram criados os critérios de diagnóstico atualmente utilizados do CERAD e NIA-RI.

Após a criação destes critérios, diversos autores realizaram estudos de correlação clinicopatológica e descreveram a presença de indivíduos livres de demência que apresentavam lesões cerebrais avançadas e preenchiam os critérios neuropatológicos propostos para a DA. Estes indivíduos foram então denominados de portadores de DA em estágio pré-clínico ou pré-sintomático. (Schmitt et al. 2000). A presença destes indivíduos com cognição normal, porém com lesões cerebrais disseminadas no parênquima cerebral, representaria um problema real para que se determinasse um limite máximo de lesões cerebrais toleradas por um indivíduo, sem a manifestação de demência.

A literatura produzida nas últimas décadas demonstra que os indivíduos portadores de DA em estágio pré-clínico podem representar entre 10 a 65% dos idosos livres de demência, como demonstrado na Tabela 1. Esta elevada variabilidade percentual se deve, em grande escala, a questões metodológicas como qual o critério neuropatológico utlizado e suscita a formulação de duas hipóteses.

Tabela 1. Principais estudos clinicopatológicos realizados sobre a doença de Alzheimer em fase pré-clínica

Estudo	N	Idade	CERAD %	NIA-RI %
Bennett et al., 2006 (ROS*)	98	85	46	38
Bennett et al., 2006 (MAP#)	36	85	44	36
Davis et al., 1999	59	84	25	12
MRC CFAS, 2001	109	85	33	_
Lim et al., 1999	11	>80	45	_
Knopman et al., 2003	39	85	18	10
Galvin et al., 2005	41	85	34	29
Hulette et al., 1998	31	86	45	23
Green et al., 2000	9	92	44	
Bennett et al., 2006 (ROS*)	98	85	46	38

NOTA: \* Religious Orders Study # Rush Memory and Aging Project

Em 2003, Knopman et al. demonstraram em seu trabalho que a maior parte dos idosos, livres de demência, apresentava apenas comprometimento neuropatológico típico de DA, em estágio leve. Apenas uma minoria de 5% apresentavam graus moderados ou avançados de placas neuríticas corticais e 13% demonstraram estágios avançados de emaranhados neurofibrilares segundo a classificação de Braak e Braak. (estágios de Braak e Braak ≥ IV). Os autores argumentaram a favor da hipótese de existência de um limiar neuropatológico separando a senescência e a senilidade. Este limiar poderia ser fixado através dos critérios neuropatológicos vigentes, na presença de placas neuríticas em estágio moderado no córtex cerebral e na presença de emaranhados neurofibrilares em estágio ≥ IV. A partir deste limite o indivíduo estaria invariavelmente fadado à demência.

Segundo os autores, a reduzida porcentagem encontrada de indivíduos com cognição normal e lesões avançadas não representaria um argumento contra a hipótese da existência de um limiar neuropatológico. Os casos de DA pré-clínica seriam exceções que progrediriam rapidamente, em poucos anos para a demência, levando-se em consideração as taxas esperadas de incidência de DA de 3 a 4% na população em questão (Edland et al., 2002).

Outros autores encontraram indivíduos com cognição normal e lesões cerebrais de DA em estágio avançado numa porcentagem bem superior àquela descrita por Knopman et al. Em dois estudos, Bennett et al. (2006), avaliaram idosos livres de demência e comprometimento cognitivo leve (CCL), descrito por Petersen et al. (1999) e encontraram 36 a 46% de prevalência de indivíduos com achados cerebrais de DA em estágio avançado, dependendo do critério neuropatológico utilizado. Os autores concluíram que, dada a elevada porcentagem de indivíduos portadores de DA pré-clínica, não seria possível determinar um limiar máximo de achados neuropatológicos relacionados com a normalidade. Os autores formularam uma hipótese alternativa à de Knopman et al. para explicar os mecanismos relacionados à senescência e senilidade cerebrais. Os idosos portadores de DA pré-clínica estariam protegidos contra o surgimento de demência e seriam possuidores de uma maior reserva cognitiva que os permitiria tolerar a agressão causada pelas lesões cerebrais, sem desenvolver sintomas.

O conceito de reserva funcional ganhou impulso a partir da definição de envelhecimento proposta por Comfort, em 1979. O processo de envelhecimento seria a redução progressiva da capacidade de manutenção da homeostase, em condições de sobrecarga funcional. Pode-se definir a capacidade de manutenção da homeostase

como uma reserva funcional que um indivíduo naturalmente perderia através dos anos, ao longo do processo de envelhecimento. A perda progressiva de sua reserva funcional o tornaria mais vulnerável à sobrecarga e à doença. O conceito de reserva cognitiva é semelhante ao conceito de reserva funcional proposto por Comfort. Os indivíduos com DA pré-clínica teriam adquirido maior reserva cognitiva, ao longo do processo de envelhecimento, o que os permitiria tolerar maior grau de agressão, sem desenvolver doença.

No entanto, os mecanismos que proporcionam uma maior reserva cerebral são distintos e mais complexos do que aqueles encontrados em outros sistemas orgânicos. Até pouco tempo atrás, acreditava-se que assim como ocorre em outros sistemas, o cérebro possuísse certa redundância funcional, que ao longo do processo de envelhecimento se reduziria progressivamente e que um processo de doença sobreposto deveria destruir uma porção considerável de tecido até esgotar esta redundância, ultrapassando assim o limiar a partir do qual sintomas clínicos se tornariam evidentes. (Mortimer, 1997, Stern, 2002). No entanto, tanto o volume cerabral total, quanto o do neocortex não apresentam correlação com a capacidade intelectual de um indivíduo. Além disso, estudos de neuroimagem têm demonstrado que o envelhecimento está associado com uma menor ativação de certas áreas cerebrais em comparação com jovens, porém com maior ativação de outras regiões refletindo um mecanismo de compensação por redes neuronais alternativas. A este mecanismo de plasticidade e recrutamento de novas áreas compensatórias é atualmente atribuída à capacidade de reserva cognitiva (Buckner, 2004, Stern et al., 2005).

A literatura ainda não é conclusiva sobre a hipótese de existência de um possível limiar neuropatológico que distinguiria a senescência e a senilidade ou sobre a hipótese da existência de uma reserva cognitiva que permitiria a certos indivíduos cognição normal mesmo estágios avançados permanecer com em de comprometimento cerebral pela DA. É, portanto, necessário realizar estudos caracterizando melhor a população de indivíduos com DA pré-clinica quanto a seu perfil cognitivo, funcional e comportamental e quanto aos possíveis fatores que possam diferenciá-la daqueles que apresentam achados cerebrais discretos e daqueles que progridem para a demência causada por Alzheimer.

# 1.4 Fatores relacionados à senescência e à doença de Alzheimer relatados na literatura

A partir do aprimoramento dos critérios clínicos para o diagnóstico de demência e doença de Alzheimer e do crescente interesse da comunidade científica pelo seu estudo, determinado pelo acelerado fenômeno do envelhecimento populacional, as últimas décadas assistiram à proliferação de estudos epidemiológicos, realizados com o intuito de pesquisar os fatores de risco e proteção relacionados à DA.

Os primeiros estudos populacionais realizados, visaram estabelecer as taxas de incidência e prevalência da doença de Alzheimer na população geral. Através destes esforços ficou patente a associação progressiva do avançar da idade com o maior risco para desenvolvimento de DA, tanto no que se refere à incidência

(Bachman et al., 1993) quanto à prevalência (Bachman et al., 1992). A prevalência de demência que na faixa etária entre 65 e 69 anos é de aproximadamente 1 para cada 100 indivíduos, dobra a cada intervalo de 5 anos (Jorm et al., 1987, Hy e Keller, 2000). Estima-se que a prevalência de demência varie entre 20% até 50% para idosos com idade superior a 85 anos (Evans et al, 1989). Apesar de algumas investigações sugerirem um nivelamento ou até declínio da prevalência de demência após os 85 anos, principalmente em homens, estudos recentes mostram que mesmo em idades muito avançadas, estas taxas continuam a progredir. (Corradas et al., 2008). A associação entre idade e doença de Alzheimer fica patente ao verificar-se que 50% a 80% de todas as demências decorrem da instalação da doença de Alzheimer isoladamente ou em associação com outros mecanismos fisiopatológicos (Hendrie et al., 1995, Graves et al, 1996).

No Brasil, onde o envelhecimento populacional ocorre de maneira acelerada e a proporção de indivíduos com 65 anos ou mais deverá passar de 5,1% em 2000 para 14,2% em 2050 (Chaimowicz, 1998), a associação entre idade e maior prevalência de DA remonta àquela encontrada nos países desenvolvidos (Herrera et al., 2002). A mesma associação é válida para as taxas de incidência de DA. (Nitrini et al., 2004). As taxas de prevalência e incidência de DA encontradas nos estudos brasileiros, nos diversos intervalos etários podem ser visualizadas, respectivamente, nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Prevalência de demência no Brasil por faixa etária, segundo estudo de Herrera et al., 2002

Idade	Prevalência (%)
65-69 anos	1,6
70-74 anos	3,2
75-79 anos	7,9
80-84 anos	15,1
85 ou mais anos	38,9

Tabela 3. Incidência de demência no Brasil por faixa etária, segundo estudo de Nitrini et al., 2004

Idade	Incidência (%)
65-69 anos	3,0
70-74 anos	6,4
75-79 anos	16,4
80-84 anos	25,0
85-89 anos	48,2
≥90 anos	38,5
Total	13,8

Os estudos epidemiológicos mostraram maiores taxas de prevalência de demência no gênero feminino, em comparação com o masculino. Gao et al., em 1998, demonstraram através de um estudo de meta-análise que a razão de chances para a incidência de DA em mulheres é de 1,56 (intervalo de confiança 95% 1,16 – 2,10), em comparação com a encontrada nos homens. Herrera et al., em 2002, encontraram achado semelhante em população brasileira no município de Catanduva. Não há, na

literatura, consenso se este fato reflete apenas a maior expectativa de vida das mulheres ou se há realmente um efeito biológico verdadeiro determinado pelo gênero. As conclusões de grandes estudos genéticos, bem como a evidência de que a terapia de reposição hormonal estrogênica poderia reduzir o risco de desenvolver DA dão suporte em favor da segunda hipótese (Brenner et al., 1994, Lautenschlager et al, 1996).

A demência por Alzheimer acomete todas as raças e todas as regiões do globo. A maior parte dos estudos populacionais realizados não aponta diferenças impactantes nas taxas de prevalência e incidência pesquisadas nos diferentes grupos raciais. No entanto, Tang et al., em 2001, em estudo realizado com diferentes etnias na cidade de Nova York, demonstraram que a incidência de DA foi maior entre os grupos de afroamericanos e hispânicos em comparação com os caucasianos e que esta diferença se acentuava na população acima de 90 anos de idade. No mesmo ano de 2001, Chandra et al., encontraram taxas de incidência de DA inferiores em uma população rural indiana em relação a uma comunidade norte-americana. O efeito da etnia sobre a ocorrência de DA permanece controverso na literatura, merecendo investigação futura, principalmente em relação a algumas populações que ainda não foram extensivamente estudadas, como é o caso de populaçoes indígenas e de negros, habitantes de países em desenvolvimento (Schoenberg et al., 1985, Tang et al., 1998).

A história familiar de doença de Alzheimer eleva, de forma consistente, o risco de desenvolver a doença. Chega a 39%, o risco de desenvolver DA até os 95 anos de idade, entre aqueles que possuem um parente de primeiro grau acometido pela doença. Na faixa etária dos 80 anos, uma criança com ambos os pais acometidos por DA terá risco de 54% de apresentar declínio cognitivo. Este risco é 1,5 vezes maior do que aquele apresentado por um indivíduo com apenas o pai ou a mãe

acometido e cinco vezes maior que o risco apresentado por indivíduos que têm pais com cognição preservada. Além disso, há evidências de que a herança paterna esta associada com maior risco do que a materna. Crianças com pai afetado por DA têm risco 1,4 vezes maior de desenvolver a doença no futuro do que crianças que têm a mãe como portadora da doença (Lautenschlager et al., 1996). Uma parcela considerável deste risco está associada à presença de alelos específicos do gene codificador da apolipoproteina E (APOE). A presença de pelo menos um alelo epslon 4 herdado, confere maior risco de desenvolver a doença e está associada com início mais precoce dos sintomas. (Kurz et al.,1996)

Os estudos internacionais e brasileiros têm mostrado associações entre nível de escolaridade reduzido e a ocorrência de DA. (Cobb et al., 1995, Herrera et al., 2002). Os estudos internacionais determinam um corte de oito anos de escolaridade como um limiar para conferir proteção contra a DA. Indivíduos com menos de oito anos de escolaridade estariam predispostos a desenvolverem a doença. Chama atenção o fato de que as taxas de prevalência de demência serem semelhantes no Brasil e nos países desenvolvidos, apesar de o Brasil apresentar média de escolaridade bem inferior à dos países da Europa e da América do Norte. Nitrini et al. (2004), no entanto, demostraram que em uma população brasileira, os analfabetos têm maior prevalência de demência do que aqueles que estudaram por oito anos ou mais. Esta diferença foi estatísticamente significativa e independente de idade e gênero.

Estudos de correlação clinicopatológica também têm demonstrado um efeito da escolaridade sobre a ocorrência de demência. Bennett et al. (2003) realizaram estudo, no qual demonstraram que o nível de escolaridade pode modificar a relação entre os achados patológicos de DA e o nível de função cognitiva. Em seu estudo,

quanto maior o nível de escolaridade do indivíduo, maior seria sua capacidade de albergar placas de amilóide sem desenvolver sintomas (Bennett et al., 2005). Roe et al. (2007) compararam indivíduos que preenchiam critérios neuropatológicos para DA com e sem demência e concluíram que o nível de escolaridade foi significativamente maior entre aqueles que não possuíam demência. Estes estudos apontam a escolaridade como fator determinante na constituição da chamada reserva cognitiva. A escolaridade não interferiria diretamente sobre o depósito de proteínas amilóide e tau no cérebro, mas protegeria um indivíduo que acumula estes achados contra o surgimento da doença. Estes estudos, no entanto, foram realizados em países desenvolvidos, com populações com média de escolaridade acima dos 15 anos. Ainda não está bem esclarecido se a escolaridade apresenta os mesmos efeitos protetores em populações com nível educacional reduzido.

A presença de fatores de risco cardiovascular confere aumento discreto a moderado no risco de desenvolver DA, segundo os estudos epidemiológicos. A presença de hipertensão arterial e diabetes mellitus está associada à maior prevalência de DA e pode potencializar o risco apresentado por portadores de alelo epslon 4 do gene codificador apolipoproteína E (Carmelli et al., 1998). O desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, durante a idade adulta, está associado com maior prevalência de DA na faixa etária geriátrica e evidências recentes apontam que seu tratamento com drogas específicas são eficientes ao reduzir o risco de progressão para DA. (Launer et al., 1995). Portadores de diabetes mellitus apresentam maior risco de desenvolver tanto demência vascular como DA. O risco parece ser maior entre aqueles que desenvolvem a doença durante a vida adulta em comparação com aqueles que a desenvovem já na terceira idade (Xu et al., 2004,

Yaffe et al., 2004). A história de acidente vascular cerebral prévio, também, é relatada na literatura como associada à maior risco de demência vascular e também DA. (Kalmijn et al., 1996).

Quanto aos fatores miscrovasculares, a literatura aponta a presença de microinfartos corticais e lacunas sub-corticais como os principais fatores relacionados à ocorrência de DA (Kovari et al. 2007). Em estudo recente Zekry et al. (2002), mostraram que pacientes portadores de DA com maior volume de infartos cerebrais, necessitavam de menor quantidade de PN e ENF para desenvolver comprometimento cognitivo. Os autores concluíram que os achados microvasculares têm um efeito sinérgico à patologia degenerativa da DA resultando na ocorrência dos sintomas.

A literatura é controversa quanto a uma possível associação entre DA e trauma crânioencefálico (Chandra et al., 1989). A maior ocorrência de DA entre pugilistas pode estar associada aos sucessivos traumas sofridos por estes atletas. (Roberts et al., 1990).

Os estudos epidemiológicos prévios apresentam resultados controversos no que diz respeito ao papel do tabagismo na doença de Alzheimer. Alguns mostram que o tabagismo poderia ter efeito protetor contra a DA (Ford et al., 1996), outros concluem que estaria associado com maior risco de desenvolver a doença (Ott el al., 1998). Estudos experimentais recentes demonstram um papel protetor do tabagismo contra o depósito proteico típico de DA, sugerindo que a nicotina pode desempenhar papel fundamental na fisiopatologia da doença, atuando sobre receptores de acetilcolina específicos, fato que bloquearia a evolução da DA, retardando o depósito de proteína amilóide no parênquima cerebral (Court et al., 2005).

Apesar do elevado número de estudos epidemiológicos produzidos nas últimas décadas, apenas idade e história familiar estão associados, de maneira consistente, com a ocorrência de DA. Os outros fatores ou apresentam apenas impacto discreto ou moderado sobre a ocorrência de DA, ou são citados de maneira controversa na literatura. A ausência de um perfil de risco faz com que todo indivíduo que envelhece mereça, indistintamente, ser rastreado para o surgimento de sintomas de demência. A dificuldade em estabelecer relações consistentes entre alguns fatores e a DA pode estar associada a limitações metodológicas relacionadas com os estudos populacionais.

# 1.5 Limitações dos estudos epidemiológicos para a determinação de fatores relacionados à senescência e à doença de Alzheimer

Apesar do aprimoramento no diagnóstico da doença de Alzheimer, incorporando nos últimos anos técnicas laboratoriais e de neuroimagem para a exclusão de diagnósticos diferenciais, ainda não foi possível encontrar um biomarcador relacionado à doença, que seja de fácil acesso e aplicação e que auxilie na detecção precoce da doença. Por este motivo, o diagnóstico da DA continua sendo realizado através de critérios eminentemente clínicos. Estudos epidemiológicos utilizam estes critérios para determinar quais os indivíduos que serão incluídos e excluídos das pesquisas. Este fato traz graves limitações às conclusões elaboradas através de estudos populacionais já que o diagnóstico clínico de DA tem se mostrado discrepante, frequentemente, quando confrontado com o diagnóstico anatomopatológico (Klatka et al., 1996, Lim et al., 1999).

Os estudos epidemiológicos podem apresentar tanto deficiências referentes à sensibilidade quanto à especificidade do diagnóstico de DA. Redução da sensibilidade é observada ao excluir da amostra casos verdadeiros de doença de Alzheimer que apresentam manifestações atípicas e não atendem aos critérios clínicos atualmente aceitos para diagnóstico de DA. São vários os relatos na literatura de portadores de lesões cerebrais disseminadas de DA que iniciaram sua manifestação clínica através de sintomas comportamentais, alterações de linguagem ou até manifestações motoras complexas, sem apresentarem distúrbios precoces de memória (Jagust et at., 1990, Levine et al., 1993). Todos estes casos considerados atípicos para DA seriam excluídos dos estudos epidemiológicos e esta exclusão poderia alterar os resultados finais e as conclusões dos autores.

A perda de especificidade ocorre freqüentemente, quando são incluídos nos estudos indivíduos erroneamente diagnosticados como portadores de DA. Este erro pode ocorrer porque indivíduos portadores de outras demências como demência vascular ou demência por corpúsculo de Lewy (DCL) apresentam sintomatologia e evolução semelhantes àquelas esperadas para DA, preenchendo assim os requisitos dos critérios diagnósticos vigentes para DA. Neste caso, as conclusões dos estudos epidemiológicos seriam ainda mais prejudicadas, já que seriam analisados como portadores de DA, indivíduos com outras doenças, com outra fisiopatologia e, provavelmente, com outros fatores de risco e proteção.

Os indivíduos com DA em estágio pré-clínico podem também comprometer os resultados dos estudos epidemiológicos. Os indivíduos portadores de DA pré-clínica, apresentam tanto PNs quanto ENFs disseminados pelo encéfalo. No entanto, são incluídos em estudos epidemiológicos como normais ou controles. Estes

indivíduos não podem ser considerados como controles verdadeiros já que apresentam as mesmas lesões cerebrais daqueles que sofrem de demência causada por DA. A inclusão de indivíduos portadores de DA pré-clinica no grupo de controles pode representar viés grave na seleção dos pacientes podendo influenciar os resultados finais dos estudos populacionais.

#### 1.6 A importância dos estudos de correlação clínicopatológica

A ciência de que uma porcentagem dos indivíduos diagnosticados clinicamente como DA não apresenta lesões cerebrais típicas e que também há casos que, freqüentemente, preenchem critérios neuropatológicos para DA, mas que não desenvolvem demência, permite a conclusão de que apenas a união de parâmetros clínicos e neuropatológicos é capaz de garantir um diagnóstico definitivo de doença de Alzheimer.

Apenas através de estudos de correlação clinicopatológica é possível evitar as limitações apresentadas pelos estudos epidemiológicos e garantir um diagnóstico sensível e específico, tanto de demência por Alzheimer, quanto dos casos de DA em estágio pré-clínico. Os estudos de correlação clinicopatológica oferecem oportunidade única para determinar qual o real papel de cada fator associado à senescência e à doença de Alzheimer.

No entanto, estudos de correlação clinicopatológica, principalmente investigando a prevalência de fatores clínicos entre indivíduos acometidos por DA e os não acometidos, são raros na literatura. Este fato se deve a diversos fatores sendo

o principal, a dramática redução nas taxas de autópsia com propósito científico, realizadas em todo o mundo, principalmente de indivíduos livres de comprometimento cognitivo. Além disso, a dificuldade na obtenção de informações clínicas confiáveis e o longo intervalo pós-mortem também são barreiras que dificultam a execução de estudos de correlação. A dificuldade de realizar autópsias tornou o estudo de correlação clinicopatológica extremamente caro e restrito a poucos centros, envolvendo grande estrutura e número reduzido de participantes.

Além dos estudos já citados, são poucos os estudos de correlação clinicopatológica que se dedicaram a pesquisar os fatores clínicos relacionados com o processo natural de envelhecimento e com a demência por Alzhiemer. Dois trabalhos são célebres na literatura: The Nun Study, ou o estudo das freiras, realizado de maneira prospectiva em uma comunidade americana de religiosas idosas, na qual Tyas et al (2007) investigaram os fatores relacionados com a progressão do envelhecimento normal para o CCL e para a demência e encontraram que a idade, a escolaridade e a presença do alelo epslon 4 do gene codificador da apolipoproteina E estão relacionados com maior taxa de progressão para CCL e que apenas a idade está significativamente associada com progressão para demência. Este estudo tem a limitação de incluir apenas uma população feminina, excluindo o gênero como um fator relacionado à DA. O outro estudo clinicopatológico célebre na literatura foi realizado por Berg et al. (1998). Os autores concluiram que a distribuição dos emaranhados neurofibrilares se correlaciona melhor com o declínio cognitivo do que a distribuição das placas neuríticas e que a idade avançada está associada com demência menos severa e menor incidência de placas e emaranhados.

A necessidade de estudar os fatores relacionados ao envelhecimento natural e à DA, associada ao potencial de realizar um diagnóstico sensível e específico, torna os estudos de correlação clinicopatológicos fundamentais para pesquisar os limites existentes entre a senescência e a senilidade e para investigar os fatores que interferem no processo de envelhecimento cerebral.

# 1.7 O Projeto Envelhecimento Cerebral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

O Projeto Envelhecimento Cerebral (PEC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) foi concebido no final de 2003, fruto da curiosidade de dois ex-residentes e do estímulo e conhecimento de seus respectivos professores, com a intenção de investigar os mistérios do processo de envelhecimento cerebral e das doenças a ele relacionadas. Naquele momento, ficou claro que o PEC deveria explorar as potencialidades oferecidas pela instituição FMUSP e que o Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC) constituia-se no principal diferencial que a instituição oferecia, devido a sua magnitude e estrutura já operante.

O SVOC centraliza o exame necroscópico de todo o município de São Paulo. São realizadas neste Serviço cerca de 13.000 autópsias por ano, em indivíduos que faleceram exclusivamente de causas naturais. Aproximadamente 50% dos exames são realizados em pacientes idosos.

A estrutura disponível no SVOC é ímpar. Em todos os grandes centros de pesquisa, testemunhou-se, nas últimas décadas, uma redução drástica da prática de autópsias. O principal fator relacionado a este decréscimo talvez seja o custo do procedimento. Os principais Bancos de Encéfalos, nos Estados Unidos da América e da Europa, avaliam o custo do processamento de apenas um encéfalo em US\$ 10.000,00 a US\$ 30.000,00 dólares. No Brasil, valendo-se da estrutura já disponível do SVOC, o dispêndio necessário para o processamento de um encéfalo cai drásticamente para US\$ 400,00 dólares. (Grinberg et al., 2007)

Em outros países, a captação de órgãos para estudo é feita exclusivamente a partir da doação voluntária e prévia do paciente ou de familiares. No Brasil, a autópsia é obrigatória sempre que há dúvidas sobre a causa do óbito. O paciente está dispensado do exame apenas quando seus familiares apresentam o documento de atestado de óbito preenchido por um médico que acompanhou o paciente e pôde estabelecer a causa do óbito com exatidão. No país, é possível solicitar a captação de órgãos para pesquisa científica no momento da necrópsia, através do consentimento da família. Esta diferença aumenta sobremaneira a disponibilidade de órgãos para pesquisa científica, sobretudo de encéfalos de indivíduos idosos com cognição preservada, que representam cerca de 70% dos casos incluídos no PEC. Estes indivíduos são fundamentais para a pesquisa do Processo Natural de Envelhecimento cerebral e são, raramente, incluídos em bancos de encéfalos de outros países pela dificuldade de sensibilizar um indivíduo livre do processo de doença a doar seu órgaõs para estudo.

Estes diferenciais, referentes ao SVOC, fizeram com que o PEC já nascesse com a proposta de pesquisar o processo de envelhecimento cerebral através de

estudos anatomopatológicos. No entanto, a utilização do SVOC também trouxe diversos desafios a serem vencidos para que o PEC se constituisse. Até o início do PEC, a estrutura do SVOC era totalmente voltada para a verificação da causa do óbito com propósito epidemiológico e raras foram as iniciativas de elaborar estudos de correlação clinicopatológica com finalidade científica. Para que fosse realizada a obtenção de dados clínicos junto aos familiares, uma estrutura física e organizacional teve que ser criada, mobilizando médicos, técnicos e funcionários do Serviço. No início do projeto, diversas questões foram levantadas contra a realização de entrevistas com os familiares no ambiente do SVOC. Dizia-se que os familiares não colaborariam, que aquele seria um momento difícil para a abordagem da família, dada a proximidade temporal do óbito. Todos estes desafios foram vencidos e os questionamentos abandonados quando foi demonstrado que 80% dos familiares abordados entendiam a importância do projeto e se sentiam gratificados de poder colaborar com a pesquisa. Muitos disseram que doar um órgão para a pesquisa seria uma maneira nobre de seu ente ajudar terceiros, mesmo após seu falecimento.

Foram a compreensão e a generosidade dos participantes que permitiram ao PEC deixar de ser apenas uma idéia visionária de alguns, para se concretizar em resultados como os apresentados nesta tese de doutoramento, em outras já apresentadas e ainda outras que surgirão.



## Objetivo principal

Investigar os mecanismos relacionados aos processos de senescência e senilidade cerebral, em uma população muito idosa, através de um estudo de correlação clinicopatológico.

# **Objetivos específicos**

Comparar os diversos fatores clínicos e histológicos, correlacionados à doença de Alzheimer pela literatura, entre três grupos de indivíduos: os que caminharam pelo Processo Natural de Envelhecimento, os portadores de demência causada pela doença de Alzheimer e um grupo intermediário de portadores de doença de Alzheimer em seu estágio pré-clínico.

Quantificar e caracterizar os indivíduos com doença de Alzheimer em estágio pré-clínico.

Produzir evidências para confrontar a hipótese de existência de um limiar neuropatológico para a doença de Alzheimer e a hipótese da existência de uma reserva cognitiva.

	,
2	<b>METODOS</b>
J	MIETODOS

## 3.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo de correlação clinicopatológica, realizado de maneira restrospectiva e transversal, valendo-se de informações clínicas obtidas através de informantes e de informações anátomopatológicas obtidas através da captação de tecido encefálico pós-mortem.

### 3.2 Casuística

Foram incluídos 141 indivíduos, com idade igual ou superior a 80 anos, participantes do Projeto Envelhecimento Cerebral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, submetidos a exame necroscópico entre fevereiro de 2004 e fevereiro de 2007. Foram incluídos na amostra todos os indivíduos disponíveis.

O presente estudo foi submetido e aprovado para execução pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPESQ – FMUSP), em parecer que recebeu o número: 0838/07.

#### 3.3 Critérios de inclusão

- Indivíduos com idade maior ou igual a 80 anos.
- Consentimento livre e esclarecido por escrito aplicado pelo PEC aprovado pela
   CAPPESQ FMUSP sob o número 285/04, assinado por familiar ou responsável.
- Preenchimento do protocolo clínico com informações relacionadas à história
   pregressa, antecedentes pessoais, cognição e funcionalidade do indivíduo,
   obtidas de maneira completa com familiar de convívio próximo com o indivíduo estudado.

A escolha por estudar a população muito idosa, ou seja, com idade maior ou igual a 80 anos, deve-se ao achado mais frequente de alterações anatomopatológicas compatíveis com DA, nestes indivíduos, além de estar compatível com a média etária encontrada em estudos semelhantes da literatura.

#### 3.4 Critérios de exclusão

 Indivíduos com lesões cerebrais macroscópicas detectáveis: acidente vascular encefálico de origem isquêmica ou hemorrágica, traumatismo craniano; meningite ou tumores, porque um exame cerebral imediato é necessário para o preenchimento do atestado de óbito nestas situações.

- Pacientes portadores de comorbidades que possam, potencialmente, prejudicar a homeostase cerebral, no período anterior ao óbito. Este critério inclui aqueles portadores de doenças crônicas em fase avançada, como insuficiência cardíaca congestiva severa ou insuficiência renal com uremia.
- Inexistência do cuidador primário ou familiar responsável, em condições para fornecer informações adequadas e confiáveis relacionadas à história pregressa, antecedentes pessoais e funcionalidade do indivíduo. Discrepâncias evidentes das informações contidas em dois instrumentos ou escalas.
- Sujeitos com indicação de acidose cerebral causada por estado agonal severo (pH do líquido cefalorraquidiano < 6,5) que pode interferir com as propriedades bioquímicas e moleculares do cérebro (Ravid et al. 1992).

# 3.5 Diagnóstico clínico

No momento da chegada dos familiares ao Serviço de Verificação de Óbitos, um informante, de convívio frequente com o falecido, ou seja, maior que uma vez por semana, foi eleito para fornecer os dados clínicos, através da aplicação de um protocolo estruturado de entrevista.

Em todos os casos, antes da aplicação da entrevista, o informante era apresentado ao estudo, estimulado a ler ou a ouvir a leitura do Termo de Consentimento Informado e quando em concordância, deveria assiná-lo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está apresentado no Anexo A.

A entrevista era então conduzida por uma equipe de gerontólogos extensamente treinada na aplicação das escalas utilizadas. Durante a entrevista, o examinador julgava se as informações fornecidas eram suficientes para classificar o indivíduo, assim como a sua confiabilidade.

Os informantes foram entrevistados em salas privativas e as informações obtidas foram mantidas em caráter sigiloso. Sempre que possível, mais de uma pessoa foi entrevistada para confirmação dos dados obtidos.

Por meio de entrevista estruturada, foram coletados dados demográficos, como idade, sexo, grau de escolaridade, etnia, além de dados referentes à história pregressa de saúde do paciente, hábitos e vícios, história detalhada de possível antecedente de tabagismo e etilismo, bem como seus antecedentes familiares e pessoais, enfocando o período anterior à morte.

As avaliações funcionais, cognitivas, comportamentais e sociais foram feitas através da aplicação de escalas específicas e previamente validadas. De modo a garantir maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de cada domínio, sempre que possível, instrumentos foram combinados, como nos casos das avaliações de cognição e funcionalidade. Para este estudo, foram selecionadas as escalas mostradas na Tabela 4. O protocolo de entrevista completo pode ser consultado no Anexo B.

Tabela 4. Escalas utilizadas na aplicação da entrevista com o informante

AVALIAÇÃO	ESCALAS
Cognitiva	CDR e IQCODE
Funcional	Índice de Katz e Escala de Atividades Instrumentais de Vida Diária
Comportamental	NPI
Distúrbios Afetivos	SCID para mania e depressão
Condições sócio-econônicas	ABIPEME

#### 3.5.1 Avaliação cognitiva

• Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly - IQCODE - versão retrospectiva (Jorm e Jacomb, 1989) – Esta escala avalia as alterações cognitivas apresentadas pelo indivíduo ao longo de dez anos, em comparação com o período de três meses anteriores ao óbito. Trata-se de uma escala amplamente utilizada nos estudos que avaliam alterações cognitivas. Mostrou-se, em estudo de validação, com elevadas sensibilidade e especificidade em comparação com o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Jorm et al., 1991, Bustamante et al., 2003). O IQCODE é um instrumento próprio para a aplicação com informante e, por tal motivo, se alinhou perfeitamente com o desenho do presente estudo

O MEEM embora seja uma escala amplamente utilizada, por se tratar de um breve teste de rastreio cognitivo, teve sua utilidade impossibilitada neste estudo por implicar em respostas objetivas, que não poderiam ser fornecidas por informantes (Folstein et al., 1975).

Neste projeto foi utilizada a versão completa do IQCODE contendo 26 itens. Cada um destes itens recebe uma pontuação de 1 a 5, sendo o escore 1 referente a uma função que está muito melhor no momento, em relação a 10 anos atrás e o escore 5 referente a resposta muito pior. O escore 3 é utilizado quando o familiar informa que o item não se alterou nos últimos dez anos. Os escores de todas as perguntas são somados e divididos pelo número de perguntas respondidas pelo informante. Um escore final igual a 3 demonstra que não houve declínio cognitivo. A partir deste valor, quanto maior a pontuação, maior o comprometimento cognitivo do indivíduo nos últimos dez anos.

Escore Clínico de Demência – Clinical Dementia Rating (CDR) – (Morris, 1993) – Esta escala tem se tornado o "padrão-ouro" para a avaliação global de pacientes portadores de demência tipo Alzheimer, mas também está indicada para a avaliação de outros tipos de demência. Avalia seis domínios: memória, orientação, julgamento e resolução de problemas, assuntos comunitários, casa e hobbies, autocuidado. Desse modo, a escala cobre a intersecção entre a funcionalidade e os aspectos cognitivos.

O CDR promove a classificação da atividade cognitiva em cinco níveis:

- CDR 0 Normal
- CDR 0,5 Questionável
- CDR 1 Demência leve
- CDR 2 Demência moderada
- CDR 3 Demência avançada

A escala conta com uma entrevista semi-estruturada que foi aplicada antes do preenchimento dos boxes de modo a conferir ao investigador subsídios para o estadiamento correto do indivíduo nos diferentes níveis da escala (Burke et al., 1988).

Embora o CDR não seja uma escala originalmente desenvolvida para aplicação apenas com o informante e sim com o informante e paciente presentes, os autores da escala foram consultados a respeito desta forma de aplicação e concordaram com seu uso neste projeto.

Na entrevista semi-estuturada completa (entrevista com o indivíduo, associada à entrevista com o informante), as questões de 9 a 15 do item memória são habitualmente perguntadas ao informante para a obtenção de respostas que, posteriormente, serão confrontadas com aquelas fornecidas pelo paciente. Uma vez que a entrevista com o paciente não foi feita, tais questões não foram perguntadas durante a entrevista com o familiar.

É importante apontar que a dependência funcional nesta escala é decorrente dos déficits cognitivos, assim, dependência relacionada a alterações funcionais de etiologia não cognitiva não foi pontuada aqui. Para tanto, utilizamos as escalas próprias para avaliação funcional, apresentadas a seguir.

Tanto o IQCODE quanto o CDR pontuam cognição, mas diferem entre si em relação à temporalidade dos déficits. O IQCODE pontua o declínio longitudinal, enquanto o CDR pontua perda cognitiva no momento da aplicação. A literatura demonstra que a associação de instrumentos para a avaliação da cognição eleva a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico (Bustamante et al., 2003).

#### 3.5.2 Alterações de comportamento

Inventário Neuropsiquiátrico – Neuropsychiatric Inventory (NPI)
 (Cummings et al., 1994) – Escala breve que acessa doze distúrbios comportamentais, de acordo com a severidade e a freqüência em que eles apareceram, e com a sobrecarga que tais alterações desencadearam no cuidador.
 As alterações de comportamento são comuns nas fases intermediárias de Doença de Alzheimer e em outras demências. Alteram a funcionalidade do paciente e impõem sobrecarga emocional e de cuidados para o cuidador.

O NPI é composto de doze sintomas neuropsiquiátricos. A presença de cada sintoma é questionado ao informante e se manifesto recebe um escore para freqüência (entre 1 a 4 pontos) e outro referente a severidade dos sintomas (entre 1 a 3 pontos). Os dois escores são multiplicados e os escores de cada sintoma são somados para obter a pontuação final. Os valores do NPI podem variar entre 0 e 144 pontos.

#### 3.5.3 Avaliação funcional

- Indice de Katz (Katz et al., 1970)
- Escala de Atividades Instrumentais de Vida Diária Instrumental Activities of Daily Life (IADL) (Lawton e Brody, 1969)

Avaliam importantes parâmetros da capacidade funcional. Detectam o nível de dependência do indivíduo para a realização de atividades que exijam integridade cognitiva e física. Portanto, além de pontuar o nível de dependência do paciente, podem funcionar como uma medida indireta do grau de comprometimento intelectual decorrente de síndrome demencial.

O índice de Katz inclui seis atividades básicas da vida diária: banhar-se, vestir-se, usar o sanitário, locomover-se, ter continência e alimentar-se. Quando o indivíduo não consegue desempenhar uma função, recebe um ponto, quando consegue, mas necessita de auxílio, recebe meio ponto. A pontuação varia entre 0 e 6 pontos, sendo que a pontuação máxima associa-se ao maior grau de dependência funcional.

O índice de Lawton inclui oito atividades instrumentais da vida diária. É pontuada de zero a oito pontos, sendo a pontuação máxima associada ao maior grau de dependência.

#### 3.5.4 Avaliação afetiva

O Structural Clinical Interview for Depression (SCID) é um instrumento amplamente aceito e de fácil aplicação mesmo quando aplicado aos familiares do paciente. O SCID já foi usado anteriormente em outros estudos post-mortem para a obtenção de dados do histórico afetivo dos indivíduos envolvidos e estudos mostram que sua aplicação com familiares tem boa correlação com o diagnóstico psíquico feito em vida. A escala é dividida em módulos simulando os critérios usados pelo DSM-III R, sendo que os módulos podem ser aplicados separadamente para se fazer

um diagnóstico específico (Spitzer et al., 1992). Neste estudo, foi usado o módulo do SCID para transtorno depressivo maior no passado. Para se fazer o diagnóstico de depressão são necessários cinco ou mais critérios da escala, sendo que pelo menos um dos critérios correspondentes a humor deprimido e anedonia devem estar presentes.

#### 3.5.5 Avaliação do suporte social

Criada pela Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado
 (ABIPEME), em 1978 – classifica a condição sócio-econômica do paciente.

Esta escala foi utilizada para a identificação da rede de suporte social do indivíduo, tentando identificar se este fator teria importância na constituição de uma possível reserva cognitiva protegendo o idoso de lesões degenerativas cerebrais. A escala classifica os indivíduos em cinco diferentes classes sócio-econômicas, sendo a classe A, aquela com maior poder aquisitivo e a classe E, aquela com menor poder aquisitivo.

#### 3.5.6 Inclusão no estudo através de critérios clínicos

No sentido de elevar a sensibilidade do diagnóstico, foram considerados como cognitivamente intactos os indivíduos que apresentaram CDR = 0 e IQCODE < 3,20. No sentido de elevar a especificidade do diagnóstico de demência, consideramos como dementados apenas os indivíduos classificados com CDR  $\geq 2$  e com IQCODE > 3,80.

Os indivíduos com CDR 0,5 e 1 foram excluídos da análise. Isto se deveu pela opção de apenas comparar, no presente estudo, indivíduos com diagnósticos polarizados para aumentar a chance de encontrar diferenças entre os grupos.

# 3.6 Diagnóstico neuropatológico

O exame neuropatológico foi realizado seguindo critérios e recomendações aceitas internacionalmente (Grinberg et al., 2007). A autópsia foi realizada em intervalo menor que 20 horas do óbito. Após a remoção da calota craniana, o encéfalo foi dividido em hemisférios direito e esquerdo. O hemisfério esquerdo foi fixado em paraformaldeído 10% por 14 a 21 dias e então seccionado para representação das seguintes áreas:

- Giros frontais superior e médio
- Giros temporais médio e anterior
- Giros parietais superior e inferior
- Área visual lobo occipital
- Giro do cíngulo anterior
- Hipocampo, no nível do corpo geniculado lateral (córtex entorrinal)
- Amígdala, no nível dos corpos mamilares
- Gânglios da base, incluindo o núcleo basal de Meynert, na altura da comissura anterior
- Tálamo

- Mesencéfalo, incluindo substância negra
- Ponte
- Bulbo, na altura dos núcleos olivares
- Cerebelo

Amostras destas regiões foram incluídas em parafina, seccionadas com espessura de 8 micrometros e coradas com hematoxilina e eosina (HeE). Secções selecionadas foram imunocoradas com anticorpos específicos contra β-amilóide (4G8, comprado da Signet Pathology System), contra proteína tau hiperfosforilada (PHF-1, cedido por Peter Davies, Nova York) e contra α-sinucleína (EQV-1, cedido por Kenji Ueda, Tókio), de acordo com as Tabelas 5 e 6. Sempre que necessário para um diagnóstico apropriado, amostras de outras regiões foram representadas e receberam tratamento imunohistoquímico. O diagnóstico neuropatológico foi realizado por neuropatologista experiente, cega a todos os dados clíncios obtidos.

Tabela 5. Métodos imunohistoquímicos utilizados no estudo

Proteína	Anticorpo	Diluição	Sistema de detecção	Cromógeno
Amilóide (Signet)	4G8	1:10000	Avidina-biotina	DAB
Tau (Peter Davies)	PHF-1	1:500	Avidina-biotina	DAB
Sinucleína (Kenji Ueda)	EQV-1	1:10000	Avidina-biotina	DAB

Tabela 6. Áreas imunocoradas e respectivos anticorpos

Área		Anticor	ро
	4G8	PHF-1	α – synuclein
Giro frontal superior e médio			
2. Giro temporal anterior e médio			
3. Giro parietal superior e inferior			
4. Cortex visual			
5. Giro do cíngulo anterior			
6. Hipocampo			
7. Amígdala			
8. Gânglios da base			
9. Mesencefalo			
10. Ponte			
11. Bulbo			
12. Cerebelo			

#### 3.6.1 Caracterização das placas de amilóide

Dois tipos de placas senis foram identificadas e contadas: Placas difusas (PD), definidas como depósitos de substancia amilóide que não contêm neuritos distróficos, detectadas no exame imunohistoquímico anti proteína Beta-amilóide. Placas neuríticas, definidas como depósitos amilóides que contêm neuritos distróficos, vistos em ambas colorações anti-amilóide e anti-PHF1. Foram consideradas como placas neuríticas o subtipo denominado placas core, apresentando núcleo compacto central visto na coloração para proteína Beta-amilóide. (Price e

Morris, 1999). O número de placas foi caracterizado através do critério semiquantitativo proposto pelo Consortium do Establish a Registry for Alzheimer's Disease. O CERAD leva em consideração apenas a contagem de placas neuríticas distribuídas pelas várias regiões do córtex cerebral e classifica-as em quatro estágios:

- CERAD 0 ausência de placas neuríticas no córtex cerebral.
- CERAD A leve (1-5 por campo 100X).
- CERAD B moderada (6-15 por campo 100X).
- CERAD C frequente (>15 por campo 100X).

A Figura 1 ilustra o método semi-quantitativo de contagem de placas utilizado. A pontuação foi determinada pela região de maior concentração de placas encontrada na lâmina.

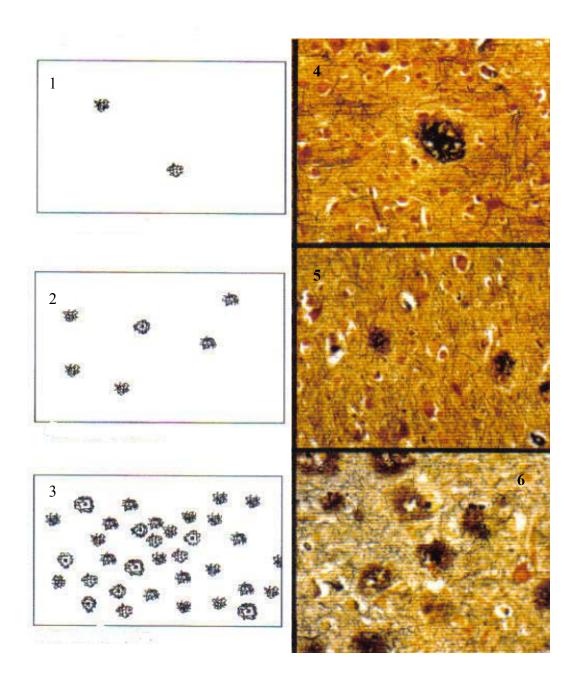


Figura 1. Método semi-quantitativo de classificação empregado pelo CERAD

Retirado de CERAD GUIDE to the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease – Mirra et al, 1991 1) representação de estágio leve, 2) representação de estado moderado, 3) representação de estágio severo pelo CERAD. Ilustrações 4 a 6 apresentam colorações pela prata no método de Bielshowsky, representando respectivamente, a presença de placas neuríticas em estágio leve, moderado e freqüente no córtex cerebral.

#### 3.6.2 Caracterização dos emaranhados neurofibrilares

Os emaranhados neurofibrilares foram identificados através da imunohistoquímica anti-PHF1 como depósitos fibrilares intracitoplasmáticos. A distribuição dos achados foi classificada segundo os critérios propostos por Braak e Braak (1991), em seis diferentes estágios:

- Estágio I representa número reduzido de ENFs confinados no córtex transentorrinal.
- Estágio II moderado ou maior numero de ENFs no córtex transentorrinal e poucos no hipocampo.
- Estágio III ENFs frequentes no córtex transentorrinal e entorrinal e moderado no hipocampo.
- Estágio IV acometimento grave do hipocampo e discreto no isocórtex temporal.
- Estágio V ENFs frequentes no isocórtex temporal, frontal e parietal.
- Estágio VI presença de ENFs no córtex sensorial primário ou em neurônios piramidais da fáscia dentata no hipocampo.

#### 3.6.3 Consenso do National Institute of Aging-Reagan Institute

Foram aplicados os critérios do National Institute of Aging – Reagan Institute, de 1997, descrito a seguir:

- Baixa probabilidade para DA CERAD A e Braak e Braak estágio I ou II.
- Moderada probabilidade para DA CERAD B e Braak e Braak estágio
   III ou IV.
- Alta probabilidade para DA CERAD C e estadiamento de Braak e Braak V ou VI.

#### 3.6.4 Angiopatia amilóide cerebral

Angiopatia amilóide cerebral (AAC) foi computada pela quantidade de vasos sangüíneos leptomeníngeos e parenquimatosos afetados por lâmina. Estas alterações foram determinadas em lâminas imuno-coradas com anticorpos anti-amilóide e anti-tau.

#### 3.6.5 Alterações relacionadas às sinucleinopatia

No tronco cerebral, os corpúsculos de Lewy (CL) foram avaliados nos núcleos comumente afetados pela doença de Parkinson (Braak et al., 2004), através de lâminas imunocoradas com os anticorpos contra α-sinucleína. Para o diagnóstico neuropatológico de DCL, foram utilizados os critérios recentemente descritos (McKeith , 2006).

#### 3.6.6 Grãos argirofílicos

A presença de grãos argirofilicos no hipocampo e amígdala e de neurônios balonizados foi registrada através da coloração anti-PHF.

#### 3.6.7 Outras alterações vasculares

A presença de infartos lacunares e de infartos macroscópicos foi registrada, assim como a presença de arterioesclerose hialina difusa em vasos parenquimatosos e meníngeos. A arterioesclerose hialina é definida como o depósito de material protéico de aspecto hialino em posição subendotelial em arteríolas, isto é, entre o endotélio e a camada média.

# 3.7 Determinação dos grupos através da correlação de parâmetros clínicos e patológicos

Através dos critérios de correlação clínicos e neuropatológicos, os casos foram classificados em três grupos diferentes para a análise:

Processo Natural de Envelhecimento – grupo senescência - Grupo sem comprometimento cognitivo e livre de lesão cerebral típica de DA – incluídos os indivíduos que apresentaram CDR = 0, IQCODE <3,20, CERAD 0 ou A e estágio de Braak ≤ III.</li>

- Grupo portador de doença de Alzheimer em fase pré-clínica incluídos os indivíduos que apresentaram CDR = 0, IQCODE < 3,20, CERAD B ou C e estágio de Braak e Braak ≥ IV.
- Grupo portador de demência por doença de Alzheimer incluídos os indivíduos que apresentaram CDR ≥ 2, IQCODE > 3,80, CERAD B ou C e estágio de Braak ≥ IV.

Os casos que apresentaram CDR ≥ 2, porém sem apresentar critérios anatomopatológicos típicos de DA, foram considerados como portadores de outras doenças. Os sujeitos que apresentaram discrepâncias entre os critérios do CERAD e o estadiamento de Braak e Braak, foram analisados em separado, quando necessário.

#### 3.8 Fatores relacionados à senescência e à senilidade cerebral

Os grupos foram comparados entre si quanto a prevalência dos seguintes fatores clínicos:

- Idade
- Gênero
- Etnia avaliada através da impressão do informante e dividida em indivíduos negros, pardos, brancos e amarelos.

- Escolaridade avaliada através do número de anos de educação formal.
   Indivíduos alfabetizados de maneira informal foram considerados como tendo 1 ano de escolaridade.
- História de hipertensão arterial sistêmica avaliada através de relato de familiares da presença de hipertensão arterial sistêmica ou uso de medicação anti-hipertensiva, conforme definido em literatura (Chobanian et al., 2003)
- História de diabetes mellitus
- Tabagismo considerados apenas aqueles com história de tabagismo por mais de cinco anos.
- Etilismo
- História de acidente vascular cerebral
- História de evento cardiovascular prévio
- Depressão maior avaliada pela escala SCID
- Alterações funcionais avaliadas através das escalas de Katz e Lawton
- Alterações comportamentais avaliada através da escala NPI
- Suporte social avaliada através da escla ABIPEME
- História de trauma crânio encefálico
- História de terapia de reposição de hormônios sexuais em mulheres
- História familiar de demência em parentes de primeiro grau

Além dos fatores clínicos e demográficos, foi comparada, entre os grupos, a prevalência dos seguintes fatores patológicos microscópicos:

- Presença de grãos argirofílicos
- Presença de Corpúsculos de Lewy
- Presença de Arterioesclerose hialina difusa
- Presença de microinfartos cerebrais
- Presença de angiopatia amilóide cerebral

#### 3.9 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa Statistic Package for Social Scientists (SPSS) versão 13,0. As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos usando-se análise de variância. Quando foram observados desvios grosseiros da distribuição normal, foi adotado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Nos casos em que foi rejeitada a hipótese de igualdade das distribuições da variável resposta entre os diversos grupos, estes foram comparados 2 a 2 pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram analisadas através de Teste chiquadrado. O nível de significância utilizado foi P < 0,05. As variáveis com associação com P < 0,10 foram incluídas em análise de regressão logística, usando o método Forward LR para todas as análises. Todas as análises multivariadas foram ajustadas para as variáveis: idade, sexo e escolaridade.



# 4.1 Caracterização da amostra

Cento e quarenta e um indivíduos, com idade maior ou igual a 80 anos, foram incluídos no estudo. A caracterização desta amostra pode ser visualizada na Tabela 7.

Tabela 7. Dados demográficos referentes à amostra incluída no estudo

Idade, mediana (valores extremos)	83,0 (80-99)
Sexo feminino, n (%)	93 (65,9)
Etnia, n (%)	
Brancos	102 (72,3)
Negros	24 (17,0)
Pardos	9 (6,4)
Amarelos	6 (4,3)
Escolaridade, mediana (extremos)	2,0 (0-15)
Classe sócio-econômica, ABIPEME, n (%)	
Classe A	13 (9,2)
Classe B	34 (24,1)
Classe C	52 (36,9)
Classe D	40 (28,4)
Classe E	2 (1,4)
Tabagismo, n (%)	53 (37,6)
Abuso de Alcool, n (%)	14 (9,9)
Hipertensão arterial, n (%)	91 (64,5)
Diabetes mellitus, n (%)	38 (26,8)
Doença cardiovascular, n (%)	52 (36,9)

<sup>&</sup>quot;continua"

Doença cerebrovascular, n (%)	41 (29,1)
Depressão maior, n (%)	27 (19,1)
Escala de Katz, mediana (extremos)	3,0 (0-6,0)
Escala de Lawton, mediana (extremos)	1,5 (0-8,0)
NPI, mediana (extremos)	4,0 (0-120,0)
IQCODE, mediana (extremos)	3,06 (2,88-5,00)
CDR soma de casas, mediana (extremos)	0,5 (0-18)

"conclusão"

Os familiares abordados pela equipe de estudo, no SVOC, que consentiram com a doação do encéfalo e com participação na aplicação da entrevista clínica foram, na maior parte das vezes, parentes de primeiro grau dos falecidos, principalmente filhos ou filhas. Em 72% dos casos, o informante residia com o indivíduo na mesma habitação e nos outros 28% mantinha convívio constante com o idoso de, no mínimo, uma vez por semana. A distribuição do grau de parentesco do informante com o indivíduo estudado pode ser visualizada na Tabela 8.

Tabela 8. Grau de parentesco entre o informante e o indivíduo incluído no estudo

Parentesco	n (%)
Filha	52 (36,8)
Filho	46 (32,6)
Netos	24 (17,0)
Sobrinhos	12 (8,5)
Irmã	3 (2,1)
Esposa	2 (1,5)
Genro ou Nora	2 (1,5)

### 4.2 Sobre a correlação clínico-patológica

Entre as graduações propostas pela escala do CDR, aquela que mais abrigou indivíduos foi a classe CDR 0, que representa os indivíduos livres de comprometimento cognitivo. No entanto, considerando as classes de CDR 1, 2 e 3 como aquelas relacionadas aos diferentes estágios de demência, encontra-se prevalência de 41,1% deste transtorno na população analisada. A distribuição dos 141 indivíduos incluídos no estudo, quanto à classificação pela escala do CDR pode ser visualizada na Figura 2.

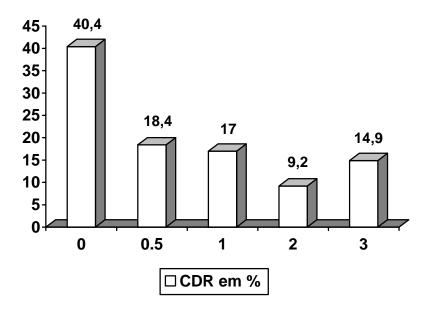


Figura 2. Distribuição dos casos através da pontuação na escala do CDR

Os casos classificados como CDR 0,5 e 1 não foram analisados neste estudo. Entre os casos remanescentes, não houve divergências entre à classificação do CDR e a pontuação do IQCODE. A mediana da pontuação do IQCODE encontrada nos indivíduos portadores de CDR igual a zero foi de 3,00 pontos (2,88 – 3,12). Entre os

indivíduos portadores de CDR  $\geq$  2, a mediana da pontuação de IQCODE encontrada foi de 4,67 pontos (3,84-5,00).

Nove participantes incluídos na amostra inicial (6,4%) preencheram os critérios clínicos propostos, porém, apresentaram discrepâncias entre a classificação para ENF proposta por Braak e Braak e o critério para placas amilóides proposto pelo CERAD. Entre estes indivíduos, todos possuidores de CDR igual a zero, cinco apresentaram classificação do CERAD B ou C em concomitância com estágios de Braak e Braak ≤ III e outros 4 casos apresentaram estágio de Braak e Braak ≥ IV, porém em combinação com CERAD 0 ou A.

Estes casos revelando discrepâncias foram estudados separadamente, quando necessário, como no caso da análise da análise aprofundada dos indivíduos possuídores de CDR igual a zero, descrita a seguir.

A correlação clínico-patológica demonstrou que a concentração e distribuição tanto das placas neuríticas, quanto dos emaranhados neurofibrilares foram significativamente maiores nos indivíduos portadores de demência, em relação àqueles com cognição preservada. Cerca de 60% dos indivíduos portadores de demência preencheram os critérios neuropatológicos estabelecidos para DA, enquanto nos indivíduos com cognição preservada, esta porcentagem foi de aproximadamente 27%. Esta correlação pode ser melhor observada na Tabela 9.

Tabela 9. Correlação entre parâmetros clínicos e anatomopatológicos adotados

	Braak≤III e CERAD 0 ou A	Braak≥IV e CERAD B ou C
Cognição intacta, n (%) CDR 0 e IQCODE < 3,20	35 (72,9)	13 (27,1)
Demência, n (%) CDR ≥ 2 e IQCODE > 3,80	13 (39,8)	21 (60,2)

Após a análise clínica e anatomopatológica, 82 sujeitos permaneceram candidatos à divisão nos grupos propostos e à comparação da presença dos fatores clínicos e microscópicos entre estes grupos. A correlação clinicopatológica resultou na formação de quatro grupos: senescência, portadores de DA pré-clínica, demência causada por DA e outras doenças.

Dos 82 sujeitos remanescentes, 35 (42,7%) preencheram os critérios clinicopatológicos para o grupo senescência, livres de alterações cognitivas clinicamente e de lesões cerebrais típicas de DA. Outros 13 indivíduos (15,8%) apresentaram cognição preservada, porém revelaram estágios avançados de evolução neuropatológica tanto para as alterações amilóides (CERAD B ou C) quanto neurofibrilares (Braak e Braak  $\geq$  IV). Estes casos foram classificados como portadores de DA pré-clínica.

Vinte e um indivíduos (25,6%) preencheram os critérios adotados para o grupo de demência por DA, apresentando declínio cognitivo e preenchendo critérios neuropatológicos para DA.

Outros 13 indivíduos também foram diagnosticados como portadores de demência, contudo, não apresentavam lesões neuropatológicas típicas de DA. Foram classificados como portadores de outras doenças. Seis foram diagnosticados como portadores de demência vascular, um preencheu critérios para demência por corpúsculos de Lewy, umapresentou demência associada à doença de Parkinson e os cinco restantes não apresentaram achados neuropatológicos característicos e foram classificados como portadores de demência de origem indeterminada. Não foram encontrados indivíduos com diagnóstico de demência causada por grãos argirofílicos. Devido a elevada heterogeneidade em relação ao diagnóstico e por não atender aos

objetivos principais do estudo, o grupo de portadores de outras doenças não foi comparado com os outros grupos quanto a prevalência de fatores clínicos e microvasculares. A separação dos grupos para análise pode ser melhor visualizada na Figura 3.

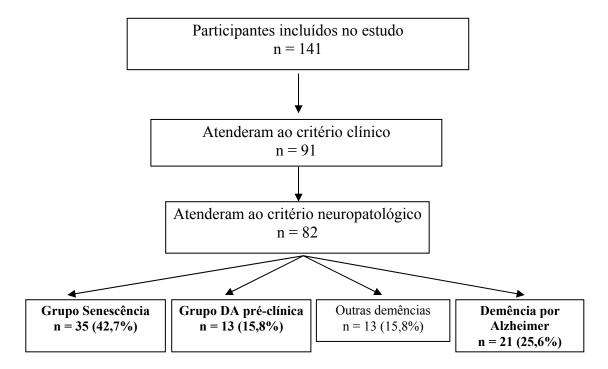


Figura 3. Seleção dos indivíduos e composição dos grupos para análise

## 4.3 Os indivíduos portadores de CDR igual a zero

Quanto aos diferentes critérios neuropatológicos utilizados para o diagnóstico ou estadiamento da DA, dos 57 indivíduos portadores de CDR igual a 0 incluídos na amostra inicial, 17 (29,8%) foram classificados como em estágio de Braak e Braak ≥ IV. Dezoito (31,6%) tinham distribuição moderada ou freqüente de placas neuríticas no córtex cerebral, sendo classificados como CERAD B ou C. Onze (19,3%) preencheram requisitos para probabilidade moderada ou elevada de DA pelo critério do NIA-RI. A distribuição dos indivíduos classificados como CDR igual a zero, de acordo com os três critérios neuropatológicos utilizados pode ser visualizada nas Figuras 4, 5 e 6.

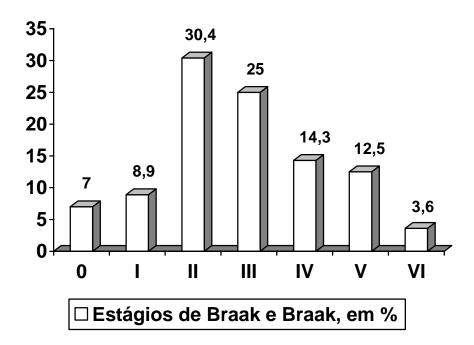


Figura 4. Distribuição dos casos CDR igual a zero de acordo com a classificação de Braak e Braak

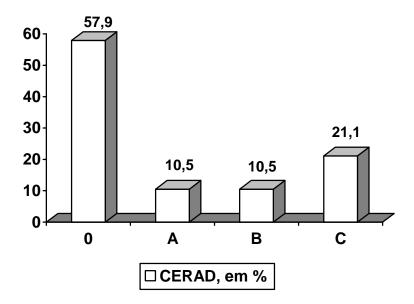


Figura 5. Distribuição dos casos com CDR igual a zero de acordo com o critério do CERAD

NOTA: A – presença discreta B – presença moderada, C – presença difusa de placas neuríticas no córtex cerebral. CERAD – Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease.

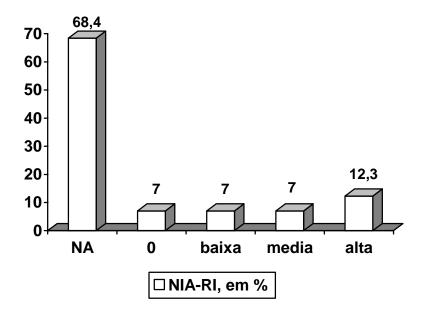


Figura 6. Distribuição dos casos com CDR igual a zero de acordo com a classificação do NIA-RI

NOTA: NA – não se aplica o critério, baixa, média e alta probabilidades de diagnóstico de Alzheimer pelo critério NIA-RI – National Institute of Aging – Reagan Institute

Através dos gráficos é possível perceber que são poucos, apenas 7%, os indivíduos com cognição normal e completamente livres de emaranhados neurofibrilares no hipocampo e no córtex entorrinal, ou seja, com classificação de Braak e Braak igual a zero. A maior parte dos indivíduos foi classificada nos estágios II e III de Braak e Braak. Inversamente, de acordo com o critério proposto pelo CERAD, a maior parte dos indivíduos livres de comprometimento cognitivo, cerca de 58%, apresentou ausência de placas neuríticas no córtex cerebral.

O critério do NIA-RI mostrou-se extremamente seletivo e de pouca valia na classificação dos casos. Aproximadamente 70% dos indivíduos classificados como CDR igual a 0 não se enquadraram em um dos critérios propostos por esta classificação. Isto se deveu principalmente a freqüentes e discretas divergências entre a classificação de Braak e Braak e do CERAD, principalmente a presença de estágios I ou II de Braak combinados com ausência de placas neuríticas pelo CERAD e a presença do estágio IV de Braak e Braak ocorrendo em conjunto com freqüentes placas neuríticas no córtex cerebral (CERAD C).

#### 4.4 Análise univariada

## 4.4.1 A Análise univariada utilizando apenas critérios clínicos ou neuropatológicos

A prevalência das variáveis clínicas e microscópicas foi inicialmente comparada entre grupos com diagnóstico realizado, exclusivamente, através de

parâmetros clínicos, divididos em indivíduos com cognição normal (CDR = 0 e IQCODE < 3,20) e indivíduos portadores de demência (CDR  $\geq$  2 e IQCODE > 3,80). Os resultados desta comparação podem ser visualizados na Tabela 10.

Tabela 10. Prevalência das variáveis estudadas em indivíduos livres de demência e dementados – Análise Univariada

Características	CDR 0	<b>CDR 2 e 3</b>	P
	(N=48)	(N=34)	
Idade, anos, mediana (extremos)	83,0 (80-97)	83,0 (80-99)	0,37
Gênero feminino, n (%)	25 (47,9)	29 (85,3)	<0,01
Raça negra, n (%)	6 (13,0)	7 (23,3)	0,24
Escolaridade, anos, mediana (valores extremos)	3,5 (0-13)	1,5 (0-15)	0,13
Tabagismo, n (%)	23 (47,9)	8 (23,5)	0,02
Hipertensão Arterial, n (%)	34 (70,8)	19 (55,9)	0,16
Diabetes mellitus, n (%)	9 (18,8)	13 (38,2)	0,05
Evento cerebrovascular, n (%)	14 (29,2)	10 (29,4)	0,98
Evento cardiovascular, n (%)	17 (35,4)	13 (38,2)	0,79
Depressão maior – SCID, n (%)	8 (16,7)	8 (23,5)	0,44
Classes A e B – ABIPEME, n (%)	15 (31,3)	13 (38,2)	0,51
Abuso de Álcool, n (%)	6 (12,5)	2 (5,9)	0,32
Grãos argirofílicos, n (%)	6 (12,5)	3 (8,8)	0,60
Microinfartos, n (%)	12 (25,0)	12 (35,3)	0,31
Arterioesclerose hialina difusa, n (%)	13 (27,1)	21 (61,8)	<0,01
Angiopatia Amilóide, n (%)	8 (16,7)	12 (35,3)	0,05
Corpúsculos de Lewy, n (%)	3 (6,3)	2 (5,9)	0,95

Gênero feminino, diabetes mellitus e arterioesclerose hialina difusa foram mais prevalentes entre os indivíduos com CDR  $\geq$  2. Tabagismo, em contrapartida, foi mais prevalente entre os indivíduos com CDR igual a 0.

Não houve relatos de casos com história de trauma crânio encefálico ou terapia de reposição hormonal entre as mulheres. Apenas dois indivíduos apresentaram história familiar para a demência, ambos no grupo portador de  $CDR \ge 2$ .

O mesmo tipo de comparação foi realizada com grupos determinados, exclusivamente, através dos critérios de diagnóstico neuropatológico. Os grupos foram divididos entre indivíduos que preencheram critérios neuropatológicos para DA (CERAD B ou C e Braak e Braak ≥ IV) confrontados com indivíduos que não preencheram critérios neuropatológicos para DA (CERAD 0 ou A e Braak e Braak ≤ III). Os resultados desta comparação podem ser visualizados na Tabela 11.

Tabela 11. Prevalência das variáveis para os indivíduos que preencheram e não preencheram os critérios neuropatológicos para doença de Alzheimer – Análise Univariada

Características	Sem critérios (n=48)	Com critérios (n=34)	P
Idade, anos, mediana (Valores extremos)	83,0 (80-95)	83,0 (80-99)	0,28
Gênero feminino, n (%)	28 (58,3)	26 (76,5)	0,09
Raça negra, n (%)	9 (20,0)	4 (12,9)	0,42
Escolaridade, anos, mediana (Extremos)	2,0 (0-13)	2,0 (0-15)	0,20
Tabagismo, n (%)	23 (47,9)	8 (23,5)	0,02
Hipertensão arterial, n (%)	33 (68,8)	20 (58,8)	0,35
Diabetes mellitus, n (%)	12 (25,0)	10 (29,4)	0,66
Evento cerebrovascular, n (%)	17 (35,4)	7 (20,6)	0,15
Evento cardiovascular, n (%)	19 (39,6)	11 (32,4)	0,50
Depressão maior – SCID, n (%)	9 (18,8)	7 (20,6)	0,84
Classes A e B – ABIPEME, n (%)	13 (27,1)	16 (47,1)	0,11
Abuso de Álcool, n (%)	5 (10,4)	3 (8,8)	0,81
Arterioesclerose hialina difusa, n (%)	18 (37,5)	16 (47,1)	0,39
Microinfartos, n (%)	13 (27,1)	11 (32,4)	0,61
Angiopatia amilóide, n (%)	5 (10,4)	15 (44,1)	<0,01
Corpúsculo de Lewy, n (%)	3 (6,3)	2 (5,9)	0,95

Diferentemente do que ocorreu quando os grupos foram determinados apenas através de critérios clínicos, nesta análise, apenas a angiopatia amilóide foi mais prevalente no grupo de indivíduos que preencheram critérios neuropatológicos para DA. Tabagismo foi mais frequente entre aqueles que não preencheram critério neuropatológico para DA. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à distribuição de gêneros e a frequência de diabetes mellitus e arterioesclerose hialina.

#### 4.4.2 A análise univariada a partir da correlação clinicopatológica

A correlação clinicopatológica resultou na formação de quatro grupos, como descrito anteriormente. O grupo portador de outras síndromes demenciais, que não a DA, não foi incluído na análise, restando os seguintes três grupos: grupo senescência, grupo DA pré-clínica e grupo demência por Alzheimer. A prevalência das variáveis clínicas e microscópicas analisadas nos três grupos pode ser visualizada nas Tabelas 12 e 13, respectivamente.

Tabela 12. Prevalência das variáveis clínicas comparadas entre os grupos determinados pela correlação clinicopatológica — Análise Univariada

Características	Senescência (n=35)	DA pré- clinica (n=13)	Demência por DA (n=21)	P
Idade, anos, mediana (extremos)	83,0 (80-95)	83,0 (80-97)	83,0 (80-98)	0,47
Gênero feminino, n (%)	17 (48,6)	8 (61,5)	18 (85,7)	0,02
Raça Negra, n (%)	6 (18,2)	0	4 (22,2)	0,20
Escolaridade, anos, mediana (valores extremos)	3,0 (0-13)	4,0 (0-12)	2,0 (0-15)	0,37
Tabagismo, n (%)	20 (57,1)	3 (23,1)	5 (23,8)	0,02
Hipertensão arterial, n (%)	26 (74,3)	8 (61,5)	12 (57,1)	0,38
Diabetes mellitus, n (%)	6 (17,1)	3 (23,1)	7 (33,3)	0,38
Evento Cerebrovascular, n (%)	7 (20,6)	4 (30,8)	3 (14,3)	0,41
Evento Cardiovascular, n (%)	13 (37,1)	4 (30,8)	7 (33,3)	0,90
Depressão Maior – SCID, n (%)	6 (17,1)	2 (15,4)	5 (23,8)	0,78
Classes A e B – ABIPEME, n (%)	9 (25,7)	6 (46,2)	9 (42,9)	0,27
Abuso de álcool, n (%)	4 (11,4)	2 (15,4)	1 (4,8)	0,57

Nesta análise, houve diferença entre os grupos quanto ao gênero feminino e quanto ao tabagismo. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à frequência de diabetes mellitus, como observado na análise realizada com diagnóstico baseado apenas em critérios clínicos.

Tabela 13. Prevalência das variáveis microscópicas comparadas entre os grupos determinados a partir da correlação clinicopatológica – Análise Univariada

Características	Senescência (n=35)	DA pré- clínica	Demência por DA	P
		(n=13)	(n=21)	
Corpúsculos de Lewy, n (%)	2 (5,7)	1 (7,7)	1 (4,8)	0,98
Angiopatia Amilóide, n (%)	2 (5,7)	6 (46,2)	9 (42,9)	<0,01
Microinfartos, n (%)	8 (22,9)	4 (30,8)	7 (33,3)	0,67
Arterioesclerose hialina, n (%)	11 (31,4)	2 (15,4)	14 (66,7)	<0,01

Com base na divisão dos grupos através de critérios de correlação clinicopatológica, tanto a angiopatia amilóide cerebral, quanto a arterioesclerose hialina difusa foram significativamente diferentes entre os grupos.

## 4.5 A análise multivariada a partir das correlação clinicopatológica

As variáveis clínicas gênero e tabagismo, que se mostraram estatisticamente significativas na análise univariada comparando os grupos da correlação clinicopatológica, foram introduzidas em modelo de regressão logística, ajustado para idade e escolaridade. Os três grupos, senescência, DA pré-clínica e demência

por DA foram comparados dois a dois. A Tabela 14 mostra os resultados da comparação entre os grupos senescência e demência por DA.

Tabela 14. Regressão logística comparando as variáveis clínicas entre os grupos senescência e demência por doença de Alzheimer

Variável	Razão de chances	P
	(IC 95%)*	
Gênero feminino	6,35 (1,58-25,51)	<0,01
Tabagismo	-	0,09
Idade (anos)	-	0,18
Escolaridade (anos)	-	0,80

NOTA: \*Intervalo de confiança da média

Nesta análise, o gênero feminino permaneceu mais prevalente no grupo de demência por DA. O tabagismo perdeu poder estatístico por apresentar interação com a variável sexo. Para eliminar tal interferência, foram conduzidas análises semelhantes de regressão logística, ajustadas para idade e escolaridade, nos subgrupos do gênero feminino e masculino. Os resultados desta análise de subgrupos podem ser visualizados na Tabela 15.

Tabela 15. Prevalência de Tabagismo nos subgrupos de mulheres e homens – Regressão Logística

Tabagismo n,	Senescência	Demência por DA	P	Razão de chances (IC 95%)*
Mulheres	9 (52,9)	2 (11,1)	0,01	9,00 (1,56- 51,87)
Homens	11 (61,1)	3 (100,0)	0,16	-

NOTA: \*Intervalo de confiança da média

No subgrupo das mulheres, o tabagismo foi significativamente mais prevalente no grupo senescência. O mesmo efeito não foi demonstrado no subgrupo de homens.

Os resultados da regressão logística comparando as variáveis clínicas gênero e tabagismo entre os grupos DA pré-clínica e demência por DA podem ser visualizados na Tabela 16.

Tabela 16. Regressão Logística comparando os grupos doença de Alzheimer préclínica e demência por doença de Alzheimer quanto à prevalência das variáveis clínicas

Variável	Razão de chances (IC 95%)*	P
Gênero feminino	-	0,11
Tabagismo	-	0,96
Idade (anos)	-	0,54
Escolaridade (anos)	-	0,26

NOTA: \*Intervalo de confiança da média

Não houve diferenças entre os grupos DA pré-clínica e demência por DA quanto às variáveis analisadas na regressão logística.

Os resultados da análise multivariada comparando a frequência das variáveis clínicas entre os grupos senescência e DA pré-clínica pode ser visualizada na tabela 17.

Tabela 17. Regressão Logística comparando os grupos senescência e doença de Alzheimer pré-clínica quanto à prevalência variáveis clínicas

Variável	Razão de chances (IC 95%)*	P
Tabagismo	4,44 (1,04-19,01)	0,04
Sexo feminino	-	0,63
Idade (anos)	-	0,82
Escolaridade (anos)	-	0,20

NOTA: \*Intervalo de confiança da média

O tabagismo foi mais prevalente nos indivíduos do grupo senescência, em comparação com aqueles do grupo DA pré-clínica. Não houve diferença entre os grupos quanto à distribuição do gênero.

## 4.6 A análise das variáveis histopatológicas

As variáveis microscópicas analisadas se dividiram na presença de corpúsculos de Lewy e na presença de alterações microvasculares (angiopatia amilóide cerebral, arterioesclerose hialina difusa e microinfartos cerebrais). Análises comparativas univariadas foram conduzidas entre os três grupos. As tabelas 18, 19 e 20 ilustram os resultados encontrados.

Tabela 18. Prevalência das variáveis microscópicas nos grupos senescência e demência por Alzheimer – Análise Univariada

Características	Senescência (n=35)	Demência por DA (n=21)	P
Corpúsculo de Lewy, n (%)	2 (5,7)	1 (4,8)	0,88
Microinfartos, n (%)	8 (22,9)	7 (33,3)	0,31
Arterioesclerose hialina difusa, n (%)	11(31,4)	14 (66,7)	0,01
Angiopatia Amilóide, n (%)	2 (5,7)	9 (42,9)	<0,01

Tabela 19. Prevalência das variáveis microscópicas nos grupos doença de Alzheimer pré-clínica e demência por Alzheimer – Análise Univariada

Características	DA pré-clínica (n=13)	Demência por DA (n=21)	P
Corpúsculo de Lewy, n (%)	1(7,7)	1 (4,8)	0,72
Microinfartos, n (%)	4 (30,8)	7 (33,3)	0,88
Arterioesclerose hialina difusa, n (%)	2 (15,4)	14 (66,7)	<0,01
Angiopatia Amilóide, n (%)	6 (46,2)	9 (42,9)	0,85

Tabela 20. Prevalência das variáveis microscópicas nos grupos senescência e doença de Alzheimer pré-clínica – Análise Univariada

Características	Senescência (n=35)	DA pré- clínica (n=13)	P
Corpúsculo de Lewy, n (%)	2 (5,7)	1 (7,7)	0,80
Microinfartos, n (%)	8 (22,9)	4 (30,8)	0,57
Arterioesclerose hialina difusa, n (%)	11 (31,4)	2 (15,4)	0,27
Angiopatia Amilóide, n (%)	2 (5,7)	9 (42,9)	<0,01

A angiopatia amilóide foi mais frequente nos grupos DA pré-clínica e demência por DA, em relação ao grupo senescência. Não houve diferença estatística em relação aos dois grupos que preencheram critérios neuropatológicos para DA.

A arterioesclerose hialina foi mais frequente no grupo demência por DA em relação aos outros dois grupos. Não houve correlação entre a presença de arterioesclerose hialina difusa e a idade (P=0.29), escolaridade (P=0.39), tabagismo (P=0.69), gênero (P=0.45), ou em relação aos seguintes fatores de risco cardiovascular: hipertensão arterial (P=0.35), doença cardiovascular (P=0.25) e história de acidente vascular cerebral (P=0.31). Houve correlação entre a presença de arterioesclerose hialina e diabetes mellitus (35.0% nos não diabéticos versus 59.1% nos diabéticos, P=0.05).

Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos, quanto à presença de microinfartos ou de corpúsculos de Lewy.

## 4.7 Sobre a avaliação funcional e comportamental

As escalas de avaliação funcional de Katz para atividades básicas da vida diária e de Lawton para avaliar as atividades instrumentais da vida diária, assim como o inventário neuropsicológico para avaliação de distúrbios comportamentais, foram comparadas entre os três grupos determinados pela correlação clinicopatológica. A comparação das pontuações destes instrumentos nos três grupos pode ser visualizada nas Tabelas 21, 22 e 23.

Tabela 21. Pontuação das escalas funcionais e comportamental entre os grupos senescência e demência por Alzheimer – Análise Univariada

Características	Senescência (n=35)	Demência por DA (n=21)	P
Escala de Katz, mediana (Extremos)	6,0 (0,5-6,0)	0 (0-5,5)	<0,01
Escala de Lawton, mediana (Extremos)	6,0 (0-8,0)	0 (0-2,0)	<0,01
NPI, mediana (Extremos)	0 (0-23)	23,0 (0-120)	<0,01

Tabela 22. Pontuação das escalas funcionais e comportamental entre os grupos doença de Alzheimer pré-clínica e demência por Alzheimer – Análise Univariada

Características	DA pré- clínica	Demência por DA	P
	(n=13)	(n=21)	
Escala de Katz, mediana (Extremos)	4,0 (0-6)	1,5 (0-5,5)	< 0,01
Escala de Lawton, mediana (Extremos)	6,0 (0-8)	0 (0-2)	< 0,01
NPI, mediana (Extremos)	0 (0-54)	23.0 (0-120)	0,02

Na comparação entre os grupos livres de demência: senescência e DA préclínica, a pontuação das escalas de avaliação cognitiva também foi considerada, através dos valores obtidos pelo IQCODE e pela soma das caselas do CDR.

Tabela 23. Pontuação das variáveis funcionais e comportamental entre os grupos senescência e DA pré-clínica – Análise Univariada

Características	Senescência (n=35)	DA pré- clínica	P
	( )	(n=13)	
Escala de Katz, mediana (Extremos)	6,0 (0,5-6,0)	4,0 (0-6)	0,15
Escala de Lawton, mediana (Extremos)	6,0 (0-8)	6,0 (0-8)	0,74
NPI, mediana (Extremos)	0 (0-23)	0 (0-54)	0,62
CDR soma das casas, mediana (Extremos)	0 (0-3)	0 (0-1)	0,21
IQCODE, mediana (Extremos)	3,00 (0-0,20)	3,00 (0-0,11)	0,20

O grupo de indivíduos portadores de demência por DA apresentou maior comprometimento funcional e comportamental do que os outros dois grupos. Não houve diferença, do ponto de vista funcional ou comportamental entre os grupos senescência e DA pré-clínica, ambos livres de transtornos cognitivos.

# 4.8 Um estudo aprofundado acerca dos indivíduos com cognição preservada

Para aprofundar o estudo das diferenças entre a senescência e a DA préclínica, foi realizada análise univariada adicional incluindo todos os indivíduos participantes do estudo portadores de CDR igual a zero. Esta análise foi conduzida separadamente para a presença de placas de amilóide, através do critério do CERAD e para a presença de emaranhados neurofibrilares de acordo com a classificação de Braak e Braak. Como os critérios foram desmembrados, nesta análise foram incluídos os nove indivíduos que apresentaram discrepâncias entre o critério do CERAD e a classificação de Braak e Braak.

Os resultados da comparação das variáveis clínicas entre os grupos classificados como: Braak e Braak ≤ III e Braak e Braak ≥ IV, podem ser vistos na Tabela 24. Os resultados da comparação das mesmas variáveis entre os grupos classificados como: CERAD 0 ou A e CERAD B ou C, podem ser visualizados na Tabela 25.

Tabela 24. Prevalência das variáveis clínicas nos grupos classificados como Braak e Braak  $\leq$  III e Braak e Braak  $\geq$  IV — Análise Univariada

Características	Braak ≤ III (n=40)	Braak ≥ IV (n=17)	P
Idade, anos, mediana (extremos)	83,0 (80-95)	85,0 (80-97)	0,62
Gênero feminino, n (%)	18 (45,0)	9 (52,9)	0,58
Escolaridade, anos, mediana (extremos)	3,0 (0-13)	4,0 (0-12)	0,03
Tabagismo, n (%)	23 (57,5)	6 (35,3)	0,12
Hipertensão arterial, n (%)	29 (72,5)	10 (58,8)	0,31
Diabetes mellitus, n (%)	7 (17,5)	4 (23,5)	0,60
Evento cerebrovascular, n (%)	10 (25,0)	4 (23,5)	0,91
Evento cardiovascular, n (%)	17 (42,5)	3 (29,4)	0,35
Depressão maior – SCID, n (%)	6 (15,0)	2 (11,8)	0,75
Classes A e B – ABIPEME, n (%)	11 (27,5)	7 (41,2)	0,31
Abuso de Álcool, n (%)	5 (12,5)	4 (23,5)	0,30

Tabela 25. Prevalência das variáveis clínicas nos grupos com critério do CERAD 0 ou A e CERAD B ou C – Análise Univariada

Características	CERAD 0 ou A (n=40)	CERAD B ou C (n=17)	P
Idade, anos, mediana (Extremos)	83,0 (80-95)	85,0 (80-97)	0,58
Gênero feminino, n (%)	21 (46,2)	9 (50,0)	0,79
Escolaridade, anos, mediana (Extremos)	4,0 (0-13)	3,5 (0-12)	0,59
Tabagismo, n (%)	23 (59,0)	6 (33,3)	0,07
Hipertensão arterial, n (%)	28 (71,8)	11 (61,1)	0,42
Diabetes mellitus, n (%)	7 (17,9)	4 (22,2)	0,70
Evento cerebrovascular, n (%)	10 (25,6)	4 (22,2)	0,78
Evento cardiovascular, n (%)	14 (35,9)	8 (44,4)	0,54
Depressão maior – SCID, n (%)	6 (15,0)	2 (11,8)	0,75
Classes A e B – ABIPEME, n (%)	10 (25,6)	8 (44,4)	0,16
Abuso de Álcool, n (%)	6 (15,4)	2 (11,1)	0,67

A escolaridade foi o único fator que apresentou diferença estatística entre os grupos quando o critério neuropatológico considerado foram os emaranhados neurofibrilares. Este resultado se comprova na regressão logística, ajustada para sexo e idade e tabagismo, que apresentou P < 0.10. Os dados da regressão logística podem ser visualizados na Tabela 26.

Tabela 26. Regressão Logística comparando os grupos Braake Braak ≤ III e Braak e Braak ≥ IV quanto às variáveis clínicas

Variável	Razão de Chances	P
	(IC 95% )*	
Escolaridade (anos)	1,22 (1,01 – 1,47)	0,04
Tabagismo	-	0,15
Idade (anos)	-	0,59
Sexo feminino	-	0,66

NOTA: \*Intervalo de confiança da média

A análise que avaliou o diagnóstico neuropatológico exclusivamente através das placas neuríticas pelo CERAD não evidenciou nenhuma diferença entre os grupos no que se refere às variáveis estudadas.

Houve correlação entre o nível de escolaridade e o nível sócio-econômico avaliado pela escala da ABIPEME. A mediana de anos estudados foi de 4,0 para as classes A e B e de 1,0 para as demais classes. (P < 0.01). No entanto, não houve diferenças significativas entre os grupos analisados quanto ao perfil sócio-econômico.

### 5.1 O limite entre a senescência e senilidade cerebral

A percepção equivocada de que o processo de envelhecimento estaria invariavelmente relacionado com declínio e dependência funcional iniciou-se na Antiguidade e reinou absoluta, através dos tempos, até a era Moderna. A perda da independência e da autonomia foi considerada como parte natural do processo de envelhecimento por diversos pensadores influentes em suas respectivas épocas. Ao permencecerem impregnadas no pensamento humano por muito tempo, estas idéias encontram eco, ainda nos dias de hoje, naqueles que associam o envelhecimento ao sofrimento, à dependência e à decrepitude e buscam evitar um processo que é tão biológico e natural quanto o próprio viver, nascer ou o morrer.

Os resultados deste estudo permitem contrariar a visão dos pensadores antigos e daqueles que associam o envelhecimento ao declínio funcional. Todos os indivíduos analisados no estudo possuíam 80 anos ou mais, ou seja, já tinham passado por um período longo do processo natural de envelhecimento. No entanto, a maior parte destes indivíduos não apresentou demência, ou prejuízo funcional motivado por declínio cognitivo. Além disso, cerca de 34% tinham a cognição absolutamente normal, livres também de comprometimento cognitivo leve, aferido através da classe 0,5 do CDR. Entre estes indivíduos com cognição normal, três quartos não apresentavam achados neuropatológicos típicos de DA ou os apresentavam em graus mínimos. Diversos indivíduos com idade maior ou igual a 80

anos e com cognição normal não manifestavam placas de amilóide no córtex cerebral e alguns sequer emaranhados neurofibrilares possuíam no córtex entorrinal e hipocampo. Estas são provas científicas de que o processo de envelhecimento não é sinônimo de doença e pode transcorrer até idades muito avançadas com preservação plena da autonomia e independência.

Por outro lado, a demência, em seus diversos estágios, comprometeu cerca de 40% dos indivíduos incluídos no estudo. Esta taxa de prevalência é maior do que aquela encontrada para indivíduos da mesma faixa etária em estudos epidemiológicos nacionais (Herrera et al., 2002). Este fato pode ser atribuído a diferenças demográficas entre as populações estudadas como a distribuição por gênero e o nível de escolaridade e pode se dever a diferenças metodológicas entre os estudos no que se refere aos critérios de diagnóstico para a demência. No presente estudo, assim como nos estudos clínicos, a doença de Alzheimer foi a causa mais comum de demência, responsável por cerca de 60% dos casos, seguida pela demência vascular.

A análise dos resultados deste estudo permite refletir sobre a doença de Alzheimer como um modelo espectral, que contribui, significativamente, para determinar a heterogeneidade, característica do processo de envelhecimento cerebral, já que indivíduos idosos podem ser encontrados nos mais diversos momentos do espectro. Este espectro que se inicia com um indivíduo portador de cognição normal e livre de achados neuropatológicos e termina com a demência avançada com prejuízo total da autonomia e independência do indivíduo.

A prevalência de ENF no hipocampo de indivíduos muito idosos com cognição preservada é maior, em relação à presença de placas de amilóide no

parênquima cerebral. Este fato permite concluir que os ENF se depositam no encéfalo de forma mais precoce do que as placas de amilóide.

No momento em que as placas neuríticas se acumulam em concentração moderada no córtex cerebral e que os emaranhados neurofibrilares ocuparam a amígdala e iniciam sua distribuição pelo neocórtex, o indivíduo pode encontrar-se assintomático, sendo considerado portador de DA pré-clínica, ou pode ultrapassar o limiar clínico associado à doença e começar a manifestar sintomas e declínio funcional. Importante reconhecer que a demência causada por DA só se inicia quando os achados neuropatológicos já ocupam boa parte do encéfalo.

#### 5.1.1 A hipótese de um limiar neuropatológico

Há décadas, já era de conhecimento da comunidade científica que o depósito de placas de amilóide e emaranhados neurofibrilares, no cérebro, poderia ser encontrado na maioria dos indivíduos muito-idosos (Gellertedt, 1933). Esta evidência provocou questionamentos quanto à associação destes achados com a demência e quanto à própria validade da entidade diagnóstica, doença de Alzheimer. Anos mais tarde, no entanto, Roth et al. (1966) demonstraram que a concentração e distribuição de PS e ENF estava associada à ocorrência de demência. O presente estudo demonstra, com clareza, a associação entre a maior concentração e distribuição de placas neuríticas de amilóide e emaranhados neurofibrilares com a demência. A prevalência de achados cerebrais, em grau suficiente para preencher os critérios neuropatológicos para diagnóstico de DA, foi duas vezes maior no grupo de indivíduos dementados, em relação àqueles com cognição preservada. Este dado não

deixa dúvidas acerca da associação entre a ocorrência de demência e o depósito de amilóide e emaranhados neurofibrilares no parênquima cerebral.

A presença de achados neuropatológicos de DA, em indivíduos com cognição normal, assim como sua maior prevalência em portadores de demência, levaram pesquisadores a buscar um grau máximo de lesão cerebral, associada a DA, que pudesse ser tolerada pelo indivíduo, sem desencadear o surgimento de declínio cognitivo. Este grau máximo de lesão seria o limiar neuropatológico, separando a senescência da senilidade e deveria necessariamente coincidir com o limiar clínico para a demência.

Recentemente, Knopman et al. (2003) em estudo longitudinal, realizado com 39 indivíduos muito idosos, livres de comprometimento cognitivo, concluíram que um limiar neuropatológico mínimo associado a DA poderia ser determinado com base nos critérios utilizados atualmente. Indivíduos portadores de estágio de Braak e Braak ≥ IV ou portadores de placas neuríticas em estágio moderado ou freqüente pelo CERAD poderiam ser considerados, invariavelmente, como portadores de demência por Alzheimer. Os autores encontraram que a maioria dos indivíduos livres de demência analisados, apresentavam apenas achados neuropatológicos discretos e que uma reduzida porcentagem preenchia os critérios neuropatológicos para DA (5% apresentaram placas neuríticas neocorticais em estágio moderados ou avançado, 13% apresentaram estágio de Braak e Braak ≥ IV) sendo considerada como casos em fase pré-clínica de DA. Os autores concluíram que estes casos poderiam ser considerados como exceções a regra e que, levando-se em consideração a taxa de incidência anual de doença de Alzheimer, estes indivíduos progrediriam para demência rapidamente, em um intervalo de um a três anos.

O presente estudo encontrou dados diferentes daqueles apresentados por Knopman et al. A porcentagem de casos pré-clínicos foi significativamente mais elevada do que a encontrada naquele estudo. Entre os indivíduos livres de demência e transtorno cognitivo leve, incluídos na amostra inicial, 29.8% foram classificados como em estágio de Braak e Braak ≥ IV, 31,6% possuíam distribuição moderada ou freqüente de placas neuríticas no córtex cerebral (CERAD B ou C) e 19.3% destes casos preencheram requisitos para probabilidade moderada ou elevada de DA pelo critério do NIA-RI.

Tomando-se como base o mesmo raciocínio aplicado no estudo de Knopman et al. e levando-se em consideração a taxa de incidência de demência em uma população brasileira, entre 80 e 84 anos de idade (25,0 por 1000 indivíduos, por ano, no estudo de Nitrini et al., em 2004) podemos concluir que, aproximadamente 7 a 13 anos deveriam transcorrer para que todos os indivíduos considerados pré-clínicos, em nossa amostra, progredissem para a demência, dependendo do critério neuropatológico utilizado (11,9 anos pela classificação de Braak e Braak, 12,6 pelo critério do CERAD e 7,7 anos pelo critério do NIA-RI). Os casos pré-clínicos devem, portanto, incluir aqueles que progrediriam para DA em poucos anos, como afirmaram Knopman et al., mas também incluem indivíduos que conseguiriam conviver por mais de uma década com lesões cerebrais em estágio avançado.

Esta constatação, associada ao fato de diversos estudos recentes encontrarem porcentagens de casos pré-clínicos semelhantes à encontrada no presente estudo, permite concluir que não é possível determinar um limiar mínimo de comprometimento neuropatológico associado à demência por Alzheimer, a partir de qualquer um dos critérios neuropatológicos vigentes. O único limiar que pode ser

utilizado para separar a senescência da senilidade cerebral se baseia em critérios clínicos tardios, quando os sintomas cognitivos desencadeiam prejuízo social ou funcional. (Galvin et al., 2005, Bennett et al., 2006)

A mesma quantidade e qualidade dos achados cerebrais, associados à DA pode ser encontrada tanto no Processo Natural de Envelhecimento, quanto associada à doença. Portanto, não é possível realizar um diagnóstico de demência, causada por DA, valendo-se apenas de critérios neuropatológicos.

#### 5.1.2 A hipótese da reserva cognitiva

Como explicar a ausência de um limiar neuropatológico e a possibilidade de dois indivíduos apresentarem a mesma concentração e distribuição de achados cerebrais, mas apresentarem quadros clínicos opostos, um apresentando demência em estágio avançado e outro permanecendo muitos anos protegido contra o surgimento de prejuízo funcional?

A definição homeostática proposta por Comfort (1979) introduziu o conceito de reserva funcional. Conforme envelhece, o indivíduo perde a capacidade de manter a homeostase, ou o funcionamento orgânico adequado, quando submetido a um estresse. Esta capacidade de tolerar a sobrecarga, sem prejuízo funcional, é denominada de reserva funcional. Um indivíduo jovem, quando submetido a um estresse, pode manter-se independente por estar no pico de sua reserva funcional. Um indivíduo idoso, submetido ao mesmo estresse, pode ultrapassar o limiar de doença e desenvolver prejuízo funcional.

O conceito de reserva funcional passou a ser cada vez mais utilizado para explicar a manifestação de diversas doenças crônicas relacionadas ao processo de envelhecimento, incluindo a doença de Alzheimer. Stern, em 2002, foi o primeiro a utilizar o termo reserva cognitiva, como a capacidade de manter a cognição intacta, mesmo em condições de sobrecarga ao encéfalo. A prevalência elevada de indivíduos em estágios pré-clínicos de DA, demonstrada neste estudo, através de todos os critérios neuropatológicos utilizados, constitui evidência clara em favor da existência de uma reserva cognitiva que permite a diversos indivíduos idosos tolerar uma concentração significativa de patologia cerebral típica de DA, sem desenvolver sintomas cognitivos.

## 5.1.3 Fatores que interferem na constituição da reserva cognitiva: o papel da escolaridade

Até recentemente o modelo da reserva funcional foi aplicado ao envelhecimento cerebral, da mesma maneira que em outros sistemas orgânicos. (Cummings et al., 1998) Assim como no sistema renal ou cardíaco, acreditava-se que o cérebro deveria possuir quantidade considerável de tecido redundante, usado apenas em situações de sobrecarga e que uma considerável perda progressiva de tecido deveria ocorrer com o processo de envelhecimento para que a doença se manifestasse clinicamente. Estudos recentes, no entanto, têm mostrado que os volumes do cérebro e do córtex cerebral não se correlacionam bem com a função cognitiva. (Schoenemann et al., 2000, Mortimer et al., 2003, Stern, 2006) A reserva cognitiva, diferentemente do que ocorre em outros sistemas, seria constituída no

cérebro de maneira complexa, através do mecanismo de plasticidade cerebral, permitindo o recrutamento de áreas cerebrais anteriormente pouco utilizadas para desempenhar novas funções (Buckner, 2004). Este processo está sujeito a grande heterogeneidade, característica do processo de envelhecimento e seria influenciado por diversos fatores, entre eles, a escolaridade.

A presença de maior escolaridade no grupo de indivíduos com cognição normal e portadores de estágios de Braak e Braak ≥ IV constitui-se, portanto em outra evidência a favor da hipótese da existência de uma reserva cognitiva. Isto não quer dizer que a escolaridade esta associada com maior prevalência de emaranhados neurofibrilares no encéfalo e sim que indivíduos que possuem estágios avançados pela classificação de Braak e Braak conseguem se manter cognitivamente intactos, provavelmente por possuírem maior reserva cognitiva, influenciada pela escolaridade. Estudos clinicopatológicos realizados anteriormente demonstraram que níveis elevados de escolaridade são associados com menor risco de demência e podem modificar a relação entre os achados neuropatológicos de DA e o funcionamento cognitivo. Em estudo recente Bennett et al. (2005) demonstraram que a escolaridade pode interagir com a via neuropatológica do amilóide, de maneira que quanto maior for a escolaridade, maior a quantidade de placas necessárias para gerar sintomas cognitivos. O presente estudo, não conseguiu demonstrar a mesma interação com a via do amilóide, mas evidenciou que a reserva cognitiva constituída pela escolaridade pode também, interagir com a via neuropatológica da proteína tau. Em outro estudo recente, Roe et al. (2007) já haviam demonstrado que o efeito protetor da escolaridade sobre a reserva cognitiva é válido tanto para o acúmulo de placas senis, quanto para o depósito de emaranhados neurofibrilares. Assim como nos outros relatos da literatura, no presente estudo a escolaridade não teve efeito direto sobre placas ou emaranhados, mas influenciou, diretamente, na relação destes achados neuropatológicos com os sintomas cognitivos, reforçando a hipótese da existência de uma reserva cognitiva. O efeito da escolaridade sobre a constituição da reserva cognitiva pode ser melhor visaulizado na Figura 7.

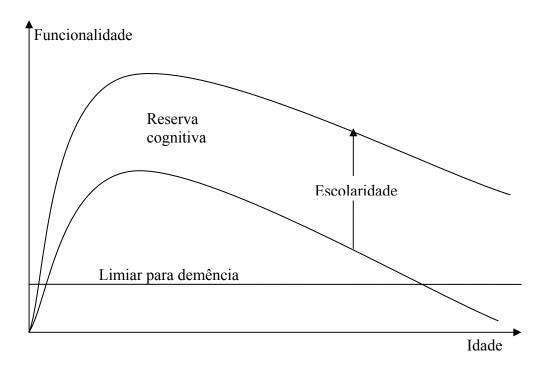


Figura 7. Influência da escolaridade sobre a constituição da reserva cognitiva

O modelo apresentado na Figura 7 permite também compreender o efeito significativo que a reserva cognitiva e os fatores que nela interferem, determinam sobre a heterogeneidade que caracteriza o processo de envelhecimento cerebral.

O nível de escolaridade médio encontrado no presente estudo é muito inferior ao apresentado por estudos epidemiológicos e clinicopatológicos realizados em

países desenvolvidos, nos quais um efeito protetor da educação em relação à demência é encontrado apenas nos indivíduos com oito anos ou mais de escolaridade. Um estudo de Ardila, em 1998, revelou que a curva de interação entre o nível educacional e o desempenho cognitivo não é linear. Diferenças entre o analfabetismo e os primeiros três anos de escolaridade são as que mais exercem impacto sobre a cognição, aferida através de testes neuropsicológicos. A associação dos casos préclínicos com maior nível de escolaridade, demonstrada no presente estudo, significa que apenas poucos anos de escolaridade já podem interferir na constituição da reserva cognitiva de um indivíduo.

A escolaridade média encontrada em estudos realizados em países desenvolvidos é de aproximadamente 15 anos e os indivíduos com escolaridade muito reduzida são extremamente difíceis de encontrar. (Cobb et al., 1995, Bennett et al., 2005, Roe et al., 2007) Para a maior parte da casuística deste estudo, um ano de escolaridade acrescido representaria cerca de 30 a 50% de toda a escolaridade recebida pelo indivíduo. Um ano de estudo acrescido a uma população com média de 15 anos de educação formal, representaria diferença muito reduzida, dificilmente aferida estatisticamente.

Este achado só poderia ser demonstrado em um estudo realizado em uma população de um país em desenvolvimento. Cerca de dois terços dos portadores de doença de Alzheimer habitam em países em desenvolvimento e a tendência é que esta taxa se eleve ainda mais com o crescente envelhecimento populacional previsto para estas regiões. No entanto, a grande maioria dos estudos epidemiológicos e a quase totalidade dos estudos de correlação clinicopatológica são realizados em países desenvolvidos. Estudos em países em desenvolvimento são fundamentais para

verificar se os resultados obtidos em populações americanas ou européias se aplicam à realidade e às particularidades da população brasileira.

A escolaridade esta diretamente relacionada com o nível sócio-econômico de uma sociedade. Neste estudo, embora o nível de escolaridade tenha sido significativamente maior nos indivíduos dos extratos A e B da sociedade, não houve correlação entre a classe sócio-econômica aferida pela ABIPEME e os diferentes grupos clinicopatológicos analisados. Este resultado corrobora a hipótese de uma influência independente da escolaridade sobre o processo de envelhecimento cerebral.

# 5.2 Fatores que interferem na fisiopatologia da doença de Alzheimer: o papel do tabagismo

Os estudos epidemiológicos prévios são controversos sobre o papel desempenhado pelo tabagismo na ocorrência de doença de Alzheimer. Estudos de caso-controle demonstraram efeito protetor do tabagismo contra a DA. (Brenner et al., 1993, Ford et al., 1996) No entanto, estudos epidemiológicos mais recentes apontam o tabagismo com fator de risco para o surgimento de DA. (Galanis et al., 1997, Ott et al., 1998)

Os autores que defendem o tabagismo como fator de risco, argumentam que o tabagismo elevaria a prevalência de doença de Alzheimer a partir de sua maior associação com lesões vasculares. (Vermeer et al., 2002) Aqueles que defendem um efeito protetor do tabagismo contra a doença de Alzheimer valem-se de estudos

neuropatológicos recentes que demonstraram menor depósito de placas de amilóide em tabagistas. (Court et al., 2005) Este efeito sobre o amilóide poderia ser mediado pela estimulação de receptores nicotínicos para acetilcolina. A exposição crônica de ratos transgênicos à nicotina resultou em menor depósito de proteína amilóide no parênquima cerebral. (Nordberg et al., 2002) Além disso, a nicotina poderia desencadear a produção de fatores neurotróficos específicos, protegendo populações neuronais importantes para a preservação das funções cognitivas. (Whitehouse e Kalaria, 1995)

O efeito do tabagismo sobre o depósito de proteína tau tem sido oposto àquele encontrado para a proteína amilóide. Tyas et al. (2003), em um estudo de correlação clinicopatológica mostraram associação entre a intensidade do tabagismo e a concentração de emaranhados neurofibrilares nos encéfalos de 301 idosos tabagistas. Estudos experimentais corroboram este resultado demonstrando correlação entre a maior concentração de receptores nicotínicos, resultante da exposição crônica ao tabaco, e a agregação e fosforilação da proteína tau, etapas fundamentais na formação dos emaranhados neurofibrilares. (Oddo et al., 2005)

No presente estudo, o tabagismo foi mais prevalente no grupo de indivíduos livres de comprometimento cognitivo e de achados neuropatológicos de DA, denominado de grupo senescência, em comparação a ambos os grupos portador de DA pré-clínica e o subgrupo de mulheres portadoras de demência causada por DA. Estes resultados demonstram, portanto, menor prevalência de tabagismo entre aqueles que preencheram critérios neuropatológicos para DA, sugerindo um possível efeito protetor do tabagismo tanto contra a formação de placas de amilóide quanto contra o depósito de emaranhados neurofibrilares no parênquima cerebral de

indivíduos idosos. Estes resultados corroboram os dados encontrados na literatura a favor do menor depósito de amilóide em tabagistas e contrariam a literatura que demonstra maior formação de emaranhados neurofibrilares naqueles que fumam.

Apesar da evidência em favor de um possível efeito do tabagismo sobre os achados neuropatológicos relacionados à DA, não é possível concluir que o tabagismo tenha o mesmo efeito sobre a ocorrência de demência, já que a prevalência do tabagismo foi muito semelhante entre os grupos DA em estágio préclínico e DA em estágio de demência.

Alguns aspectos acerca dos resultados obtidos envolvendo a variável tabagismo merecem uma análise mais aprofundada. Uma possível variável de confusão relacionada ao tabagismo também poderia justificar os resultados encontrados. Os resultados mais significativos a respeito do tabagismo foram obtidos no subgrupo do gênero feminino. A maioria das mulheres, participantes deste estudo, iniciou o hábito de fumar em sua juventude, ocorrida em uma época marcada por regras sociais rígidas de comportamento. Para que pudessem fumar, estas mulheres provavelmente tiveram que desafiar os conceitos vigentes naquela época. O tabagismo poderia estar relacionado com uma personalidade contestadora e crítica, que não foi analisada entre as variáveis estudadas e que poderia ser a verdadeira responsável pelos resultados obtidos.

Os resultados obtidos em relação ao tabagismo poderiam, também, ser fruto de um viés de seleção dos indivíduos participantes no estudo. É possível argumentar que os tabagistas, portadores de demência, seriam uma população mais frágil e poderiam já ter falecido precocemente, antes de atingir a idade de 80 anos. O presente estudo teria então selecionado apenas os dementados não tabagistas. No

entanto, a hipótese de um possível viés de seleção não justificaria o resultado de o tabagismo ser também pouco prevalente entre o grupo DA em estágio pré-clínico. Estes indivíduos mostraram-se extremamente selecionados e protegidos contra o surgimento da demência através de uma maior reserva cognitiva. Não há motivos para acreditar que os tabagistas deste grupo apresentassem maior gravidade e mortalidade mais precoce em relação àqueles pertencentes ao grupo senescência.

### 5.3 O gênero feminino e sua relação com a doença de Alzheimer

Estudos epidemiológicos têm demonstrado maior incidência e prevalência de doença de Alzheimer no gênero feminino, em relação ao masculino (Gao et al., 1998, Herrera et al.,2002). Esta tendência se acentua ainda mais em populações com idade maior que 80 anos, como a população incluída no presente estudo (Corradas et al., 2008).

O gênero feminino foi extremamente prevalente no grupo de portadores de demência por Alzheimer e esta prevalência foi significativamente maior do que a encontrada no grupo senescência. Este resultado pode ser justificado de duas maneiras. Na primeira, o gênero feminino está verdadeiramente ligado a maior risco para doença de Alzheimer. Pesquisas mostram que este efeito poderia estar ligado a fatores hormonais específicos como a redução na produção de hormônios sexuais após a menopausa. A reposição estrogênica em estudos experimentais se mostrou associada a menos risco de ocorrência de Alzheimer (Brenner et al., 1994). Não foi possível analisar o papel da reposição hormonal no presente

estudo, já que nenhuma das mulheres incluídas fez em qualquer momento de sua vida reposição estrogênica.

A segunda justificativa para a correlação de maior prevalência do gênero feminino entre os portadores de demência por DA é a existência novamente de um viés de seleção. Há a possibilidade de o estudo ter selecionado homens relativamente saudáveis e mulheres relativamente doentes. A hipótese do viés de seleção é a de que homens acometidos por demência poderiam ser mais frágeis, apresentar menor expectativa de vida do que as mulheres e, portanto, já teriam, em grande porcentagem, falecido antes dos 80 anos de idade.

São necessários novos estudos, incluindo uma população idosa, com menos de 80 anos para investigar o real efeito do gênero feminino sobre a demência causada por DA. No entanto, o presente estudo acrescenta sua contribuição ao demonstrar que em uma população muito idosa, a demência originária da DA é uma doença predominantemente do universo feminino.

### 5.4 A interação de fatores vasculares com a doença de Alzheimer

Diversos estudos epidemiológicos recentes associam a doença de Alzheimer a fatores de risco para doença vascular, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade, resistência à insulina e história de evento cardiovascular (Launer et al., 1995, Kalmjin et al., 1996, Carmelli et al., 1998, Yaffe et al., 2004). Estas associações têm se mostrado apenas modestas e a amostra reduzida utilizada

neste estudo pode ter sido a responsável por não revelar diferenças entre os grupos avaliados, quanto à prevalência dos fatores cardiovasculares.

Fatores microvasculares como a angiopatia amilóide, arterioesclerose hialina e microinfartos cerebrais apresentaram resultados interessantes, que merecem análise aprofundada, no que diz respeito à sua presença nos diversos grupos.

De maneira esperada, a angiopatia amilóide foi mais prevalente entre os dois grupos que preencheram critérios neuropatológicos para a DA, em comparação ao grupo senescência. Interessante notar que não houve diferenças entre os grupos DA pré-clínica e demência por DA quanto à presença de angiopatia amilóide, o que mostra que o grupo pré-clínico possui exatamente os mesmos achados neuropatológicos relacionados à DA em relação ao grupo portador de demência.

A prevalência de arterioesclerose hialina foi significativamente maior no grupo de indivíduos dementados por DA, em comparação ao grupo portador de DA em estágio pré-clínico. Este resultado oferece um modelo alternativo para entender o mecanismo de instalação da doença de Alzheimer. A instalação de placas de amilóide e emaranhados neurofibrilares, mesmo que encontradas de maneira disseminada como nos indivíduos pré-clínicos, pode não ser suficiente para fazê-lo ultrapassar o limiar da normalidade e manifestar demência. Porém, a associação entre os achados neuropatológicos relacionados à DA e achados microvasculares, como a arteriosclerose hialina pode agir sinergisticamente, promovendo o surgimento da doença. A arteriosclerose hialina pode ser o diferencial entre aqueles que permanecem em estágio pré-clínico da doença e aqueles que avançam para a demência.

A literatura já havia demonstrado em outras oportunidades uma ação sinérgica entre a neuropatologia por Alzheimer e fatores microvasculares. Diversos trabalhos

têm demonstrado a importância de microinfartos cerebrais para o desenvolvimento de demência por DA (Zekcry et al., 2002, Kovari et al., 2007). Ao contrário, no presente estudo, não houve diferença entre os grupos quanto à prevalência de infartos lacunares. Este resultado pode ter ocorrido por limitações metodológicas deste estudo, ao não discriminar os infartos ocorridos quanto ao tamanho e localização. A literatura também carece de um consenso objetivo, definindo quais as alterações microvasculares que se correlacionam com surgimento de demência.

O diabetes mellitus não se correlacionou com a ocorrência de demência causada por Alzheimer, porém foi o único dos fatores cardiovasculares a correlacionar-se com a presença de arterioesclerose hialina. Este achado pode explicar o mecanismo de ação do diabetes, fator constantemente relacionado com a ocorrência de DA, nos estudos epidemiológicos (Yaffe et al., 2004). O diabetes não parece agir sobre o depósito de amilóide ou tau no cérebro, como o tabagismo ou sobre a reserva cognitiva, como a escolaridade. O efeito do diabetes sobre a DA pode estar relacionado seu efeito sobre pequenos vasos desencadeando achados como a arteriosclerose hialina.

### 5.5 A avaliação funcional e comportamental

Os resultados do presente estudo confirmaram a elevada prevalência de alterações comportamentais e comprometimento de atividades instrumentais e básicas da vida diária associadas a estágios avançados de declínio cognitivo. As pontuações das escalas de Katz e de Lawton e do inventário neuropsiquiátrico foram

significativamente maiores no grupo portador de demência por DA em relação aos grupos senescência e DA pré-clínica.

Diversos estudos têm demonstrado que sintomas comportamentais e alterações funcionais podem preceder os sintomas cognitivos na evolução da DA. O mesmo tem sido descrito a respeito de quadros depressivos na terceira idade que poderiam funcionar como pródromos da DA (Raskind, 1998). Além disso, Bennett et al. (2006) mostraram que idosos portadores de DA em estágio pré-clínico podem apresentar maior prevalência de alterações de memória executiva do que idosos correspondentes livre de achados neuropatológicos.

No presente estudo não foi possível encontrar qualquer diferença entre os grupos senescência e DA em estágio pré-clínico quanto à pontuação nas escalas IQCODE, soma dos boxes do CDR, escala de Katz, escala de Lawton, inventário neuropsiquiátrico e escala do SCID para depressão maior, demonstrando que os indivíduos portadores de DA pré-clínica eram clinicamente semelhantes àqueles que não preenchiam critérios neuropatológicos para DA.

### 5.6 A importância da correlação clinicopatológica

A utilização exclusiva de parâmetros clínicos no diagnóstico de DA pode levar ao comprometimento tanto de sua sensibilidade quanto de sua especificidade. Freqüentemente, indivíduos portadores de outros tipos de demência, como demência vascular ou demência por corpúsculos de Lewy, podem preencher os critérios clínicos para o diagnóstico de DA (Klatka et al., 1996).

O diagnóstico neuropatológico exclusivo também pode estar sujeito a erros, já que indivíduos com cognição preservada podem apresentar exatamente os mesmos achados cerebrais manifestos por indivíduos dementados. A figura 8 ilustra um indivíduo portador de DA em estágio pré-clínico e outro indivíduo portador de demência causada por DA, incluídos no presente estudo, manifestando graus semelhantes e avançados de patologia cerebral típica. Esta semelhança se refere tanto às placas de amilóide quanto aos emaranhados neurofibrilares.

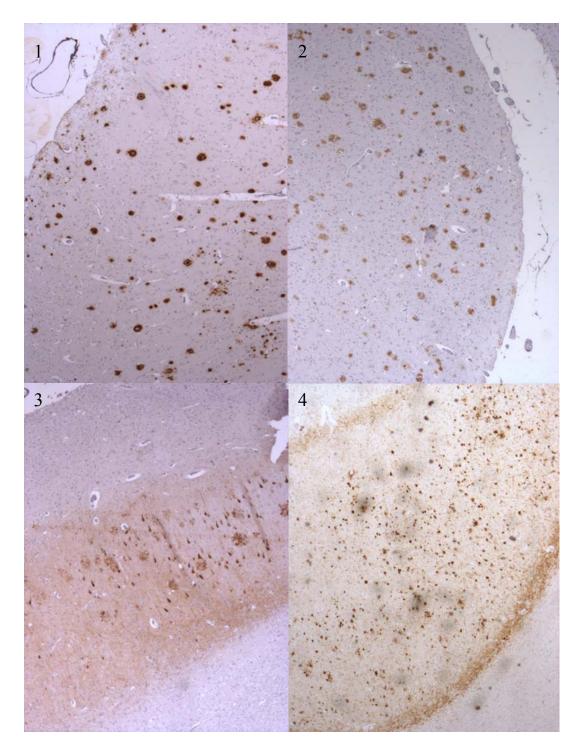


Figura 8. Comparação de achados histopatológicos entre um caso portador doença de Alzheimer em estágio pré-clínico e outro portador de demência avançada

<sup>1.</sup> Caso 7760/05, CDR = 0, córtex frontal imunocorado contra amilóide (4G8), 2. Caso 1604/05, CDR = 3, córtex frontal imunocorado contra amilóide (4G8), 3. Caso 7760/05, CDR = 0, córtex entorrinal imunocorado contra tau (PHF), 4. Caso 1604/05, CDR = 3, córtex entorrinal imunocorado contra tau (PHF).

A única maneira de realizar um diagnóstico definitivo de DA, segundo o critério do NINCDS-ADRDA, é associar parâmetros clínicos e neuropatológicos. Os estudos de correlação clinicopatológicos solucionam as dificuldades relacionadas com a sensibilidade e especificidade do diagnóstico clínico apresentadas pelos estudos epidemiológicos e permitem discriminar os casos pré-clínicos dentre aqueles que apresentam cognição normal.

Um exemplo claro de que o diagnóstico de DA, baseado exclusivamente em parâmetros clínicos, ou neuropatológicos, pode acarretar erros nos resultados e conclusões de um estudo, pode ser construido a partir da prevalência dos fatores clínicos, analisados no estudo.

Quando a prevalência destes fatores foi comparada, através de análise univariada, entre os grupos de portadores e não portadores de demência, levando-se em consideração apenas parâmetros da entrevista clínica, o diabetes mellitus surgiu como fator relacionado à demência de maneira estatisticamente significativa. A mesma análise univariada, realizada com base na correlação de parâmetros clínicos e anatomopatológicos, não demonstrou qualquer diferença entre os grupos analisados quanto à prevalência de diabetes mellitus.

Da mesma forma que o diagnóstico baseado em parâmetros clínicos, o diagnóstico realizado exclusivamente através de critérios anatomopatológicos, pode conduzir a erros no que se refere à prevalência dos fatores clínicos relacionados à DA. Este fato fica patente na comparação realizada entre os grupos que preencheram e não preencheram critérios neuropatológicos para DA. Nesta análise, não houve diferença estatística entre os grupos quanto à prevalência do gênero feminino.

Ao contrário, a análise da correlação clinicopatológica encontrou no gênero feminino o fator mais claramente associado à presença de DA.

Fica nitidamente demonstrado que os estudos de correlação clinicopatológica se constituem na única maneira de realizar diagnóstico definitivo de Alzheimer e no modelo mais seguro para estudar o papel dos fatores clínicos relacionados à senescência e à doença de Alzheimer. A exclusão de parâmetros clínicos ou de critérios neuropatológicos para o diagnóstico de DA pode levar a falsas associações, como foi o caso do diabetes mellitus, ou a reduzir a importância de fatores claramente associados à DA, como demonstrado através da distribuição do gênero feminino.

### 5.7 Sobre os diferentes critérios neuropatológicos

A literatura apresenta diversos critérios para realizar o diagnóstico neuropatológico de DA. O primeiro critério a ser utilizado pela comunidade científica foi elaborado por Katchaturian, em 1985. Levava em consideração a concentração de placas senis no parênquima cerebral. No entanto, uma porcentagem considerável de idosos livre de demência apresentava este achado neuropatológico fazendo com que este critério fosse paulatinamente abandonado por falta de especificidade.

Em 1991, Braak e Braak criaram um estadiamento da doença de Alzheimer baseado na distribuição topográfica dos emeranhados neurofibrilares. Na literatura, os estágios de Braak e Braak ≥ IV são considerados avançados e associados com alta

probabilidade de demência. No presente estudo, apesar de proporcionar uma boa maneira de discriminar os casos pré-clínicos, o estadiamento de Braak e Braak não se contribui com a definição de um limiar neuropatológico mínimo, associado à demência. Foram detectados casos com o estágio mais avançado da classificação, estágio VI de Braak e Braak, mas que clinicamente não apresentavam alterações cognitivas ou funcionais. Além disso, raríssimos foram os casos que demonstraram ausência completa de emaranhados neurofibrilares no encéfalo. Em 93% dos casos com cognição intacta, emaranhados neurofibrilares foram encontrados pelo menos no córtex transentorrinal e entorrinal.

No mesmo ano da descrição do estadiamento de Braak e Braak, um consórcio internacional de pesquisadores se reunia para criar o critério neuropatológico para do CERAD, baseado na concentração de placas neuríticas, uma categoria de placas de amilóide rodeada de neurítos distróficos, distribuídas no córtex cerebral. No presente estudo, o critério do CERAD mostrou-se mais discriminativo da normalidade do que o estadiamento de Braak e Braak. A ausência de placas neuríticas foi encontrada na grande maioria dos indivíduos possuidores de cognição intacta. No entanto, também não foi possível estabelecer um limiar neuropatológico associado à demência tomandose o CERAD por base. Pelo contrário, a porcentagem de casos livres de demência que preencheram critérios para o estadio mais avançado do CERAD (estágio C) foi maior do que a encontrada para o estágio VI da classificação de Braak e Braak.

No presente estudo, os critérios do National Institute of Health – Reagan Institute (NIA-RI) não foram utilizados para a seleção dos grupos e consequente comparação das variáveis clínicas. O critério do NIA-RI mostrou-se pouco específico, uma vez que também não foi possível criar um limiar entre a normalidade

e a doença a partir de sua utilização, embora tenha sido o mais específico entre os três critérios selecionados. Além disso, o critério do NIA-RI mostrou-se extremamente restritivo e por isso inviável, ao excluir grande parcela dos casos que não se encaixaram em uma de suas classificações devido a freqüentes e discretas discrepâncias entre o critério do CERAD e a classificação de Braak. A causa mais comum de discrepância ocorreu quando placas neuríticas corticais estavam ausentes (CERAD 0) e os ENFs estavam presentes, porem, confinados ao córtex entorrinal (estágios I e II de Braak).

#### 5.8 Sobre os critérios clínicos adotados

O diagnóstico clínico foi realizado, no presente estudo, de maneira retrospectiva, através de informações obtidas com informantes. Para garantir a confiabilidade do diagnóstico, foram utilizados dois instrumentos combinados para a avaliação das funções cognitivas. A aplicação do IQCODE, uma escala própria para ser utilizada com um informante, em associação a um instrumento cognitivo e funcional clássico como o CDR é referendada por outros autores e eleva a sensibilidade e especificidade do diagnóstico de demência (Bustamante et al., 2003).

Embora o CDR não seja um instrumento idealizado para ser utilizado apenas com o informante, esta modalidade de aplicação foi aprovada por seus autores, assim como, o uso de uma entrevista semi-estruturada, avaliando os diferentes domínios cognitivos, para guiar o preenchimento dos boxes do CDR. Esta entrevista semi-

estruturada fornece mais dados acerca da cognição e funcionalidade do paciente para que o CDR seja pontuado de maneira correta.

A confiabilidade da pontuação do CDR através de dados fornecidos exclusivamente por um informante foi ratificada em um trabalho recente de Ferretti et al. (2007). Neste estudo foram comparadas as pontuações do CDR obtidas através de aplicação de entrevista apenas com o informante e através do método convencional de aplicação, contando com o informante e o paciente. A correlação entre as duas formas de aplicação foi maior que 95% para todas as categorias do CDR.

Os valores de corte para o IQCODE foram estabelecidos arbitrariamente já que não há consenso na literatura quanto a um valor de corte associado à normalidade ou à demência. Estudos prévios citam os diversos valores que se ultrapassados poderiam indicar elevada probabilidade de doença. (Jorm et al., 1991, Law e Wolfson, 1995) Os valores de IQCODE foram estabelecidos em 3,20 para normalidade e 3,80 para demência, no sentido de garantir margem de segurança para um diagnóstico preciso. Não houve casos de divergências entre as pontuações do CDR e IQCODE, de modo que nenhum indivíduo foi excluído do estudo por discrepâncias entre os instrumentos.

### 5.9 Limitações do estudo

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. Primeiramente, a natureza retrospectiva e transversal deste estudo não permite estabelecer relações de causa e consequência entre as variáveis estudadas e a ocorrência do envelhecimento

natural e associado à doença. Desta maneira, não é possível referir-se às variáveis clínicas estudadas como fatores de risco ou proteção em relação à doença de Alzheimer. Este tipo de conclusão só pode ser obtida através de estudos prospectivos e longitudinais.

Em segundo lugar, este estudo concentrou seu foco apenas no estudo de uma população muito idosa, com idade maior ou igual a 80 anos. Esta decisão foi tomada por dois fatores principais: a maior prevalência de achados neuropatológicos relacionados à DA em uma população muito idosa e a média etária da população incluída em outros estudos prévios de correlação clinicopatológica relatados na literatura que é semelhante à deste estudo e permite, por isso, omparações entre os resultados obtidos. A inclusão de uma população com idade avançada dificulta a análise de possíveis diferenças da variável idade entre os grupos, já que há pouca dispersão dos valores encontrados e as medianas encontradas nos diferentes grupos tendem a ser semelhantes. Além disso, os resultados obtidos em relação a outras variáveis como tabagismo, gênero e escolaridade só se aplicam a uma população muito-idosa. São necessários outros estudos, incluindo populações de faixas etárias mais jovens, para determinar o papel de cada uma destas variáveis em diferentes estágios do processo de envelhecimento. Estes estudos também são necessários para afastar a possibilidade de viés de seleção que pode afetar resultados obtidos em relação à algumas variáveis, como foi comentado em relação ao gênero feminino e ao tabagismo.

O número de indíviduos analisados nos diferentes grupos pode ter sido insuficiente para obter correlações entre algumas variáveis e a senescência ou a doença de Alzheimer. Isto pode ter ocorrido quando o impacto destas correlações é

apenas modesto ou quando a variável é pouco prevalente na população estudada, como ocorreu no caso da terapia de reposição hormonal que não foi registrada em nenhuma das mulheres estudadas.

A naturea retrospectiva do estudo também prejudicou a obtenção de dados relativos a algumas variáveis. Exemplo disso foi o registro da prevalência de história familiar para demência. Os informantes, em muitas ocasiões, não foram capazes de fornecer tal informação, por se tratar de fato remoto relacionado a outras gerações, com quem não mantiveram contato próximo. Por causa desta limitação a análise do papel da história familiar como fator relacionado à demência não foi investigado neste estudo.

6 CONCLUSÕES

A ocorrência de demência não é consequência do Processo Natural de Envelhecimento Cerebral e sim fruto da instalação de um processo de doença. A maior parte dos indivíduos com 80 anos ou mais, falece sem nunca ter apresentado prejuízo funcional motivado por declínio cognitivo.

A demência causada por doença de Alzheimer está associada ao depósito de proteína amilóide, na forma de placas e de proteína tau, na forma de emaranhados neurofibrilares, no parênquima cerebral. Este depósito se inicia anos antes da manifestação clínica da doença e os emaranhados parecem preceder o surgimento das placas.

Placas neuríticas de amilóide e emaranhados neurofibrilares podem ser verificados frequentemente em indivíduos com cognição normal, com as mesmas concentração e distribuição encontradas em portadores de demência. Por isso, não é possível determinar um limiar mínimo de achados cerebrais relacionado à demência, valendo-se de qualquer um dos critérios neuropatológicos utilizados atualmente. Não é possível distinguir a senescência e a senilidade cerebral utilizando apenas critérios neuropatológicos.

A heterogeneidade característica do envelhecimento cerebral pode ser aribuída, em parte, à instalação de um processo de doença e os diversos estágios de evolução nos quais um indivíduo pode se inserir e em parte, à constituição de uma reserva cognitiva.

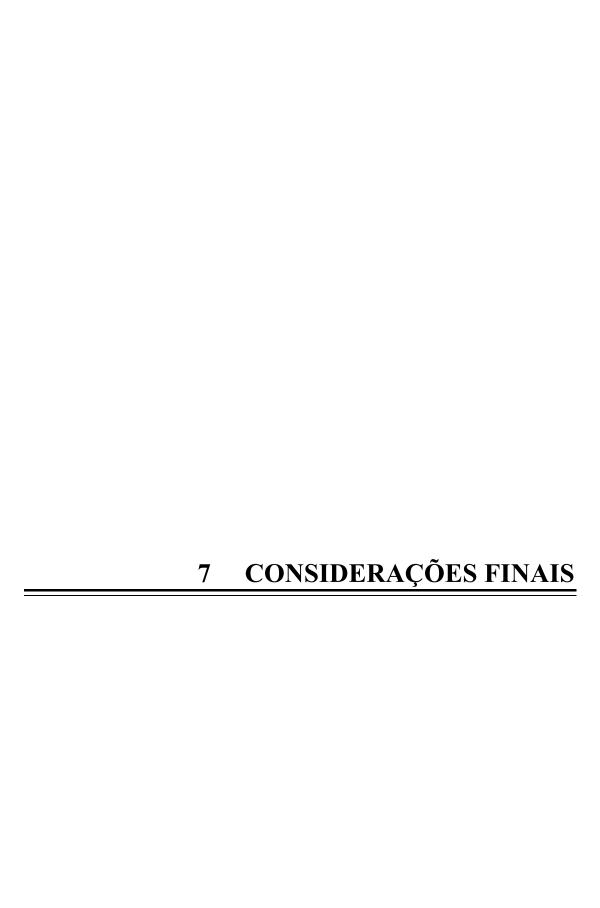
A reserva cerebral é constituida pelo indivíduo ao longo de sua vida e o protege contra situações de agressão ou sobrecarga, evitando que ultrapasse o limiar para doença e declínio funcional. A escolaridade pode interferir na constituição desta reserva fazendo com que um indivíduo possa tolerar até níveis avançados de agressão cerebral, sem desenvolver sintomas.

Nos indivíduos muito idosos, a doença de Alzheimer ocorre predominantemente no gênero feminino. Outros estudos são necessários para determinar se este efeito é atribuído à maior expectativa de vida em mulheres ou a uma possível ação biológica do gênero sobre a doença de Alzheimer.

O tabagismo está associado com menor formação de emaranhados neurofibrilares e placas de amilóide no parênquima cerebral. Esta associação sugere uma ação direta do tabagismo sobre a fisiopatologia da doença de Alzheimer.

Fatores microsvasculares, particluarmente a arterioesclerose hialína são mais encontrados nos portadores de demência causada por doença de Alzheimer. A arterioesclerose hialina pode agir em sinergia com as lesões patológicas relacionadas à DA, aumentando a sobrecarga ao indivíduo e levando-o a apresentar declínio cognitivo. O diabetes mellitus está associado com maior ocorrência de arterioesclerose hialina difusa.

Este estudo atinge seus objetivos iniciais ao auxiliar no entendimento dos mecanismos que levam indivíduos ao envelhecimento cerebral normal e à demência. Além disso, lança luz sobre os fatores que podem interferir nestes processos, quer promovendo a constituição de maior reserva funcional, quer atuando sobre a própria fisiopatologia da doença.



Cinco anos se passaram desde o início deste projeto. Quando partimos, compondo o grupo de alunos e professores que consituiam o Projeto Envelhecimento Cerebral, contávamos apenas como saber acumulado pelos mais experientes em cada área e com a nossa imaginação e criatividade. Seguimos nossa vocação e curiosidade tentando compreender os mistérios do processo de envelhecimento. Não fomos modestos. Iniciamos nosso desafío justamente pelo sistema mais complexo. Queríamos entender como o cérebro envelhece.

Neste período vivenciamos intensamente as dificuldades e enfrentamos as resitências. Erramos e aprendemos com os erros. Testemunhamos o interesse e estímulo de outros pesquisadores em nossa instituição e fora dela. Constituímos um laboratório e contaminamos outros com nossas idéias. Formamos uma equipe multidisciplinar e ao longo de todo este processo, amadurecemos.

Como consequência natural deste trabalho constante surgiram os resultados e foi possível avançar no entendimento dos mecanismos relacionados ao processo de envelhecimento cerebral e no conhecimento dos fatores que interferem neste processo. Esta contribuição, pequena frente ao universo de questões sobre o tema que permanecem sem resposta, permite compreender melhor porque alguns envelhecem com autonomia e independência enquanto outros sofrem com o declínio cognitivo.

Muito, ainda, necessita ser feito. É preciso investigar o papel de fatores genéticos, como a genotipagem da apolipoproteína E sobre o envelhecimento cerebral e determinar possíveis interações entre os fatores genéticos e os fatores

ambientais encontrados nesta pesquisa. É necessário investigar os fatores que interferem no envelhecimento cerebral de indivíduos mais jovens do que os analisados nesta amostra. Além disso, é essencial aprofundar a análise dos mecanismos de ação dos fatores que interferem no processo de envelhecimento cerebral como escolaridade, gênero e tabagismo. Isto é possível através da aplicação de técnicas de imunohistoquímica e biologia molecular para pesquisa de receptores especificos e mecanismos de plasticidade sináptica.

A correlação entre os achados neuropatológicos presentes em indivíduos com DA em estágio pré-clínico e métodos de análise liquórica ou métodos de imagem como a ressonância nuclear magnética, pode ter aplicação clínica no sentido de permitir um diagnóstico precoce de DA ainda antes da instalação dos sintomas cognitivos.

O caminho a percorrer ainda é longo, mas a trilha que escolhemos parece ser correta. Este estudo é a síntese de um ciclo e representa uma pequena retribuição, frente ao crescimento e amadurecimento que este projeto proporciona a todos que dele participam.

### ANEXO A



Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Caixa Postal 8090 – São Paulo, Brasil.

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE ::		
DOCUMENTO DE IDENTIDADE N° :	SEXO :	.M F DATA NASCIMENTO:/
		. CIDADE
2.RESPONSAVEL LEGAL		
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curado	or etc.)	: M F DATA NASCIMENTO.://
ENDERECO:	SEXU	
BAIRRO:	CID	PADE:
CEP: TELEFON	E: DDD ()	
II - DADO	S SOBRE A PESQUISA (	CIENTÍFICA
	~ .	
		)-FUNCIONAL DAS ALTERAÇÕES
CEREBRAIS NO ENVELHECIMENT	O:Um estudo quantitativo	em material de necropsia
2. PESQUISADOR: Lea Tenenholz Grinberg		
CARGO/FUNÇÃO: Médica- pesquisadora	INSCRIÇÃO CONSELHO REC	NONAL NO 405200
,	•	SIONAL N° 105290
UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de F	Patologia	
<ol><li>AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:</li></ol>		
SEM RISCO X	RISCO MÍNIMO	RISCO MÉDIO
52		
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR	

# III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Muito obrigada por sua atenção.

Estamos realizando um estudo para identificar como o envelhecimento ocorre no cérebro. Este estudo é muito importante porque ainda não sabemos direito porque as pessoas têm demência ou ficam mais esquecidas ou tremendo. Este trabalho também irá ajudar a descobrir a causa de morte de seu parente. Tratamentos novos para as doenças só são descorbertos fazendo estudos como este.

Este estudo irá funcionar da seguinte maneira:

O(a) Senhor(a) irá receber uma folha com perguntas a respeito de seu parente que faleceu. As perguntas são simples, porém é importante que o(a) senhor(a) pense por dois minutos antes de responder e que seja o mais exato possível. Caso não saiba a resposta, preencha o campo "não sei".

Durante a autópsia serão amostrados fragmentos de sistema nervoso central. Esses fragmentos serão estudados com bastante cuidado. Os resultados serão comparados com as respostas que o(a) preencheu. Não será feito nada a mais que o procedimento normal da autópsia e o corpo não será mutilado.

Assim, poderemos saber qual problema no cérebro de seu familiar que provocou doenças nele.

Não há nenhum risco neste estudo, por o(a) senhor(a) não precisará voltar aqui novamente e este estudo não atrasará a realização da autópsia.

Os resultados deste trabalho são muito importantes. Algumas das doenças passam de pai para filho e. Além disso, afetam a maioria da população. Então, os resultados que conseguiremos poderá ajudar muitas pessoas a não ficarem doentes.

# IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

Qualquer dúvida que o(a) senhor(a) tenha será esclarecida pela própria médica responsável pelo trabalho, os resultados estarão disponíveis somente a(o) senhor(a). A qualquer momento, se for sua vontade, o seu familiar pode ser retirado da pesquisa e todas as informações obtidas serão sigilosas. Uma cópia deste documente será entregue a(o) senhor(a)

# V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO

A responsável pela pesquisa em caso de dúvidas é,

Dra. Lea Tenemho	lz Grinberg	CRM-SP: 105	Telefone: (011) 30667322	
	VI -	CONSENTIMENTO PÓS	S-ESCLARECIDO	
Declaro que, após em participar do pr			dor e ter entendido o que me foi explicado, consir	ntc
São Paulo,	de	de 200 .		
assinatura do participa	nte da pesquisa ou res	sponsável legal	assinatura do pesquisador (carimbo ou nome Ledivel)	

# ANEXO B

ENTREVISTA CLINICA	NPROT	NSVO	
	Data	a da necropsia:/_	/
Nome:	le le	dade: DN: /	1
Sexo: Raça: □B □N □P □A Natural: Proced:	Estado Civil: 🗆S	C UV A D Filhos	
Escolaridade: anos (	1)		
Proficeão: Ido las II doméstica Foutros			
Situação: □ Ainda trabalhava □ Aposentadoa □ Ap por	r invalidez	_a □ Outro	
Informante			
□ Parentesco: Freq com o pcte: □D □S □	M Cuida	dor primário: □ sim. □ r	กลัก
Com quem residia:	ivi Odida	doi primano. 🗆 sim 🖽	140
Causa do Óbito:			
Como correu o óbito:   em casa   no hospital:			
HPMA:			
THE MEAN			
AP:  □ Nega ou desconhece qualquer antecedente patológi □ HAS □ DM □ DAC □ ICC (TF) □ Arritmia □ □ AVCi // h prévio? Há a − □ sem seqüela □ com seqü□ □ AIDS □ Sífilis □ AO/ OP □ Dist Tireóide □ Bronquite/□ □ Down □ Depressão □ Esquizofrenia □ Mania □ D Parkin □ TTOs anteriores: Clínicos: □ □ Não fazia tratamento ou acompanhamento médico atuali	□ MP □ IVP/ OA ela: □cognitiva □ / Asma □ DPO nson □ Cirúrgicos: □	⊡motora C	
□ Sd demencial diagnosticada em vida: □não □sim Há	a Etiologia		
☐ História compatível com Síndrome demencial: ☐não ☐si			
Início dos sintomas: □ lento □súbito □memória □comport		0	
Curso: □ lento e progressivo □ rápido □ evolução em degr			
Função anterior à morte			
□ Acuidades visual e auditiva preservadas □ ↓acuidade vis □ Dentição preservada □uso de prótese dentária □ disfag □ Sedentário □ Atividade física: □ caminhada □ doméstica □ Andava: □ sem auxílio □ com auxílio: □pessoas □parede. □ Amputações □ □ Lesões cutâneas (úlcera □ Independente □ Dependente □ Tomava decisões sozinh □ Em que situações relacionava-se com muita gente? □	ia □ SNG/SNE a □ outra / móveis □equipas) no □ Não tomavafre		do
FR: □ Obesidade (P A IMC) □ Reposiçã □ Tabagismo: anos/maço □ parou □ Etilismo: □s	io hormonal social □alcoolism	no □parou	

ito □controle inadequado
ssão: Demência: ardo mental ou autismo: Desequilibrio: a/mania: Câncer
Derrame:
ar sem acidente:   Outro:
Nome da Mãe: Data ou Ano de Nascimento: Data ou Idade Falecimento: Cidade Nascimento:
Filhos/Filhas: (sexo e idade)  1. 2. 3. 4. 5. 6.

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

#### ESCORE CLÍNICO DE DEMÊNCIA - FOLHA DE REGISTRO

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

QUES	TÕES SOBRE MEN	IÓRIA PARA	OINFORMANT	E	
1.	Ele/ela tem algum prob	lema com sua me	mória ou seu pens	amento (raciocínio)	? □ SIM □ NÃO
	1a - Se sim, é um probl	lema constante? (	em oposição a eve	entual, raro)	□ SIM □ NÃO
2.	Ele/ela pode se lembra	r de eventos rece	ntes?		□ Freqüentemente □ Às vezes □ Raramente
3.	Ele/ela pode se lembra	r de uma lista curl	a de itens (compra	s)?	□ Freqüentemente □ Às vezes □ Raramente
4.	Houve algum declínio r	na memória duran	te o último ano?		□ SIM □ NÃO
5.	Sua memória está com suas atividades de vida (ou atividades pré-apos	diária de alguns	anos atrás?		□ SIM □ NÃO
6.	Ele/ela se esquece con (ex. viagem, festa, casa algumas semanas depo	amento em família		е	□ Freqüentemente □ Às vezes □ Raramente
7.	Ele/ela se esquece de um evento importante?		es de		□ Freqüentemente □ Às vezes □ Raramente
8.	Ele/ela se esquece con importantes do passado data de casamento, loc	o distante (ex. dat			□ Freqüentemente □ Às vezes □ Raramente
9.	OBS - Questão removid	da por não ser apl	icável.		
QUES	TÕES SOBRE ORII	ENTAÇÃO PA	RA O INFORM	ANTE	
Com qu	e freqüência ele/ela sab	e 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	s com relações ter	mporais (quando os	s eventos ocorreran	n em relação uns com os outros)?
	□ Freqüentemente	□ Às vezes	□ Raramente	□ Não sabe	

120

6.	Ele/ ela pode achar :	seu caminho em ruas	s 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 enconti	rar seu caminho de	entro de casa?	
	☐ Freqüentemente	□ Às vezes	□ Raramente	□ Não sabe	
QUES	TÕES SOBRE JU	JLGAMENTO E I	RESOLUÇÃO	DE PROBLE	MAS PARA O INFORMANTE
1.	Em geral, se você ti	vesse que avaliar as	s habilidades dele	/dela para reso	lver problemas atualmente, você consideraria que elas
	são:				
	Tão boas quanto se	empre foram.			Boas, mas não tão boas quanto antes.
	Regulares.		Ruins.		Não há nenhuma habilidade.
2. 3.	Não há perda.	□ Alguma po	erda. ações financeiras o	□ Perda g	c.: pagar contas, controle de conta bancária):
4.	Ele/ela pode lidar co Tão bem quanto ante	es.			canamentos, pequenos incêndios):
			, de pensamento (	radiodinio).	
	Pior do que antes, po	r outra razão. (qual)_			
5.	Ele/ela pode entende	er situações ou expli		amente	□ Não sabe
6.	Ele/ela se comporta	de modo apropriado	o* [isto é, em sua	maneira usual	(pré-doença)]em situações sociais e em interação com
	outras pessoas?				
□ F	requentemente D	Às vezes 🗆 Rar	amente 🗆 Não	sabe	
	* Este item avalia	comportamento, não ap	parência.		

□ SIM □ NÃO

□ SIM □ NÃO

#### QUESTÕES SOBRE ASSUNTOS COMUNITÁRIOS PARA O INFORMANTE

<u>Ocupac</u>	iona	<u>I</u>									
	1.	O sujeito ainda está trabalha	ndo?				SIM		NÃO		N/A
	S	ie não aplicável - vá para o i ie sim - vá para o item núme ie não - vá para o item núme	ro 3								
		Os problemas de memória o a decisão do sujeito de se apo					SIM		NÃO		N/A
		O sujeito tem dificuldade sig Raramente ou nunca				me	mória	a ou	pens	am	ento (raciocínio
<u>Social</u>											
	4.	Ele/ela alguma vez dirigiu ca	rro?						SIM		NÃO
	5.	Ele/ela dirige carros atualme	nte?						SIM		NÃO
	6.	Se não, é devido a problema	as de memória ou pensament	to (raciocínio)?					SIM		NÃO
	7.	Se ele/ela ainda está dirigino pensamento (raciocínio) pob		evido ao					SIM		NÃO
		Ele/ela é capaz de fazer con aramente ou nunca	npras para suas próprias nec □ Às vezes	essidades indep	endenteme			ente			Não Sabe
		cisa ser acompanhado qualquer compra)	(Pode comprar um número limitado de itens, compra itens ou esquece itens necessários								
		Ele/ela é capaz de fazer ativ Raramente ou nunca	idades independentemente fo		? Freqüent	em	ente				Não sabe
		qüentemente incapaz de zar atividades sem ajuda)	(Atividades limitadas ou de rotir por exemplo,participação supert na igreja ou reuniões,idas a salão de beleza).		articipação s n atividades,				votar)		
	10.	Ele/ela é levado a eventos s Se não, por que não?	ociais fora da casa de familia	res?					SIM		NÃO

#### IMPORTANTE:

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

<u>Se não, por favor, investique mais</u>.

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).

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

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

<sup>\*</sup> Por favor, adicione notas se necessário para esclarecer o nível de funcionamento do sujeito nesta área.

QUESTÕ	ES SOBRE O LAR E ATIVIDADES DE LAZER	PARA O INFORMANTE	≣	
1a) Que mu	idanças ocorreram em suas habilidades de realizar tarefas	domésticas?		
1b) O que e	ele/ela ainda pode fazer bem?			
2a) Que mu	idanças ocorreram em suas habilidades para realizar seus p	passatempos (hobbies)?		
2b) O que e	ele/ela ainda pode fazer bem?			
3) Se institu	cionalizado, o que ele/ela não pode mais fazer bem (Casa	e Hobbies)		
Atividade	es da vida diária (Blessed):			
		Nenhuma perda		Perda grave
4.	Habilidade para realizar tarefas domésticas  Por favor, descreva	0	0,5	1
5.	Ele/ela é capaz de realizar tarefas domésticas até o r diretamente)	nível de: (Escolha uma, o in	nformante não precis	sa ser perguntado
	□ Sem função significativa			
	(Realiza atividades simples, tais como fazer a cama, son	nente com muita supervisão)		
	☐ Funciona somente em atividades limitadas			
	(Com alguma supervisão, lava a louça com limpeza acei	tável, coloca a mesa)		
	☐ Funciona independentemente em algumas atividades	i e		
	(Opera equipamentos, tal como aspirador de pó, prepara	refeições simples)		

#### IMPORTANTE:

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

Funciona em atividades usuais mas n\u00e3o no n\u00edvel usual

Funciona normalmente em atividades usuais

#### Se não, por favor investigue mais.

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

 $<sup>*</sup>Escore\ 1\ pode\ ser\ considerado\ se\ o\ auto-cuidado\ estiver\ comprometido\ quando\ comparado\ a\ um\ estado\ anterior,\ mesmo\ que\ n\~ao\ receba\ estímulo.$ 

### ESCORE CLÍNICO DE DEMÊNCIA (CDR)

|--|

		Comprometimento				
	Normal	Questionável	Leve	Moderada	Grave	
	0	0,5	1	2	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.  Orientado apenas para pessoa.	
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.		
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 dificeis 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.	

/1/// nontoc

Total:

#### 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 no último mês. Do contrário, marcar não.
- Responda honestamente e meticulosamente às questões

				Tota	al:		/14	4 ponto:
<b>Delírios</b> Sim	Não	NA	O paciente acredita que alguém está tentando rouba-lo ou prejudica-lo? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0	1	2	3	4	5
Alucinaç	ños		O paciente age como se escutasse vozes? Fala com pessoas que não existem?	2				
Sim	Não	NA	Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0	1	2	3	4	5
Agitação Agressiv			O paciente é teimoso e rejeita ajuda dos outros? Tem períodos que se recusa a Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0	coope 1	rar? 2	3	4	5
Sim	Não	NA						
Depress	ão/ Disf	oria	O paciente age como se estivesse triste ou de "baixo astral" Refere sentir-se tris	ste ou c	deprir	mido	?	
Sim	Não	NA	Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0	1	2	3	4	5
Ansieda	de		O paciente fica agitado quando se separa de você? Ele apresenta sinais	de ner	vosis	smo,	pre	ocupado
Sim	Não	NA	assusta-se por razões não aparentes? Parece muito tenso ou irrequieto? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0	1	2	3	4	5
Elação/ I	Euforia		O paciente parece animado demais ou excessivamente feliz - sem razão?	Acha g	jraça	ond	le oi	ıtros nã
Sim	Não	NA	acham? Frequência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0	1	2	3	4	5
Apatia/ I	ndiferer	nca	O paciente parece menos interessado em suas atividades habituais ou nas ativi	dades	e pla	nos	dos	outros?
Sim	Não	NA	Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0	1	2	3	4	5
Desinibi	ção		O paciente parece agir impulsivamente? Ex, diz coisas que podem magoa					
Sim	Não	NA	constrangimento ou fala abertamente coisas íntimas que em geral não se diz frente de outras pessoas/ público – momentos não apropriados?	em pú	blico'	? Tir	a a r	oupa er
			Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0	1	2	3	4	5
Irritabilida	ade/ Lab	ilidade	O paciente é impaciente e mau-humorado? Ele tem dificuldades para lida	r com	atras	sos	ou r	ara fica
Sim	Não	NA	esperando algo que esteja programado? Seu humor é instável?					
			Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0	1	2	3	4	
Distúrbio	os Moto	res	O paciente fica fazendo coisas repetitivas, como lidar andando ao redor da ca	asa, m	exen	do n	ios b	otões d
Sim	Não	NA	roupa, enrolando um cordão ou fazendo outras coisas repetitivamente? Anda se					
			Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0	1	2	3	4	5
Comporta	amentos	\$	O paciente acorda você a noite, acorda muito cedo, cochila muito durante					
Noturnos			dormir? Ele levanta à noite (não contar vezes que levanta p/ urinar e volta a dor	mir ime	ediata	amer	nte)?	Anda a
Sim	Não	NA	acaso à noite, veste-se ou perturba seu sono? Freqüência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0	1	2	3	4	5
Apetite e			O paciente perdeu ou ganhou peso? Mudou o gosto pelos alimentos? Frequência 1 2 3 4 Severidade 1 2 3 Estresse 0		2	3		5
Sim	Não	NA	riequentia i 2 3 4 Sevendade i 2 3 Estresse 0	•	~	V	4	9

#### **FREQUENCIA**

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

#### SEVERIDADE

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

#### **ESTRESSE DO CUIDADOR**

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

## Índice de Katz para Atividades de Vida Diária

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

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

I = 1 ponto e D = 0	ponto
TOTAL:	/6

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

<ol> <li>A – Habilidade para usa o telefone</li> <li>Utiliza o telefone por iniciativa própria</li> <li>Disca alguns números conhecidos</li> <li>Atende mas não faz ligações</li> <li>Não usa o telefone de modo algum</li> </ol>	E – Lavanderia  1	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	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 0 0
<ol> <li>Planeja, prepara e serve adequadamente as refeições independentemente</li> <li>Prepara adequadamente as refeições se alguém lhe fornecer os ingredientes</li> <li>Aquece, serve e prepara refeições, mas não garante uma dieta adequada</li> <li>Necessita que alguém prepare e sirva a refeição</li> </ol>	G – Medicação  1	1 0
<ol> <li>D – Tarefas domésticas</li> <li>Matem a casa sozinho ou com auxílio ocasional (p.ex: auxílio para tarefas pesadas)</li> <li>Realiza tarefas diárias leves, como lavar louça, fazer a cama</li> <li>Realiza tarefas diárias leves, mas não consegue fazê-las dentro dos padrões de limpeza</li> <li>Necessita de auxílio com todas as tarefas domésticas</li> <li>Não faz/ participa de nenhuma tarefa doméstica</li> </ol> Lawton,MP; Brody, EM - The instrumental activities of Daily	H – Finanças  1	1 1 0

	Total:	/ 8 ponto
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.					
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 ( )					
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 suicidaTentativa de suicídio					
10) Durante aquele tempo ficou difícil para ele(a) trabalhar, cuidar das coisas em casa, ou se relacionar com as pessoas?					
SIM ( ) NÃO ( )					
11) Pouco antes de tudo isso começar ele estava bebendo em excesso ou usando drogas? SIM ( ) NÃO ( )					
12) Pouco antes disso começar ele estava fisicamente doente? SIM ( ) NÃO ( )					
13) Isso começou logo depois de alguém próximo a ele(a) morrer? SIM ( ) NÃO ( )					
Durou mais que 2 meses? SIM ( ) NÃO ( )					
OBS: Houve algum outro episódio de depressão na vida do paciente? ( ) SIM ( ) NÃO Quando ocorreu (eram) ?					
CONSIDERAR: 1 – ausente ou falso 2 – subliminar (duvidoso) 3 – limiar ou verdadeiro ? – informação inadequada					

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

## A- Em sua casa tem?

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

TOTAL:\_\_\_\_

## B- Qual a instrução do chefe de família?

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

TOTAL:\_\_\_\_

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

9 REFERÊNCIAS

Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiat Psych Gericht Med.* 1907;64:146-8.

Amaducci LA, Rocca WA, Schoenenberg BS. Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia: How history can clarify nosology. *Neurology*. 1986;36:1497-9.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition*. Washington; 1994.

Ardila A. A note of caution: normative neuropsychological test performance: effects of age, education, gender and ethnicity: a comment on Saykin et al. (1995). *Appl Neuropsychol.* 1998;5:51-3.

Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A, D'Agostino RB, White LR. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology*. 1992;42(1):115-9.

Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, White LR, D'Agostino RB. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology*. 1993;43(3):515-9.

Beach TG. The history of Alzheimer's disease: 3 debates. J Hist Med. 1987;42:327-49.

Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Mendes de Leon CF, Arnold Se, Barnes LL, Bienias JL. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*. 2003;60:1909-15.

Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Education modifies the association of amyloid but not tangles with cognitive function. *Neurology*. 2005;65:953-5.

Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, Kelly JF, Aggarwal NT, Shah RC, Wilson RS. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*. 2006;66:1837-44.

Berchtold NC, Cotman CW. Evolution of the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease: Greco-Roman Period to the 1960's. *Neurobiol Aging*. 1998;19(3):173-89.

Berg L, McKeel DW, Jr., Miller JP, Storandt M, Rubin EH, Morris JC, Baty J, Coats M, Norton J, Goate AM, Price JL, Gearing M, Mirra SS, Saunders AM. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol.* 1998;55:326-35.

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

Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):121-34.

Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, van Belle G,Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Larson EB. Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population-based case-control study. *Neurology*. 1993;43:293-300.

Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, van Belle G, Bowen JD. McCormick WC, Teri L, Larson EB. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 1994;140:262-7.

Buckner RL. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*. 2004;44(1):195-208.

Bustamante SE, Bottino CM, Lopes MA, Azevedo D, Hototian SR, Litvoc J, Jacob Filho W. Combined instruments on the evaluation of dementia in the elderly: preliminary results. *Arg Neuropsiquiatr*. 2003;61:601-6.

Carmelli S, Swan GE, Reed T, Miller B, Wolf PA, Jarvik GP, Schellenberg GD. Midlife cardiovascular risk factors, ApoE, and cognitive decline in elderly male twins. *Neurology*. 1998;50:1580-5.

Chaimowicz F. - Os idosos brasileiros no século XXI: demografia, saúde e sociedade. Belo Horizonte: Postgraduate; 1998.

Chandra V, Kokmen E, Schoenenber BS, Beard CM. Head trauma with loss of consciousness as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39:1576-8.

Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, Ganguli M. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. *Neurology*. 2001;57(6):985-9.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.

Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R, D'Agostino RB. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology*. 1995;45:1707-12.

Comfort A. The myth of senility. Diagnosing nonspecific major illness in the elderly. *Postgrad Med.* 1979;65:130-42

Corradas MM, Brookmeyer R, Berlau D, Paganini-Hill A, Kawas CH. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology*. 2008;71(5):337-43.

Court JA, Johnson M, Religa D, Keverne J, Kalaria R, Jaros E, McKeith IG, Perry R, Naslund J, Perry EK. Attenuation of Aβ deposition in the entorhinal cortex of normal elderly individuals associated to tobacco smoking. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2005;31:522-35.

Cummings JL, Mega MS, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308-2314.

Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve and treatment opportunities. *Neurology*. 1998;5(Suppl 1):2-17.

Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR, Markesbery WR. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999;56:713-18.

Edland SD, Rocca WA, Petersen RC, Cha RH, Kokemen E. The incidence of Alzheimer's disease does not vary by gender in Rochester, Minessota. *Arch Neurol*. 2002;59:1589-93.

Evans DA, Furkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Herbert LE, Hennekens CH, Taylor JO. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previsously reported. *JAMA*. 1989;262:2551-6.

Ferretti REL, Damin A, Moreira EG, Frota NF, Grinberg LT, Farfel JM, Leite REP, Morillo L, Brucki SMD, Rosemberg S, Saldiva PHN, Pasqualucci CA, Jacob Filho W, Nitrini R. Dementia diagnosis based on informant interview: conocrdance with the diagnosis established in a reference center for cognitive disturbances. *Dementia & Neuropsychologia*. 2007;1(Suppl 2):A18.

Fischer O. Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmassige Veranderung der Hirnrinde bei seniler Demenz. *Mschr Psychiat Neurol*. 1907;22:361-72.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.

Ford AB, Mefrouche Z, Friedland RP, Debanne SM. Smoking and cognitive impairment: a population-based study. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(8):905-9.

Galanis DJ, Petrovitch H, Launer LJ, Harris TB, Foley DJ, White LR. Smoking history in middle age and subsequent cognitive performance in elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:507-15.

Galvin JE, Powlishta KK, Wilkins K, McKeel DW Jr, Xiong C, Grant E, Storandt M, Morris JC. Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: a clinicopathologic study. *Arch Neurol*. 2005;62:758-65.

Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:809-15.

Geddes JW, Tekirian TL, Soultanian NS, Ashford JW, Davis DG, Markesberry WR. Comparison of neuropathologic criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1997;18:99-105.

Gellerstedt N. Zur Kenntnis der Hirnveranderungen bei der normalen Altersinvolution. *Uppsala Lak Foren Forrh*. 1933;38:193-408.

Graves AB, Larson EB, Edland SD, Bowen JD, McCormick WC, McCurry SM, Rice MM, Wenzlow A, Uomoto JM. Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King County, Washington State. The Kame Project. *Am J Epidemiol*. 1996;144:760-71.

Green MS, Kaye JA, Ball MJ. The Oregon brain aging study: neuropayhology accompanying healthy aging in the oldest old. *Neurology*. 2000;54:105-13.

Grinberg LT, Ferretti RE, Farfel JM, Leite R, Pasqualucci CA, Rosemberg S, Nitrini R, Saldiva PHN, Jacob Filho W. Brain bank of the Brazilian aging brain study group - a milestone reached and more than 1,600 collected brains. *Cell Tissue Bank*. 2007;8(2):151-62.

Halpert BP. Development of the term "senility" as a medical diagnosis. *Minn. Med.* 1983;66,421-4.

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

Haymaker W, Schiller F. *The Founders of Neurology*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1970.

Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, Ogunniyi AO, Hui SL, Unverzagt FW, Gureje O, Rodenberg CA, Baiyewu O, Musick BS. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1485-92.

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

Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG, Saunders AM, Mash DC, McIntyre LM. Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998;57:1168-74.

Hunter R, Macalpine I. *Three Hundred Years of Psychiatry (1535-1860): A history presented in selected English texts.* New York: Carlisle Publishing; 1982.

Hy LX, Keller DM. Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. *Neurology*. 2000;55:198-204.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Tábuas Completas de Mortalidade – 2003*. Brasília; 2004. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2003/ ambossexos.pdf

Jagust WJ, Davies P, Tiller-Borcich JK, Reed BR. Focal Alzheimer's disease. *Neurology*. 1990;40:14-19.

Jorm AF, Korten AE, Henderson AS.The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1987;76:465-79.

Jorm AF, Jacomb PA. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): Socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med.* 1989;19:1015-22.

Jorm, AF; Scott, R; Cullen, JS e MacKinnon, AJ. Performance of the informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening test for dementia. *Psychological Medicine*. 1991; 21:785–90.

Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Cerebrovascular disease, the apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke*. 1996;27:2230-5.

Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in the development of the Index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10:20-30.

Katzman R. Senile dementia of the Alzheimer type - defining a disease. In: Maddox GL, Auld E. Proceedings of seminars 1976-1980. Durham: Duke University council on Aging;1981:19-40.

Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. . Arch Neurol. 1985; 42:1097-105.

Klatka LA, Schiffer RB, Powers JM, Kazee AM. Incorrect diagnosis of Alzheimer's disease. A clinicopathologic study. *Arch Neurol*. 1996;53:35-42.

Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, Smith GE, Dickson DW, Johnson KA, Petersen LE, McDonald WC, Braak H, Petersen RC. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:1087-95.

Kövari E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Bouras C, Giannakopoulos P. Cortical microinfarcts and demyelination affect cognition in cases at high risk for dementia. *Neurology*. 2007 Mar 20;68(12):927-31.

Kraepelin E. Das senile und prasenile Irresein. Psychiatrie: Eine Lehrbuch fur Studierende und Arzte. Leipzig: Johann Ambrosius Barth; 1910:533-632.

Kurz A, Egensperger R, Haupt M, Lautenschlager N, Romero B, Graeber MB, Müller U. Apolipoprotein E epsilon 4 allele, cognitive decline, and deterioration of everyday performance in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996;47(2):440-3.

Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274:1846-51.

Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, Chui H, Duara R, Foley EJ, Glatt SL, Green RC, Jones R, Karlinsky H, Kukull WA, Kurz A, Larson EB, Martelli K, Sadovnick AD, Volicer L, Waring SC, Growdon JH, Farrer LA. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in the store for the oldest old? *Neurology*. 1996;46:641-50.

Law S, Wolfson C. Validation of a French version of an informant-based questionnaire as a screening test for Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1995;167:541-4.

Lawton, MP e Brody, EM. Assessment of older people; self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969; 9: 179-86.

Levine DN, Lee JM, Fischer CM. The visual variant of Alzheimer's disease: A clinicopathologic study. *Neurology*. 1993;43:305-13.

Lim A, Tsuang D, Kukull W, Nochlin D, Leverenz J, McCormick W, Bowen J, Teri L, Thompson J, Peskind ER, Raskind M, Larson EB. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Griatr Soc.* 1999;47:564-9.

Mahendra B. *Dementia*, a Survey of the Syndrome of Dementia. Lancaster, Inglaterra: MTP Press Limited; 1987.

Mast H, Tatemichi TK, Mohr JP. Chronic brain ischemia: The contributions of Otto Binswanger and Alois Alzheimer to the mechanisms of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 1995;132:4-10.

McGrew R. *Encyclopedia of Medical History*. Estados Unidos da América: Roderick E. McGrew; 1985.

McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(3S):417-23.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Service Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.

Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughs JP, van Belle G, Berg L. The consortium to establish a registry for alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of neuropathologic assessment of alzheimer's disease. *Neurology*. 1991;41:479-86.

Morris, JC. The Clinical Dementia Rating Scale (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*. 1993; 43: 2412 – 3.

Mortimer JA. Brain reserve and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1997;52(suppl 2):550-3.

Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Head cincunference, education, and risk of dementia: findings from the Nun Study. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25:671-9.

Neuropathology Group Medical Research Council Cognitive Function and aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (MRC CFAS) *Lancet*. 2001;357:169-75.

NIA and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Consensus Recommendations for the Postmortem. *Neurobiol of Aging*. 1997;18 (Suppl 4):1–2.

Nitrini R, Caramelli P, Herrera E Jr, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, Anghinah R, Charchat-Fichman H, Porto CS, Carthery MT, Hartmann AP, Huang N, Smid J, Lima EP, Takada LT, Takahashi DY - Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18:241-6.

Nordberg A, Hellström-Lindahl E, Lee M, Johnson M, Mousavi M, Hall R, Perry E, Bednar I, Court J. Chronic nicotine treatment reduces beta-amyloidosis in the brain of a mouse model of Alzheimer's disease (APPsw). *J Neurochem*. 2002;81(3):655-8.

Oddo S, Caccamo A, Green KN, Liang K, Tran L, Chen Y, Leslie FM, LaFerla FM. Chronic nicotine administration exacerbates tau pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(8):3046-51.

Ott A, Slooter AJ, Hofman A, van Harskamp F, Witteman JC, van Broeckhoven C, van Dujin CM, Breteler MM. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet.* 1998;351:1840-3.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303-8.

Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999;45(3):358-68.

Raskind MA. The clinical interface of depression and dementia. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 (Suppl 10):9-12.

Ravid R, Van Zwieten EJ, Swaab DF. Brain banking and the human hypothalamus-factors to match for, pitfalls and potentials. *Prog Brain Res.* 1992;93:83-95.

Roberts GW, Allsop D, Bruton C. The occult aftermath of boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:373-8.

Roe CM, Xiong C, Miller P, Morris JC. Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*. 2007;68:223-8.

Roth M, Tomlinson BE, Blessed G. Correlations between scores for dementia and counts of 'senile plaques' in cerebral grey matter of elderly subjects. *Nature*. 1966;209:109-10.

Santos JLF. *Demografia: Estimativa e projeções*. São Paulo, Faculdade de Arquitetura e Urbanismo da USP; 1978.

Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR. "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology*. 2000;55:370-6.

Schoenberg BS, Anderson DW, Haerer AF. Severe dementia. Prevalence and clinical features in a biracial US population. *Arch Neurol*. 1985;42:740-3.

Schoenemann PT, Budinger TF, Sarich VM, Wang WS. Brain size does not predict general cognitive ability within families. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:4932-7.

Spitzer RL, Willians JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(8):624-9

Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8:448-60.

Stern Y, Habeck C, Moeller J, Scarmeas N, Anderson KE, Hilton HJ, Flynn J, Sackeim H, van Heertum R. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex.* 2005;15(4):394-402.

Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis.* 2006;20:112-7.

Tang MX, Stern Y, Marder K, Bell K, Gurland B, Lantigua R, Andrews H, Feng L, Tycko B, Mayeux R. The APOE-epsilon4 allele and the risk of Alzheimer disease among African Americans, whites, and Hispanics. *JAMA*. 1998;279:751-5.

Tang MX, Cross P, Andrews H, Jacobs DM, Small S, Bell K, Merchant C, Lantigua R, Costa R, Stern Y, Mayeux R. Incidence of AD in African-Americans, Caribbean Hispanics, and Caucasians in northern Manhattan. *Neurology*. 2001;56(1):49-56.

Torack RM. *The Pathologic Physiology of Deementia*. New York: Springer-Verlag; 1978.

Tyas SL, White LR, Petrovitch H, Webster Ross G, Foley DJ, Heimovitz HK, Launer LJ. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*. 2003;24(4):589-96.

Tyas SL, Salazar JC, Snowdon DA, Desrosiers MF, Riley KP, Mendiondo MS, Kryscio RJ. Transitions to mild cognitive impairments, dementia, and death: findings from the Nun Study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(11):1231-8.

Veras RP, Ramos LR, Kalache A. Crescimento da população idosa no Brasil: Transformações e consequências na sociedade. *Rev Saúde Públ.* 1987;21: 255-333.

Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002;33(1):21-5.

Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology*. 2004;63(7):1181-6.

Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology*. 2004;63(4):658-63

Whitehouse PJ, Kalaria RN. Nicotinic receptors and neurodegenerative dementing diseases: basic research and clinical implications. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1995;9(Suppl 2):3-5.

Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, Geoffre C, Moulias R, Hauw JJ. Alzheimer's disease and brain infarcts in the elderly. Agreement with neuropathology. *J Neurol*. 2002;249(11):1529-34.