

DEFEITO COGNITIVO LIGEIRO E DOENÇA DE ALZHEIMER: CONVERSÃO OU PROGRESSÃO?

João Filipe Guia Alves do Carmo¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Tapada da Torre, lote 5 Sardoal; 2230-161 Sardoal

E-mail: jfgcarmo@gmail.com

Índice

Resumo	3
Abstract.....	5
Introdução.....	7
Métodos e materiais.....	8
Resultados.....	11
Discussão.....	19
Referências.....	25
Agradecimentos.....	32

Resumo

Introdução: O Defeito Cognitivo Ligeiro é uma entidade de transição entre o envelhecimento normal e a Doença de Alzheimer. A capacidade de prever quais os doentes que convertem para demência tem sido uma das áreas de interesse de investigação. Vários indicadores de risco foram referenciados na literatura, nomeadamente a idade avançada, a gravidade do defeito de memória, a atrofia do hipocampo e/ou atrofia cortical e a presença do alelo epsilon 4 da Apolipoproteína E. No entanto, alguns autores consideram que o conceito de “conversão”, entendido com uma transição abrupta e qualitativa de classificação é subjectivo e eventualmente inadequado para uma doença neurodegenerativa. Uma nova proposta será verificar se existe um perfil de “progressão” versus “não progressão” como indicador de evolução para Doença de Alzheimer.

Objectivos: Avaliar o perfil de declínio cognitivo ao longo do tempo em doentes com o diagnóstico de Defeito Cognitivo Ligeiro estudados prospectivamente no Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Metodologia: Os doentes com DCL efectuem avaliações de controlo cada 6 ou 12 meses com um protocolo estandardizado que inclui a Subjective Memory Complaints, as escalas de classificação global Clinical Demencia Rating e Blessed Dementia Scale; o Minimental-State-Examination e a Alzheimer Disease Assessment Scale para avaliação cognitiva, Disability Assessment for Dementia Scale para avaliação funcional, e Escalas Psicopatológicas como o Neuropsychiatric Inventory, a Geriatric Depression Scale e a Hamilton Anxiety Scale. Os critérios de diagnóstico do grupo de estudo e de classificação

de demência são os habitualmente referenciados na literatura. Os dados foram analisados com recurso ao Statistical Package for the Social Sciences.

Resultados: Foram estudados 138 indivíduos, entre 2001 e 2009, dos quais 40 (29 %) desenvolveram Doença de Alzheimer num período médio de 6,3 anos. Os dois grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas no que se refere à idade de início do defeito de memória, história familiar positiva, escalas de avaliação psicológica, funcional, global e de queixas subjectivas de memória. Apenas as escalas cognitivas e o perfil genético diferenciaram os grupos. No estudo longitudinal, foi evidenciado um perfil de progressão nos instrumentos da vertente cognitiva e global.

Conclusões: A confirmação objectiva da existência de um declínio gradual (perfil de progressão) no grupo que desenvolve demência, coaduna-se com a história natural de uma situação neurodegenerativa. A valorização deste perfil de progressão versus conversão poderá ser especialmente útil em ensaios clínicos com fármacos susceptíveis de modificar a história natural da doença.

Palavras-chave: Defeito Cognitivo Ligeiro, Doença de Alzheimer, conversão para demência, progressão, preditores de conversão.

Abstract

Introduction: The Mild Cognitive Impairment is a transitional entity between normal aging and Alzheimer's disease. The ability to predict which patients convert to dementia has been one of the areas of research interest. Several risk indicators were reported in the literature, including advanced age, severity of memory defect, hippocampal atrophy and/or cortical atrophy and the presence of Apolipoprotein E epsilon 4 allele. However, some authors consider that the term "conversion", understood as an abrupt transition and qualitative classification is subjective and possibly unsuitable for a neurodegenerative disease. A new proposal will check if there is a "progression's profile" versus "no progression" as an indicator of evolution to Alzheimer disease.

Objectives: To evaluate the profile of cognitive decline over time in patients diagnosed with Mild Cognitive Impairment prospectively studied in the Department of Neurology of Hospitais da Universidade de Coimbra.

Methods and materials: Patients with MCI perform control assessments every 6 to 12 months with a standardized protocol that includes Subjective Memory Complaints, global rating scales Clinical Dementia Rating and Blessed Dementia Scale; the Minimental-State Examination and the Alzheimer Disease Assessment Scale cognitive assessment, Disability Assessment for Dementia Scale for functional assessment, and Psychopathological scales like the Neuropsychiatric Inventory, Geriatric Depression Scale and Hamilton Anxiety Scale. The diagnostic criteria of the study group and classification of dementia are

usually referred to in the literature. Data were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences.

Results: 138 individuals were studied between 2001 and 2009, of which 40 (29%) developed Alzheimer's disease at a mean period of 6, 3 years. The two groups showed no statistically significant differences with regard to age of onset of memory defect, positive family history, psychological, functional, and global assessment scales and subjective memory complaints. Only the cognitive scales and the genetic profile differences groups. In the longitudinal study, a progression's profile was shown in the instruments of cognitive and global dimension.

Conclusions: The objective confirmation of the existence of a gradual decline (progression's profile) in the group that developed dementia is consistent with the natural history of a neurodegenerative situation. The value of this progression's profile versus conversion could be particularly useful in clinical trials of drugs capable of altering the natural history of disease.

Key-words: Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's disease, conversion to dementia, progression, predictors of conversion.

Introdução

O Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) refere-se a um estado de transição entre o envelhecimento normal e a Doença de Alzheimer (DA). Clinicamente, caracteriza-se por um défice cognitivo que ultrapassa o que seria de esperar em sujeitos com uma determinada idade, escolaridade, estando preservadas outras capacidades e o funcionamento em actividades de vida diária (Petersen *et al.*, 1999, 2001 e 2003).

Diferentes subtipos de DCL são reconhecidos. Uma classificação comum distingue entre formas amnésicas e não-amnésicas de DCL. A forma amnésica (pura ou multidomínios), a mais comum, é considerada precursora da DA. Nas formas não-amnésicas do DCL (monodomínio e multidomínios) observa-se outro tipo de alterações cognitivas que não da memória, nomeadamente de linguagem, em funções visuo-espaciais ou executivas, sendo consideradas estados prodrómicos de outras formas de demência: vascular, Degenerescência Lobar Fronto-temporal ou Demência com Corpos de Lewy (Petersen *et al.*, 2001 e 2003).

As pessoas que preenchem os critérios para DCL amnésico ou amnésico/multidomínios têm um risco de evolução para DA com uma taxa anual a rondar os 10 a 15% (Petersen *et al.*, 1999). Neste contexto, a capacidade de prever quais os doentes que progridem para demência tem sido uma das maiores áreas de interesse de investigação. Vários factores têm sido consistentemente relacionados com esta evolução, incluindo a idade mais avançada, a presença do alelo epsilon 4 da apolipoproteína E (APOE4) (Petersen *et al.*, 1995), pior desempenho neurocognitivo, atrofia do hipocampo ou redução do volume encefálico (Risacher *et al.*, 2009). A presença do alelo APOE4 está associado a um aumento do risco de DCL e de declínio cognitivo mais rápido na idade avançada (Boyle *et al.*, 2010).

Todos estes factores foram descritos com base num paradigma que implica uma passagem qualitativa para o estado de demência – conversão. Apesar de popular, este conceito de “conversão” tem levantado várias questões: primeiro pressupõe uma transição pontual e abrupta de classificação que é muito provavelmente artificial e inadequada à avaliação de um presumível processo degenerativo progressivo no tempo (Brooks e Lowenstein, 2010); segundo porque a definição clínica dos estados de “conversão” versus “não conversão” é estabelecida através de um julgamento médico baseado em critérios subjectivos e portanto é controversa; finalmente, porque esta metodologia classificativa tem sido sugerida como uma das causas de falência na identificação de drogas com potencial de estabilização do processo degenerativo e, portanto, poderá ser inadequada. Por estas razões, existe uma tendência emergente para a exploração de um novo conceito - “progressão” versus “não progressão”, como indicador de um processo em evolução, contínuo, mais consentâneo com uma patologia degenerativa.

O presente estudo pretende observar prospectivamente o perfil temporal de variação dos vários instrumentos de avaliação cognitiva, funcional, psicológico e global, habitualmente utilizados neste tipo de população e verificar se este perfil se coaduna mais com uma definição de “progressão” ou de “conversão”; pretende-se também avaliar quais os instrumentos com maior valor preditivo de evolução para DA e investigar a influência no prognóstico de outras variáveis biológicas, nomeadamente dos polimorfismos da apolipoproteína E.

Materiais e métodos

População:

No Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) está a decorrer desde 2001 um estudo prospectivo de doentes com DCL-amnésico. Os participantes são utentes da Consulta de Demência e, de acordo com o desenho do estudo, o recrutamento é progressivo e os doentes são excluídos da análise quando se atinge a classificação de demência. Os critérios de diagnóstico inicial (inclusão) são os preconizados por Petersen para DCL (Petersen *et al.*, 2001): (1) queixas de memória, de preferência corroboradas por um familiar; (2) défice de memória objectivável na avaliação; (3) função cognitiva geral normal; (4) actividades de vida diária preservadas (5) não preenchimento de critérios para demência. A ocorrência de demência é categorizada de acordo com os critérios definidos pela *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* da American Psychiatric Association DSM-IV TR (2000) e o diagnóstico de Doença de Alzheimer de acordo com os critérios definidos pelo National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann *et al.*, 1984).

No estudo prospectivo dos HUC, os participantes são avaliados inicialmente e depois periodicamente, com um protocolo que abrange múltiplos domínios: cognitivo, queixas subjectivas de memória, global, funcional e de psicopatologia. Para esta investigação/análise, só foram considerados os doentes integrados na avaliação prospectiva entre 2001 e 2009 e que tivessem pelo menos 2 anos de evolução controlada e no mínimo 2 avaliações. Após a conversão para doença de Alzheimer, os indivíduos foram excluídos da análise.

Avaliação Multidimensional e Neuropsicológica (Escala):

Os doentes foram avaliados ao longo do tempo de acordo com um protocolo estandardizado que pressupõe uma avaliação multidimensional e que inclui: *Subjective Memory Complaints* (SMC) (Schmand, 1996; Ginó *et al.*, 2008); o estudo da vertente cognitiva com recurso ao *Minimental-State-Examination* (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975; Guerreiro *et al.*, 2008) e à sub-escala cognitiva da *Alzheimer Disease Assessment Scale* (ADAS-cog) (Mohs *et al.*, 1983; Rosen *et al.*, 1984; Guerreiro *et al.*, 2008); o estadiamento global efectuado de acordo com a *Clinical Dementia Rating* (CDR) (Morris, 1983; Berg, 1988; Garrett *et al.*, 2008) e a *Blessed Dementia Scale* (BDS) (Blessed *et al.*, 1968; Garcia, 2008); o estadiamento funcional, de acordo com a *Disability Assessment for Dementia* (DAD) (Gelinas *et al.*, 1999; Leitão, 2008); a descrição e classificação psicopatológicas com recurso às escalas *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (Cummings, 1997; Leitão e Nina, 2008), a *Geriatric Depression Scale* (GDS) (Yesavage *et al.*, 1983; Barreto *et al.*, 2008) e a *Hamilton Anxiety Scale* (HAS) (Hamilton, 1959), conforme mostra a tabela I.

Tabela I – Instrumentos (escalas) utilizados no estudo

Domínio	Escala
Queixas subjectivas de memória	<i>Subjective Memory Complaints</i> (SMC)
Global/Severidade	<i>Clinical Dementia Rating Scale (CDR) and sum of boxes (CDR-sb)</i> <i>Blessed Dementia Scale (BDS)</i>
Cognitivo	<i>Mini-Mental State Examination (MMSE)</i> <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog)</i>
Avaliação funcional	<i>Disability assessment for dementia scale (DAD)</i>
Psicopatologia	<i>Neuropsychiatric Inventory (NPI)</i> <i>Geriatric Depression Scale (GDS)</i> <i>Hamilton Anxiety Scale (HAS)</i>

Análise estatística:

Os dados recolhidos foram analisados estatisticamente com recurso ao software SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences).

Para testar a associação entre duas variáveis qualitativas nominais, utilizou-se o teste do qui-quadrado. O teste t de Student para amostras independentes foi usado na comparação da média entre duas variáveis quantitativas contínuas. O nível de significância adoptado nestes testes foi de $p < 0,05$.

No estudo longitudinal, utilizou-se o General Linear Model (GLM) através de uma ANOVA de medidas repetidas (consultas) a um factor (grupo) ajustada ao tempo médio de *follow-up* para a variável dependente (escalas). A entrada progressiva dos doentes e a sua exclusão aquando da conversão foram consideradas no modelo estatístico utilizado (GLM), dado que o tempo de *follow-up* foi considerado como uma co-variável (variável que varia simultaneamente com a variável dependente). O nível de significância adoptado no modelo foi de $p < 0,05$.

Tendo em conta as limitações temporais definidas à partida, foram analisadas 4 consultas para MMSE e para a ADAS-cog e 3 avaliações para os restantes instrumentos, uma vez que não tínhamos dados suficientes na 4.^a consulta para os últimos e na 5.^a para os primeiros.

Resultados

Dos 138 indivíduos com diagnóstico de DCL, 40 (29%) desenvolveram DA entre 2001 e 2009, em média ao fim de 6,3 (1,07) anos, sendo de esperar que com 95% de confiança, tenham demorado entre 4,2 a 8,4 anos a converter. O sexo feminino foi mais prevalente nos não progressores em relação aos progressores (69,07% vs 50,0%, $p=0,035$). Estes dois grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas no que se refere à idade de início do defeito de memória, história familiar positiva, escolaridade e tempo de *follow-up*. A frequência de portadores do alelo APOE4 foi superior nos indivíduos que desenvolveram demência, comparativamente aos indivíduos que não progrediram (48,72% vs 28,87%, $p=0,027$) (tabela II).

Tabela II – Características demográficas da população

Característica	Progressores	Não progressores	Valor p
N.º de participantes	40	98	
Sexo (% mulheres)	50,0	69,07	0,035
Idade de início	69,41(7,54)	67,31 (9,86)	0,268
Educação em anos	7,60 (4,86)	6,07 (4,35)	0,074
História familiar %	45,71	44,30	0,875
Portadores do alelo ε 4 %	48,72	28,87	0,027
Tempo de <i>follow-up</i> (anos)	3,34 (2,23)	3,48 (2,45)	0,902

Nos instrumentos da vertente cognitiva, MMSE e ADAS-cog, registaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos na avaliação inicial, sendo o MMSE inferior (25,69 vs 27,46, $p=0,003$) e o ADAS-cog superior (12,95 vs 8,66, $p=0,000$) no grupo dos progressores. Na avaliação global (CDR *soma das boxes* e BDS), funcional (DAD), de queixas subjectivas de memória (SMC) e psicopatológica (NPI, DGS e HAS) não

se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos na avaliação inicial (tabela III).

Tabela III – Perfil clínico de início

Escalas	Progressores (n=40)	Não progressores (n=98)	Valor p
MMSE	25,69 (3,56)	27,46 (2,82)	0,003
ADAS-cog	12,95 (5,44)	8,66 (4,60)	0,000
CDR sb	1,23 (0,78)	1,07 (1,02)	0,586
SMC	7,91 (3,45)	8,96 (5,06)	0,532
DAD	1,40 (1,17)	1,24 (1,64)	0,783
BDS	1,24 (0,81)	1,76 (1,79)	0,264
DGS	9,36 (6,14)	13,32 (7,50)	0,129
NPI	7,75 (11,74)	12,53 (18,02)	0,503
HAS	8,00 (6,94)	10,85 (6,58)	0,241

Legenda: MMSE mini mental state examination; ADAS-cog Alzheimer disease assessment scale cog, CDR sb Clinical Dementia Rating scale sum of boxes; SMC Subjective Memory Complaints; DAD Disability assessment for dementia scale, BDS Blessed Dementia Scale, DGS Depression Geriatric Scale; NPI Neuropsychiatric Inventory, HAS Hamilton Anxiety Scale.

No estudo longitudinal, em relação ao MMSE observaram-se alterações estatisticamente significativas entre os dois grupos ao longo do tempo, sendo que nos progressores existiu uma diminuição significativa do valor do MMSE ao longo do tempo e nos não progressores o desempenho foi mais ou menos constante ($p=0,002$). (Fig.1)

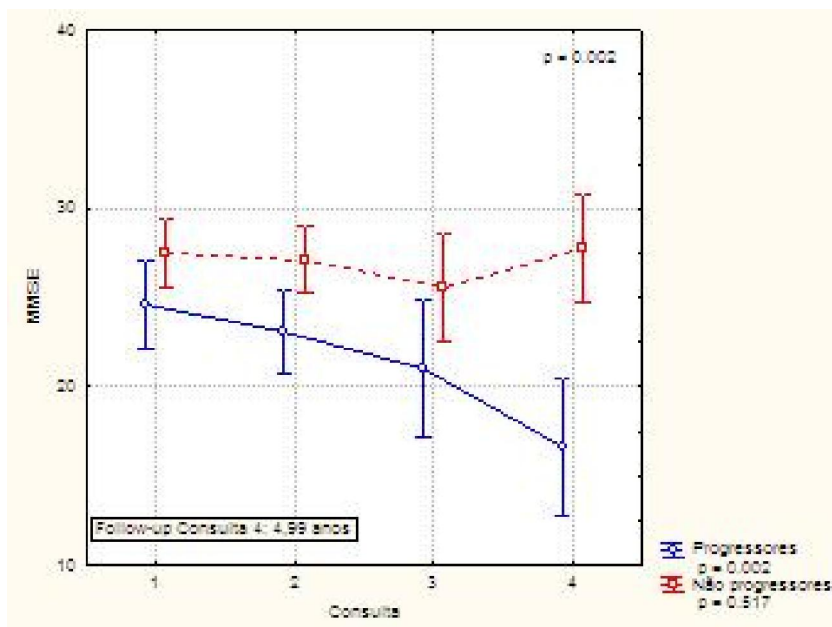


Fig. 1 – Evolução do MMSE ao longo do tempo nos dois grupos.

Em relação à ADAS-cog podemos tirar as mesmas conclusões, sendo que neste caso existiu um aumento significativo do valor da ADAS-cog ao longo do tempo nos progressores e o desempenho foi mais ou menos constante nos não progressores ($p < 0,001$). (Fig.2)

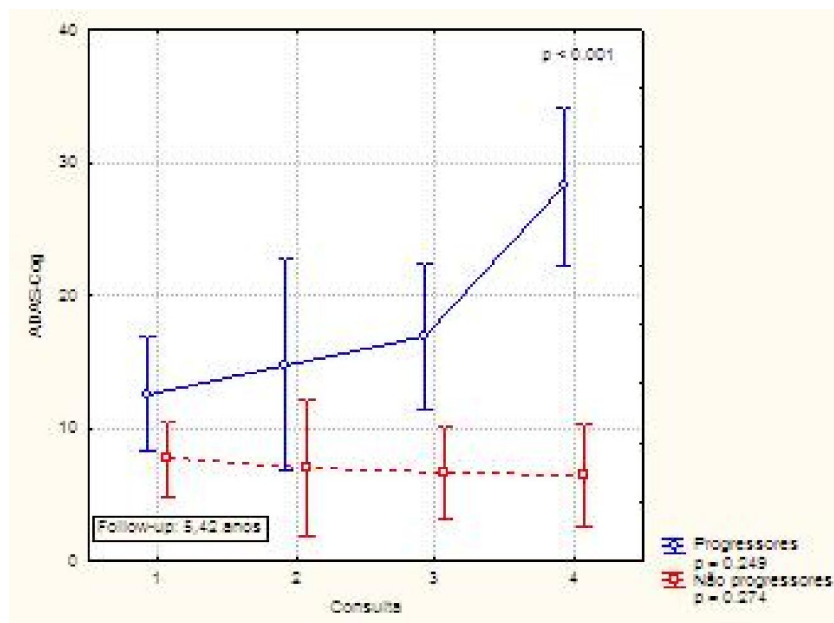


Fig. 2 – Evolução da ADAS-cog ao longo do tempo nos dois grupos.

Em relação à CDR soma das boxes, também se observaram alterações estatisticamente significativas entre os dois grupos e à semelhança da ADAS-cog existiu um aumento bastante significativo do valor da soma das boxes ao longo do tempo nos progressores, enquanto nos não progressores o desempenho foi mais ou menos constante ($p < 0,001$). (Fig.3)

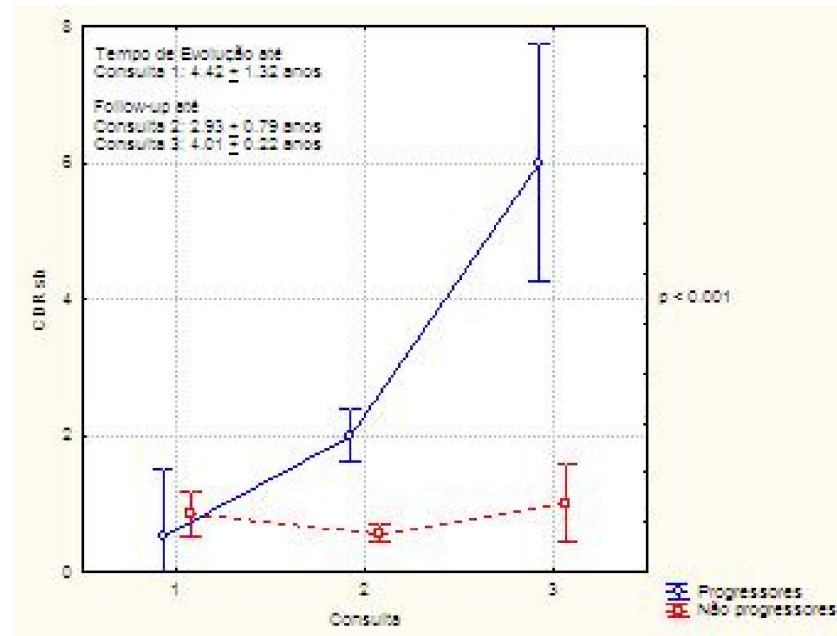


Fig. 3 – Evolução da CDR-soma das boxes ao longo do tempo nos dois grupos.

Nas restantes escalas, não se registaram alterações significativas entre os dois grupos, ou seja, nenhuma das restantes escalas mencionadas na metodologia diferenciou progressores de não progressores. (Fig.4-9)

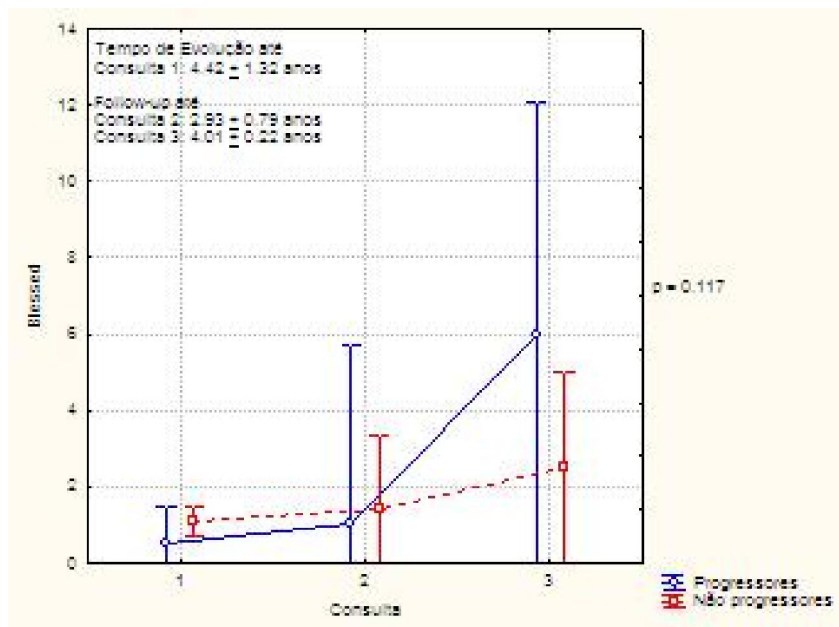


Fig. 4 – Evolução da BDS ao longo do tempo nos dois grupos.

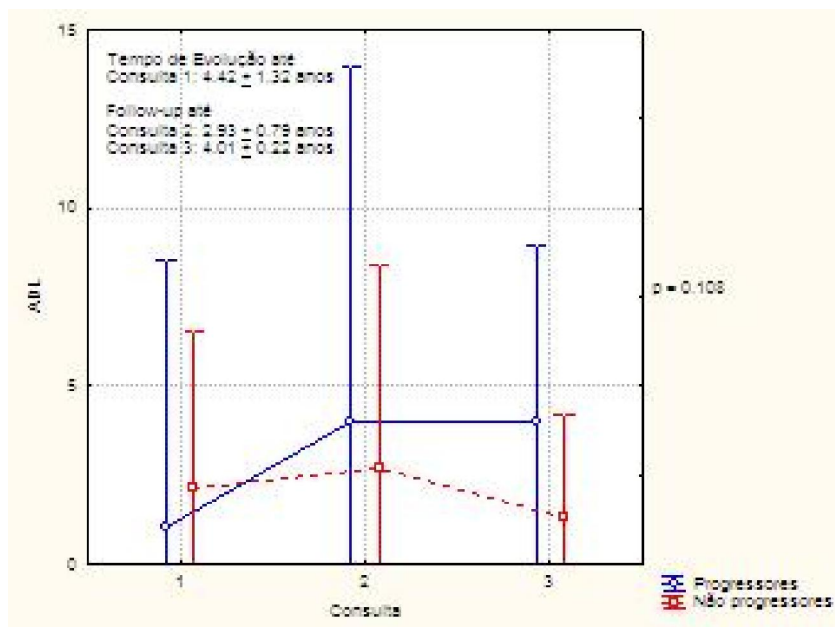


Fig. 5– Evolução da DAD ao longo do tempo nos dois grupos.

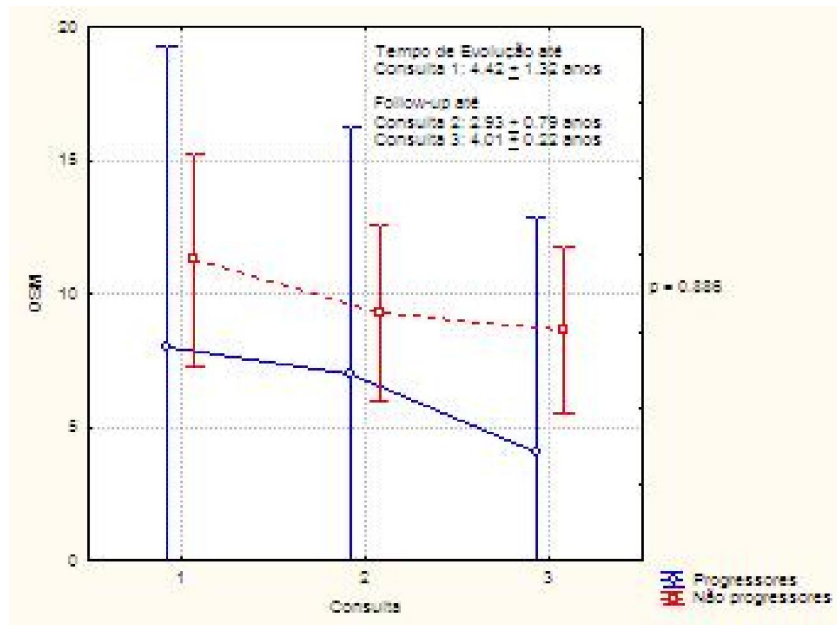


Fig. 6 – Evolução da SMC ao longo do tempo nos dois grupos.

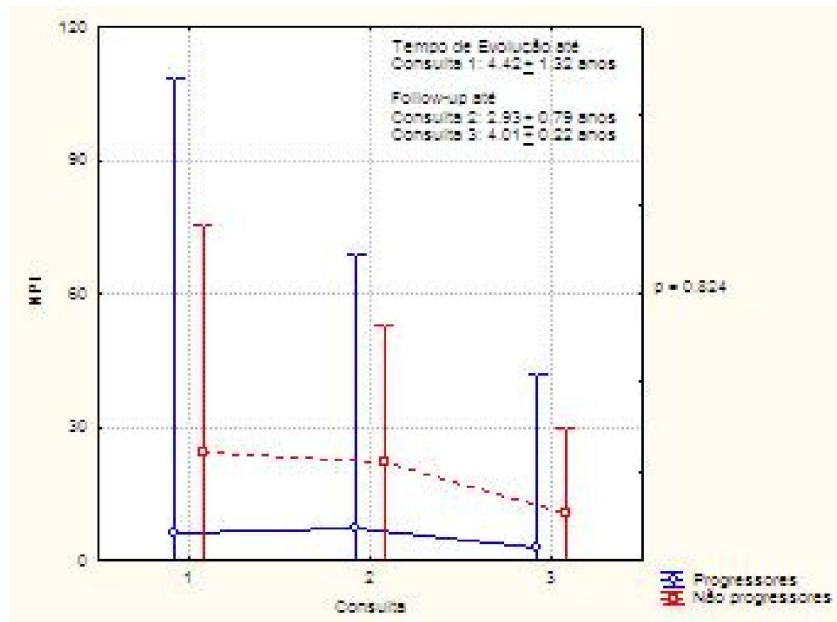


Fig. 7 – Evolução da NPI ao longo do tempo nos dois grupos.

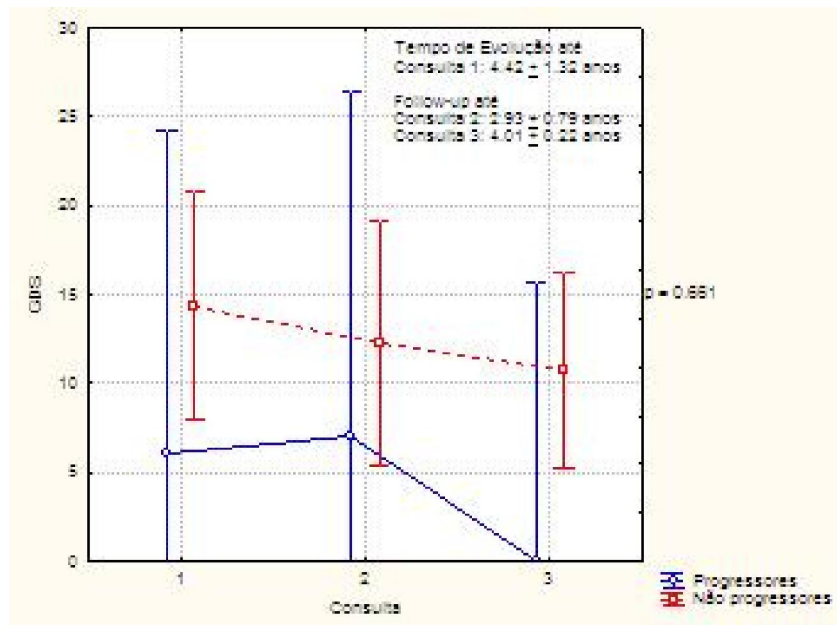


Fig. 8 – Evolução da GDS ao longo do tempo nos dois grupos.

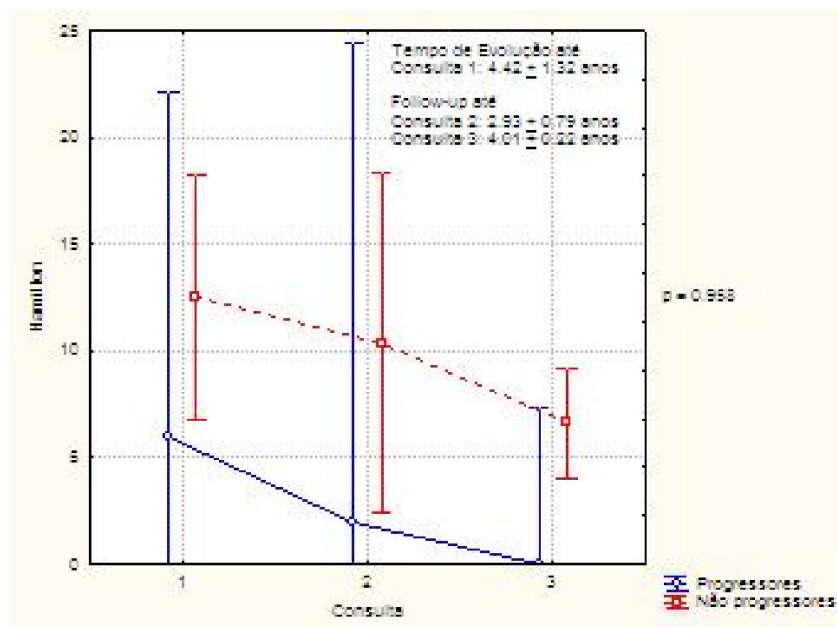


Fig. 9– Evolução da HAS ao longo do tempo nos dois grupos.

Discussão

Apesar da idade ser um dos factores de risco mais importantes para o desenvolvimento de DA (Jorm e Jolley, 1998) e esta variável demográfica ser considerada um factor de mau prognóstico (evolução para demência) em casuísticas de DCL, no nosso estudo não se encontraram diferenças significativas entre os dois grupos de evolução. A (baixa) escolaridade (Stern *et al.*, 1994; White *et al.*, 1994) e o sexo feminino (Jorm e Jolley, 1998; Gao *et al.*, 1998) também têm sido considerados como factores de risco para doença de Alzheimer. De referir, no entanto, que nalgumas investigações desenvolvidas especificamente em doentes com DCL não se encontrou uma associação entre sexo e escolaridade e progressão para DA (Amieva *et al.*, 2004). Neste estudo, naqueles que progrediram não houve diferenças no género, dado que a percentagem de mulheres e homens que evoluíram para DA foi igual. Na escolaridade, história familiar e tempo de *follow-up* também não se registaram diferenças significativas entre os dois grupos. Como tem sido referido de uma forma mais ou menos consensual na literatura, a frequência de portadores do alelo APOE4 foi superior naqueles que progrediram para DA nesta investigação. Estes resultados confirmam as conclusões do estudo desenvolvido pela Clínica Mayo em que os portadores do alelo APOE4 tinham maior probabilidade de evoluir para doença de Alzheimer do que os não portadores, sendo o perfil genético o factor de prognóstico com maior impacte (Petersen *et al.*, 1995).

A nossa investigação teve como objectivo principal observar o perfil de evolução em vários instrumentos vocacionados para uma avaliação multidimensional. Os resultados confirmam existir um perfil de progressão (deterioração progressiva) na vertente cognitiva, avaliada através do MMSE e da ADAS-cog. Esse mesmo perfil de progressão foi evidenciado na escala mais holística, que associa cognição e funcionalidade (CDR *soma das boxes*). De salientar que esta escala é frequentemente utilizada em estudos clínicos e fármaco-clínicos

como o instrumento classificador e de estadiamento mais relevante, e em vários trabalhos confirmou-se a sua utilidade na predição de evolução para demência. Relativamente às queixas subjectivas de memória e em especial às alterações psicológicas ou neuropsiquiátricas, existem estudos a sugerir que estarão associados a um incremento do risco de conversão. Nestes estudos, são particularmente salientados determinados sintomas como apatia e depressão (Teng e Cummings, 2007), alterações do comportamento em geral e sintomas psicóticos (Reyes-Figueroa *et al.*, 2010) e apatia, mas não depressão (Palmer *et al.*, 2010). Na população estudada por nós, os sintomas neuropsiquiátricos eram muito prevalentes nas fases iniciais e durante a evolução. No entanto, em nenhum dos múltiplos instrumentos utilizados como o questionário de queixas subjectivas de memória, depressão, ansiedade ou de psicopatologia mais específica da demência (como consta do NPI), foi possível evidenciar um perfil de progressão análogo ao referido para as vertentes cognitiva e de avaliação global.

De acordo com estes resultados, concluímos que o perfil de progressão observado em provas de avaliação directa parece ser um dado objectivo, uma vez que as queixas puramente subjectivas não diferenciam os grupos. Para além disso, o estudo longitudinal indica que a evolução para demência não parece ser modelada por factores psicológicos como a depressão ou a ansiedade, confirmando mais uma vez a natureza provavelmente degenerativa (vs. psicológica) do defeito de memória nos nossos doentes. A grande prevalência do alelo APOE4 no grupo total e especialmente no grupo que converteu para demência, reforça esta conclusão.

No nosso trabalho, confirmou-se a existência de um declínio gradual e mais ou menos contínuo ainda na fase de DCL (perfil de progressão), o que se coaduna, como referimos, com a história natural de uma situação neurodegenerativa. Em modelos conceptuais da evolução do défice cognitivo para demência e incapacidade progressiva, como o sugerido por

National Institute of Aging (NIA) (www.nia.nih.gov/alzheimer/publications/unraveling/part2/changing.htm), a fase de DCL é representada por um perfil de declínio discreto, que se torna mais acentuado na fase de demência. (Fig.10).

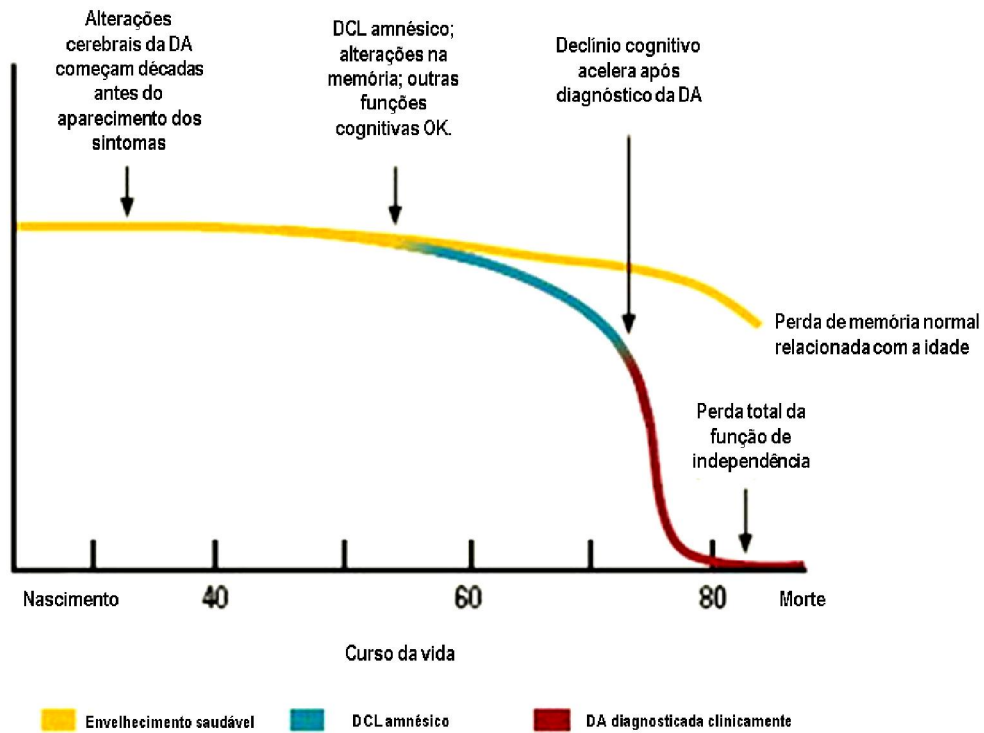


Fig. 10 – Traçando o caminho do envelhecimento saudável, DCL e DA (adaptado de www.nia.nih.gov/alzheimer/publications/unraveling/part2/changing.htm).

Outros modelos conceituais que englobam biomarcadores e mais vocacionados para o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer (Jack *et al.*, 2010) sugerem já um declínio progressivo da memória ao longo do estágio DCL com um perfil muito semelhante ao de outros biomarcadores descritos na Fig.11.

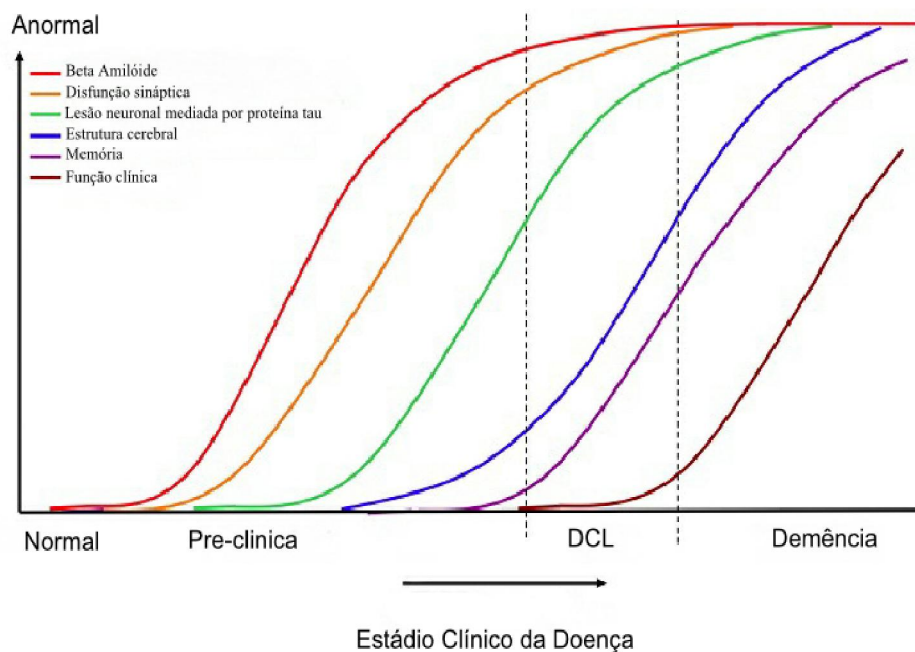


Fig. 11 – Biomarcadores dinâmicos da cascata patológica da Doença de Alzheimer (adaptado de Jack, 2010).

O nosso trabalho apoia esta última concepção de evolução contínua e, de acordo com proposta da Task Force Europeia para o diagnóstico precoce da DA (Dubois *et al.*, 2007) sugere que o DCL poderá ser já um estágio muito precoce de DA.

Apesar de se confirmar um perfil de progressão, este estudo não põe em causa a utilidade clínica e social do conceito de conversão como uma mudança classificativa para um estado clínico em que se considera que existe impacto funcional e perda de autonomia. Significa também que o médico, através de um julgamento fundamentado, indica claramente que o doente necessita de um ambiente controlado e que a sua capacidade decisória está limitada. Do ponto de vista social e legal, o conceito de conversão é por isso útil e eventualmente insuperável, como defende aliás a Academia Americana de Neurologia (McKhann *et al.*, 2010) em oposição à proposta europeia.

A nossa reserva e também a de outros autores (Brooks e Lowenstein, 2010) relativamente ao conceito de conversão, incide essencialmente em dois aspectos mais relacionados com a investigação da doença: o rigor e objectividade desta metodologia na

identificação de preditores de prognóstico e na avaliação da resposta a novos fármacos. Como foi mencionado anteriormente, a definição clínica de conversão é estabelecida através de julgamento médico baseado em critérios operacionalizados e portanto subjectivos; esta subjectividade é aliás considerada como um viés habitual em estudos prospectivos e de prognóstico. Por outro lado, até agora o perfil de “conversão” vs. “não conversão” tem sido utilizado como forma habitual de avaliar o impacto de fármacos com potencial estabilizador do processo degenerativo. Considerando as reservas referenciadas, alguns autores consideram que esta metodologia não apresenta já o rigor necessário para estudos multicêntricos e multinacionais (previsivelmente com maiores discrepâncias de julgamento) e que poderá mesmo ser uma das causas dos resultados negativos até agora obtidos.

O nosso estudo parece comprovar que os instrumentos utilizados (MMSE, ADAS-cog e CDR soma das boxes) são sensíveis à mudança ao longo do tempo, pelo que poderão ser utilizados para monitorizar a progressão e a resposta a intervenções terapêuticas mais precoces. Sendo assim, propomos que em doentes com DCL a identificação de um perfil progressão seja valorizada como um indicador clínico de prognóstico e que seja considerada na avaliação da eficácia de fármacos susceptíveis de modificar a evolução da doença. As escalas neuropsicológicas poderão ainda ser combinados com uma avaliação longitudinal com outros biomarcadores, como por exemplo da atrofia do hipocampo por ressonância magnética, metabolismo cerebral através de estudos funcionais (Tomografia de Emissão de Positrões - PET) ou de perfis proteicos no Líquido Céfalo-Raquídeo, para avaliar as alterações ao longo do tempo ou a resposta à terapêutica.

Como comentários finais, referimos algumas limitações da investigação realizada: o desenho do estudo permite uma entrada progressiva e portanto os doentes têm tempos de seguimentos diferentes e o número de avaliações periódicas é também variável. Este aspecto foi considerado no modelo estatístico utilizado, mas inviabilizou outras análises,

nomeadamente curvas de sobrevivência (Kaplan-Meyer ou regressão de Cox) para estudar preditores de evolução para DA; a amostra é ainda pouco significativa, devendo estes resultados ser confirmados em casuísticas mais robustas.

O presente estudo pretendeu desta forma contribuir para um melhor entendimento do perfil de progressão de doentes com diagnóstico de DCL. A consideração deste perfil relativamente ao conceito de conversão poderá permitir melhores estratégias de prevenção e tratamento, nomeadamente no que concerne à identificação de fármacos susceptíveis de modificar a história natural da doença.

Referências

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)* (4th ed. text revision). Washington DC: American Psychiatric Association. (tradução portuguesa, Lisboa, Climepsi, 2002).

Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, Rouch-Leroyer I, Sourgen C, D'Alché-Birée F, Dib M, Barberger-Gateau P, Orgogozo JM, Fabrigoule C. (2004) Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*; 18:87-93.

Barreto J, Leuschner A, Santos F, Sobral M. (2008) GDS – versão portuguesa In: Escalas e Testes na Demência. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (eds), pp 69-72.

Berg L. (1988) Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol Bull*; 24: 637-639.

Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. (1968) The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry*; 114: 797-811.

Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Kelly JF, Bennett DA. (2010) The APOE epsilon4 allele is associated with incident mild cognitive impairment among community-dwelling older persons. *Neuroepidemiology*; 34:43-49.

Brooks LG, Loewenstein DA. (2010) Assessing the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: current trends and future direction. *Alzheimer's Research & Therapy*; 2(5):28.

Cummings JL. (1997) The Neuropsychiatric inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*; 48: s10-s16.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*; 6(8):734-46.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975) Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*; 12: 189-98.

Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. (1998) The relationships between age, sex and the incidence of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*; 55:809-815.

Garcia C. (2008) Blessed – versão portuguesa In: *Escalas e Testes na Demência*. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (eds), pp 103-106.

Garrett C, Santos F, Tracana I, Barreto J, Sobral M, Fonseca R. (2008) CDR - versão portuguesa In: Avaliação Breve do Estado Mental: Escalas e Testes na Demência. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (eds);pp 17-32.

Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. (1999) Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: The Disability Assessment for Dementia Scale. American Journal of Occupational Therapy; 53: 471-481.

Ginó S, Mendes T, Ribeiro F, Mendonça A, Guerreiro M, Garcia C. (2008) SMC – versão portuguesa In: Escalas e Testes na Demência. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (eds), pp 117-120.

Guerreiro M, Fonseca S, Barreto J, Garcia C. (2008) ADAS-COG – versão portuguesa In: Escalas e Testes na Demência. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (eds), pp 41-68.

Guerreiro M, Silva AP, Botelho MA, Leitão O, Castro Caldas A, Garcia C. (2008) MMSE - versão portuguesa In: Avaliação Breve do Estado Mental: Escalas e Testes na Demência. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (eds); pp 33-39.

Hamilton M. (1959) The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 32: 50-55.

Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. (2010) Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology* 9(1):119-28.

Jorm AF, Jolley D. (1998) The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 51(3):728-33.

Leitão O. (2008) DAD – versão portuguesa In: Escalas e Testes na Demência. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (eds), pp 107-110.

Leitão O e Nina A. (2008) Inventário Neuropsiquiátrico – versão portuguesa In: Escalas e Testes na Demência. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (eds), pp 77-97.

McKhann G *et al.* (1984) Clinical Diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*; 4: 939-944.

McKhann G, Hyman B, Jack C *et al.* (2010) Criteria for AD dementia. Alzheimer's Disease Dementia Workgroup. www.alz.org/research/diagnostic-criteria.

Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. (1983) The Alzheimer's Disease Assessment Scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharm Bull*; 19: 448-50.

Morris J. (1993) The CDR: current version and scoring rules. *Neurology*; 43: 2412-13.

Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, Gianni W, Sancesario G, Caltagirone C, Spalletta G (2010) Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *J Alzheimers Dis.*20(1):175-83.

Petersen RC. (2003) Conceptual overview. In: *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. Oxford University Press. Edição Portuguesa: *Defeito cognitivo ligeiro: o envelhecimento e a doença de Alzheimer*, Lisboa, Climepsi Editores, 2004.

Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT. (1995) Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals; *JAMA*; 273(16):1274-8.

Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. (2001) Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56:1133-42.

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal, Winblad B (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*; 58:1985–1992.

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

Reyes-Figueroa JC, Rosich-Estragó M, Bordas-Buera E, Gaviria-Gómez AM, Vilella-Cuadrada E, Labad-Alquézar A. (2010) Psychological and behavioural symptoms as factors of progression to Alzheimer-type dementia in mild cognitive impairment. *Rev Neurol*; 50(11):653-60.

Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC. (2009) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Current Alzheimer Research*; 6:347-361.

Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. (1984) A new rating scale for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*; 141: 1356-64.

Schmand B, Jonker C, Hooijer C, Lindeboom J. (1996) Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*; 46: 121-125.

Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. (1994) Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*; 271:1004-1010.

Teng E, Lu PH, Cummings JL. (2007) Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dementia Geriatr Cognit Disord*; 24(4):253-9.

White L, Katzman R, Losonczy K, et al. (1994) Association of education with incidence of cognitive impairment in three established populations for epidemiologic studies of the elderly. *J Clin Epidemiol*; 47:363-374.

Yesavage et al. (1983) Development and validation of a geriatric depression screening scale.
J Psychiatric Res; 17: 37-49.

Agradecimentos

A concretização deste projecto não seria possível sem a preciosa ajuda de algumas pessoas, a quem gostaria de deixar aqui o meu humilde agradecimento.

Em primeiro, gostaria de prestar o meu profundo e reconhecido agradecimento à Exma. Professora Doutora Isabel Santana, Professora de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, minha Mestre e orientadora neste projecto. A ela agradeço a disponibilidade com que aceitou tutorar este projecto, bem como a sua preciosa ajuda e empenho na orientação bibliográfica e na revisão de todos os textos constantes nesta dissertação. Agradeço também toda a sua pedagogia que em muito contribuiu para o meu interesse pela área da Neurologia, em particular as demências.

Em segundo, gostaria, igualmente, de prestar o meu profundo e reconhecido agradecimento à Dr.^a Bárbara Oliveiros, pelo apoio e preciosa ajuda no tratamento dos dados e no estudo longitudinal.

Agradeço também à Dr.^a Liliana Letra, interna de Neurologia, Dr.^a Diana Duro, Dr.^a Catarina Cunha e Dr.^a Ana Afonso, psicólogas no serviço de Neurologia, por todo o apoio prestado.

Por último, deixar uma palavra de apreço a todos os doentes que contribuíram para os dados presentes nesta dissertação.