

Marco Túlio Gualberto Cintra

COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM COMPROMETIMENTO
COGNITIVO LEVE AMNÉSICO: FATORES RELACIONADOS A
CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER E REMISSÃO A
NORMALIDADE COGNITIVA EM AMOSTRA DE BRASILEIROS DE
BAIXA ESCOLARIDADE

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação de Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
Belo Horizonte-MG

2017

Marco Túlio Gualberto Cintra

COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM COMPROMETIMENTO
COGNITIVO LEVE AMNÉSICO: FATORES RELACIONADOS A
CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER E REMISSÃO A
NORMALIDADE COGNITIVA EM AMOSTRA DE BRASILEIROS DE
BAIXA ESCOLARIDADE

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação de Ciências Aplicadas à Saúde do
Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais
como requisito para obtenção do título de Doutor
em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Maria Aparecida Camargos Bicalho
Co-orientador: Nilton Alves de Resende

Belo Horizonte-MG

2017

Cintra, Marco Túlio Gualberto.
C575c Coorte prospectiva de pacientes com comprometimento cognitivo leve amnésico [manuscrito]: fatores relacionados a conversão para Demência de Alzheimer e remissão a normalidade cognitiva em amostra de brasileiros de baixa escolaridade. / Marco Túlio Gualberto Cintra. -203 p. - Belo Horizonte: 2017.
200f.: il.
Orientador (a): Maria Aparecida Camargos Bicalho.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Comprometimento Cognitivo Leve. 2. Doença de Alzheimer. 3. Apolipoproteínas E. 4. Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo. 5. Potenciais Evocados. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Bicalho, Maria Aparecida Camargos. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: WM 204

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitor

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa

Profa. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor:

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Profa. Valéria Maria Augusto

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Salmo Geber

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADA À SAÚDE DO ADULTO

Coordenador

Prof(a). Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenador

Profa. Suely Meireles Rezende

Colegiado

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Paulo Caramelli

Prof. Sarah Teixeira Camargos

Profa. Eduardo Garcia Vilela

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Suely Meireles Rezende

Mônica Maria Teixeira (Discente Titular)

Letícia Lemos Jardim (Discente Suplente)



ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO MARCO TÚLIO GUALBERTO CINTRA

Realizou-se, no dia 22 de fevereiro de 2017, às 14:00 horas, Auditório do Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso e da Mulher, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada **COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE AMNÉSICO – DETERMINAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER EM AMOSTRA DE BRASILEIROS DE BAIXA ESCOLARIDADE**, apresentada por **MARCO TÚLIO GUALBERTO CINTRA**, número de registro 2013654426, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Maria Aparecida Camargos Bicalho - Orientadora (UFMG), Prof. Nilton Alves de Rezende - Coorientador (UFMG), Prof. Leonardo Cruz de Souza (UFMG), Prof. Maicon Rodrigues Albuquerque (UFMG), Prof. Jonas Jardim de Paula (FCMMG), Prof. Fausto Aloisio Pedrosa Pimenta (UFOP).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 22 de fevereiro de 2017.


Prof. Maria Aparecida Camargos Bicalho (Doutor)

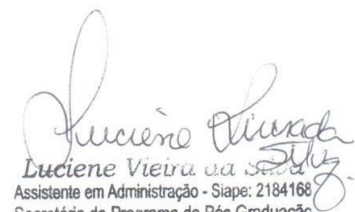

Prof. Nilton Alves de Rezende (Doutor)


Prof. Leonardo Cruz de Souza (Doutor)


Prof. Maicon Rodrigues Albuquerque (Doutor)


Prof. Jonas Jardim de Paula (Doutor)


Prof. Fausto Aloisio Pedrosa Pimenta (Doutor)


Luciene Vieira da Silva
Assistente em Administração - SIAPE: 2184168
Secretária do Programa de Pós Graduação
em Infectologia e Medicina Tropical
Faculdade de Medicina - UFMG

Confere com o original
Data 16/02/2018



FOLHA DE APROVAÇÃO

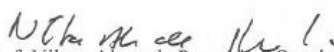
COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE AMNÉSICO – DETERMINAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER EM AMOSTRA DE BRASILEIROS DE BAIXA ESCOLARIDADE

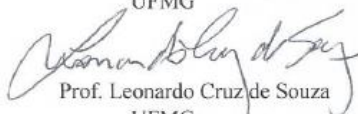
MARCO TÚLIO GUALBERTO CINTRA


Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 22 de fevereiro de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Maria Aparecida Camargos Bicalho - Orientadora
UFMG


Prof. Nilton Alves de Rezende - Coorientador
UFMG


Prof. Leonardo Cruz de Souza
UFMG


Prof. Maicon Rodrigues Albuquerque
UFMG


Prof. Jonas Jardim de Paula
FCMMG


Prof. Fausto Alóisio Pedrosa Pimenta
UFOP

Belo Horizonte, 22 de fevereiro de 2017.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos a todos que colaboraram diretamente ou indiretamente com este projeto de doutorado. Incluo nesta lista todos os acadêmicos, outros estudantes da pós-graduação, neuropsicólogos, fonoaudiólogos e demais profissionais e professores da UFMG que participaram em algum momento nos quase sete anos de início do ambulatório de Comprometimento Cognitivo Leve, que culminou com esta tese de doutorado.

Também meu especial agradecimento a todos os pacientes e familiares que participaram deste projeto de pesquisa. Destaco a boa vontade, o desejo sincero de contribuir com a sociedade e para a evolução do conhecimento científico.

Agradeço aos meus orientadores pelo grande apoio recebido e pelo aprendizado nos últimos quatro anos. Sou muito grato à Professora Maria Aparecida Camargos Bicalho, minha orientadora, que acreditou na ideia de formar uma coorte de pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve em 2010, quando eu ainda era residente de geriatria do Hospital das Clínicas da UFMG, época que seria impossível prever que a coorte se tornaria o meu projeto para o doutorado em 2013 e resultaria nesta tese em 2017. Não tenho palavras para demonstrar o meu agradecimento.

Agradeço à minha esposa Fabiana, aos meus pais e a todos os meus familiares pela paciência que tiveram comigo nos últimos quatro anos de árduo trabalho, conciliando as atribuições como geriatria, preceptor de residência e plantonista de terapia intensiva com todas as atividades de doutorado. Tenho ciência que toleraram longos períodos de ausências nesta caminhada longa e exaustiva. No entanto, não tenho dúvidas que todo este esforço será recompensado no futuro.

E, principalmente, agradeço à Deus pela saúde e pela disposição física e mental que me proporcionaste para realização de todos os desejos e ambições que tenho na vida.

RESUMO

Introdução: O comprometimento cognitivo leve (CCL) é um quadro intermediário entre a cognição normal e a demência. A taxa da conversão de CCL para demência é elevada, com média de 12 a 15% em 1 ano. No entanto, esta taxa foi pouco estudada na população brasileira, sendo considerada como uma lacuna do conhecimento científico.

Objetivos: Determinar a taxa de conversão de CCL amnésico para demência (Alzheimer ou outras formas correlatas) e a taxa de remissão de CCL em cognição normal; avaliar os fatores clínicos e demográficos relacionados a conversão; estudar a capacidade do alelo $\epsilon 4$ da APOE, do polimorfismo rs6265 do *BDNF* (do inglês, *Brain Derived Neurotrophic Factor*) e da latência e amplitude do potencial evocado P300 e a latência do potencial N200 em prever a conversão.

Metodologia: Coorte de pacientes portadores de CCL e controles com cognição normal com idade igual ou superior a 60 anos, recrutados entre 2010 e 2015. Os idosos foram avaliados anualmente por geriatra e neuropsicólogos treinados em avaliação cognitiva. As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste qui quadrado e pelo teste de Fisher e a comparação de médias pelos testes t student, ANOVA, Mann Whitney e Kruskal-wallis. Para avaliação da remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva e da conversão de CCL amnésico para demência foi realizada a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier. Os fatores de risco foram avaliados por meio de análise de regressão logística binária ou análise de regressão linear. Somente foram selecionadas as variáveis com valor $p < 0,200$. Excluiu-se as variáveis com *missing* superior a 20% ou com correlação de Pearson ou Spearman entre si superior a 0,7. Utilizou-se o pacote estatístico SPSS versão 20.0 (IBM®).

Resultados: Dos 306 pacientes avaliados inicialmente, 176 preencheram os critérios de inclusão. Entre os idosos recrutados, 51 são do grupo controle, 112 com CCL amnésico e 13 com CCL não amnésico, com média de idade de $75,51 \pm 7,26$ anos, 69,9% do sexo feminino e escolaridade de $4,10 \pm 3,41$ anos. Ocorreram ao longo do estudo a perda de seguimento de 25 idosos devido a retirada de termo de consentimento (44%), óbito (16%), perda de contato telefônico (20%) e outros (20%). Observamos conversão de CCL amnésico para demência em 20 pacientes, configurando a taxa de conversão de 17,9% após período médio de $2,53 \pm 1,22$ anos de seguimento (taxa média de 7,08% ao ano). Destes 20 casos, 18 (90%) foram de demência de Alzheimer (DA). Não foi registrada conversão para demência nos demais grupos. Ocorreu remissão em 14,3% dos 112 pacientes do grupo CCL amnésico e 30,8% dos 13 membros do grupo CCL não amnésico. Por meio da análise multivariada o fator de risco de conversão de CCL amnésico para demência foi o resultado da Escala de Avaliação da Demência Mattis, no subitem memória, [RR: 0,935 (IC 95%: 0,907 – 0,963), valor $p < 0,001$]. Os fatores associados em análise multivariada a remissão de CCL para normalidade cognitiva foram idade [RR: 0,907 (IC95% 0,849 – 0,969), valor $p: 0,004$], Escala de Depressão Geriátrica - versão 15 perguntas (GDS-15) [RR: 0,733 (IC95% 0,553 – 0,972), valor $p: 0,031$], teste de palavras do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) – evocação [RR: 1,492 (IC95% 1,038 – 2,144), valor $p: 0,031$] e o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) [RR: 1,273 (IC95% 1,048 – 1,548), valor $p: 0,015$].

Conclusão: A taxa de conversão da CCL amnésico para demência foi de 17,9% após período médio de 2,5 anos (taxa média anual de 7,08%). A taxa de remissão foi de 14,3%. O resultado da Escala de Avaliação da Demência Mattis, no subitem memória, associou-se com a conversão, ao passo que a idade, o resultado da GDS-15, subitem evocação do teste de palavras do CERAD e o MEEM associaram-se com remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva.

Palavras-chave: Comprometimento cognitivo leve, demência de Alzheimer, Apolipoproteínas E, BDNF, potencial evocado auditivo

ABSTRACT

Introduction: Mild cognitive impairment (MCI) is an intermediate condition between a normal cognition and dementia. The conversion rate from MCI to dementia is high, averaging 12% to 15% at a year. However, there has been few studies in the rate of conversion in the Brazilian population and it's considered as scientific knowledge gap.

Objectives: To determine the amnesic MCI conversion rate to dementia (Alzheimer's or other related forms) and remission rate from MCI to normal cognition; evaluate the clinical and demographic factors related to conversion; study the capacity of allele APOE ϵ -4, rs6265 polymorphism of Brain Derived Neurotrophic factor (BDNF) and the latency and amplitude of evoked potential P300 and the latency of N200 potential in predicting the conversion.

Methods: Cohort of patients with MCI and controls with normal cognition aged over 60 years were recruited between 2010 and 2015. The elderly were evaluated annually by geriatricians and neuropsychologists trained in cognitive assessment. The categorical dates were analyzed by chi-squared test and Fisher test and means comparison by T student, Anova, Mann Whiney e Kruskal-wallis tests. For evaluation remission from MCI amnesic to normal cognition and conversion from MCI amnesic to dementia, Kaplan-Meier survive curve was performed. Risk factors were evaluated using binary logistic regression analysis or linear regression analysis. Only were selected variables with p value < 0,200. Variables with missing more than 20% or with Pearson or Spearman correlation between than 0.7 or more were excluded. We used the statistical package SPSS version 20.0 ((IBM®).

Results: Out of 306 patients initially evaluated for inclusion criteria, only 176 patients were selected. Among the elderly recruited, 51 were in the control group, 112 in amnesic group and 13 in non-amnesic group, with age of 75.51 ± 7.26 years, 69.9% female, all had 4.10 ± 3.41 years of education. At the end of research, 25 patients dropped out mainly due to cancelation of consent form (44%), death (16%) or lost of phone contact (20%). We detected 20 cases of conversion from amnesic MCI to dementia after a mean period of 2.53 ± 1.22 years of follow-up (annually mean ratio of 7.08%). Out of 20 cases, 18 (90%) were Alzheimer's dementia (AD). The conversion to dementia in the other groups wasn't recorded. Remission occurred in 14.3% of the 112 amnesic MCI patients group and in 30.8% of the 13 non-amnesic MCI group. By means of multivariate analysis, the conversion risk factor from MCI amnesic to dementia was the result of Mattis Dementia Rating Scale, subtopic dementia, [RR: 0.935 (95% CI: 0.907 – 0.963), p value <0.001]. The associated factors with a remission from MCI amnesic to normal cognition, in multivariate analysis, were age [RR: 0.907 (95% CI: 0.849 – 0.969), p value: 0.004], Geriatric Depression Scale – 15 item version (GDS-15) [RR: 0.733 (95% CI: 0.553 – 0.972), p value: 0.031], list of words from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) – subtopic evocation [RR: 1.492 (95% CI: 1.038 – 2.144), p value: 0.031] and mini-mental state examination (MMSE) [RR: 1.273 (95% CI: 1.048 – 1.548), p value: 0.015].

Conclusion: After mean period of 2.5 years, the conversion rate of the studied population was 17.9% (annually mean ratio of 7.08%). The remission ratio was 14.3%. Risk factors associated with conversion were the result of Mattis Dementia Rating Scale, subtopic dementia, whereas age, GDS-15, list of words from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) – subtopic evocation and MMSE were associated with remission from MCI amnesic to normal cognition.

MESH terms: Mild cognitive impairment, Alzheimer's dementia, APO-E, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Evoked Potentials.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Critérios diagnósticos de CCL baseados na alteração da memória -----página 24
- Tabela 2: Critérios diagnósticos de CCL segundo Petersen e cols 2004-----página 24
- Tabela 3: Comparação entre os critérios diagnósticos de comprometimento cognitivo leve-----
-----página 29
- Tabela 4: Dados clínicos, epidemiológicos e biomarcadores ao recrutamento-----página 65
- Tabela 5: Dados de exames laboratoriais ao recrutamento-----página 66
- Tabela 6: Dados de avaliação cognitiva básica ao recrutamento-----página 67
- Tabela 7: Dados da avaliação cognitiva básica ao recrutamento grupo controle versus CCL
amnésico-----página 68
- Tabela 8: Dados da avaliação do humor, comportamento e neuropsicologia ao recrutamento---
-----página 69
- Tabela 9: Dados da avaliação do humor, comportamento e neuropsicologia ao recrutamento do
grupo controle versus CCL amnésico-----página 70
- Tabela 10: Taxa anualizada de conversão de CCL amnésico para demência e de remissão de
CCL amnésico para normalidade cognitiva-----página 72
- Tabela 11: Motivo da perda e seguimento-----página 73
- Tabela 12: Análise univariada do risco da conversão de CCL amnésico para demência -----
-----página 75
- Tabela 13: Análise univariada da remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva-----
-----página 78

Tabela 14: Análise univariada comparando o grupo remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva com o grupo CCL conversão para demência-----página 83

Tabela 15: Análise univariada da conversão de CCL amnésico para demência, remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva e CCL amnésico estável-----página 88

Tabela 16: Dados sociodemográficos, genotipagem e testes neuropsiológicos-----página 92

Tabela 17: Resultados N200 e P300 em milissegundos segundo o diagnóstico cognitivo-----
-----página 93

Tabela 18: Resultado dos potenciais evocados auditivos conforme presença do alelo ϵ -4 da ApoE-----página 94

Tabela 19: Resultado dos potenciais evocados auditivos conforme a presença do polimorfismo Val66Met do *BDNF*-----página 95

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Fluxo para definir o subtipo de Comprometimento Cognitivo Leve-----página 25
- Figura 2: Classificação do tipo de Comprometimento Cognitivo Leve e a respectiva etiologia presumida-----página 26
- Figura 3: Critérios de Comprometimento Cognitivo Leve tipo Alzheimer segundo o *National Institute on Aging*-----página 27
- Figura 4: Critérios diagnósticos do Transtorno Neurocognitivo Menor segundo o DSM-5-----
-----página 28
- Figura 5: Critérios diagnósticos de demência de Alzheimer típica segundo o *International Working Group 2 (IWG-2)* -----página 29
- Figura 6: Integração entre os critérios diagnósticos de Comprometimento Cognitivo Leve-----
-----página 30
- Figura 7: Processamento da proteína precursora β -amiloide-----página 32
- Figura 8: Proteína Tau: função e estrutura-----página 34
- Figura 9: Mecanismo de ação das alterações genéticas associadas a DA esporádica---página 36
- Figura 10: Modelo hipotético temporal integrando os biomarcadores da Doença de Alzheimer.
----- página 44
- Figura 11: Fluxograma de inclusão de pacientes na coorte de idosos com CCL-----página 50
- Figura 12: Processo de recrutamento de pacientes para coorte-----página 64
- Figura 13: Curva de sobrevida da progressão para demência-----página 73

Figura 14: Curva de sobrevivência da remissão para cognição normal-----página 74

Figura 15: *Plot* com os resultados do subitem memória da Escala de Avaliação da Demência Mattis entre os grupos CCL amnésico estável e conversão para demência-----página 78

Figura 16: *Plot* com a variável idade comparando os grupos remissão para normalidade cognitiva versus CCL amnésico estável-----página 81

Figura 17: *Plot* com a variável Escala de Depressão Geriátrica – versão 15 perguntas comparando os grupos remissão para normalidade cognitiva versus CCL amnésico estável-----página 82

Figura 18: *Plot* com a variável Teste de palavras do CERAD – evocação comparando os grupos remissão para normalidade cognitiva versus CCL amnésico estável-----página 82

Figura 19: *Plot* com a variável MEEM comparando os grupos remissão para normalidade cognitiva versus CCL amnésico estável-----página 83

Figura 20: *Plot* com a variável subitem memória da Escala de Avaliação da Demência Mattis comparando os grupos remissão para a normalidade cognitiva versus CCL amnésico que converteu a demência-----página 87

Figura 21: *Plot* com a variável subitem atenção da Escala de Avaliação da Demência Mattis comparando os grupos remissão para a normalidade cognitiva versus CCL amnésico que converteu para demência-----página 87

Figura 22: *Plot* com a variável subitem conceituação da Escala de Avaliação de Demência Mattis comparando os grupos CCL remissão para cognição normal, CCL estável e CCL conversão para demência-----página 91

Figura 23: *Plot* com a variável Teste de Lista de Palavras – soma de três tentativas comparando os grupos CCL remissão para cognição normal, CCL estável e CCL conversão para demência-----página 92

LISTA DE SIGLAS

- AACD: *Age-Associated Cognitive Decline*
- AAMI: *Age-Associated Memory Impairment*
- A β : Peptídeos β -amiloides
- A β ₁₋₄₂: Peptídeos A β com 42 aminoácidos
- ABCA7: *ATP binding cassette subfamily A member 7*
- ACE-R: *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised*
- AD: *Alzheimer Disease*
- ApoE: Apolipoproteína E
- APOE4+: indivíduos carreadores do alelo ϵ -4 da APOE
- APOE4-: indivíduos não carreadores do alelo ϵ -4 da APOE
- APP: Proteína Precursora β -amiloide
- AVD: Atividade de Vida Diária
- AVE: Acidente Vascular Encefálico
- BDNF: *Brain Derived Neurotrophic Factor*
- BEHAVE-AD: *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale*
- CAMCI: *Chinese Abbreviated Mild Cognitive Impairment*
- CCL: Comprometimento Cognitivo Leve
- CCLA: Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico
- CCSE: *Cognitive Capacity Screening Examination*
- CD2AP: *CD2 associated protein*
- CD33: molécula de CD33
- CDR: *Clinical Dementia Rating*
- CERAD: *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*
- CSF: líquido cefalorraquidiano
- CIND: *Cognitive Impairment No Dementia*
- CLU: *Clusterin*
- COMCOG: *Cambridge Cognitive Examination*
- CP: Circunferência de panturrilha
- CR1: *Complement C3b/C4b receptor 1 (Knops blood group)*
- CREB: *cAMP-response element-binding*
- DA: Doença de Alzheimer

DAC: Doença Arterial Coronariana

DM: *Diabetes Mellitus*

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

FAB: *Frontal Assessment Battery*

FAST: *Functional Assessment Staging*

FDG: ¹⁸F-Fluorodeoxiglicose

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

IDE: Enzima de Degradação de Insulina

IES: *International Electrode System*

IMC: Índice de Massa Corporal

IWG: *International Working Group*

LCR: Líquido Cefalorraquidiano

MAPT: Microtúbulo Associado a proteína Tau

Mattis I/P: subitem iniciativa e perseverança da Escala de Avaliação da Demência Mattis

MCI: *Mild Cognitive Impairment*

MEEM: Mini Exame do Estado Mental

Met: Metionina

MoCA: *Montreal Cognitive Impairment*

MRS: Espectroscopia de Prótons por Ressonância Nuclear Magnética

mRNA: Ácido Ribonucleico Mensageiro

NFL: Proteína de Neurofilamento *Light*

NIA: *National Institute on Aging*

p3: Menor peptídeo não-amiloidogênico derivado da clivagem da α -secretase, seguido pela clivagem da γ -secretase.

PET: Tomografia de Emissão de Pósitrons

PET-FDG: *Positron emission tomography with 2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro- D-glucose*

PiB: *Pittsburgh compound B*

PICALM: *Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein*

PS1: presenilina 1

PS2: presenilina 2

PSEN: presenilina

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

SORL1: *Sortilin related receptor 1*

SPECT: Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único

TAU: proteína Tau

TREM2: *Triggering receptor expressed on myeloid cells 2*

TrKB: *Tropomyosin-related Kinase B*

Val: Valina

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	20
1.1.	JUSTIFICATIVA	21
2.	REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1.	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	23
2.2.	EPIDEMIOLOGIA DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE	30
2.3.	FISIOPATOLOGIA DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE	32
2.3.1.	PLACAS AMILÓIDES	32
2.3.2.	PROTEÍNA TAU	33
2.3.3.	APOLIPOPROTEÍNA E	35
2.3.4.	<i>BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR</i>	36
2.4.	FATORES DE RISCO NÃO MODIFICÁVEIS DE PROGRESSÃO DE CCL PARA DEMÊNCIA	39
2.5.	FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS DE PROGRESSÃO DE CCL PARA DEMÊNCIA	39
2.5.1.	FATORES DE RISCO VASCULARES	39
2.5.2.	FATORES NEUROPSIQUIÁTRICOS	40
2.6.	DIAGNÓSTICO DE CCL	41
2.6.1.	QUEIXA SUBJETIVA DE ALTERAÇÃO DA MEMÓRIA	41
2.6.2.	FERRAMENTAS PARA RASTREIO COGNITIVO	42
2.6.3.	AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES COM BAIXA ESCOLARIDADE	42
2.6.4.	AVALIAÇÃO POR NEUROIMAGEM FUNCIONAL E ANÁLISE DO LCR	43
2.6.5.	POTENCIAIS EVOCADOS P300 E N200	45
2.7.	TRATAMENTO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE	45
3.	OBJETIVOS	47
3.1.	OBJETIVO PRIMÁRIO	47
3.2.	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	47
4.	MÉTODOS	48
4.1.	CASUÍSTICA	48
4.2.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	48
4.3.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	48

4.4.	SELEÇÃO DA AMOSTRA	49
4.5.	AVALIAÇÃO CLÍNICA, FUNCIONAL, COGNITIVA E DE HUMOR APLICADA NA AVALIAÇÃO GERIÁTRICA	51
4.6.	AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	56
4.7.	PROTOCOLO DE REALIZAÇÃO DO POTENCIAL EVOCADO N200 E P300	59
4.8.	QUANTIFICAÇÃO DO <i>BDNF</i> POR <i>ELISA</i>	60
4.9.	GENOTIPAGEM <i>APOE</i> E <i>BDNF</i>	61
4.10.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	62
5.	RESULTADOS	64
5.1.	FASE PROSPECTIVA DO ESTUDO	71
5.1.1.	ANÁLISE DO RISCO DE CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA DO GRUPO CCL AMNÉSICO	74
5.1.2.	ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS A REMISSÃO PARA NORMALIDADE COGNITIVA DOS PACIENTES COM CCL AMNÉSICO	78
5.1.3.	ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS REMISSÃO DE CCL AMNÉSICO PARA A NORMALIDADE COGNITIVA E CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA	83
5.1.4.	ANÁLISE DO RISCO DE CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA DOS GRUPOS COGNIÇÃO NORMAL, CCL AMNÉSICO E CCL NÃO AMNÉSICO ANALISADOS EM CONJUNTO	88
5.2.	RESULTADOS DO POTENCIAL EVOCADO N200 E P300	92
6.	DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	97
6.1.	REMISSÃO PARA COGNIÇÃO NORMAL E CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA	97
6.2.	POTENCIAIS EVOCADOS N200 E P300	101
6.3.	CONCLUSÃO	103
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
	ANEXOS	119
	ANEXO 1	119
	ANEXO 2	120
	ANEXO 3	125
	ANEXO 4	131

ANEXO 5	-----	145
ANEXO 6	-----	173

1. INTRODUÇÃO

O Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) é considerado por muitos autores como um quadro intermediário entre a cognição normal e a demência (PETERSEN, 2004; PETERSEN e cols, 1999). O diagnóstico precoce da doença de Alzheimer é fundamental, pois os pacientes com esta enfermidade serão os mais favorecidos por futuros tratamentos modificadores de doença, podendo protelar ou evitar o desenvolvimento de demência de Alzheimer nos pacientes com CCL (GAUTHIER; SCHELTENS; 2009).

Entretanto, o diagnóstico precoce ainda é um desafio. Muitos dos métodos atualmente em estudo utilizam tecnologias novas baseadas em biomarcadores, que atualmente apresentam elevado custo e baixa disponibilidade. Existe carência de métodos complementares de baixo custo e pouco invasivos (ALCOLEA e cols, 2014).

No Brasil, há carência de estudos que demonstrem a incidência, a prevalência, a evolução da cognição e a taxa de conversão dos pacientes com CCL para demência. Também há poucos estudos em nosso meio sobre os fatores de risco de progressão de CCL para demência. Além disso, a população brasileira possui a especificidade da baixa escolaridade entre os idosos, tornando-a distinta da maioria das populações atualmente estudadas e constituindo uma lacuna no conhecimento científico e elevando o interesse do estudo em nossa população (GUIMARÃES e cols, 2014; CÉSAR e cols 2016; GODINHO e cols, 2012; CHAVES e cols, 2009).

Portanto, todas as áreas do conhecimento sobre o CCL, da epidemiologia, passando aos fatores de risco e alcançando a propedêutica e a terapêutica, necessitam de mais estudos.

1.1. JUSTIFICATIVA

O CCL amnésico é um construto recente, todavia caracteriza um quadro clínico comum na prática diária de geriatras, gerontólogos e demais profissionais de saúde que trabalham com idosos no dia a dia. Caracteriza-se por declínio cognitivo e risco elevado de evolução para demência de Alzheimer (PETERSEN; NEGASH, 2008; PETERSEN, 2004; PETERSEN e cols, 1999).

Novos critérios diagnósticos têm aumentado a relevância dos biomarcadores, polimorfismos genéticos e exames de neuroimagem na definição etiológica (DUBOIS B. e cols, 2014; ALBERT e cols, 2011). Além disso, estes testes são essenciais para o diagnóstico precoce (CCL e DA prodrômica) e, se possível, na identificação de indivíduos na fase pré-clínica, que será de fundamental importância no futuro, quando provavelmente estarão disponíveis drogas modificadoras da doença, que poderão evitar o desenvolvimento da demência de Alzheimer (ALBERT e cols, 2011).

Há outras questões abertas, principalmente ligadas ao fato de parte dos pacientes com CCL progredirem para demência de Alzheimer, enquanto outra parcela não (CANEVELLI e cols, 2016). O presente estudo objetiva preencher diversas lacunas do conhecimento existente na literatura sobre o CCL na população brasileira. Não se conhece a taxa de conversão de CCL para demência de Alzheimer no Brasil, nem a influência de fatores descritos como de risco para conversão, como a presença da *ApoE-ε4* e de outros polimorfismos genéticos; o diagnóstico de depressão e apatia.

Conhecer este perfil de paciente em nosso meio, com nossas diferenças culturais e sociais em relação aos países mais desenvolvidos, é de extrema importância. Além disso, estamos diante de idosos com uma média de escolaridade baixa, com elevado índice de analfabetismo, enquanto em outros países esta média é superior a uma década de estudos (IBGE, 2010).

Estas deficiências tornam o diagnóstico de CCL desafiador e limita a capacidade de no futuro ofertarmos tratamentos modificadores de doença aos pacientes do nosso meio. Esta situação torna-se ainda mais preocupante quando os resultados de biomarcadores moleculares e de neuroimagem se tornarem obrigatórios para o diagnóstico de CCL ou doença de Alzheimer (DA) prodrômica (DUBOIS B. e cols, 2014; ALBERT e cols, 2011). Esta orientação poderá

inviabilizar a realização de pesquisa de alto impacto no país na área dos transtornos da cognição, devido à falta do desenvolvimento tecnológico necessário.

Com o objetivo de esclarecer estas lacunas do conhecimento, em 2010 implementamos uma coorte com pacientes com CCL e cognição normal atendidos no Ambulatório Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso do Hospital das Clínicas-UFMG. Os indivíduos foram avaliados anualmente por geriatrias e neuropsicólogos. Oobjetivou-se determinar a taxa de conversão do CCL para demência de Alzheimer inicial em amostra de idosos brasileiros e definir os fatores que influenciam na progressão, aumentando ou reduzindo o risco, incluindo fatores clínicos, resultados de avaliações cognitivas e de biomarcadores moleculares.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O construto do CCL foi delineado ao final dos anos 90, como um quadro intermediário entre a cognição normal e a demência, com imenso interesse científico desde então, devido à futura possibilidade de prevenção secundária de estágios pré-clínicos das síndromes demenciais. Todavia, a existência desse quadro já era investigada muito antes da elaboração deste construto (PETERSEN, 2004; PETERSEN e cols, 1999).

Atualmente, a literatura descreve a doença de Alzheimer em três fases, a saber: a fase pré-sintomática, a prodrômica (sintomática inicial) que inclui sintomas leves (CCL) e o estágio sintomático demencial. Provavelmente, esta classificação também é válida para as demências não-Alzheimer (DUBOIS e cols, 2007). Este trabalho está focado na fase prodrômica (CCL).

Várias terminologias se referem à fase prodrômica, como, por exemplo, *Age-Associated Memory Impairment* (AAMI) pela *National Institute of Mental Health* em 1986, *Age-Associated Cognitive Decline* (AACD) pela *International Psychogeriatric Association* em 1994 e *Cognitive Impairment No Dementia* (CIND) pelo *The Canadian Study of Health and Aging* (PETERSEN, 2004). Mais recentemente, a terminologia Transtorno Neurocognitivo Leve foi proposta na quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5). Todavia, o termo CCL (ou *Mild Cognitive Impairment* – MCI do inglês) permanece como o mais utilizado na literatura científica e será adotado nesta tese de doutorado.

O primeiro critério diagnóstico amplamente utilizado foi o aplicado à coorte de pacientes seguidos pela *Mayo Clinic*, essencialmente baseados no declínio da memória, como observado na Tabela 1. Este declínio da memória é caracterizado por declínio de 1,5 desvio-padrão abaixo do esperado para a idade e escolaridade do indivíduo. As classificações diagnósticas de CCL divergem entre si sobre o grau de declínio dos domínios da cognição, variando de -1,0 a -1,5 desvios padrão (PETERSEN, 2004).

Tabela 1: Critérios diagnósticos de CCL baseados na alteração da memória

Queixa de declínio da memória normalmente corroborada por informante

Perda da memória objetiva para a idade

Função cognitiva geral essencialmente preservada

Atividades de vida diária em grande parte intactos

Sem demência

Fonte: PETERSEN R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.*, v. 256, n. 3, p. 183-194, 2004.

Legenda: CCL - Comprometimento Cognitivo Leve

Reconheceu-se, posteriormente, que a memória não era o único domínio cognitivo afetado pelo CCL. (PETERSEN e cols, 2001). Petersen e cols (2004) propuseram novos critérios para CCL com esta nova premissa (Tabela 2).

Tabela 2: Critérios diagnósticos de CCL segundo Petersen e cols (2004)

Queixa de declínio cognitivo

Declínio cognitivo anormal para a idade

Atividades de vida diária essencialmente preservadas

Sem demência

Fonte: PETERSEN R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.*, v. 256, n. 3, p. 183-194, 2004.

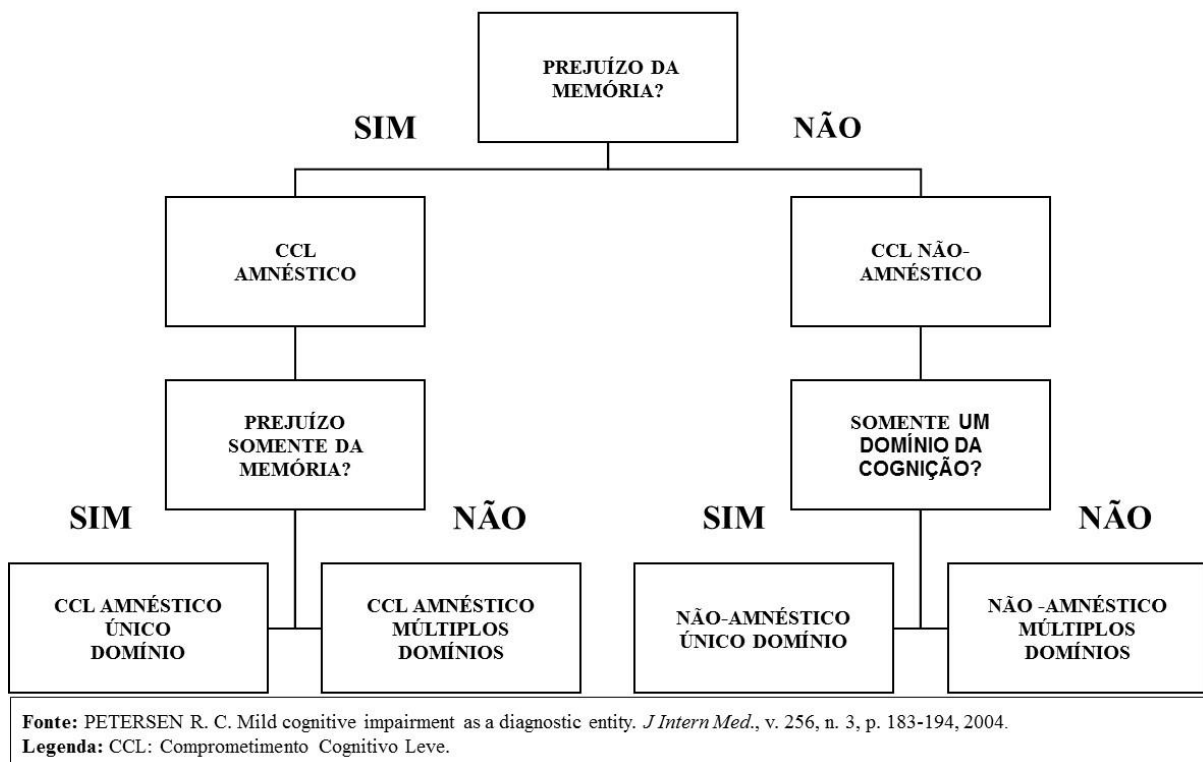
Legenda: CCL - Comprometimento Cognitivo Leve

Petersen e cols (2004) também propuseram dividir o CCL em amnésico e não amnésico de acordo com a presença ou ausência de comprometimento da memória. Por sua vez, tanto a forma amnésica como a não amnésica podem ser subdivididas em único domínio ou múltiplos domínios conforme o número de domínios cognitivos afetados (figura 1). Esta divisão apresenta aspecto prognóstico, apontando o tipo de demência para a qual o paciente com CCL apresenta maior probabilidade de progredir. Por exemplo, o CCL amnésico apresenta maior risco de progressão para demência de Alzheimer, como demonstrado na figura 2. (PETERSEN, 2004; PETERSEN; NEGASH, 2008).

Todavia, não há forte evidência de alterações fisiopatológicas que diferenciem significativamente os pacientes classificados como CCL amnésico e não-amnésico, apontando para heterogeneidade dos resultados (DUGGER e cols, 2015).

Além disso, o diagnóstico da fase prodrômica dos quadros demenciais baseado apenas em critérios clínicos apresenta sensibilidade razoável (71% a 88%) e especificidade baixa (44 a 71%), reforçando a necessidade de novos critérios com inclusão de biomarcadores, como observado nas próximas classificações a seguir (BEACH e cols, 2012).

FIGURA 1: FLUXO PARA DEFINIR O SUBTIPO DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE



Em 2011, o *National Institute on Aging* (NIA) estabeleceu novas recomendações para o diagnóstico de CCL do tipo Alzheimer (amnésico), mantendo os critérios clínicos semelhantes aos descritos por Petersen e cols (2004), todavia acrescentando biomarcadores baseados no peptídeo β -amiloide e na injúria neuronal. Foram reconhecidos como biomarcadores do peptídeo β -amiloide a dosagem de $A\beta_{1-42}$ no líquido cefalorraquidiano (LCR) e a tomografia de emissão de pósitrons (PET) com marcador de peptídeo β -amiloide. Os biomarcadores de injúria neuronal descritos foram a dosagem de proteína Tau (total e fosforilada), a hipotrofia do hipocampo estabelecida por meio de ressonância nuclear magnética (RNM) estrutural e a PET por ^{18}F -fluorodeoxiglicose (FDG) (ALBERT e cols, 2011).

Figura 2: Classificação do tipo de Comprometimento Cognitivo Leve e a respectiva etiologia presumida

DESFECHOS DOS SUBTIPOS DE CCL		DEGENERATIVO	VASCULAR	PSIQUIÁTRICO	CONDIÇÃO MÉDICA
CCL AMNÉSICO	ÚNICO DOMÍNIO	DA		DEPR	
	MÚLTIPLOS DOMÍNIOS	DA	DV	DEPR	
CCL NÃO-AMNÉSICO	ÚNICO DOMÍNIO	DFT			
	MÚLTIPLOS DOMÍNIOS	DCL	DV		

Fonte: PETERSEN R. C.; NEGASH S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr.*, v. 13, n. 1, p. 45-53, 2008.

Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve, DA: demência de Alzheimer, DV: demência vascular, DEPR: depressão, DFT: demência fronto-temporal, DCL: demência por Corpos de Lewy.

Segundo o NIA, o CCL devido à DA (correspondente ao amnésico) pode ser classificado como baseado somente em critérios clínicos (quando os biomarcadores não são realizados ou os seus resultados são conflitantes), probabilidade intermediária (realizado somente um tipo de biomarcador, que apresenta resultado positivo), probabilidade alta (os dois tipos de biomarcadores são positivos) ou improvável de ser devido à DA (similar ao não amnésico, quando os resultados dos biomarcadores são negativos para β -amiloide e injúria neuronal), como demonstrado na figura 3 (ALBERT e cols, 2011).

Em 2013, a *American Psychiatric Association* publicou o DSM-5, no qual o CCL foi reconhecido e denominado Transtorno Neurocognitivo Menor, com definição clínica próxima a descrita por Petersen e cols (2004) e Albert e cols (2011), com maior destaque a avaliação neuropsicológica e espaço para futura inclusão de novos métodos diagnósticos para diagnóstico etiológico. Não foi incluída a subdivisão amnésica e não amnésica, priorizando-se, como veremos a diante, a etiologia (Figura 4).

FIGURA 3: Critérios de Comprometimento Cognitivo Leve tipo Alzheimer segundo o *National Institute On Aging*.

CATEGORIA DIAGNÓSTICA	PROBABILIDADE POR MEIO DOS BIOMARCADORES	A β (LCR ou PET-AMILÓIDE)	INJÚRIA NEURONAL (TAU, RNMs, FDG-PET)
CCL – CRITÉRIOS CLÍNICOS	NÃO REALIZADO OU RESULTADO CONFLITANTE	NÃO REALIZADO OU RESULTADO CONFLITANTE	NÃO REALIZADO OU RESULTADO CONFLITANTE
CCL DEVIDO À DA – (PROBABILIDADE INTERMEDIÁRIA)	INTERMEDIÁRIA	POSITIVO	NÃO REALIZADO
		NÃO REALIZADO	POSITIVO
CCL DEVIDO À DA – (PROBABILIDADE ELEVADA)	ELEVADA	POSITIVO	POSITIVO
CCL NÃO AMNÉSTICO	BAIXA	NEGATIVO	NEGATIVO

Fonte: ALBERT M. S. e cols. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, v. 7, n. 3, p. 270-279, 2011.

Legenda: CCL: comprometimento cognitivo leve, DA: doença de Alzheimer, A β : peptídeo β -amiloide, LCR: líquido cefalorraquidiano, PET: tomografia de emissão de pósitrons, TAU: proteína Tau, RNM: ressonância nuclear magnética, FDG: ¹⁸F-fludeoxyglucose.

O transtorno neurocognitivo menor pode ser secundários aos seguintes diagnósticos etiológicos (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION'S*, 2013):

- Doença de Alzheimer
- Degeneração lobar frontotemporal
- Doença com corpos de Lewy
- Doença vascular
- Lesão cerebral traumática
- Uso de substância/medicamento
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, sigla em inglês)
- Doença do príon
- Doença de Parkinson
- Doença de Huntington
- Outra condição clínica
- Múltiplas etiologias
- Não especificado

Figura 4: Critérios diagnósticos do Transtorno Neurocognitivo Menor segundo o DSM-5.

A- Evidências de declínio cognitivo menor a partir de nível anterior de desempenho em um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizagem e memória, linguagem, perceptomotor ou cognição social) com base em:

1. Preocupação do indivíduo, de um informante com conhecimento ou do clínico de que ocorreu declínio na função cognitiva; E
2. Prejuízo pequeno no desempenho cognitivo, de preferência documentado por teste neuropsicológico padronizado ou, na sua falta, outra avaliação quantificada.

B- Os déficits cognitivos não interferem na capacidade de ser independente nas atividades cotidianas (p.ex., estão preservadas atividades instrumentais complexas da vida diária, como pagar contas ou controlar medicamentos, mas pode haver necessidade de mais esforço, estratégias compensatórias ou acomodação).

C- Os déficits cognitivos não ocorrem exclusivamente no contexto de delírium.

D- Os déficits cognitivos não são melhor explicados por outro transtorno mental (p.ex., transtorno depressivo maior e esquizofrenia).

Especificar: sem perturbação comportamental ou com perturbação comportamental.

Fonte: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 948p.

Legenda: DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

No ano de 2014, foi publicada uma revisão dos critérios diagnósticos do *International Working Group* (IWG) de 2007, os critérios do *International Working Group 2* (IWG-2), com a definição de demência de Alzheimer, DA prodrômica e estágio pré-clínico da DA, com destaque para o comprometimento da memória e para os resultados dos biomarcadores, como demonstrado na figura 5 (DUBOIS e cols, 2004).

Portanto, há atualmente cinco critérios diagnósticos de CCL ou fase prodrômica de DA descritos na literatura, sendo dois voltados exclusivamente para a avaliação da presença de déficit amnésico (embora a classificação do IWG-2 inclua, porém sem destacar, os demais domínios da cognição) e os outros três agregando declínio de qualquer domínio da cognição, como demonstrado na tabela 3. (DUBOIS e cols, 2014; PETERSEN e cols, 2014).

FIGURA 5: Critérios diagnósticos de Demência de Alzheimer típica segundo o *International Working Group 2 (IWG-2)*

A- FENÓTIPO CLÍNICO ESPECÍFICO

Prejuízo precoce e significativo da memória episódica (isolada ou associada com outras mudanças cognitivas ou comportamentais sugestivas de comprometimento cognitivo leve ou de síndrome demencial) que inclui as seguintes características:

- Mudança gradual e progressiva na função da memória reportada pelo paciente ou informante por mais de 6 meses.
- Evidência objetiva de uma síndrome amnésica do tipo do hipocampo, com base em desempenho significativamente prejudicado em um teste de memória episódica com estabelecida especificidade para o diagnóstico de demência de Alzheimer.

B- EVIDÊNCIA IN-VIVO DA PATOLOGIA DE DEMÊNCIA DE ALZHEIMER (UM DOS SEGUINTE)

- LCR mostrando redução de $A\beta_{1-42}$ e aumento de T-tau ou P-tau
- Aumento da retenção do marcador de β -amiloide ao PET
- Presença de mutação autossômica dominante associada a DA (PSEN1, PSEN2 ou APP)

Excluir este diagnóstico se presença de achados à anamnese, exame físico ou condições clínicas que comprometam a caracterização de DA típica.

Fonte: DUBOIS B. e cols. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.*, v. 13, n. 6, p. 614-629, 2014.

Legenda: Legenda: LCR: Líquido cefalorraquidiano; DA: Doença de Alzheimer; PET: Tomografia por emissão de pósitrons; PSEN1: presenilina 1; PSEN2: presenilina 2; APP: Proteína Precursora Amiloide.

TABELA 3: Comparação entre os critérios diagnósticos de Comprometimento Cognitivo Leve

Crítérios	Original Mayo Clinic	Petersen et al 2004	National Institute on Aging 2011	American Psychiatric Association's 2013	International Working Group 2 2014
Queixa de declínio da memória normalmente corroborada por informante	X				X
Queixa de declínio da cognição normalmente corroborada por informante		X	X	X	
Perda da memória objetiva para a idade	X				
Declínio da cognição objetiva para a idade		X	X	X	X
Função cognitiva geral essencialmente preservada	X				
Independência preservada nas atividades de vida diária	X	X	X	X	
Ausência de demência	X	X	X	X	X

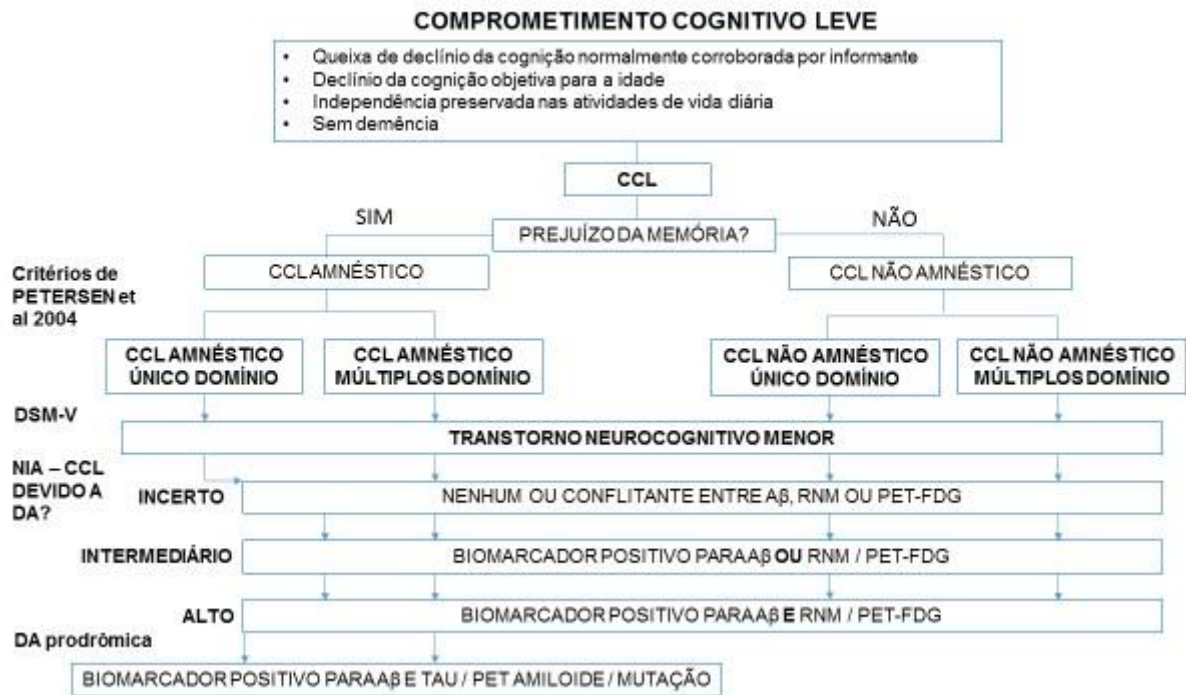
Fonte: PETERSEN R. C. e cols. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med.*, v. 275, n. 3, p. 214-228, 2014.

DUBOIS B. e cols. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.*, v. 13, n. 6, p. 614-629, 2014.

Petersen e cols (2014) descreveram os critérios diagnósticos de CCL e propuseram um modelo que os reúne, demonstrando efetivamente as semelhanças, assim como as diferenças entre

estes critérios. Este modelo está descrito na figura 6. Todavia, os critérios diagnósticos descritos sofrem críticas, como, por exemplo, a dificuldade técnica de diferenciar a demência de Alzheimer em fase leve ou muito leve do CCL e a incapacidade das atividades de vida diária (AVD) *per si* de diferenciar entre CCL e demência (MORRIS, 2012).

Figura 6: Integração entre os critérios diagnósticos de Comprometimento Cognitivo Leve



Fonte: PETERSEN R. C. e cols. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med.*, v. 275, n. 3, p. 214-228, 2014.

Legenda: CCL: comprometimento cognitivo leve, DA: Doença de Alzheimer, A β : peptídeo β -amiloide, PET: tomografia de emissão de pósitrons, TAU: proteína Tau, RNM: ressonância nuclear magnética, FDG: ^{18}F -fludeoxyglucose.

Vos e cols (2015) compararam os critérios do NIA e IWG-2 e demonstraram que a inclusão de biomarcadores de injúria neuronal e amiloide nos critérios diagnósticos, como proposto pelo NIA, determinaram maior acurácia diagnóstica.

2.2. EPIDEMIOLOGIA DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

A prevalência de CCL varia muito na literatura devido à existência de diferentes critérios de definição. Observa-se tendência a elevação nas faixas etárias mais avançadas. Estudos demonstram taxas médias de 42,9% na Europa, 31,4% na América do Norte, 17,1% na Ásia, 5,7% na Austrália e 2,9% na África. (WARD e cols, 2012). A prevalência eleva-se especialmente na população acima de 85 anos de idade (ALEXANDER e cols, 2015). A

incidência de CCL estimada pela literatura é de 21,5 a 71,3/1000 pessoas-ano e de CCL amnésico de 8,5 a 25,9/1000 pessoas-ano. (WARD e cols, 2012).

Ward e cols (2013) publicaram um estudo de metanálise sobre a taxa de conversão de CCL para doença de Alzheimer. Descreveram uma taxa de conversão variando de 10,2% a 33,6% (mediana de 19%) após 1 ano de seguimento, de 9,8% a 36,3% (mediana de 18,6%) após 2 anos e de 10,6% a 37,8% após 5 anos (a maioria dos estudos com taxa superior a 33%). A taxa de conversão após 10 anos é elevada, 55,5%. Em estudos de base populacional, as taxas de conversão anual de CCL para demência foi 5,4% a 11,5% (mediana de 7,5%), inferior às taxas observadas em estudos conduzidos em ambulatórios especializados. Atribui-se esta diferença ao fato que ambulatórios especializados atendem pacientes e seus respectivos familiares com relato de declínio cognitivo, ou seja, em fase mais tardia do declínio cognitivo, do que idosos avaliados como voluntários de estudos de base populacional (BRUSCOLI; LOVESTONE, 2004; FARIAS e cols, 2009; PETERSEN e cols, 2009). Segundo Farias e cols (2009), a variável que explica esta diferença é a maior presença de declínio funcional dos pacientes atendidos em unidades ambulatoriais especializadas.

A conversão também é influenciada pela idade. O estudo de Ganguli e cols (2014) demonstrou que incidência de demência em pacientes com CCL é de 5,8/1000 pessoas-ano em sujeitos com idade igual ou inferior a 87 anos e 31,5/1000 pessoas-ano em idosos com idade acima de 87 anos.

A epidemiologia do CCL no Brasil ainda é pouco estudada. Dois estudos estimaram a prevalência de CCL entre 17,5% e 22,4%, sendo a taxa de 22,4% descrita em população de baixa escolaridade acima de 75 anos (GUIMARÃES e cols, 2014; CÉSAR e cols 2016). No Rio Grande do Sul, o *PALA study* envolvendo 241 pacientes, sendo 21 com CCL, demonstrou uma taxa anual de conversão para demência de Alzheimer de 8,5%. Neste estudo, 38% evoluíram para demência, 38% apresentaram remissão e 24% permaneceram estáveis após seguimento médio de 45,1 meses (GODINHO e cols, 2012). Neste mesmo estado do Brasil, Chaves e cols (2009) observaram uma taxa de incidência de CCL de 13,2/1000 pessoas-ano.

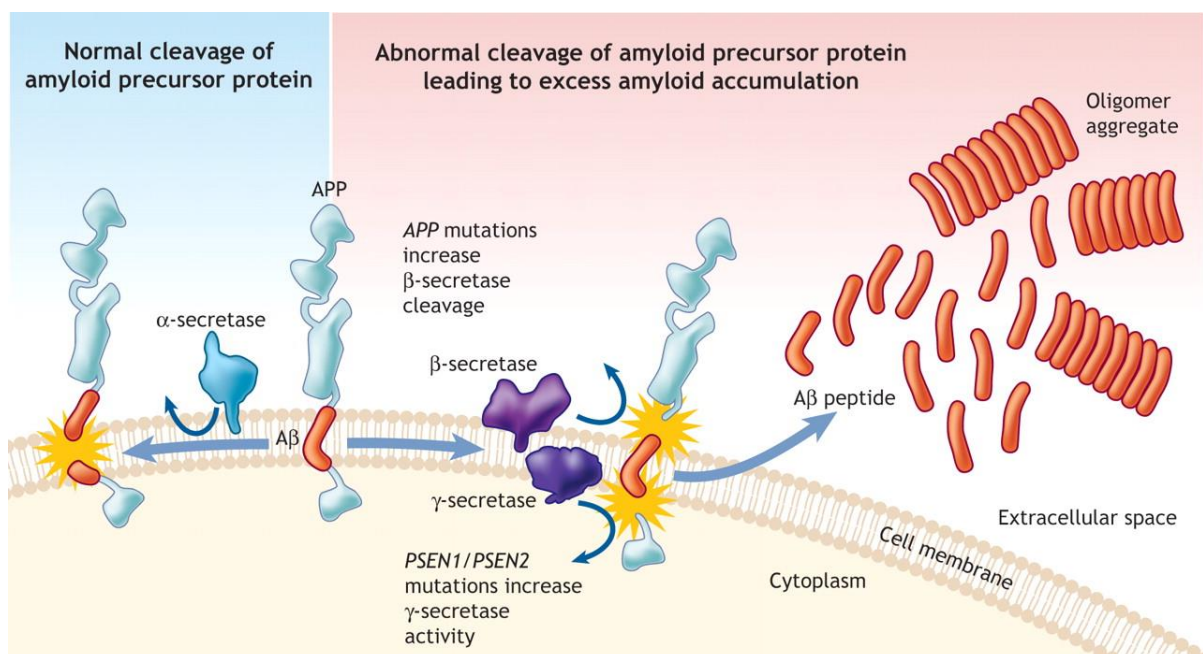
2.3. FISIOPATOLOGIA DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

A literatura consagrou duas alterações fisiopatológicas encontradas no cérebro de pacientes com DA, as placas senis extracelulares, compostas pelos peptídeos β -amiloides ($A\beta$), e os emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos por proteína Tau hiperfosforilada (BRAAK; BRAAK, 1991). Estas constituem as duas moléculas mais estudadas e são amplamente definidas como os biomarcadores melhor estabelecidos para a DA (LEWCZUK e cols, 2015).

2.3.1. PLACAS AMILÓIDES

As placas amilóides são compostas principalmente de peptídeos derivados da clivagem enzimática da proteína precursora β -amilóide (APP, sigla em inglês). Trata-se de uma proteína transmembrana codificada pelo gene do cromossomo 21, que pode ser clivada pela α -secretase na via não amiloidogênica ou ser processada pela β -secretase – na via amiloidogênica. Posteriormente, ambos os produtos são processados pela γ -secretase, gerando os peptídeos $A\beta$ na via amiloidogênica, como demonstrado na figura 7.

Figura 7: Processamento da proteína precursora β -amilóide



Fonte: PATTERSON C. e cols. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *Can. Med. Assoc. J.*, v, 178, n. 5, p. 548-556, 2008.

Legenda: APP: Proteína precursora amiloide. PSEN: presenilina.

A clivagem da APP pela via amiloidogênica gera peptídeos A β com 42 aminoácidos (A β ₁₋₄₂) que apresentam tendência a agregação e são tóxicas às células (QUERFURTH; LAFERLA, 2010). Os peptídeos A β ₁₋₄₂ sofrem menor degradação pela redução da atividade de proteases responsáveis pelo *clearance*, a neprilisina e a enzima degradadora de insulina. O aumento no plasma e no LCR de insulina reduz a degradação dos peptídeos A β ₁₋₄₂, porque a enzima de degradação de insulina (IDE, sigla em inglês) degrada mais eficientemente a insulina que o peptídeo A β , sendo uma das associações conhecida entre a *diabetes mellitus* (DM) e a DA (KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA e cols, 2013; WATSON e cols, 2003).

A alteração do balanço correto entre a produção e degradação do peptídeo A β ₁₋₄₂ determina a formação de oligômeros solúveis com dois a seis peptídeos que se aglutinam em compostos intermediários de 8 a 9 peptídeos, sendo ambos as formas mais tóxicas às células. Também determina a formação de fibrilas insolúveis, que se organizam em placas amilóides extracelulares (QUERFURTH; LAFERLA, 2010; WALSH; SELKOE, 2007).

Mutação acometendo a APP no sítio de clivagem pela β -secretase pode aumentar a produção do peptídeo A β . Os genes presenilina 1 e 2 estão associados a ativação do sítio de ação da γ -secretase e ao aumento da produção de A β ₁₋₄₂, ao invés de outros peptídeos menos tóxicos como o A β ₁₋₄₀ (figura 7). As três mutações estão associadas a demência de Alzheimer precoce (antes dos 65 anos de idade) e suportam a teoria da cascata amiloide (ROSENBERG e cols, 2016).

2.3.2. PROTEÍNA TAU

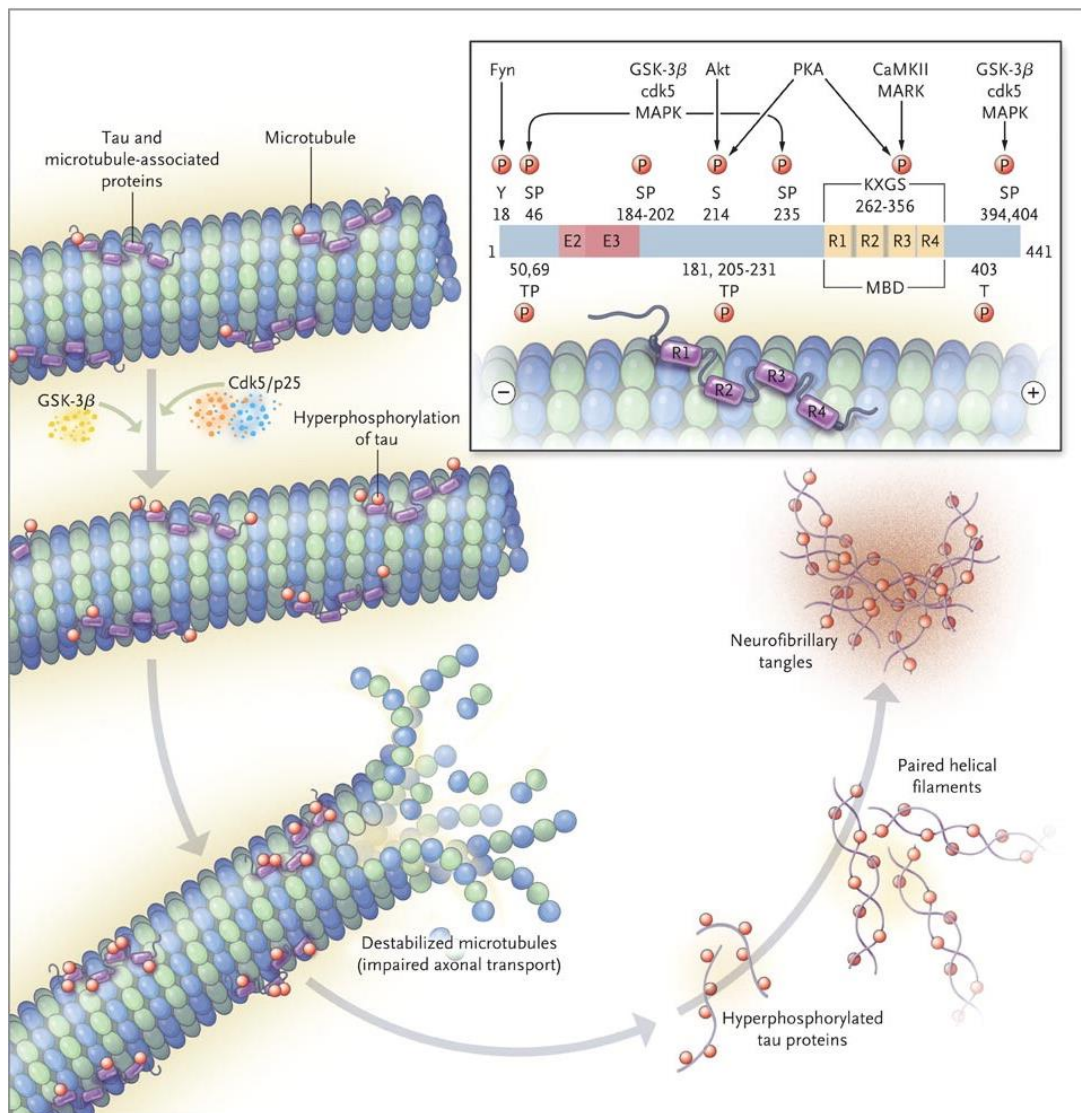
A proteína Tau pertence à família de proteínas associadas aos microtúbulos, que são encontradas tanto em neurônios como em células não localizadas no sistema nervoso central. Apresenta função na nucleação, crescimento e agregação dos microtúbulos, assim como no transporte vesicular, quando na forma solúvel. O gene humano do microtúbulo associado a proteína Tau (MAPT, sigla em inglês) está localizado no braço longo do cromossomo 17 (SHAHANI; BRANDT, 2002).

Quando a proteína Tau sofre fosforilação (Tau hiperfosforilada) torna-se insolúvel, perde afinidade pelos microtúbulos, desestabilizando-os e afetando o transporte axonal. Uma vez fosforilada, a proteína Tau apresenta tendência a agregar-se em filamentos helicoidais emparelhados, que originarão os emaranhados neurofibrilares intracelulares (figura 8). Os

compostos intermediários, antes de gerar os emaranhados, são citotóxicos. A distribuição espacial da proteína Tau no cérebro está associada aos padrões de disfunção cognitiva observada em pacientes com demência de Alzheimer (BRAAK; BRAAK, 1991; LEWCZUK e cols, 2015; QUERFURTH; LAFERLA, 2010).

As moléculas de Tau são um marcador não específico de injúria neuronal em doenças neurodegenerativas, ocorrendo na DA e em outras demências (p.ex.: demência por Corpos de Lewy, degeneração corticobasal e demência frontotemporal). Todavia, a hiperfosforilação da Tau, associada a cascata amiloide, é uma marca da DA (LEWCZUK e cols, 2004).

Figura 8: Proteína Tau: função e estrutura



Fonte: QUERFURTH H. W.; LAFERLA F. M. Mechanisms of Disease Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.*, v. 362, p.329-344, 2010.

2.3.3. APOLIPOPROTEÍNA E

A apolipoproteína E (*ApoE*) é a principal proteína ligada a lipídio no cérebro com três isoformas designadas como $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$, produtos de três alelos ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) do gene da *ApoE*, localizado no cromossomo 19q13.2. A *ApoE* é sintetizada na pele, fígado e cérebro, codifica o componente protéico das lipoproteínas e está envolvida no transporte lipídico e reparo neuronal (FEI; JIANHUA, 2013).

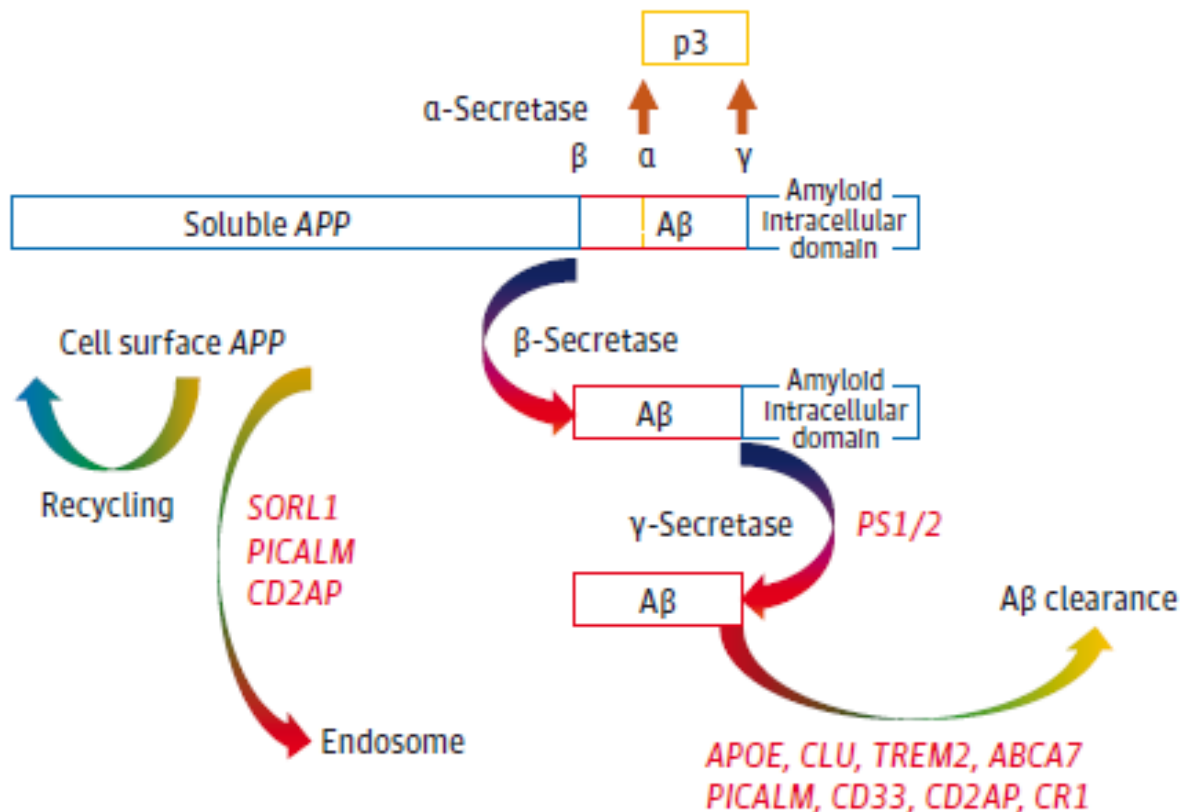
Os indivíduos que carregam o alelo $\epsilon 4$ da *ApoE* (*ApoE* $\epsilon 4$ +) têm maior nível de colesterol plasmático e neuronal que os indivíduos com os alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 3$. Observa-se aumento da densidade dos depósitos de $A\beta$, redução da capacidade de depurar $A\beta$ e aumento da neuroinflamação (CASTELLANO e cols, 2011; FEI; JIANHUA, 2013; ROSENBERG e cols, 2016).

A presença do alelo $\epsilon 4$ da *ApoE* representa o principal genético responsável pelo aumento da susceptibilidade para demência de Alzheimer, principalmente da forma esporádica acima dos 65 anos, além de reduzir a idade de início da enfermidade. A presença do alelo $\epsilon 4$ também está associada a maior velocidade do declínio cognitivo de indivíduos com CCL (RR 1,77; IC 95% 1.05–2.97; $p=0,030$) e ao maior risco de conversão de CCL para demência de Alzheimer (ELIAS-SONNENSCHNEIN e cols, 2013; FEI; JIANHUA, 2013; ROSENBERG e cols, 2016).

Estima-se que a presença do alelo $\epsilon 4$ da *ApoE* aumenta o risco de demência em duas vezes, ao passo que o homocigoto para o alelo $\epsilon 4$ tem aumento do risco da ordem de quatro vezes. Todavia, o alelo $\epsilon 4$ da *ApoE* isoladamente apresenta baixa sensibilidade (53%) e especificidade (67%) para determinar a progressão de CCL para demência de Alzheimer (ELIAS-SONNENSCHNEIN e cols, 2013). Metanálise publicada recentemente demonstrou que a presença de um alelo $\epsilon 4$ apresenta OR: 1,84; IC95% 1,59-2,14 para conversão para demência, ao passo que dois alelos $\epsilon 4$ demonstrou OR: 3,02; IC95% 1,17-7,79 (LI e cols, 2016).

Não somente o gene da *ApoE* está envolvido com a demência de Alzheimer esporádica, conforme demonstrado na figura 9. Os genes *SORL1*, *PICALM* e *CD2AP* estão envolvidos na internalização endocítica da APP para clivagem pela β e γ secretases e geração de $A\beta$. Os genes *CLU*, *TREM2*, *ABCA7*, *PICALM*, *CD33*, *CD2AP* e *CR1* estão envolvidos na depuração de $A\beta$ por meio de múltiplos mecanismos (ROSENBERG e cols, 2016).

Figura 9: Mecanismo de ação das alterações genéticas associadas a DA esporádica



Fonte: ROSENBERG R. N. e cols. Genomics of Alzheimer Disease: A Review. *JAMA Neurol.*, v. 73, n. 7, p. 867-874, 2016.

Legenda: DA: Doença de Alzheimer; APP: *Amyloid beta precursor protein*; SORL1: *Sortilin related receptor 1*; PICALM: *Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein*; CD2AP: *CD2 associated protein*; ApoE: apolipoproteína E; CLU: *Clusterin*; TREM2: *Triggering receptor expressed on myeloid cells 2*; ABCA7: *ATP binding cassette subfamily A member 7*; CD33: *CD33 molecule*; CR1: *Complement C3b/C4b receptor 1 (Knops blood group)*; PS1: *presenilina 1*; PS2: *presenilina 2*; p3: menor peptídeo não-amiloidogênico derivado da clivagem da α -secretase, seguido pela clivagem da γ -secretase.

2.3.4. BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR

O *Brain-derived neurotrophic factor* (*BDNF*, em inglês), localizado em humanos no cromossomo 11 (11p13), codifica uma proteína membro da família de neurotrofinas de fatores de crescimento, que inclui o fator de crescimento de nervo, neurotrofina-3 e a neurotrofina-4. O principal receptor é a *tropomyosin-related kinase B* (*TrkB*, em inglês). Apresenta papel importante no crescimento, desenvolvimento, diferenciação e regeneração em vários tipos de neurônios no sistema nervoso central. Por isso, a associação entre o *BDNF* e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas tem sido amplamente pesquisada na literatura, na esperança de desenvolver no futuro medicamentos neuroprotetores que atuem na neuroplasticidade e neurogênese (PLÁTENÍK e cols, 2014; LIN e cols, 2014).

A proteína *cAMP-response element-binding* (CREB, em inglês) está relacionada a plasticidade neuronal de longo prazo nas tarefas de aprendizagem e memória. A fosforilação de CREB está associada a ativação da transcrição de numerosos produtos de genes, incluindo o *BDNF* e outras neurotrofinas, estando por isso associada aos efeitos cognitivos descritos. O peptídeo A β altera a plasticidade sináptica e memória dependente do hipocampo e intermedia a perda sináptica por meio da via sinalizadora de *CREB*, pois reduz a fosforilação de *CREB* (PLÁTENÍK e cols, 2014).

A redução dos níveis séricos de BDNF e de CREB fosforilado estão entre os biomarcadores mais estudados da depressão maior. O BDNF também tem sido avaliado em outros distúrbios afetivos, esquizofrenia, drogadição, distúrbios da alimentação e distúrbios do neurodesenvolvimento (PLÁTENÍK e cols, 2014).

Há evidência associando mudanças do nível sérico de BDNF com a fisiopatologia da DA. Tem sido observado redução do nível sérico do BDNF associada com demência de Alzheimer, ao passo que elevação do nível sérico de BDNF relacionou-se com menor ritmo de declínio cognitivo de pacientes com demência de Alzheimer (FORLENZA e cols, 2010; LASKE e cols, 2011). Todavia, não há correlação entre o nível sérico e a concentração líquórica do BDNF em pacientes com DA. No entanto, a literatura apresenta dados conflitantes sobre este tema, com vários estudos não descrevendo este tipo de associação, provavelmente devido a diferenças metodológicas dos estudos, ao estágio da demência de Alzheimer (na fase inicial, pode ocorrer aumento compensatório do BDNF) e ao armazenamento plaquetário desta neurotrofina (ANGELUCCI e cols, 2010; LASKE e cols, 2006; PLÁTENÍK e cols, 2014).

O *BDNF* apresenta muitos polimorfismos, como rs16917204, rs7103411, rs6265 e rs2030324. Um dos mais estudados é o rs6265, caracterizado pelo polimorfismo simples de G para A na posição 196 do exon 2, que resulta na substituição de valina (Val) para metionina (Met) no códon 66 (Val66Met). Esta substituição afeta o envelopamento intracelular do pró-BDNF, o transporte axonal e a secreção dependente da atividade de BDNF nas sinapses (SHEIKH e cols, 2010).

Estudos de autópsia têm encontrado redução do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, em inglês) do *BDNF* em lobo temporal e hipocampos de pacientes com demência de Alzheimer e CCL, inclusive associando a magnitude do declínio cognitivo com a intensidade de redução do

BDNF. No entanto, não há marcador periférico validado para esta alteração do *BDNF*. Por isso, os estudos em humanos têm se concentrado na avaliação dos polimorfismos de *BDNF* em pacientes com demência de Alzheimer e CCL, com resultados conflitantes na literatura (GARZON; FAHNESTOCK, 2007; LIM e cols, 2014; PENG e cols, 2005).

Metanálise recente avaliou a associação dos polimorfismos rs6265 e rs2030324 com a DA. Foram incluídos 29 artigos (7548 casos e 7334 controles) sobre o primeiro polimorfismo e 22 estudos (5796 casos e 5706 controles) sobre o segundo. Não se encontrou nenhuma evidência de associação de DA com os referidos polimorfismos. Entre os pacientes com rs6265, os caucasianos do sexo feminino com alelo A (Met) apresentaram maior risco de DA (LIN e cols, 2014).

Estudo realizado por Lim e cols (2015) demonstrou que pacientes com DA pré-clínica com alta carga de A β mensurada por PET e com polimorfismo Met do rs6265 e *ApoE* ϵ -4 + apresentavam declínio significativo da memória episódica verbal (Cohen's d: 0,91; IC95% 0,19- 1,59), da memória episódica visual (Cohen's d: 1,02; IC95% 0,29 – 1,79) e da linguagem (Cohen's d: 0,90; IC95% 0,18 – 1,58) quando comparados aos homozigóticos para Val. Observou-se que o período de declínio da memória episódica verbal no grupo A β +, *ApoE* ϵ -4 + e *BDNF*^{Met} foi estimado em três anos ao passo que nos pacientes A β +, *ApoE* ϵ -4 + e *BDNF*^{ValVal} foi de 10 anos. Não foi observada associação nos grupos com A β - e não carregadores do alelo ϵ -4 a *ApoE* (*ApoE* ϵ -4 -) com os resultados de *BDNF* em relação a evolução dos domínios cognitivos em pacientes com DA pré-clínica.

Outro interessante estudo com idosos acima de 90 anos avaliou o status cognitivo e o nível de A β solúvel com o mRNA de *BDNF* obtido *post-mortem* nas áreas Brodmann 7 e 9. Os autores observaram associação do mRNA *BDNF* com o diagnóstico de DA e os resultados de mini exame do estado mental na área 7 e entre o A β ₁₋₄₂ e a expressão do mRNA de *BDNF* na área 9, concluindo que o *BDNF* está associado com o diagnóstico de demência na faixa etária estudada (MICHALSKI e cols, 2015).

Buchman e cols (2016) estudaram 535 idosos com avaliação cognitiva anual e expressão do gene *BDNF* em autópsia da região dorsolateral do córtex pré-frontal e detectaram que elevado nível de expressão deste gene reduz o ritmo de declínio cognitivo em modelo ajustado para variáveis demográficas (também se manteve significativo após inclusão de variáveis

fisiopatológicas). O declínio cognitivo é reduzido em 48,3% em pessoas com percentil 90 de expressão de *BDNF* versus idosos com percentil 10. Esta redução é mais intensa nos quadros demenciais, fraca no CCL e ausente se cognição normal. Os autores concluíram a partir dos resultados que a expressão de *BDNF* foi associada a patologia da DA.

2.4. FATORES DE RISCO NÃO MODIFICÁVEIS DE PROGRESSÃO DE CCL PARA DEMÊNCIA

O risco associado a presença do alelo $\epsilon 4$ da ApoE já foi citado previamente, faremos aqui a descrição do risco associado a idade, sexo e nível educacional. Todas estas variáveis demográficas foram avaliadas recentemente em metanálise quanto risco de progressão de CCL para demência de Alzheimer. Li e cols. (2016) observaram maior de risco de conversão para demência de Alzheimer quanto maior a idade (RR: 1,06; IC95% 1,03-1,10), assim como o sexo feminino (RR: 1,33; IC95% 1,08-1,64). Quanto ao nível educacional, no entanto, a relação de risco com a menor escolaridade não foi observada (RR: 1,04; 0,96-1,12).

2.5. FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS DE PROGRESSÃO DE CCL PARA DEMÊNCIA

2.5.1. FATORES DE RISCO VASCULARES

A literatura demonstra que a presença de DM eleva o risco de conversão de CCL para demência. Metanálise recente que incluiu sete estudos apontou um OR de 1,65; IC95% 1,12-2,43 relativo ao risco de diabéticos portadores de CCL evoluírem para demência em relação aos não diabéticos. Este risco foi maior nas formas amnéticas em relação à não amnéticas de CCL (COOPER e cols, 2015). Resultado semelhante foi encontrado sobre a progressão de CCL para demência de Alzheimer na metanálise de Li e cols (2016), RR: 1,70; IC95% 1,13-2,56. Há evidência que o tratamento da DM pode reduzir o risco de conversão (LI e cols, 2011).

O diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) não eleva o risco de conversão de CCL para demência segundo a maioria dos estudos. O estudo de metanálise de Cooper e cols. (2015) não demonstrou aumento significativo de risco de conversão entre pacientes hipertensos (OR: 1,19; IC95% 0,81-1,73). Resultado semelhante (RR: 1,21; IC95% 0,88-1,67) foi demonstrado

na metanálise de Li e cols (2016). Todavia, a redução de 10mmHg na pressão sistólica ou diastólica e a prescrição de diurético reduz o risco de conversão (RAVAGLIA e cols, 2006; YASAR e cols, 2013). Estudo recente realizado com a população chinesa demonstrou que o tratamento da HAS e a redução dos níveis pressóricos para níveis inferiores a 140x90mmHg reduz a progressão de CCL para demência (WU e cols, 2016).

Quanto a hipercolesterolemia, há divergência na literatura se eleva o risco de progressão de CCL para demência. Duas metanálises recentes não encontraram associação entre a dislipidemia e a progressão de CCL para demência (COOPER e cols, 2015; LI e cols, 2016;). Todavia o estudo de Ly e cols (2011) indicou que o tratamento da dislipidemia reduz o risco de progressão. Solfrizzi e cols (2011) observaram que a síndrome metabólica apresenta forte fator de risco (RR: 7,80; IC95% 1,29-47,20) de conversão de CCL amnésico para demência após análise multivariada. Tabagismo não representou risco de conversão para demência após ajuste para idade (COOPER e cols, 2015).

Também foram estudadas as doenças cardiovasculares, doenças cerebrovasculares e fibrilação atrial como fator de risco de conversão de CCL para demência. Todos estes fatores apresentam resultados muito heterogêneos na literatura. Em estudo de metanálise, estes fatores não foram considerados como de maior risco para conversão para demência (COOPER e cols, 2015).

A ingestão de álcool e os efeitos sobre a progressão de CCL para demência ainda não são conclusivos. Solfrizzi e cols (2007) indicaram que a ingestão de doses moderadas de vinho quando comparado a abstinência, reduz o risco de conversão de CCL para demência. Li e cols (2011) apontaram que a ingestão diária de álcool quando comparada a eventual (não diária) não eleva o risco de conversão. Luck e cols (2014) demonstraram que bebedores moderados ou pesados ou com dependência do álcool não apresentaram maior risco de desenvolver demência quando comparados aos abstinentes, ambos os grupos com declínio cognitivo sem demência.

2.5.2. FATORES NEUROPSIQUIÁTRICOS

Depressão é o sintoma neuropsiquiátrico mais estudado com relação ao CCL (COOPER e cols, 2015). A literatura tende a apontar que a presença deste sintoma eleva o risco de conversão de CCL para demência. Metanálise com nove estudos demonstrou maior risco de conversão de CCL para demência (RR: 1,35; IC95% 1,05-1,75) (COOPER e cols, 2015). Ansiedade também

tem sido estudada. Entretanto, os resultados são heterogêneos e a mesma metanálise não indica maior risco de conversão (RR:1,42; IC95% 0,57-3,57). A apatia, que é uma síndrome de perda primária da motivação, que não pode ser atribuída a estresse emocional, déficit intelectual e redução do nível de consciência, também não se associou ao risco aumentado de conversão para demência de Alzheimer (RR: 1,46; IC95% 0,68-3,14) (COOPER e cols, 2015).

Há evidência que a o padrão de risco de progressão de CCL para demência é diferente nos idosos muito idosos. Ganguli e cols (2015) demonstraram ausência de impacto de fatores cardiovasculares e o alelo ϵ -4 da ApoE (após ajuste para fatores sócio-demográficos) sobre a conversão de idosos acima de 87 anos. Por outro lado, idosos mais jovens apresentaram maior risco de conversão sob influência dos seguintes fatores: tabagismo, níveis pressóricos baixos, acidente vascular encefálico prévio (AVE) e presença do alelo ϵ -4 da APOE. Etilismo atual foi considerado como fator protetor.

2.6. DIAGNÓSTICO DE CCL

O diagnóstico de CCL frequentemente é realizado em pacientes com alterações subjetivas de memória ou declínio cognitivo reportado por familiares. O paciente é submetido a métodos de triagem cognitiva que detecta déficits significativos de memória e/ou outros domínios cognitivos abaixo de pontos de corte estabelecidos para idosos de mesma idade e escolaridade. Entretanto, esta alteração não é suficiente para causar declínio funcional ou apenas suficiente para determinar declínios discretos em atividades de vida diárias avançadas. Este paciente, posteriormente, é submetido a métodos de imagem e/ou a análise de biomarcadores e/ou a avaliação neuropsicológica para confirmação diagnóstica (PETERSEN, 2004; ALBERT e cols, 2011; DUBOIS e cols, 2014).

2.6.1. QUEIXA SUBJETIVA DE ALTERAÇÃO DA MEMÓRIA

Queixa subjetiva da memória é alteração da memória em atividades cotidianas, relacionada a preocupações com a cognição, que pode estar associada ou não a déficits em testes objetivos. Estima-se que 17% dos idosos apresentam queixas subjetivas da memória sem alteração em testes objetivos. Em metanálise publicada recentemente envolvendo pacientes com cognição normal sem queixa (controles) e com queixa subjetiva de memória (declínio cognitivo subjetivo) observou-se taxa anual de conversão para CCL de 6,6% e para demência de 2,3%

nos pacientes com queixa subjetiva, enquanto nos controles a taxa anual de conversão para demência foi de 1%. Portanto, o declínio cognitivo subjetivo dobra o risco de desenvolvimento de demência entre idosos com cognição normal (MITCHELL e cols, 2014).

2.6.2. FERRAMENTAS PARA RASTREIO COGNITIVO

O mini exame do estado mental (MEEM) é a ferramenta de rastreio cognitivo de curta duração melhor conhecida e mais empregada em estudos e na clínica diária. Todavia revisão recente não encontrou relação direta entre os resultados obtidos neste teste e o risco de conversão de CCL para demência. O MEEM apresenta sensibilidade entre 23% e 76% e especificidade de 40% a 94% para detectar a conversão de CCL em demência (independente da etiologia demencial). Para conversão de CCL para demência de Alzheimer, a sensibilidade varia entre 27% e 89% e a especificidade de 32% a 90% (AREVALO-RODRIGUEZ e cols, 2015).

Lischka e cols (2012) realizaram uma revisão sistemática que avaliou os melhores instrumentos de rastreio cognitivo quanto abrangência do teste, a acurácia e a capacidade predição de demência e reportou como melhores a parte de memória do *Cambridge Cognitive Examination* (CAMCOG) e os testes *Cognitive Capacity Screening Examination* (CCSE), *Chinese Abbreviated Mild Cognitive Impairment* (CAMCI) e *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised* (ACE-R).

Embora o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) seja considerado prático para detecção de conversão de CCL em demência, este teste apresenta baixa especificidade (LISCHKA e cols, 2012; O'CAOIMH; TIMMONS; MOLLOY, 2016). Além disso, o principal estudo que avaliou o MoCA como teste de rastreio cognitivo apresentou período de seguimento de apenas 6 meses, o que gerou críticas por não ter sido longo o suficiente para observar as alterações cognitivas detectáveis por meio de uma ferramenta de triagem (SMITH e cols, 2007).

2.6.3. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES COM BAIXA ESCOLARIDADE

A avaliação neuropsicológica apresenta importância ímpar na determinação do diagnóstico de CCL, porque testes de rastreio cognitivo frequentemente não apresentam sensibilidade

adequada para este diagnóstico. Apresenta sensibilidade e especificidade elevada na diferenciação entre CCL e DA (DINIZ e cols, 2008).

Todavia, os resultados da avaliação neuropsicológica apresentam forte influência do nível educacional (DE PAULA e cols, 2013a). Uma característica importante da população idosa atendida no sistema público de Belo Horizonte/MG é a baixa escolaridade (PIMENTA e cols, 2013). Devido a esta particularidade, de Paula cols (2013a) avaliaram um protocolo não estruturado de avaliação neuropsicológica aplicado nesta específica população de Belo Horizonte/MG e demonstraram efetividade dos testes *Rey-Auditory Verbal Learning Test*, *Frontal Assessment Battery*, *Category e Letter Fluency*, *Stick Design Test*, *Clock Drawing Test*, *Digit Span*, *Token Test* e *The Neuropsychological Investigations Laboratory Naming Test* (DE PAULA e cols, 2013a).

2.6.4. AVALIAÇÃO POR NEUROIMAGEM FUNCIONAL E ANÁLISE DO LCR

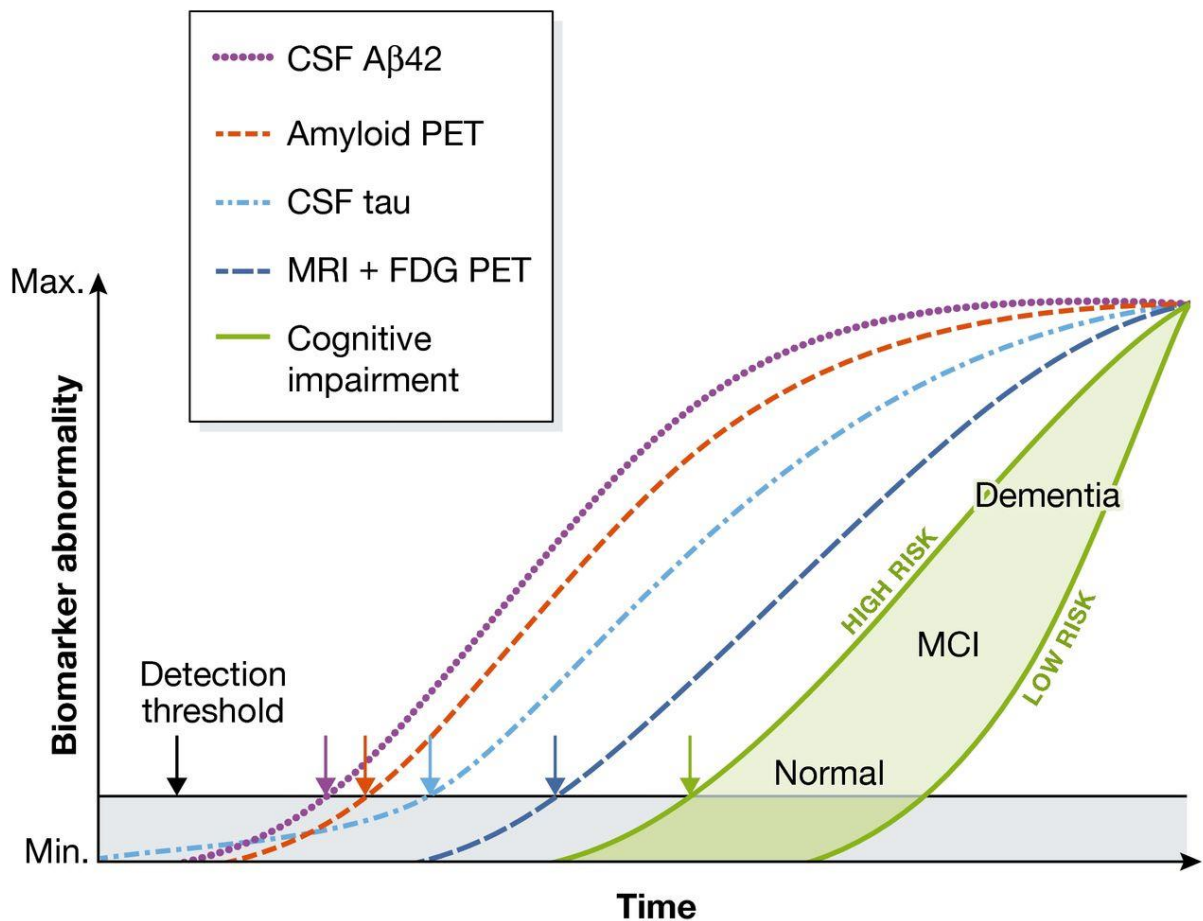
Vários biomarcadores são estudados em pacientes com CCL visando o correto diagnóstico e determinação do prognóstico, ou seja, avaliação do risco de conversão para demência. Os biomarcadores associados a neuropatologia da DA, ligados a proteína β -amiloide e a proteína tau são os mais estudados (ALBERT e cols, 2011).

Os biomarcadores de depósito de $A\beta$ ligados a proteína β -amiloide incluem mensurações no LCR de menor nível de $A\beta_{1-42}$, PET com evidência de depósito de $A\beta$ utilizando diferentes ligantes, como, por exemplo, o *Pittsburgh compound B* (PiB) (ALBERT e cols, 2011).

Os marcadores de injúria neuronal incluem a análise da proteína tau no LCR (aumento da tau total ou fosforilada); a hipoperfusão obtida por meio da tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT, sigla em inglês); o hipometabolismo cerebral por meio da tomografia computadorizada com emissão de pósitons PET, por exemplo o PET-FDG; e a atrofia cerebral através da neuroimagem estrutural, especialmente através da ressonância nuclear magnética (RNM) (ALBERT e cols, 2011).

As evidências atuais sugerem que os biomarcadores de depósito de $A\beta$ precedem o de injúria neuronal, conforme esquema demonstrado na figura 10 (ALBERT e cols, 2011).

Figura 10: Modelo hipotético temporal integrando os biomarcadores da Doença de Alzheimer.



Fonte: SELKOE D. J.; HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.*, v. 8, n. 6, p. 595-608, 2016.

Legenda: CSF: líquido cefalorraquidiano; FDG: ^{18}F -Fluorodeoxiglicose; MCI: *Mild cognitive impairment*; MRI: ressonância nuclear magnética; PET: tomografia de emissão de pósitrons; Tau: proteína Tau. A β 42: Peptídeos A β com 42 aminoácidos.

Metanálise de Ma e cols (2014) avaliou a capacidade do PET-PiB em prever a progressão de CCL para demência de Alzheimer. O maior depósito de A β tem sensibilidade de 94,7% (IC 95%: 89,8%-97,7%), especificidade de 57,2% (IC 95%: 50,1%-64,2%), acurácia de 73,3%, área sob a curva de 0,88, valor preditivo positivo de 2,08 (IC95%: 1,71-2,55) e valor preditivo negativo de 0,15 (IC95%: 0,08-0,26). Devido ao reduzido tempo de meia vida do PiB (aproximadamente 20 minutos), tem sido estudado a realização de PET com radioisótopos baseados em ^{18}F (tempo de meia vida de 110 minutos), especialmente o Florbetapir, o Florbetaben e o Flutemetamol (HEURLING e cols, 2016). Todavia, estudos com PiB e com ^{18}F não têm demonstrado superioridade destes métodos sobre o PET-FDG (TIEPOLT e cols, 2016).

Quanto ao PET-FDG, Smailagic e cols (2015) determinaram que este método diagnóstico apresenta sensibilidade estimada de 76% (IC95%: 53,8-89,7) e especificidade de 82% com

valor preditivo positivo de 4,03 (IC95%: 2,97-5,47) e valor preditivo negativo de 0,34 (IC95%: 0,15-0,75) para detectar a conversão de CCL em demência, incluindo a DA.

Metanálise recente avaliou quais os biomarcadores séricos e no LCR apresentam maior performance no diagnóstico da DA (OLSSON e cols, 2016). O único biomarcador plasmático com significância estatística foi a dosagem de Tau total. Os biomarcadores do LCR com elevado poder discriminativo foram Tau total, Tau fosforilada, proteína de neurofilamento *light* (NFL, sigla em inglês) e $A\beta_{1-42}$ (OLSSON e cols, 2016). Todavia, há discussões sobre a aplicabilidade na prática clínica destes biomarcadores, devido à baixa acurácia destes testes. Metanálise de Ritchie e cols (2014) que demonstraram que $A\beta_{1-42}$ no LCR apresenta mediana de sensibilidade de 81%, especificidade de 64%, valor preditivo positivo de 2,22 (IC95%: 2,00-2,47) e valor preditivo negativo de 0,31 (IC95%: 0,21-0,48) para detectar a conversão de CCL em demência de Alzheimer.

2.6.5. POTENCIAIS EVOCADOS P300 E N200

A revisão sobre os resultados do potencial evocado P300 sobre a conversão de CCL em demência já se encontra publicado (CINTRA e cols, 2015) e o artigo se encontra disponível no anexo 2.

A latência do potencial evocado N200 foi avaliado em metanálise recente, comparando resultados de estudos quanto aos grupos controles, com CCL e demência de Alzheimer. Comparado aos controles, o grupo demência de Alzheimer e CCL apresentaram maior latência, $p < 0,001$ e $p = 0,002$, respectivamente. Não foi observada diferença estatística entre os grupos demência e CCL. Não foi avaliado desfechos de estudos prospectivos (HOWE, 2014).

Dois estudos demonstraram aumento da latência de N200 em pacientes com CCL que evoluíram para demência de Alzheimer versus CCL estável (que não sofreram conversão). Papaliagkas e cols (2009a) detectaram maior latência de N200 em pacientes que converteram para demência de Alzheimer ($p < 0,001$), resultado semelhante ao de Papaliagkas e cols (2009b), também com valor $p < 0,001$.

2.7. TRATAMENTO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

Não há tratamento farmacológico eficaz aprovado para evitar a progressão de CCL para demência. Nove estudos avaliaram os inibidores de acetilcolinesterase, sendo que a maior parte dos estudos de maior qualidade metodológica não demonstraram efetividade desta classe farmacológica. Gingko biloba, vitamina B, vitamina E e Omega-3 também não foram efetivas no tratamento do CCL. Os anti-inflamatórios não esteroidais foram avaliados em dois estudos sendo que um deles com rofecoxib elevou o número de casos de DA. Há estudos piloto com nicotina, insulina nasal e piribedil com resultados positivos, que necessitam de replicação com melhor metodologia para avaliar corretamente a efetividade destes fármacos (COOPER e cols, 2013).

Também foram avaliadas várias modalidades de tratamento não farmacológico, incluindo treinamento cognitivo assistido por programas de computador, grupos de intervenção psicológicas, intervenções psicológicas familiares e individuais, além de atividade física. Nenhuma modalidade estudada foi comprovadamente eficaz no tratamento do CCL (COOPER e cols, 2013).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar a taxa de progressão anual de CCL amnésico (nas suas formas único domínio e múltiplos domínios) para demência (Alzheimer ou outras formas correlatas de demência) e de remissão para normalidade cognitiva em uma amostra de idosos de baixa escolaridade.

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Determinar fatores clínicos e neuropsicológicos relacionados a progressão de CCL amnésico para demência
2. Avaliar a capacidade do alelo $\epsilon 4$ da *ApoE* em prever a progressão de CCL amnésico para demência
3. Verificar se o genótipo do *BDNF* e a quantificação do BDNF por *ELISA* (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, sigla em inglês) predizem a progressão de CCL amnésico para demência
4. Determinar se a latência e amplitude do potencial evocado P300 e a latência do potencial N200 são capazes de prever a progressão de CCL amnésico para demência.
5. Avaliar os desfechos cognitivos dos pacientes que ao recrutamento foram classificados como CCL não amnésico.

4. MÉTODOS

4.1. CASUÍSTICA

Foram incluídos pacientes com CCL (grupo CCL) e pacientes sem declínio cognitivo (cognição normal) atendidos no ambulatório de CCL entre 2010 e 2015 e com avaliação neuropsicológica completa. Não ocorreu um cálculo de amostra para definição dos grupos e a escolha foi por conveniência.

4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Idosos com cognição normal ou com CCL com idade igual ou superior a 60 anos, que aceitaram participar do projeto de pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foram pelo menos atendidos uma vez no ambulatório de CCL e pelos neuropsicólogos, e que não apresentaram nenhum dos critérios de exclusão apresentados a seguir.

4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Idade inferior a 60 anos
- b) Incapacidade cognitiva por demência
- c) Incapacidade cognitiva por depressão maior
- d) Doenças psiquiátricas, p.ex. transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia
- e) *Delirium*
- f) Neoplasias, exceto se remissão completa do quadro
- g) Doenças graves em fase terminal com indicação de cuidados paliativos
- h) Infecção por doenças infecto-parasitárias que alteram a imunidade
- i) Alterações graves da visão, audição e fala que impossibilitem a realização de testes cognitivos
- j) Uso de anticolinesterásicos e/ou memantina
- k) Portadores de CCL secundário a determinadas situações clínicas ou doenças psiquiátricas
- l) Recusa em assinar o TCLE (anexo 3).

4.4. SELEÇÃO DA AMOSTRA

Em 2010, foi instituído no Instituto Jenny de Andrade Faria foi instituído um ambulatório para atendimento e acompanhamento de pacientes com CCL. Os pacientes que são atendidos no Programa Mais Vida com suspeita de CCL são encaminhados ao Ambulatório de Comprometimento Cognitivo Leve do Instituto Jenny de Andrade Faria pelos médicos geriatras para confirmação diagnóstica e tratamento. Pacientes com cognição normal também foram encaminhados ao ambulatório para estabelecer o grupo com normalidade cognitiva para o estudo (Figura 11 descreve o fluxograma de inclusão na coorte de pacientes com CCL).

O Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso do Hospital das Clínicas da UFMG atende a aproximadamente 700 primeiras consultas ao mês e 300 consultas subsequentes. Os pacientes idosos (idade ≥ 60 anos) são encaminhados do Centro de Saúde da cidade de Belo Horizonte/MG para a atendimento de geriatria do Hospital das Clínicas/UFMG por meio do Programa Mais Vida.

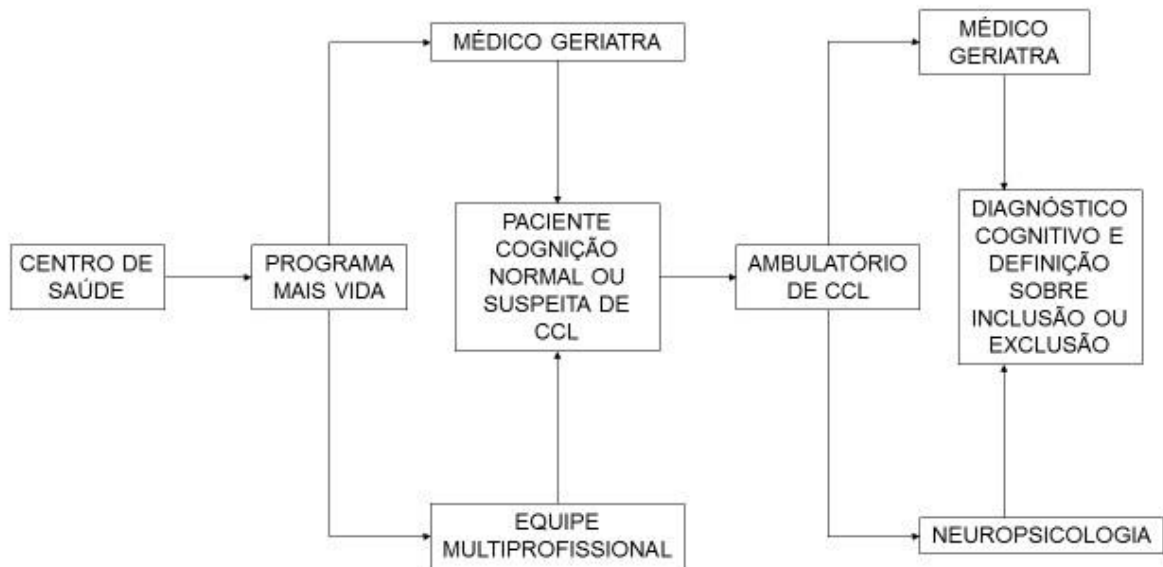
O Programa Mais Vida é uma parceria entre a Universidade Federal de Minas Gerais, o Estado de Minas Gerais e a Prefeitura de Belo Horizonte/MG para prestar assistência de saúde qualificada à pessoa idosa. Iniciou suas atividades em setembro de 2010. O idoso é encaminhado do Centro de Saúde e atendido no Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso e submetido a exames complementares quando necessário.

Ao serem encaminhados ao ambulatório de CCL, os pacientes são atendidos no primeiro dia pelo pesquisador MTGC, médico geriatra, com a realização de anamnese direcionada ao quadro de esquecimento, avaliação cognitiva básica e do humor e realização de avaliação funcional e questionários relacionados a alteração comportamental direcionados ao acompanhante de acordo com o protocolo de pesquisa (anexo 4). Ambos os grupos foram submetidos ao mesmo protocolo de pesquisa.

Os portadores de CCL e demência e os controles foram submetidos a coleta de amostra de sangue periférico para análise de polimorfismos genéticos e biomarcadores séricos, além de exames bioquímicos, hematológicos e sorológicos para pesquisa de etiologia do CCL e avaliação de comorbidades: hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio iônico, glicose em jejum, glicohemoglobina, colesterol total, frações e triglicérides, TSH, VDRL, 25-

OH-vitamina D, vitamina B12 e ácido fólico, teste de rastreamento para sífilis e provas de função hepática.

Figura 11: Fluxograma de inclusão de pacientes na coorte de idosos com CCL



Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

Os pacientes com de CCL e demência de Alzheimer realizaram exames de neuroimagem (tomografia computadorizada e/ou PET-FDG e/ou RNM), com objetivo de excluir outras causas para o comprometimento cognitivo e para avaliar seu potencial como marcadores de progressão do declínio cognitivo. Parte dos portadores de CCL também foram submetidos a avaliação do potencial evocado P300.

Todos os pacientes com suspeita de cognição normal, CCL e demência de Alzheimer foram encaminhados para avaliação neuropsicológica. Após a realização da avaliação neuropsicológica, dos exames laboratoriais e do exame de neuroimagem, os casos eram discutidos em reunião clínica envolvendo a neuropsicologia e a geriatria para definição final do diagnóstico cognitivo seguindo os critérios estabelecidos por Petersen e cols (2004) para diagnóstico de CCL e de Mckhann e cols (2011) para diagnóstico de demência de Alzheimer. Os pacientes com diagnóstico de demência de Alzheimer foram encaminhados para ambulatório específico para iniciar tratamento adequado. Os casos de cognição normal e CCL foram incluídos na coorte de pacientes com CCL.

Os pacientes com cognição normal e com CCL finalmente selecionados para integrar a coorte foram reavaliados anualmente por geriatra e neuropsicólogo, respeitando intervalo máximo de 6 meses entre as avaliações neuropsicológica e a geriátrica. Todos os diagnósticos dos pacientes foram avaliados anualmente em reunião clínica envolvendo a neuropsicologia e a geriatria para definição do diagnóstico cognitivo de CCL, cognição normal e demência. Quando o paciente apresenta progressão de CCL para demência, encerrava-se o seguimento do paciente no ambulatório de CCL e este é encaminhado para ambulatório específico para segmento de pacientes com quadros demenciais.

4.5. AVALIAÇÃO CLÍNICA, FUNCIONAL, COGNITIVA E DE HUMOR APLICADA NA AVALIAÇÃO GERIÁTRICA

Os sujeitos da pesquisa foram submetidos inicialmente a aplicação de questionário sobre aspectos sócio-demográficos, avaliação da história clínica atual, pregressa e familiar, caracterização das comorbidades, medicamentos em uso, interações medicamentosas adversas, hábitos de vida e detalhamento da queixa de esquecimento. Os participantes foram reavaliados anualmente no período entre 2011 e junho de 2016.

Os diagnósticos de HAS, DM e dislipidemia se basearam nos relatos do paciente e do acompanhante, nos relatórios médicos e no uso de medicamentos específicos para estas condições clínicas de saúde. Para evitar que estes diagnósticos fossem subestimados, também foram consultados os exames laboratoriais de glicemia de jejum, glicohemoglobina e colesterol total e frações, além dos dados de mensuração da pressão arterial nas consultas anuais, seguindo critérios diagnósticos reconhecidos internacionalmente (*AMERICAN DIABETES ASSOCIATION*, 2016; *ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol*, 2013; *EIGHTH JOINT NATIONAL COMMITTEE*, 2014).

Todas as demais enfermidades catalogadas foram auto-relatadas, exceto AVE, pois parte dos eventos podem ser oligossintomáticos ou ocultos e não ter resultado em adequada investigação e/ou diagnóstico passado. Desta forma, os casos detectados através dos métodos de neuroimagem solicitados também foram catalogados. Outra exceção foi a avaliação de parkinsonismo, já que alguns casos foram definidos durante as avaliações clínicas realizadas no recrutamento e seguimento prospectivo.

Para estabelecer a taxa de filtração glomerular foi empregada a tabela de cálculo imediato da função glomerular (BASTOS; BASTOS, 2005). O critério estabelecido de tabagismo foi ter fumado 100 ou mais cigarros durante a vida (DOS SANTOS e cols, 2011). Optou-se por avaliar ex-tabagistas e tabagistas atuais em conjunto neste estudo. O limiar de normalidade da vitamina B12 foi considerado em 350pg/ml (STABLER, 2013).

O paciente foi considerado etilista se em algum momento na vida preencheu critérios de etilismo moderado, de beber episódico pesado, de beber pesado e alcoolismo. O beber moderado é considerado quando o consumo de álcool é inferior a 15 doses/semana para homens e inferior a 10 doses/semana para mulheres, sendo uma dose o equivalente a 10 a 15 gramas de álcool. O beber episódico pesado é detectado se paciente ingere seis ou mais doses de álcool pelo menos uma vez a cada mês. Já o beber pesado é qualquer quantidade de álcool acima da considerada moderada. Alcoolismo é definido como um fenômeno fisiológico, cognitivo e comportamental, que se desenvolve após repetidas doses de álcool e causas consequências como desejo de consumir álcool, dificuldades de controlar o uso e persistir no uso apesar das consequências danosas (*NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL AND ALCOHOLISM*, 2005; *WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 2004; *WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 2014).

Foi aplicada a seguinte bateria de testes para avaliação da funcionalidade, cognição e humor: MEEM (FOLSTEIN e cols, 1975; BERTOLUCCI e cols, 1994), teste de fluência verbal – categoria frutas e animais (HENRY e cols, 2004; CARAMELLI e cols, 2003), Escala de Depressão Geriátrica – versão de 15 itens (ALMEIDA; ALMEIDA, 1999), teste do relógio segundo Shulman (SHULMAN, 2000), lista de palavras do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) (MORRIS e cols, 1989; BERTOLUCCI e cols, 1998), Teste de Lista de Figuras (NITRINI e cols, 1994), *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale* - BEHAVE-AD (REISBERG e cols, 1987), Questionário de atividades instrumentais de Pfeffer (PFEFFER e cols, 1982), *Clinical Dementia Rating* (CDR) (MORRIS, 1993), estadiamento funcional através do *Functional Assessment Staging* (FAST) (REISBERG, 1988), Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) (CUMMINGS e cols, 1994), avaliação da apatia por meio do *Brazilian caregiver version of the Apathy Scale* (GUIMARÃES e cols, 2009; MARIN e cols, 1991) e Critérios do DSM-IV para Transtorno Depressivo Maior (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2002). Estes testes serão descritos a seguir:

MEEM: É o teste amplamente utilizado para triagem cognitiva geral de idosos. É composto por 11 itens, com pontuação máxima de 30 pontos e tempo de aplicação aproximado de 5 a 10 minutos. Os itens avaliam orientação temporal, orientação espacial, atenção, linguagem, praxia, gnosia e função executiva (FOLSTEIN e cols, 1975). O presente estudo empregou a pontuação estabelecida por BERTOLUCCI e cols (1994), na qual o ponto de corte depende da escolaridade do paciente – 18 pontos para baixa escolaridade e 26 pontos para ≥ 8 anos de escolaridade.

Teste de fluência verbal: Avalia a memória semântica, função executiva e linguagem. Solicita-se ao paciente que enumere o máximo de animais ou frutas em um minuto cronometrado. A pontuação de corte, também, depende da escolaridade do paciente – analfabetos ≥ 9 animais ou frutas e oito anos ou mais de escolaridade ≥ 13 animais ou frutas (CARAMELLI e cols, 2003; HENRY e cols, 2004).

Teste do Relógio: teste comumente utilizado em várias baterias de exame neuropsicológico e encontrado em diferentes versões. Na versão utilizada no presente estudo, o sujeito deve desenhar um relógio de ponteiros com todos os números marcando 11h e 10min. O círculo (10 a 12cm) pode ou não ser oferecido previamente. O teste não é cronometrado e pode ser repetido. Avalia habilidades visoespaciais, praxia e funções executivas. Aplicou-se a versão de SHULMAN e cols. (2000), com pontuação variando de 0 (pior) a 5 (melhor).

Lista de Palavras do CERAD: É o teste mais difícil da triagem cognitiva e o mais fidedigno para a avaliação da memória episódica. O examinador explica ao paciente que serão lidas 10 palavras, lentamente, solicitando que ele as repita, uma a uma. A lista de palavras é apresentada três vezes consecutivas e em cada etapa é solicitado ao paciente que evoque as palavras de que se lembrar por um período máximo de 90 segundos. Ao final das três etapas, o examinador insere uma tarefa distratora. Após 5 minutos é feita evocação da lista de palavras por um período máximo de 90 segundos. Por último, são apresentadas 20 palavras, entre elas as 10 originais, e o paciente é solicitado a lembrar-se somente das palavras originais. Os escores obtidos nas três tentativas devem ser de 4, 6 e 7/8. Segundo BERTOLUCCI e cols (2001) o ponto de corte para o somatório das três tentativas é 13 pontos. A evocação de 5 minutos deve ser de 3/4 palavras e o reconhecimento de 7 pontos (MORRIS e cols, 1989; BERTOLUCCI e cols, 1998; BERTOLUCCI e cols, 2001).

Teste de Lista de Figuras: Avalia percepção visual, memória incidental e memória de evocação de 5 minutos. O teste consiste em mostrar uma folha contendo 10 figuras para que o paciente possa identificá-las por 30 segundos (etapa 1). Em seguida a folha é coberta e o paciente é solicitado a lembrar-se das figuras vistas anteriormente (etapa 2 – memória incidental). Esta tarefa é repetida por duas vezes (memória imediata 1 e 2). Após 5 minutos, o paciente é questionado sobre as figuras que havia visto e solicitado a lembra-se delas sem auxílio (etapa 3 – evocação de 5 minutos). Por último, 20 figuras, entre elas as 10 figuras originais, são mostradas e o paciente é solicitado a lembrar-se somente das figuras originais (etapa 4 – tarefa de reconhecimento). Os pontos de corte para memória incidental é 5 pontos, para memória imediata 6 pontos, memória de evocação de 5 pontos e a memória de reconhecimento de 8 pontos (NITRINI e cols, 1994).

Clinical Dementia Rating (CDR): Trata-se de uma escala que classifica as demências em grau de gravidade e identifica casos em que há dúvida no diagnóstico, avaliando o nível de comprometimento em seis categorias funcionais: memória, orientação, juízo e resolução de problemas, assuntos comunitários, atividades domésticas e hobbies, e cuidado pessoal. O CDR é eminentemente descritivo e cada categoria pode ser graduada em cinco níveis distintos: (0) saudável, (0,5) questionável, (1) leve, (2) moderado, (3) grave. O CDR foi traduzido e adaptado para o Brasil (MORRIS, 1993).

Functional Assessment Staging (FAST): Desenvolvida por REISBERG (1987). É composta de sete níveis funcionais que são distribuídos em ordem crescente de gravidade de acordo com a capacidade cognitiva e funcional do paciente. A pontuação 1 descreve pacientes sem queixa cognitiva com cognição intacta ao passo que a pontuação 2 envolve idosos com cognição normal, mas que apresentam queixa subjetiva da memória. A pontuação 3 descreve casos de demência incipiente, ao passo que os níveis 4 e 5 já há declínio cognitivo estabelecido. Os níveis 6 e 7, que avalia os casos mais avançados de demência, incluem diversos subníveis, os quais também são distribuídos em ordem crescente de gravidade.

Questionário de atividades Instrumentais de Pfeffer: É um questionário que avalia atividades instrumentais de vida diária distribuídas em 10 questões com pontuação total que varia de 0-30 Pontua-se “zero” se o paciente faz a tarefa sem dificuldade, “um” se faz com dificuldade, “dois” se necessita de auxílio para fazer a tarefa e “três” se é incapaz de realizada a tarefa. Deve ser respondido pelo cuidador. Permite pontuar tarefas que nunca foram habituais ao paciente,

questionando o cuidador sobre a capacidade do idoso de eventualmente realizar a tarefa em caso de necessidade. Pontuação ≥ 5 sugere a presença de prejuízo funcional (PFEFFER e cols, 1982).

Inventário Neuropsiquiátrico: É um instrumento validado utilizado para avaliação dos sintomas não cognitivos da DA que compreende 10 itens. Os sintomas incluem delírios, alucinações, irritabilidade, desinibição, agitação, ansiedade, depressão, euforia, apatia e alterações psicomotoras. Cada item avaliado tem seu escore definido na multiplicação da pontuação baseada na frequência (zero a três) com a obtida com a gravidade do sintoma (zero a quatro pontos). Posteriormente a pontuação de cada item avaliado é somada e define-se o escore final. A pontuação máxima de 12 para cada comportamento. Quanto maior a pontuação, maior a gravidade dos sintomas comportamentais (CUMMINGS e cols, 1994).

Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE AD): é uma escala de 25 itens que mede distúrbios comportamentais em sete categorias diferentes: 1) ideação paranóide e delirante, 2) alucinações, 3) distúrbios da atividade, 4) agressividade, 5) distúrbios do ritmo circadiano, 6) distúrbios afetivos, e 7) ansiedades e fobias. Cada sintoma apresenta quatro alternativas de escore: 0 = ausente; 1 = presente; 2 = presente, geralmente com componente emocional; e 3 = presente, em geral com componentes emocional e físico. Apesar de sua utilidade na prática clínica e em pesquisa, a versão em português do BEHAVE-AD ainda não foi devidamente validada para uso no Brasil (REISBERG e cols, 1987).

Brazilian caregiver version of the Apathy Scale: Trata-se de um questionário com 14 itens que devem ser respondidos pelo cuidador, cada um com 4 opções de resposta e escores variando de 0-3. A pontuação total é de 42 e maiores escores significam apatia importante (MARIN e cols, 1991; GUIMARÃES e cols, 2009).

Crítérios do DSM-IV para Transtorno Depressivo Maior: Presença de Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas durante duas semanas, sendo a presença de um dos dois primeiros critérios obrigatório – (1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias; (2) interesse ou prazer diminuídos por quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias; (3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta, ou diminuição ou aumento do apetite; (4) insônia ou hipersonia quase todos os dias; (5) agitação ou retardo psicomotor quase todos

os dias (observáveis por outros); (6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias; (7) sentimento de inutilidade ou culpa, excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias; (8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias; (9) pensamentos de morte recorrentes, ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2002*).

Escala de Depressão Geriátrica versão 15 itens: Avalia o humor e é um dos instrumentos mais frequentemente utilizados para o rastreamento de depressão em idosos. Desenvolvida por Yesavage em 1983 (versão com 30 itens), e simplificada por Sheikh & Yesavage, em 1986 (versão com 15 itens). Ela é composta por perguntas fáceis de serem entendidas, tem pequena variação nas possibilidades de respostas e pode ser auto aplicada (preenchimento de formulário) ou aplicada por um entrevistador treinado (preenchimento de questionário). O diagnóstico de depressão deve ser suscitado em idosos com seis respostas positivas para depressão (*ALMEIDA; ALMEIDA, 1999*).

Após a aplicação de todos os testes cognitivo, de humor e funcionalidade mencionados, os pacientes foram submetidos a aferição da pressão arterial do membro superior direito, após pelo menos 5 minutos de repouso, na altura do coração com esfigmomanômetro aneróide. Mensurou-se a saturação de oxigênio e frequência cardíaca. Também realizamos a mensuração da circunferência de panturrilha (CP) esquerda, com o paciente assentado e os pés apoiados no chão, utilizando-se da maior circunferência encontrada da perna esquerda (*ROLLAND e cols, 2003*). Foram obtidos o peso e altura e realizado o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), por meio da fórmula “ $\text{peso}/\text{altura}^2$ ”.

Além disso, foi obtida a velocidade de marcha em circuito de 8 metros, sendo os primeiros dois metros para aceleração e os últimos dois metros para desaceleração. O paciente percorre o circuito por três vezes com a velocidade que caminha habitualmente na rua. Calcula-se o tempo dos quatro metros intermediários e emprega-se o melhor tempo obtido nas três tentativas para a análise da velocidade de marcha, por meio da fórmula: $4 \text{ metros} / \text{tempo obtido em segundos}$ (*MONTERO-ODASSO e cols, 2004*).

4.6. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Os pacientes foram avaliados por neuropsicólogos treinados em avaliação cognitiva do idoso de baixa escolaridade. Os participantes foram reavaliados anualmente durante o período de 2011 a junho de 2016. A avaliação inicial e as reavaliações respeitaram o intervalo máximo de 6 meses após a avaliação geriátrica.

Devido à baixa escolaridade da população estudada, a bateria de avaliação neuropsicológica incluiu testes cognitivos apropriados a esta característica da amostra, descrito por de Paula e cols (2013a), a saber: Escala de Avaliação da Demência Mattis (MATTIS, 1988; PORTO e cols, 2003), *Span* de Dígitos (NASCIMENTO, 2004), Cubos de Corsi (CORSI, 1972; PAULA e cols, 2010), Token Test (DE RENZI; FAGLIONI, 1978; RADANOVIC e cols, 2004), Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – RAVLT (MALLOY-DINIZ e cols, 2007; PAULA e cols, 2013; DE PAULA e cols, 2013a; REY, 1998), Bateria de avaliação frontal (FAB) (BEATO e cols, 2012; BEATO e cols, 2007) e teste da Torre de Londres (DE PAULA e cols, 2012). A seguir serão descritos por menores dos testes neuropsicológicos.

Escala de Avaliação de Demência Mattis: Trata-se de uma medida de avaliação do estado cognitivo geral, cuja aplicação é de fácil aplicação e relativamente rápida (30 a 40 minutos). As tarefas, no total de 36, são agrupadas em 5 subitens, a saber, atenção, iniciativa/perseveração, construção, conceituação e memória. A apresentação das provas segue uma ordem fixa, sendo que apenas os testes relacionados a atenção não são agrupados em sequência, pois servem como distratores do subitem memória. Além disso, as tarefas mais difíceis são apresentadas, dentro de cada subitem, em primeiro e segundo lugar. E quando respondidas corretamente, permite ao examinador que credite as provas subseqüentes como corretas. A pontuação total é de 144. A Escala Fornece informações mais detalhadas sobre funções cognitivas preservadas e comprometidas, permite a avaliação sequencial dos pacientes e demonstra ser um instrumento com boa acurácia diagnóstica para discriminar pacientes com demência de Alzheimer, CCL e cognição normal. De acordo com estudo realizado por PORTO (2006) a nota de corte entre indivíduos com cognição normal e demência de Alzheimer foi de 123 pontos e, entre indivíduos com cognição normal e CCL de 134 (MATTIS, 1998; PORTO, 2003).

Span de Dígitos: Trata-se de um subteste da bateria WAIS-III e uma das principais tarefas utilizadas na avaliação da atenção e memória de curto prazo. O examinador pede ao paciente que repita uma série de números (a primeira sequência começa com dois dígitos, por exemplo, 2-5). Após cada resposta correta o examinador acrescenta um dígito na sequência seguinte. O

teste é composto de duas partes, na ordem direta e inversa. A tarefa avalia a capacidade de armazenamento na memória de curto prazo e seu componente executivo. (NASCIMENTO, 2004).

Cubos de Corsi: Trata-se de um instrumento análogo ao teste de Span de Dígitos, que avalia o alcance da memória de curto prazo utilizando a alça visioespacial. O teste consiste de nove blocos idênticos distribuídos sobre uma base quadrada. O sujeito avaliado é instruído a repetir uma sequência de movimentos realizada pelo examinador, tocando os cubos. O escore total é calculado multiplicando o número de acertos obtidos pelo valor máximo da sequência atingida (CORSI, 1972; PAULA e cols., 2010).

Token Test – Versão Resumida: Avalia a compreensão da linguagem verbal, sendo sensível a disfunções do hemisfério esquerdo. A tarefa contém 36 comandos, divididos em seis partes, em que se aumenta a quantidade de informações presentes em cada comando, aumentando gradativamente a complexidade do teste. Atribui-se um ponto para cada comando executado de forma completa. As peças são dispostas numa ordem específica e o sujeito avaliado deve agir exatamente como cada comando do item solicitado. (RENZI; FAGLIONI, 1978; RADANOVIC e cols, 2004).

Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – RAVLT: Avalia a memória recente, aprendizagem, retenção e memória de reconhecimento. Sua versão original foi criada por Rey em 1958. O avaliador faz a leitura pausada de uma lista (A) com 15 substantivos para o paciente por 5 vezes consecutivas. Depois de cada leitura o paciente deve evocar as palavras. Posteriormente é realizada a leitura de uma lista de interferência (B) e respectiva recordação. Após um intervalo de 20 minutos, solicita-se a lembrança da lista (A). Por último, realiza-se o teste de memória de reconhecimento, quando uma lista contendo 15 palavras da lista A, 15 palavras da lista B e 20 distratores (semelhantes às palavras de lista A e B em termos fonológicos ou semânticos) são lidas para o sujeito. A cada palavra lida, o sujeito deve indicar se ela pertence (ou não) à lista A. A pontuação do teste é dada pelo total de acertos em cada sequência. Este teste é um dos mais utilizados na prática clínica para detectar problemas de memória por ser eficaz na identificação dos princípios básicos relacionados ao processo de retenção de novas informações (REY, 1964; MALLOY-DINIZ, 2007).

Frontal Assessment Battery (FAB): Trata-se de um instrumento de rastreio cognitivo, de rápida realização, voltado a alteração das funções executivas, composta de seis provas com três pontos cada totalizando 18 pontos: pensamento abstrato (prova das semelhanças), flexibilidade mental (Fluência Fonêmica “S”), planejamento e monitoramento motor (série motora de Luria), controle inibitório (atenção seletiva e “vai não vai”), autonomia ambiental (supressão do comportamento de preensão). Considera-se como valor de corte o valor de 9/10 pontos para população brasileira de baixa escolaridade (BEATO e cols, 2012; BEATO e cols, 2007; DE PAULA e cols, 2013b).

Torre de Londres: É um teste empregado na análise da habilidade de planejamento, componente de destaque das funções executivas. Envolve o rearranjo de três esferas com o objetivo de alcançar uma configuração específica com o menor número possível de movimentos. Está relacionada a atividade dos circuitos pré-frontais (DE PAULA e cols, 2012).

4.7. PROTOCOLO DE REALIZAÇÃO DO POTENCIAL EVOCADO N200 E P300

Para realização de teste para detecção de potenciais evocados registrados pela eletroencefalografia foi empregado equipamento modelo MASBE/ACTPlus (Contronic Ltda., Pelotas, Brasil), que gera o estímulo auditivo e capta a resposta eletrofisiológica. A avaliação da resposta auditiva evocada de longa latência constituiu análise do potencial cognitivo P300 e do complexo de onda N200.

O exame foi realizado por fonoaudiólogos previamente treinados. O paciente foi acomodado em poltrona reclinável em ambiente com atenuação elétrica e de sons. O posicionamento dos eletrodos seguiu o padrão do *International Electrode System* (IES, sigla em inglês) 10-20 (JASPER, 1958) sendo fixado o eletrodo ativo na frente (Fz) na linha mediana, os eletrodos negativos nos lóbulos das orelhas esquerda (A1) e direita (A2) e o eletrodo terra na frente (Fp1). As respostas foram captadas por eletrodos com impedância máxima de $3k\Omega$ e com diferença de resistência entre os eletrodos de no máximo $1k\Omega$, em relação a referência biauricular, utilizando-se do *auditory oddball paradigm*.

A onda N200 foi definida como o pico negativo mais proeminente dentro da janela de tempo de 150 a 350ms após o estímulo (STENKLEV; LAUKLI, 2004). O componente P300 foi considerado como o maior pico positivo entre 250 e 450ms após a apresentação do estímulo

(STENKLEV; LAUKLI, 2004). A amplitude de P300 foi mensurada aplicando a subtração das amplitudes medidas nos picos desta onda. A análise das medidas das latências e amplitudes foram realizadas por dois pesquisadores separadamente e de forma cega. Para o processamento dos dados foi escolhida a análise de um dos examinadores. (CHAO e cols, 2004)

Foi realizado 1 estímulo a cada 0,8 segundo, num total de 300, sendo 20% a 2000Hz (estímulos raros a serem identificados pelo paciente) e 80% a 1000Hz, com intensidade de 90dBNA. Os sujeitos avaliados foram orientados a identificar e contar em silêncio os estímulos raros. Antes de iniciar o exame, os estímulos foram apresentados para que os participantes se familiarizassem com o teste. O procedimento foi repetido uma vez para garantir a replicação. O teste foi considerado válido caso apresentasse menos de 10% de erro de identificação.

4.8. QUANTIFICAÇÃO DO BDNF POR ELISA

A quantificação do BDNF por meio do ELISA foi realizada no Laboratório de Neurociências da UFMG por bioquímico previamente treinado. As análises foram feitas em duplicatas. A concentração de *BDNF* no soro dos sujeitos recrutados na coorte foi avaliada por metodologia de *ELISA*, utilizando o kit *Quantikine ELISA Human BDNF* (R&D Systems, Minneapolis, USA). Este kit contém todos os reagentes necessários para a execução do ensaio, realizado segundo indicação do fabricante.

Após centrifugação, as amostras de soro foram aliquotadas e estocadas a -20°C até o momento do ensaio. As amostras de soro foram diluídas 20X em tampão específico (RD6P) e os reagentes de trabalho foram previamente preparados, conforme indicação do fabricante.

Foram adicionados à placa: o reagente *assay diluent* RD1S (100 μL), amostras (50 μL de soro diluído 1:20), padrões (50 μL) e branco (50 μL do reagente RD6P). A placa permaneceu incubada por 2 horas em temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado aos compartimentos 100 μL do conjugado de BDNF. A placa permaneceu 60 minutos à temperatura ambiente. Após este período, foram realizados três ciclos de lavagem, utilizando uma lavadora de placas contendo o tampão de lavagem fornecido pelo fabricante (*Wash Buffer* – 400 μL). A solução de substrato foi adicionada à placa (200 μL), permanecendo por 30 minutos em incubação e protegida da luz. Durante este período foi possível verificar visualmente a reação, uma vez que os compartimentos se tornavam gradualmente amarelos. Após este período, a reação foi

bloqueada pela adição de 50 μL de solução *Stop* aos compartimentos e, aqueles que apresentavam reação, se tornaram azulados. A densidade óptica de cada compartimento foi determinada a partir da leitura das placas em leitor de *ELISA*, usando o comprimento de onda de 450 nm. A partir do valor das absorbâncias verificadas, foi possível calcular a concentração de BDNF nas amostras apresentada como pg/mL de soro.

4.9. GENOTIPAGEM APOE E BDNF

As genotipagens foram realizadas no Laboratório de Medicina Molecular da UFMG por bioquímico previamente treinado. Foram feitas duplicatas das amostras para assegurarmos a qualidade dos resultados.

O DNA genômico foi extraído dos leucócitos a partir do sangue total, coletado por meio de punção venosa em tubo contendo EDTA, pelo método de solução salina concentrada. A genotipagem para análise dos polimorfismos de *ApoE* e *BDNF* foi realizada através da técnica de *Real time PCR* (PCR em tempo real). Esta é uma técnica de biologia molecular baseada na reação de PCR convencional que é usada para amplificar e, simultaneamente quantificar a molécula alvo de DNA. Possibilita tanto a detecção quanto a quantificação de uma ou mais sequências específicas de amostra de DNA. Segue os mesmos princípios gerais do PCR, mas diferente do PCR convencional, onde o produto é detectado ao final da reação; no *Real time PCR* o DNA é detectado enquanto a reação progride em tempo real. Utilizamos a técnica de detecção dos produtos de DNA através de sondas (*probes*) específicas que consistem de oligonucleotídeos ligados a um revelador fluorescente que permite a detecção somente após hibridização da sonda (*probe*) com a fita de DNA complementar. Desta forma, a sonda fluorescente aumenta significativamente a especificidade e possibilita a quantificação do DNA (LIVAK e cols, 1995). A reação de PCR foi preparada com 1 μL de DNA (50ng/ μL); 0.1 μL do ensaio de TaqMan e 3.9 μL de green ou red mix, num total de 5 μL de reação de (PCR) por amostra. As sondas foram fornecidas pela Applied Biosystems Inc. (Foster, CA). A reação de PCR foi realizada com um ciclo de 5 minutos de desnaturação a 95°C, 60 Pa LgLg LaLa LaLa LaS LaS LaS LaS LaS LaS 89 ciclos de anelamento e extensão cada um deles com 30 e 15 segundos. As reações foram realizadas em equipamento de PCR em tempo real (Stratagene Mx3005, La Jolla, CA). Os produtos das reações de PCR foram analisados no modo de discriminação de alelos no mesmo equipamento. A discriminação dos alelos foi obtida (MxPro QPCR- Software, 2007) usando TaqMan 5'-exonuclease assay (LIVAK e cols., 1995). Para

controle da qualidade dos nossos resultados, o procedimento foi repetido em 10% da amostra selecionada aleatoriamente. Os resultados foram analisados e comparados por pelo menos dois observadores diferentes. Foram analisados os seguintes polimorfismos (identificados pelos rs), com suas *probes* respectivas adquiridas da empresa *Applied Biosystems*: rs429358 (C__3084793_20) e rs7412 (C__9045973_10), que formam um haplótipo, definindo, desta forma, o alelo $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ou $\epsilon 4$ da ApoE e rs6265 (C__11592758_10) do BDNF.

4.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS versão 20.0 (IBM®). A normalidade dos dados foi avaliada pelo método de Shapiro Wilk. Análise dos dados foi realizada através de cálculo de média, mediana e desvio padrão, comparação de proporções por meio do teste qui quadrado e Fisher e comparação de médias pelo teste *t student* e ANOVA (se aceito os preceitos da normalidade) e *Mann Whitney* e *Kruskal wallis* (se amostra não normal).

Para avaliação da remissão do quadro de CCL amnésico para normalidade cognitiva e da conversão de CCL amnésico a demência de Alzheimer foi realizada a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier. A análise dos fatores associados a remissão ou conversão foi obtida por meio de análise de regressão logística binária pela técnica de *backward* ou análise de regressão logística ordinal pela técnica *backward*. Já a análise relacionada ao estudo dos potenciais evocados empregou a técnica de análise regressão linear pela técnica *stepwise*. Somente selecionados para a regressão variáveis com valor $p < 0,200$ e com *missing* inferior a 20%. Além disso, foi realizada a as análises de correlação de Pearson e Spearman entre as variáveis em estudo e excluídos aquelas que apresentavam correlação $> 0,7$. Foram realizados o teste de Cox Snell R Square, o teste de qualidade do ajuste de Hosmer and Lemeshow (na análise de regressão logística binária) e o teste de linhas paralelas (na regressão logística ordinal).

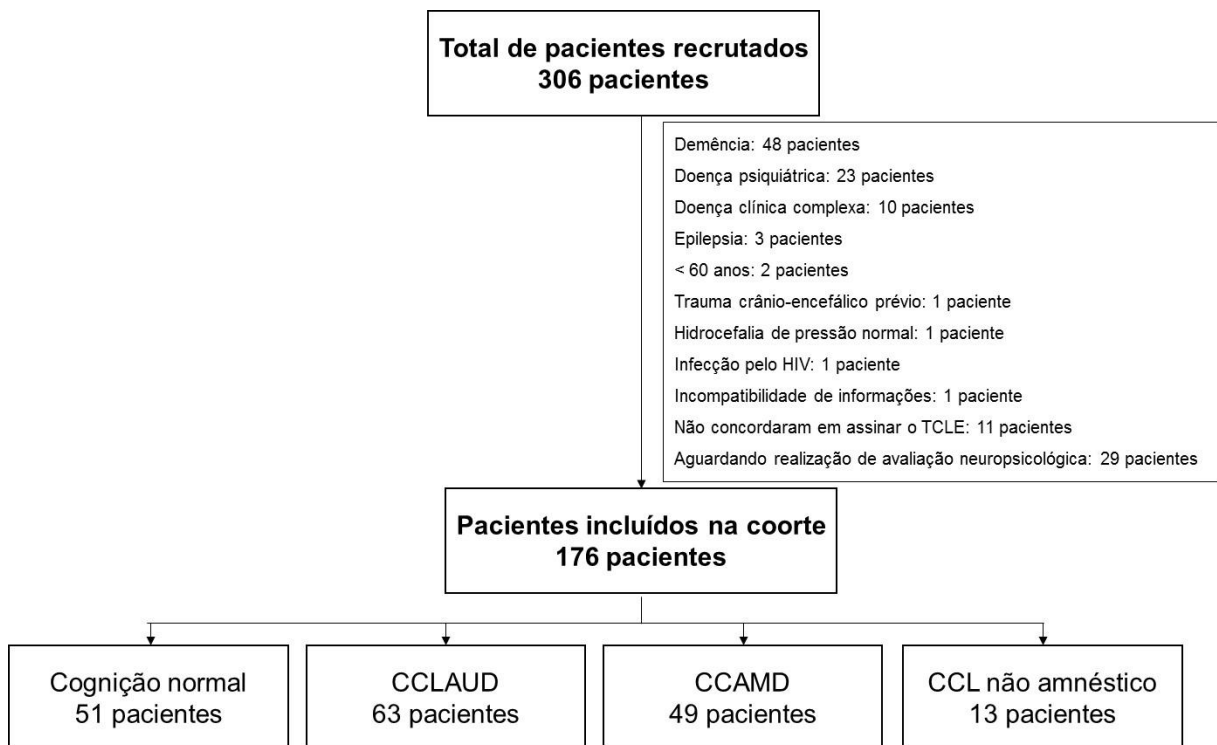
Para estimar o tempo de seguimento dos pacientes para realização de análise de sobrevivência, foi considerado o mês da primeira avaliação do ambulatório de CCL, levando em consideração a premissa da realização obrigatória de avaliação neuropsicológica no mesmo ano. Quando a primeira avaliação neuropsicológica ocorreu no ano subsequente a primeira avaliação no ambulatório, a data de entrada na coorte foi contada a partir do dia 01 de janeiro do ano da realização da avaliação neuropsicológica.

Para encerramento do tempo de seguimento, foi considerado do dia 31 de dezembro do último ano que o paciente apresentou avaliação neuropsicológica e no ambulatório de CCL. Os idosos que foram avaliados pela neuropsicologia e no ambulatório de CCL no ano de 2016, a data de encerramento do seguimento para análises estatísticas foi 30 de junho de 2016. Quando ocorreu óbito ou exclusão por doença grave, a data de encerramento foi a que consta na declaração de óbito ou a data informada do início da enfermidade que determinou a exclusão.

5.RESULTADOS

No período entre 2010 e junho de 2016 foram avaliados 306 pacientes, entre os quais 101 foram excluídos, totalizando 205 idosos em seguimento. Todavia, 29 pacientes ainda aguardavam a realização da primeira avaliação neuropsicológica ao término do referido período, resultando em 176 idosos incluídos na coorte. Optou-se por unir num mesmo grupo os casos de CCL amnésico único domínio e CCL amnésico múltiplos domínios, resultando nos seguintes números finais: 51 controles, 112 CCL amnésico e 13 CCL não amnésico (figura 12).

Figura 12: Processo de recrutamento de pacientes para coorte



Legenda: HIV: sigla inglês do vírus da imunodeficiência humana; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; CCL: comprometimento cognitivo leve; CCLAUD: comprometimento cognitivo leve amnésico único domínio; CCLAMD: comprometimento cognitivo leve amnésico múltiplos domínios.

Os 176 pacientes recrutados têm média de idade de $75,5 \pm 7,3$ anos, 69,9% são do sexo feminino, escolaridade $4,1 \pm 3,4$ anos e tempo de queixa subjetiva de declínio da memória de $2,2 \pm 2,5$ anos. História familiar de DA presente em 51,7% da amostra. Parte significativa dos pacientes apresenta comorbidades, com destaque a HAS (83%), dislipidemia (52,8%), DM (26,1%) e hipotireoidismo (19,9%). Histórico de tabagismo em 29,5% e etilismo em 48,9% dos idosos.

Quando avaliados dados epidemiológicos e clínicos dos grupos cognição normal, CCL amnésico e CCL não amnésico, observou-se diferença estatística nos quesitos escolaridade ($p=0,007$), tempo de queixa cognitiva ($p=0,025$), DM ($p=0,010$), IMC ($p<0,001$) e CP ($p=0,003$). As demais variáveis avaliadas estão descritas na tabela 4.

Quanto aos biomarcadores descritos na tabela 4, não encontramos diferença estatísticas entre os grupos estudados ao recrutamento em relação ao polimorfismo rs6265 do *BDNF* ($p=0,668$) e a presença de alelo ϵ -4 da ApoE ($p=0,166$).

Tabela 4: Dados clínicos, epidemiológicos e biomarcadores ao recrutamento

	Cognição normal N: 51	CCL Amnésico N: 112	CCL Não Amnésico N: 13	Valor P
Idade (anos) ⁽²⁾	73,59 ± 7,22	76,30 ± 7,30	76,23 ± 6,0	0,080
Sexo (% Feminino) ⁽¹⁾	68,9%	69,6%	76,9%	0,841
Escolaridade (anos) ⁽³⁾	4,0 (4 – 8,75)	4,0 (2 – 5)	4,0 (1,25 – 6,25)	0,007
Tempo de Queixa Cognitiva (anos) ⁽³⁾	1,50 (0 – 3)	2,0 (1 – 3)	0,083 (0 – 2,75)	0,025
HAS ⁽¹⁾	84,3%	83%	76,9%	0,818
DM ⁽¹⁾	11,8%	30,4%	46,2%	0,010
Dislipidemia ⁽¹⁾	56,9%	48,2%	76,9%	0,115
Hipotireoidismo ⁽¹⁾	19,6%	20,5%	15,4%	0,906
DPOC ⁽¹⁾	3,9%	4,5%	7,7%	0,842
DAC ⁽¹⁾	7,8%	8,9%	0%	0,530
AVE prévio ⁽¹⁾	0%	4,5%	0%	0,230
Etilismo ⁽¹⁾	50%	48,6%	46,2%	0,967
Tabagismo ⁽¹⁾	29,4%	30,4%	23,1%	0,862
Deficiência de Vitamina B12 ⁽¹⁾	37,3%	48,2%	30,8%	0,263
Taxa de filtração glomerular (mL/min) ⁽³⁾	74,5 (59,5 – 90)	74,0 (57 – 86)	65 (56,3 – 84,3)	0,131

IMC (Kg/m²)⁽²⁾	27,90 ± 4,48	25,73 ± 3,75	29,93 ± 3,91	<0,001
Circunferência de panturrilha (cm)⁽²⁾	37,20 ± 3,32	35,26 ± 3,07	37,94 ± 4,0	0,003
Número de medicamentos ⁽³⁾	4,0 (2 – 5,75)	4,0 (3 – 6)	4,5 (2,25 – 6)	0,717
História Familiar de DA ⁽¹⁾	52,9%	50,9%	53,8%	0,959
BDNFMet (%) de metionina – A ⁽¹⁾	28,3%	22,6%	30,8%	0,668
ApoE – ε-4 (% alelo) ⁽¹⁾	18,6%	33,7%	23,1%	0,166

Legenda: CCL: comprometimento cognitivo leve, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: *diabetes mellitus* tipo 2, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, DAC: doença arterial coronariana, AVE: acidente vascular encefálico, IMC: índice de massa corporal, DA: Demência de Alzheimer, BDNF: *Brain-derived Neurotrophic Factor*, ApoE: *Apolipoprotein E*.

Notas: ⁽¹⁾ Teste Qui Quadrado
⁽²⁾ Teste ANOVA
⁽³⁾ Teste Kruskal Wallis

Média ± desvio padrão; mediana (percentil 25 – percentil 75); frequência (%)

Exames laboratoriais foram avaliados. Destaca-se na tabela 5 que apesar do diagnóstico de DM ser mais prevalente em pacientes com CCL amnésico e CCL não amnésico, os resultados de glicemia de jejum e glicohemoglobina não apresentaram diferença estatística entre os grupos.

Tabela 5: Dados de exames laboratoriais

	Cognição normal N: 51	CCL Amnésico N: 112	CCL Não Amnésico N: 13	Valor P
Colesterol total (mg/dL) ⁽¹⁾	199,0 ± 49,22	189,43 ± 38,46	184,25 ± 58,51	0,480
LDL-colesterol (mg/dL) ⁽²⁾	110,71 (86,28 – 132,95)	110,52 (93,11 – 134,04)	92,11 (65,93 – 172,78)	0,517
HDL-colesterol (mg/dL) ⁽²⁾	49 (43,25 – 59,75)	48 (42,5 – 55)	55,5 (50,5 – 64,75)	0,356
Triglicérides (mg/dL) ⁽²⁾	131,5 (89,75 – 147,75)	121 (82,5 – 159)	90,5 (69,25 – 105,5)	0,535
Glicemia em jejum (mg/dL) ⁽²⁾	98 (92,25 – 115)	93 (85,5 – 105)	91 (79,25 – 128,75)	0,815
Glicohemoglobina (%) ⁽²⁾	5,6% (5,3% - 6,3%)	5,8% (5,5% - 6,2%)	5,65% (5,3% - 7,0%)	0,489

Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

Notas: ⁽¹⁾ Teste ANOVA

⁽²⁾ Teste Kruskal Wallis

Média ± desvio padrão; mediana (percentil 25 – percentil 75); frequência (%)

A maioria dos testes da avaliação cognitiva básica aplicada pela geriatria apresentou diferença estatisticamente relevante entre os grupos como demonstrado na tabela 6. Somente o teste do relógio segundo Shulman não indicou esta associação (valor $p=0,093$). A análise de intrusões nos testes de palavras do CERAD e de lista de figuras também não demonstrou associação. Destaca-se que os resultados encontrados nos idosos com CCL não amnésico se assemelham com os do grupo cognição normal.

Tabela 6: Dados da avaliação cognitiva básica ao recrutamento

	Cognição normal N: 51	CCL Amnésico N: 112	CCL Não Amnésico N: 13	Valor P
MEEM ⁽³⁾	25 (23 – 28)	23 (20 – 26)	24 (21,25 – 25)	< 0,001
Teste de Fluência Frutas ⁽³⁾	12 (10 – 13)	9 (8 – 11)	11 (9,25 – 13)	< 0,001
Teste de Fluência Animais ⁽²⁾	12,94 ± 3,41	9,89 ± 2,99	11,62 ± 3,43	< 0,001
Teste do Relógio segundo Shulman ⁽³⁾	3,5 (2 – 4)	2 (2 – 4)	2 (2 – 3,75)	0,093
Teste de Lista de Figuras - Soma de Três Tentativas ⁽³⁾	24 (21,25 – 26)	20 (18 – 22)	23 (20,25 – 25)	<0,001
Evocação - Teste de Lista De Figuras ⁽³⁾	8,5 (7 – 9)	7 (5 – 8)	8 (6,25 – 9)	<0,001
Reconhecimento - Teste de Lista De Figuras ⁽³⁾	10 (10 – 10)	10 (10 – 10)	10 (10 – 10)	0,022
Presença de Intrusões - Teste de Lista de Figuras (% Amostra) ⁽¹⁾	18,4%	32,1%	15,4%	0,123
Número de Intrusões - Teste de Lista de Figuras ⁽³⁾	0 (0 – 0)	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0,083
Teste de Palavras do CERAD – Soma Três Tentativas ⁽²⁾	17,90 ± 3,62	13,48 ± 3,73	16,85 ± 3,26	<0,001
Evocação – Teste de Palavras do CERAD ⁽³⁾	6 (4 – 7)	2 (0 – 4)	6 (3 – 6)	<0,001
Reconhecimento - Teste de Palavras do CERAD ⁽³⁾	10 (8 – 10)	8 (6 – 9)	9 (9 – 10)	<0,001
Presença de Intrusões - Teste de Palavras do CERAD (% Amostra) ⁽¹⁾	68,6%	64,8%	38,5%	0,124

Número de Intrusões - Teste de Palavras do CERAD ⁽³⁾	2 (0 – 4)	2 (0 – 4,5)	0 (0 – 4)	0,429
-----------------------------------------------------------------	-----------	-------------	-----------	-------

Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CERAD: *Consortion to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*.

Notas: ⁽¹⁾ Teste Qui Quadrado

⁽²⁾ Teste ANOVA

⁽³⁾ Teste Kruskal Wallis

Média ± desvio padrão; mediana (percentil 25 – percentil 75); frequência (%)

Foi realizada avaliação exclusiva dos grupos cognição normal versus CCL amnésico, como descrito na tabela 7, e observou-se que em relação a comparação entre os três grupos que o teste do relógio segundo Shulman passou a ter diferença estatística ($p=0,042$).

Tabela 7: Dados da avaliação cognitiva básica ao recrutamento grupo controle versus CCL amnésico

	Cognição normal N: 51	CCL Amnésico N: 112	Valor P
MEEM ⁽³⁾	25,14 ± 2,83	22,72 ± 3,40	< 0,001
Teste de Fluência Frutas ⁽³⁾	11,84 ± 2,66	9,38 ± 2,55	< 0,001
Teste de Fluência Animais ⁽³⁾	12,94 ± 3,41	9,89 ± 2,99	< 0,001
Teste do Relógio segundo Shulman ⁽³⁾	3,02 ± 1,44	2,51 ± 1,36	0,042
Teste de Lista de Figuras - Soma de Três Tentativas ⁽²⁾	23,61 ± 3,12	19,75 ± 3,70	<0,001
Evocação - Teste de Lista de Figuras ⁽³⁾	8,02 ± 1,53	6,42 ± 1,87	<0,001
Reconhecimento - Teste de Lista de Figuras ⁽³⁾	9,88 ± 0,48	9,53 ± 1,19	0,013
Presença de Intrusões - Teste de Lista de Figuras (% Amostra) ⁽¹⁾	18,4%	32,1%	0,074
Número de Intrusões - Teste de Lista de Figuras ⁽³⁾	0,31 ± 0,77	0,67 ± 1,15	0,058
Teste de Palavras do CERAD – Soma Três Tentativas ⁽³⁾	17,90 ± 3,62	13,48 ± 3,73	<0,001
Evocação – Teste de Palavras do CERAD ⁽³⁾	5,51 ± 2,12	2,44 ± 2,06	<0,001
Reconhecimento - Teste de Palavras do CERAD ⁽³⁾	8,98 ± 1,56	7,46 ± 2,26	<0,001

Presença de Intrusões - Teste de Palavras do CERAD (% Amostra) ⁽¹⁾	68,6%	64,8%	0,633
-------------------------------------------------------------------------------	-------	-------	-------

Número de Intrusões - Teste de Palavras do CERAD ⁽³⁾	2,39 ± 2,74	3,03 ± 3,68	0,703
-----------------------------------------------------------------	-------------	-------------	-------

Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CERAD: *Consortion to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*.

Notas: ⁽¹⁾ Teste Qui Quadrado

⁽²⁾ Teste T Student

⁽³⁾ Teste Mann Whitney

Quanto a avaliação da Escala de Avaliação de Demência Mattis, observou-se que a escala completa e os subitens iniciativa/perseveração, conceituação e memória apresentam diferença significativa entre os grupos estudados (tabela 8). Já a avaliação da funcionalidade pelo questionário de Pfeffer há maior declínio em AVD em pacientes com CCL amnésico, ao passo que os resultados do grupo cognição normal e CCL não amnésico se aproximam ($p < 0,001$).

Quanto a avaliação do humor, detectou-se que os grupos CCL amnésico e não amnésico apresentam maior prevalência de sintomas depressivos. Já os sintomas neuropsiquiátricos, incluindo a apatia, são mais prevalentes nos pacientes com CCL amnésico, com o grupo não amnésico com resultado intermediário entre o grupo CCL amnésico e cognição normal (tabela 8). Os resultados da Escala de Avaliação de Demência Mattis, funcionalidade, humor e sintomas neuropsiquiátricos não se alteraram após análise exclusiva dos grupos cognição normal e CCL amnésico (tabela 9).

Tabela 8: Dados da avaliação do humor, comportamento e neuropsicológica

	Cognição normal N: 51	CCL Amnésico N: 112	CCL Não-Amnésico N: 13	Valor P
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Atenção ⁽¹⁾	36 (34 – 36)	35 (34 – 36)	35 (33,5 – 36)	0,494
Escala de Avaliação de Demência Mattis - I/P ⁽¹⁾	35 (31 – 36,25)	28 (24,75 – 32)	29 (26,5 - 33,5)	< 0,001
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Construção ⁽¹⁾	6 (5,75 – 6)	6 (4 – 6)	6 (2 – 6)	0,380
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Conceituação ⁽¹⁾	33 (28,75 – 36)	29 (25 – 33)	30 (21,25-33,5)	0,001
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Memória ⁽¹⁾	23 (21 – 25)	18 (16 – 21)	23 (21 – 23,5)	<0,001

Escala de Avaliação de Demência Mattis – Total ⁽¹⁾	132 (124-135,25)	113 (106 – 122)	112 (91,5-121,25)	<0,001
Frontal Assessment Battery (FAB) ⁽¹⁾	14 (12 – 15,25)	10 (9 – 12,75)	11 (7,25 – 12,25)	< 0,001
CrITÉrios de Depressão Maior – DSM-IV ⁽¹⁾	2 (0 – 3)	2 (1 – 5)	2,5 (0 – 5,25)	0,025
Escala de Depressão Geriátrica – 15 Itens ⁽¹⁾	1,5 (0 – 4)	3 (1 – 6)	4 (0,75 – 6,25)	0,021
Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer ⁽¹⁾	1 (0 – 3,25)	4 (2 – 6)	1,5 (0 – 2,75)	<0,001
BEHAVE-AD ⁽¹⁾	0 (0 – 2)	3 (1 – 5)	0,5 (0 – 5,25)	0,001
Brazilian Caregiver Version of the Apathy Scale ⁽¹⁾	7,30 ± 7,96	12,30 ± 7,87	11,20 ± 8,98	0,012
Inventário Neuropsiquiátrico ⁽¹⁾	0 (0 – 4,5)	3 (0 – 12)	0 (0 – 9)	0,013

Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; Mattis I/P: subitem iniciativa e perseveração da Escala de Avaliação da Demência Mattis; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; Behave-AD - *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale*
Notas: ⁽¹⁾ Teste Kruskal Wallis
 Mediana (percentil 25 – percentil 75).

Tabela 9: Dados da avaliação do humor, comportamento, neuropsicológica e genotipagem do grupo controle versus CCL amnésico

	Cognição normal N: 51	CCL Amnésico N: 112	Valor P
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Atenção ⁽²⁾	35,00 ± 1,90	34,69 ± 2,16	0,232
Escala de Avaliação de Demência Mattis - I/P ⁽²⁾	33,88 ± 3,07	28,75 ± 4,98	< 0,001
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Construção ⁽²⁾	5,34 ± 1,30	5,03 ± 1,68	0,357
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Conceituação ⁽²⁾	32,32 ± 4,96	28,91 ± 5,57	<0,001
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Memória ⁽²⁾	22,46 ± 2,62	18,35 ± 3,56	<0,001
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Total ⁽²⁾	128,90 ± 9,88	115,56 ± 12,18	<0,001
Frontal Assessment Battery (FAB) ⁽²⁾	13,47 ± 2,80	10,58 ± 3,07	< 0,001

Crêterios de Depressão Maior – DSM-IV ⁽²⁾	1,80 ± 1,64	2,88 ± 2,34	0,007
Escala de Depressão Geriátrica – 15 Itens ⁽²⁾	2,35 ± 2,19	3,94 ± 3,44	0,007
Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer ⁽²⁾	1,97 ± 2,91	4,40 ± 3,57	<0,001
BEHAVE-AD ⁽²⁾	1,18 ± 1,93	3,36 ± 3,32	<0,001
<i>Brazilian Caregiver Version of the Apathy Scale</i> ⁽²⁾	7,30 ± 7,96	12,30 ± 7,87	0,003
Inventário Neuropsiquiátrico ⁽²⁾	3,21 ± 6,48	7,86 ± 10,49	0,007
BDNF^{Met} (%) de metionina – A ⁽¹⁾	28,3%	22,6%	0,458
ApoE – �-4 (% alelo) ⁽¹⁾	18,6%	33,7%	0,068
Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; Mattis I/P: subitem iniciativa e persevera�o da Escala de Avalia�o de Demência Mattis; DSM: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> ; BEHAVE-AD - <i>Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale</i> ; BDNF: <i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i> ; ApoE: <i>Apolipoprotein E</i> .			
Notas: ⁽¹⁾ Teste Qui Quadrado			
⁽²⁾ Teste Mann Whitney			

5.1. FASE PROSPECTIVA DO ESTUDO

Os 176 pacientes recrutados foram seguidos pelo período médio de 925,04 ± 444,88 dias (2,53 ± 1,22 anos). Entre os 112 pacientes com CCL amnéstico, ocorreram 20 casos de conversão a demência (taxa de conversão acumulada de 17,9%, taxa anual média de conversão estimada em 7,08%), sendo que 18 (90%) foram para demência de Alzheimer e 1 (5%) para demência de Corpos de Lewy e outro (5%) para demência mista (demência vascular associada ao Alzheimer) após período médio de 729,05 ± 346,94 dias. Nenhum caso de conversão foi detectado nos grupos cogni o normal e CCL não amnéstico.

Ocorreram 16 remissões para normalidade cognitiva (taxa de remissão de 14,3%) após período de 1314,13 ± 451,11 dias e 10 pacientes evoluíram para CCL não amnéstico (8,9%) após 1401,4

$\pm 390,93$ dias de seguimento. Sessenta e seis pacientes permaneceram com CCL amnésico (58,9%) após $848,97 \pm 453,98$ dias de seguimento. A taxa anualizada de conversão de CCL amnésico para demência e a taxa anual de remissão de CCL amnésico para cognição normal encontram-se demonstradas na tabela 10.

Tabela 10: Taxa anualizada de conversão de CCL amnésico para demência e de remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva.

	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Taxa de conversão de CCLA para demência	1,79%	9,80%	7,25%	5,13%	5,26%
Número de casos de conversão	2	10	5	2	1
Taxa de remissão de CCLA para cognição normal	1,79%	6,86%	1,45%	10,26%	10,53%
Número de casos de remissão	2	7	1	4	2
Total de pacientes	112	102	69	39	19

Legenda: CCL: comprometimento cognitivo leve; CCLA: comprometimento cognitivo leve amnésico.

Entre os 51 pacientes com cognição normal ocorreram 7 casos (13,7%) de evolução para CCL amnésico após $1138,29 \pm 226,38$ dias de seguimento. Um paciente (2,0%) evoluiu para CCL não amnésico após 869 dias de seguimento e os demais 43 pacientes (84,3%) permaneceram com a cognição preservada após $891,88 \pm 336,83$ dias. Nenhum paciente com cognição normal evoluiu com demência. Entre os 13 pacientes com CCL não amnésico, 4 (30,8%) evoluíram com remissão para cognição normal após $844,5 \pm 210,89$ dias de seguimento e os demais permaneceram com CCL não amnésico após $721,89 \pm 477,81$ dias.

Ocorreram 25 perdas de seguimento ao todo (14,2% da amostra total), sendo 4 no grupo cognição normal (7,8%) e 21 no grupo CCL amnésico (18,8%). Os motivos de perda de seguimento estão descritos na tabela 11. As causas mais comuns foram a retirada do termo de consentimento (11 pacientes), perda de contato telefônico (5 idosos) e óbito (4 sujeitos).

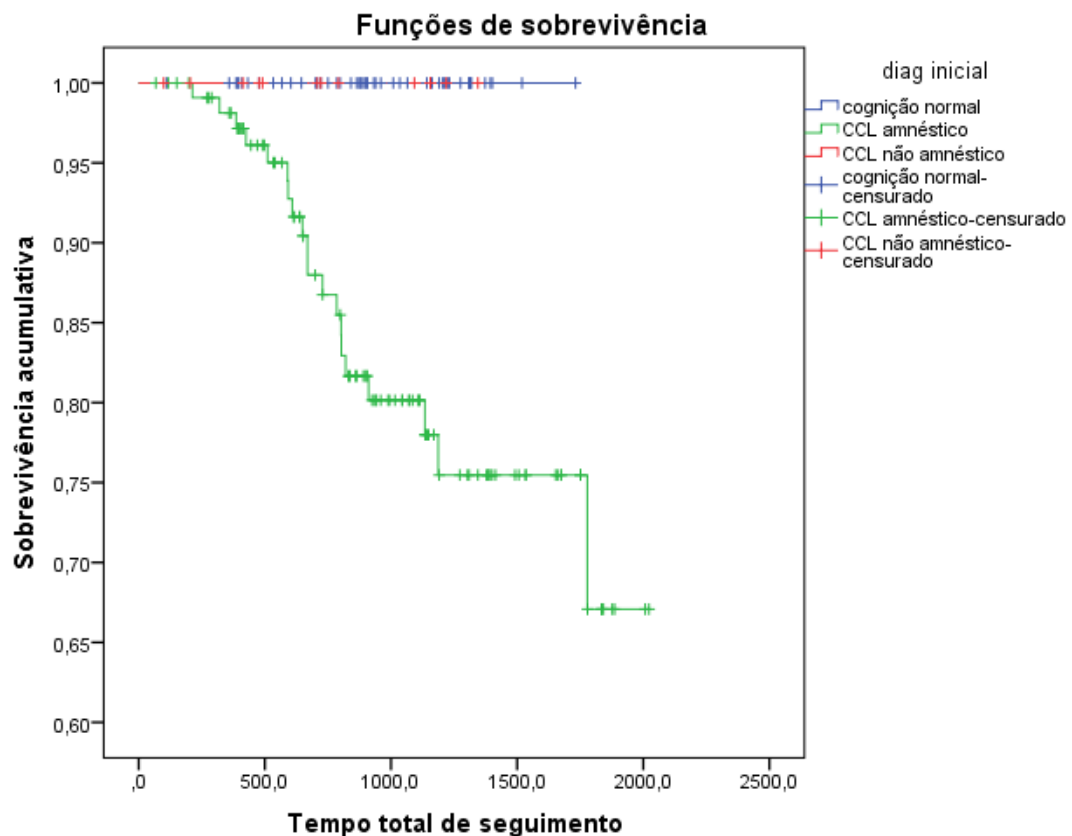
A figura 13 demonstra a curva de sobrevida realizada pelo método de *Mantel-Cox*, indicando o valor $p=0,004$ da progressão do grupo CCL amnésico quando comparado aos grupos cognição normal e CCL não amnésico. Posteriormente, foi realizada nova análise considerando *missing* o momento que o paciente apresenta qualquer alteração de grupo diagnóstico, não ocorrendo

alteração do resultado (valor $p=0,003$). Resultado semelhante foi obtido refazendo-se a análise após exclusão do grupo CCL não amnésico ($p=0,002$).

Tabela 11: Motivo da perda de seguimento

Óbito	4 pacientes
Doença grave	3 pacientes
Emigração	1 paciente
Perda grave e definitiva da mobilidade	1 paciente
Perda de contato telefônico	5 pacientes
Solicitação para interromper participação na pesquisa	11 pacientes
Total	25 pacientes

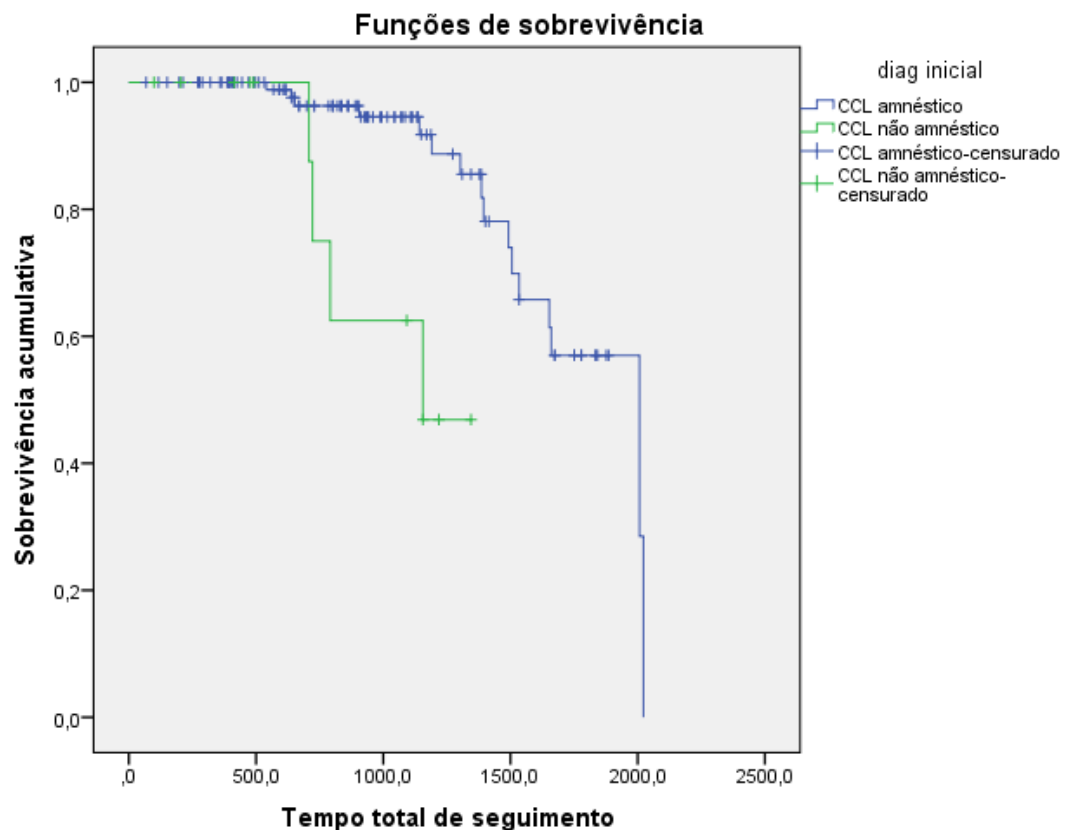
Figura 13: Curva de sobrevida da progressão para demência



Legenda: CCL: comprometimento cognitivo leve

Posteriormente, confeccionou-se a curva de sobrevivência da remissão a cognição normal pelo Método de *Mantel-cox*, sendo que para esta análise foi excluído o grupo cognição normal. Como descrito foram detectados 16 casos de remissão do grupo CCL amnésico e 4 casos do grupo CCL não amnésico. Observou-se maior tempo de seguimento até a remissão do grupo CCL amnésico [1731,33 (IC 95% 1606,44 – 1856,21) dias] em relação ao grupo CCL não amnésico [1088,84 (IC95% 894,71 – 1282,97) dias], valor $p = 0,001$, como demonstrado na figura 14. Posteriormente, foi realizada nova análise considerando *missing* o momento que o paciente apresenta qualquer alteração de grupo diagnóstico. Como resultado, não observamos diferença estatística entre os grupos (valor $p=0,085$).

Figura 14: Curva de sobrevivência da remissão para cognição normal



Legenda: CCL: comprometimento cognitivo leve

5.1.1. ANÁLISE DO RISCO DE CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA DO GRUPO CCL AMNÉSICO

Foram realizadas análises para avaliar os fatores de risco associados a conversão de CCL amnésico em demência. Nestas análises comparou-se dois grupos, os casos de conversão com os pacientes com CCL amnésico estável. O grupo CCL amnésico estável foi constituído por pacientes com no mínimo 1 ano de seguimento e que não apresentaram remissão para normalidade cognitiva ou conversão para demência. Na análise dos dados de conversão para demência, todos os casos foram unificados independentemente da etiologia do quadro demencial. Os resultados com os dados obtidos ao recrutamento estão descritos na tabela 12.

Tabela 12: Análise univariada da conversão de CCL amnésico para demência

	Grupo conversão N: 20 pacientes	Grupo CCLA estável N: 58 pacientes	Valor P
Idade (anos) ⁽³⁾	78,55 ± 8,17	76,21 ± 6,86	0,214
Sexo (% masculino) ⁽¹⁾	9 (45%)	14 (24,14%)	0,078
Escolaridade (anos) ⁽⁴⁾	3,45 ± 2,56	3,10 ± 2,82	0,448
Tempo de queixa cognitiva (anos) ⁽⁴⁾	1,89 ± 1,65	2,48 ± 2,77	0,551
História Familiar de DA (%) ⁽¹⁾	15 (75%)	29 (50%)	0,052
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²) ⁽³⁾	24,58 ± 3,06	25,97 ± 3,82	0,161
Circunferência de Panturrilha (cm) ⁽³⁾	35,21 ± 2,97	35,25 ± 3,04	0,967
Número de medicamentos ⁽⁴⁾	3,50 ± 1,91	4,70 ± 2,21	0,020
Taxa de filtração glomerular (ml/min) ⁽³⁾	67,33 ± 16,92	76,71 ± 19,00	0,092
Tabagismo (%) ⁽¹⁾	5 (25%)	18 (31,03%)	0,610
Etilismo (%) ⁽¹⁾	9 (45%)	27 (46,55%)	0,951
HAS ⁽²⁾	20 (100%)	46 (79,31%)	0,030
DM tipo 2 ⁽¹⁾	5 (25%)	19 (32,76%)	0,517
Dislipidemia ⁽¹⁾	9 (45%)	34 (58,62%)	0,291
DPOC ⁽²⁾	0 (0%)	4 (6,90%)	0,567
Hipotireoidismo ⁽²⁾	1 (5%)	13 (22,41%)	0,100
AVE prévio ⁽²⁾	1 (5%)	3 (5,17%)	1,0
DAC ⁽²⁾	2 (10%)	4 (6,90%)	0,643
Deficiência de vitamina B12 ⁽¹⁾	7 (35%)	27 (46,55%)	0,369
BDNF ^{Met} (%) de metionina – A ⁽²⁾	2 (10,53%)	14 (26,42%)	0,207
ApoE – ε-4 (% alelo) ⁽¹⁾	5 (26,32%)	17 (33,33%)	0,574
MEEM ⁽⁴⁾	22,35 ± 3,91	22,28 ± 3,37	0,662
Teste de fluência frutas ⁽⁴⁾	8,53 ± 2,72	9,33 ± 2,32	0,171
Teste de fluência animais ⁽⁴⁾	8,90 ± 2,40	9,86 ± 3,08	0,343

Teste do relógio segundo Shulman ⁽⁴⁾	2,30 ± 1,42	2,37 ± 1,34	0,814
Teste de Lista de Figuras - soma de três tentativas⁽³⁾	16,40 ± 5,45	19,79 ± 3,13	0,034
Evocação - Teste de Lista de Figuras⁽⁴⁾	5,00 ± 2,65	6,52 ± 1,71	0,044
Reconhecimento - Teste de Lista de Figuras ⁽⁴⁾	8,80 ± 2,43	9,55 ± 0,85	0,312
Presença de intrusões - Teste de Lista de Figuras (% amostra) ⁽¹⁾	5 (33,34%)	20 (35,71%)	0,864
Número de intrusões - Teste de Lista de Figuras ⁽⁴⁾	0,53 ± 0,92	0,79 ± 1,28	0,691
Teste de Palavras do CERAD – soma três tentativas ⁽³⁾	12,05 ± 3,54	13,36 ± 3,73	0,185
Evocação – Teste de Palavras do CERAD ⁽⁴⁾	1,58 ± 1,64	2,13 ± 2,04	0,359
Reconhecimento - Teste de Palavras do CERAD ⁽⁴⁾	6,47 ± 2,04	7,19 ± 2,38	0,150
Presença de intrusões - Teste de Palavras do CERAD (% amostra) ⁽¹⁾	11 (57,89%)	38 (70,37%)	0,319
Número de intrusões - Teste de Palavras do CERAD ⁽⁴⁾	0,60 ± 0,51	0,70 ± 0,46	0,199
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Atenção ⁽⁴⁾	34,63 ± 1,57	34,47 ± 2,56	0,732
Escala de Avaliação de Demência Mattis - I/P ⁽⁴⁾	27,26 ± 4,96	28,38 ± 4,99	0,400
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Construção ⁽⁴⁾	5,55 ± 1,10	4,79 ± 1,86	0,153
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Conceituação ⁽³⁾	28,63 ± 3,65	28,07 ± 5,99	0,627
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Memória⁽³⁾	16,37 ± 2,97	18,16 ± 3,46	0,047
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Total ⁽³⁾	112,42 ± 7,89	113,78 ± 13,52	0,681
<i>Frontal Assessment Battery</i> (FAB) ⁽⁴⁾	9,75 ± 2,73	10,50 ± 3,04	0,296
Crterios de depressão maior – DSM-IV ⁽⁴⁾	2,85 ± 2,21	3,32 ± 2,54	0,582
Escala de Depressão Geriátrica – 15 itens ⁽⁴⁾	4,20 ± 3,72	4,55 ± 3,65	0,640
Questionário de atividades instrumentais de Pfeffer⁽⁴⁾	6,11 ± 3,16	4,02 ± 3,74	0,014
BEHAVE-AD ⁽⁴⁾	4,39 ± 4,27	3,26 ± 3,03	0,524
<i>Brazilian caregiver version of the Apathy Scale</i> ⁽³⁾	13,83 ± 6,41	13,38 ± 7,44	0,823
Inventário Neuropsiquiátrico ⁽⁴⁾	12,28 ± 13,74	5,93 ± 8,63	0,092

Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; CCLA: Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico; DA: Demência de Alzheimer; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: *Diabetes Mellitus*; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; AVE: Acidente Vascular Encefálico; DAC: Doença Arterial Coronariana; BDNF: *Brain-derived Neurotrophic Factor*; ApoE: *Apolipoprotein E*; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CERAD: *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; Mattis I/P: subitem iniciativa e perseveração da Escala de Avaliação de Demência Mattis; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; BEHAVE-AD: *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale*.

Notas: ⁽¹⁾ Teste Qui Quadrado

⁽²⁾ Teste Fisher

⁽³⁾ Teste T Student

⁽⁴⁾ Teste Mann Whitney

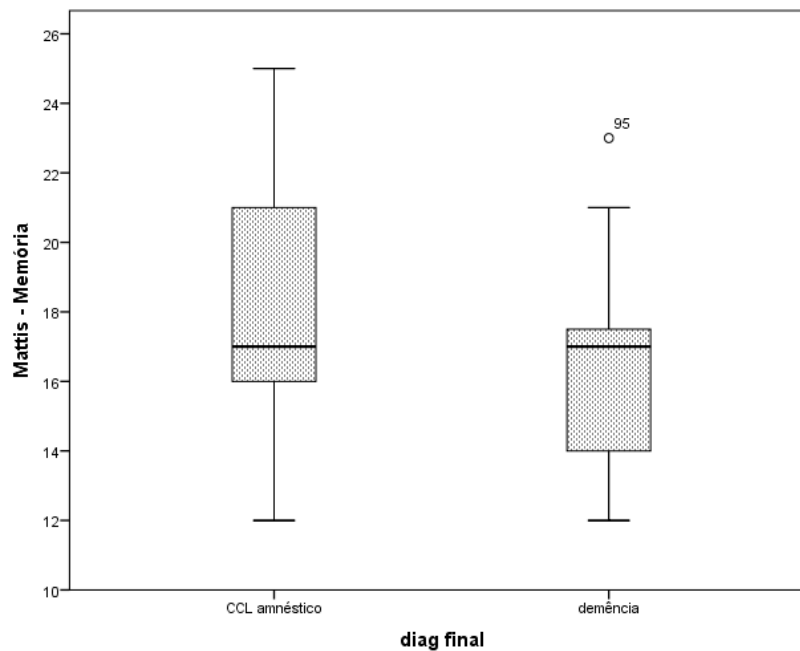
Destaca-se que somente duas variáveis clínicas apresentaram significância estatística na análise univariável, HAS [RR: 1,435 (IC95%: 1,224 – 1,682), valor p: 0,030] e número de medicamentos prescritos [RR: 0,761 (IC95%: 0,587 – 0,986), valor p: 0,020]. Dois testes aplicados na avaliação cognitiva básicas apresentaram diferença estatística significativa, o Teste de Lista de Figuras no subitem evocação [RR: 0,689 (IC95%: 0,510 – 0,930), valor p: 0,044] e o somatório dos subitens memória incidental, imediata 1 e imediata 2 do Teste de Lista de Figuras [RR: 0,794 (IC95%: 0,673 – 0,937), valor p: 0,034]. O subitem memória Escala de Avaliação de Demência Mattis apresentou diferença entre os grupos estudados no limiar da significância estatística [RR: 0,844 (IC95%: 0,711 – 1,002), valor p: 0,047], assim como a funcionalidade segundo o Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer [RR: 1,167 (IC95%: 0,995 – 1,370), valor p: 0,014].

A partir destes resultados foi realizada a técnica de regressão logística binária multivariada com a técnica de *backward*. Foram incluídas todas as variáveis com valor $p < 0,200$. No modelo construído, foram excluídas as variáveis com *missing* superior a 20%, a saber, a taxa de filtração glomerular, o questionário de atividades instrumentais de Pfeffer e o Inventário Neuropsiquiátrico. Nenhuma variável foi excluída por apresentar correlação superior a 0,7 com outra variável em estudo.

O resultado do modelo de análise multivariada apontou que somente a Escala de Avaliação de Demência Mattis, no subitem memória, está associada de forma independente com a conversão de CCL amnésico em demência [RR: 0,935 (IC 95%: 0,907 – 0,963), valor $p < 0,001$], o que significa que cada 1 ponto a mais no subitem memória no teste reduz em 6,5% o risco de desenvolver demência. A análise de Cox Snell R Square foi de 0,262, indicando que 26.2% da variância do desfecho é explicada pelo teste selecionado pela regressão logística. O teste de qualidade do ajuste de Hosmer and Lemeshow foi 0,480.

A figura 15 apresenta o *plot* dos resultados do subitem memória da Escala de Avaliação de Demência Mattis comparando os resultados do grupo CCL estável com o grupo que converteu para demência.

Figura 15: Plot com os resultados do subitem memória da Escala de Avaliação de Demência Mattis entre os grupos CCL amnésico estável e conversão para demência.



Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

5.1.2. ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS A REMISSÃO PARA NORMALIDADE COGNITIVA DOS PACIENTES COM CCL AMNÉSICO

Foram realizadas análises para avaliar os fatores associados a remissão de CCL amnésico a normalidade cognitiva. Nestas análises comparou-se os grupos os casos de remissão com os 58 pacientes com CCL amnésico com quadro cognitivo estável há pelo menos 1 ano. Os resultados dos dados obtidos ao recrutamento estão descritos na tabela 13.

Tabela 13: Análise univariada da remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva

	Grupo remissão N: 16 pacientes	Grupo CCLA estável N: 58 pacientes	Valor P
Idade (anos) ⁽³⁾	72,06 ± 8,74	76,21 ± 6,86	0,048
Sexo (% masculino) ⁽²⁾	6 (37,5%)	14 (24,14%)	0,344
Escolaridade (anos) ⁽⁴⁾	6,06 ± 4,58	3,10 ± 2,82	0,005
Tempo de queixa cognitiva (anos) ⁽⁴⁾	2,73 ± 2,37	2,48 ± 2,77	0,245
História Familiar de DA (%) ⁽¹⁾	7 (43,75%)	29 (50%)	0,658
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²) ⁽³⁾	26,63 ± 3,27	25,97 ± 3,82	0,541
Circunferência de Panturrilha (cm) ⁽⁴⁾	35,05 ± 2,57	35,25 ± 3,04	0,840

Número de medicamentos ⁽⁴⁾	4,19 ± 1,91	4,70 ± 2,21	0,422
Taxa de filtração glomerular ⁽³⁾	67,0 ± 13,95	76,71 ± 19,0	0,065
Tabagismo (%) ⁽²⁾	6 (37,5%)	18 (31,03%)	0,764
Etilismo (%) ⁽¹⁾	9 (56,25%)	27 (46,55%)	0,492
HAS ⁽²⁾	13 (81,25%)	46 (79,31%)	1,0
<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2 ⁽¹⁾	5 (31,25%)	19 (32,76%)	0,909
Dislipidemia ⁽¹⁾	6 (37,5%)	34 (58,62%)	0,133
DPOC ⁽²⁾	1 (6,25%)	4 (6,90%)	1,0
Hipotireoidismo ⁽²⁾	8 (50%)	13 (22,41%)	0,057
AVE prévio ⁽²⁾	0 (0%)	3 (5,17%)	1,0
DAC ⁽²⁾	2 (12,5%)	4 (6,90%)	0,604
Deficiência de vitamina B12 ⁽¹⁾	11 (68,75%)	27 (46,55%)	0,116
BDNF ^{Met} (%) de metionina – A ⁽²⁾	3 (18,75%)	14 (26,42%)	0,743
ApoE – ε-4 (% alelo) ⁽¹⁾	8 (50%)	17 (33,34%)	0,229
MEEM ⁽⁴⁾	25,06 ± 2,89	22,28 ± 3,37	0,003
Teste de fluência frutas ⁽⁴⁾	10,38 ± 2,53	9,33 ± 2,32	0,139
Teste de fluência animais ⁽⁴⁾	11,0 ± 3,20	9,86 ± 3,08	0,197
Teste do relógio ⁽⁴⁾	3,50 ± 1,03	2,37 ± 1,34	0,003
Teste de Lista de Figuras - soma de três tentativas ⁽³⁾	21,31 ± 2,43	19,79 ± 3,13	0,106
Evocação - Teste de Lista de Figuras ⁽⁴⁾	6,77 ± 1,48	6,52 ± 1,71	0,743
Reconhecimento - Teste de Lista de Figuras ⁽⁴⁾	9,77 ± 0,60	9,55 ± 0,85	0,349
Presença de intrusões - Teste de Lista de Figuras (% amostra) ⁽²⁾	3 (23,08%)	20 (35,71%)	0,520
Número de intrusões - Teste de Lista de Figuras ⁽⁴⁾	0,62 ± 1,19	0,79 ± 1,28	0,486
Teste de Palavras do CERAD – soma três tentativas ⁽³⁾	15,20 ± 3,80	13,36 ± 3,73	0,097
Evocação – Teste de Palavras do CERAD ⁽⁴⁾	3,53 ± 2,17	2,13 ± 2,04	0,037
Reconhecimento - Teste de Palavras do CERAD ⁽⁴⁾	8,47 ± 1,46	7,19 ± 2,38	0,064
Presença de intrusões - Teste de Palavras do CERAD (% amostra) ⁽²⁾	9 (60%)	38 (70,37%)	0,535
Número de intrusões - Teste de Palavras do CERAD ⁽⁴⁾	2,80 ± 3,78	3,54 ± 3,67	0,342
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Atenção ⁽⁴⁾	36,0 ± 1,03	34,47 ± 2,56	0,003
Escala de Avaliação de Demência Mattis - I/P ⁽⁴⁾	31,0 ± 4,72	28,38 ± 4,99	0,100
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Construção ⁽⁴⁾	5,81 ± 0,54	4,79 ± 1,86	0,054
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Conceituação ⁽³⁾	34,0 ± 3,81	28,07 ± 5,99	< 0,001
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Memória ⁽³⁾	20,81 ± 3,33	18,16 ± 3,46	0,008

Escala de Avaliação de Demência Mattis – Total ⁽³⁾	127,38 ± 9,39	113,78 ± 13,52	< 0,001
Frontal Assessment Battery (FAB) ⁽⁴⁾	12,69 ± 3,24	10,50 ± 3,04	0,009
Crítérios de depressão maior – DSM-IV ⁽⁴⁾	2,0 ± 1,93	3,32 ± 2,54	0,055
Escala de Depressão Geriátrica – 15 itens ⁽⁴⁾	2,25 ± 2,72	4,55 ± 3,65	0,009
Questionário de atividades instrumentais de Pfeffer ⁽⁴⁾	3,36 ± 4,18	4,02 ± 3,74	0,391
BEHAVE-AD ⁽⁴⁾	2,27 ± 2,0	3,36 ± 3,03	0,440
<i>Brazilian caregiver version of the Apathy Scale</i> ⁽⁴⁾	10,55 ± 12,04	13,38 ± 7,44	0,091
Inventário Neuropsiquiátrico ⁽⁴⁾	4,36 ± 7,47	5,93 ± 8,63	0,343

Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; CCLA: Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico; DA: Demência de Alzheimer; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: *Diabetes Mellitus*; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; AVE: Acidente Vascular Encefálico; DAC: Doença Arterial Coronariana; BDNF: *Brain-derived Neurotrophic Factor*; ApoE: *Apolipoprotein E*; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CERAD: *Consortion to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; Mattis I/P: subitem iniciativa e perseveração da Escala de Avaliação de Demência Mattis; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; BEHAVE-AD: *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale*.

Notas: ⁽¹⁾ Teste Qui Quadrado

⁽²⁾ Teste Fisher

⁽³⁾ Teste T Student

⁽⁴⁾ Teste Mann Whitney

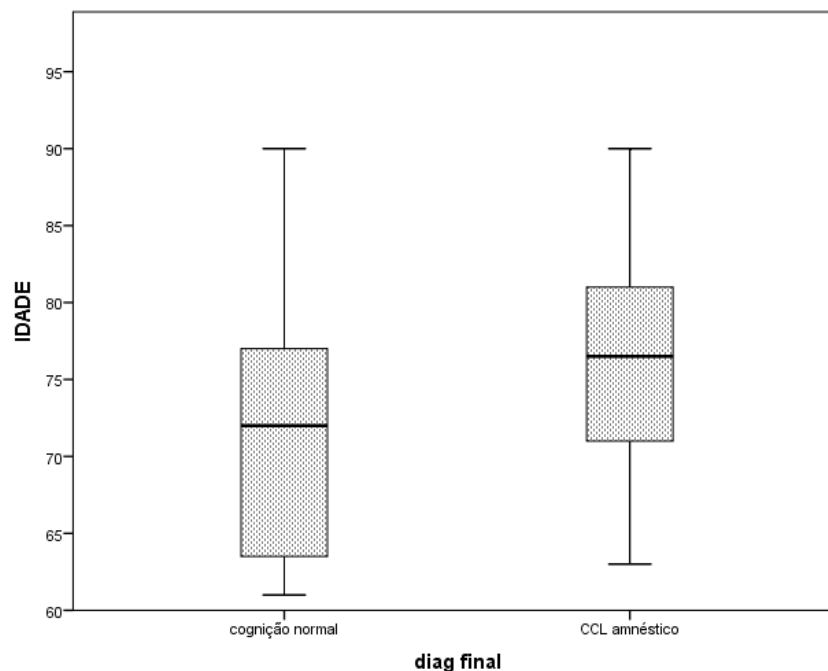
Observou-se associação da remissão com a escolaridade [RR: 0,791 (IC95% 0,665 – 0,943), valor P: 0,005], com a Escala de Depressão Geriátrica – versão de 15 itens [RR: 1,289 (IC95% 1,025 – 1,623), valor p: 0,009], MEEM [RR: 0,743 (IC95% 0,599 – 0,923), valor p: 0,003], teste do relógio segundo Shulman [RR: 0,476 (IC95% 0,281 – 0,805), valor p: 0,003] e teste de palavras do CERAD – evocação [RR: 0,727 (IC95% 0,545 – 0,969), valor p: 0,037]. No limiar estatístico, há associação com a idade [RR: 1,084 (IC95% 0,999 – 1,177), valor p: 0,048].

Testes neuropsicológicos empregados também se associaram significativamente na análise univariada com a remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva. A Escala de Avaliação de Demência Mattis com a pontuação total [RR: 0,912 (IC95% 0,861 – 0,965), valor p < 0,001], o subitem atenção da Escala de Avaliação de Demência Mattis [RR: 0,476 (IC95% 0,267 – 0,849), valor p: 0,003], o subitem conceituação da Escala de Avaliação de Demência Mattis [RR: 0,805 (IC95% 0,705 – 0,920), valor p < 0,001], o subitem memória da Escala de Avaliação de Demência Mattis [RR: 0,793 (IC95% 0,662 – 0,950), valor p: 0,008] e o teste FAB [RR: 0,784 (IC95% 0,638 – 0,962), valor p: 0,009] foram os teste que se associaram com remissão.

Posteriormente, foi realizada a técnica de regressão logística binária multivariada com a técnica de *backward*. Foram incluídas todas as variáveis com valor $p < 0,200$. No modelo construído, foi excluída a variável *Brazilian caregiver version of the Apathy Scale* devido a *missing* superior a 20%. As variáveis DSM-IV e a escala completa da Mattis foram suprimidas devido a correlação superior a 0,7 com as variáveis Escala de Depressão Geriátrica – 15 itens e subitem conceituação da Escala de Avaliação de Demência Mattis, respectivamente.

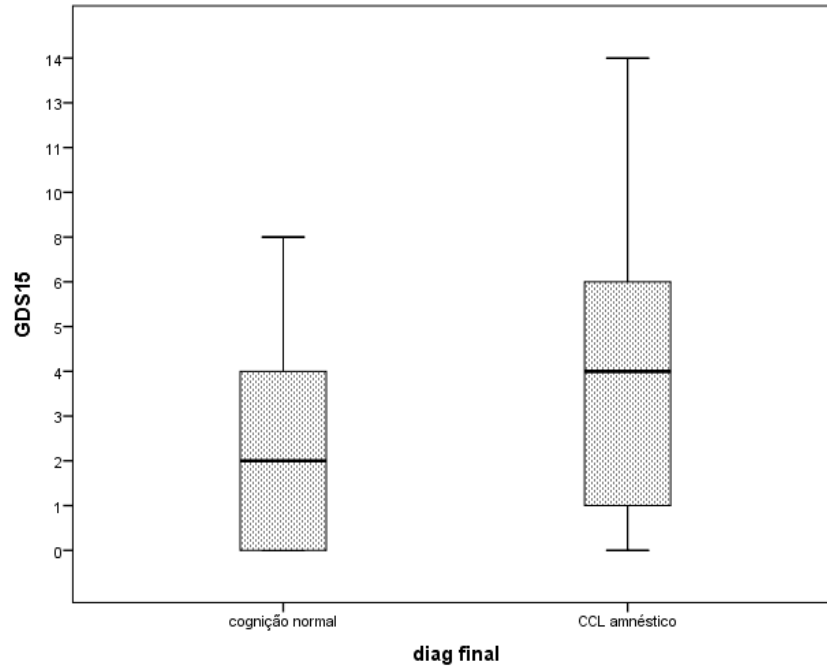
Foi empregada a técnica de regressão logística binária multivariada, que determinou quatro variáveis associadas de forma independente com a remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva: idade [RR: 0,907 (IC95% 0,849 – 0,969), valor p : 0,004], Escala de Depressão Geriátrica - versão 15 perguntas [RR: 0,733 (IC95% 0,553 – 0,972), valor p : 0,031], teste de palavras do CERAD – evocação [RR: 1,492 (IC95% 1,038 – 2,144), valor p : 0,031] e o MEEM [RR: 1,273 (IC95% 1,048 – 1,548), valor p : 0,015]. O teste de Cox Snell R Square foi 0,474, ou seja, as quatro variáveis explicam 47,4% da variância do desfecho. O teste de qualidade do ajuste de Hosmer and Lemeshow test foi 0,834. As figuras 16 a 19 apresentam os *plots* comparando os resultados dos grupos CCL amnésico estável e CCL remissão considerando as variáveis selecionadas na análise multivariada

Figura 16: *Plot* com a variável idade comparando os grupos remissão para normalidade cognitiva versus CCL amnésico estável.



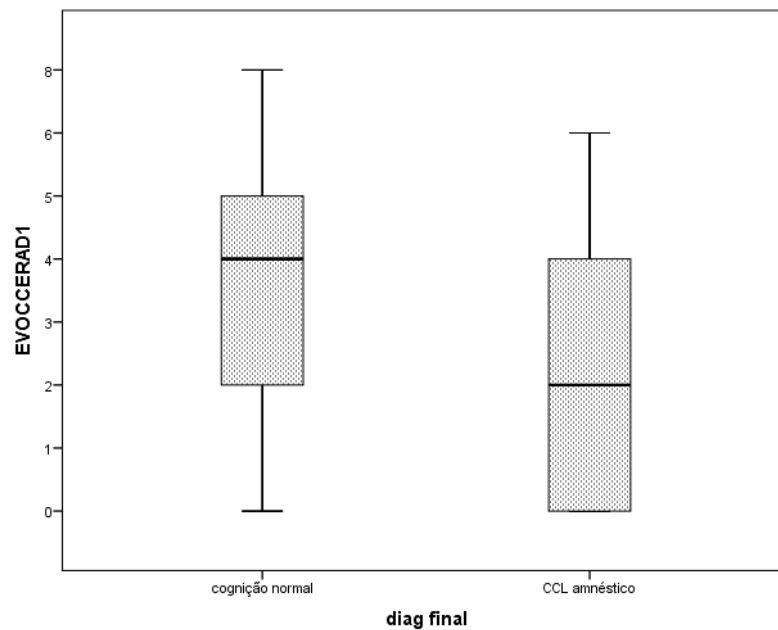
Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve
Dados: Idade apresentada em anos.

Figura 17: *Plot* com a variável Escala de Depressão Geriátrica - versão 15 perguntas comparando os grupos remissão para normalidade cognitiva versus CCL amnésico estável.



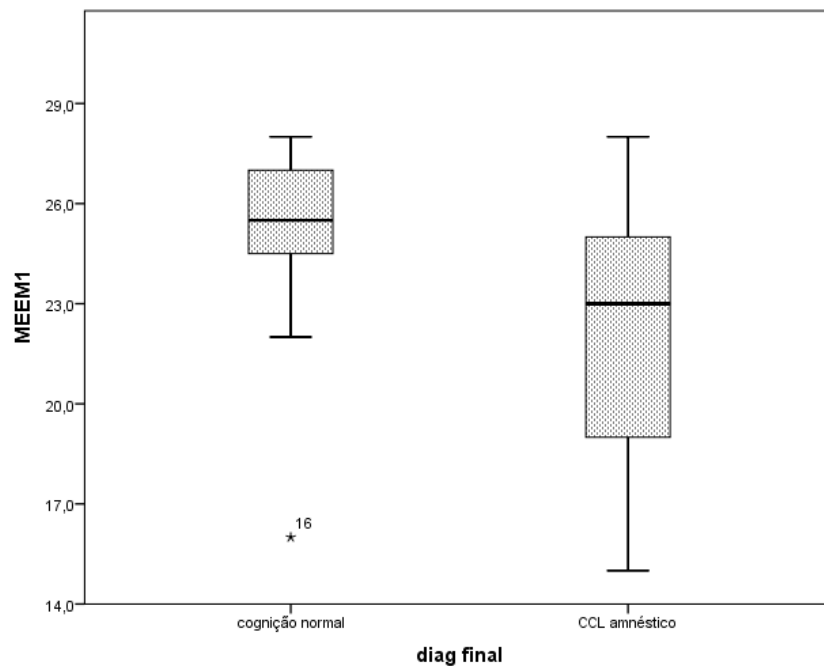
Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

Figura 18: *Plot* com a variável teste de palavras do CERAD – evocação comparando os grupos remissão para normalidade cognitiva versus CCL amnésico estável.



Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

Figura 19: Plot com a variável MEEM comparando os grupos remissão para normalidade cognitiva versus CCL amnésico estável.



Legenda: MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CCL: Comprometimento Cognitivo Leve.

5.1.3. ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS REMISSÃO DE CCL AMNÉSICO PARA A NORMALIDADE COGNITIVA E CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA

Foi realizada a análise comparando os pacientes que converteram para demência com os que remeteram para cognição normal, cujos resultados estão descritos na tabela 14.

Tabela 14: Análise univariada comparando o grupo remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva com o grupo CCL conversão para demência

	Grupo conversão N: 20 pacientes	Grupo remissão N: 16 pacientes	Valor P
Idade (anos) ⁽³⁾	78,55 ± 8,17	72,06 ± 8,74	0,028
Sexo (% masculino) ⁽¹⁾	9 (45%)	6 (37,5%)	0,650
Escolaridade (anos) ⁽⁴⁾	3,45 ± 2,56	6,06 ± 4,58	0,042
Tempo de queixa cognitiva (anos) ⁽⁴⁾	1,89 ± 1,65	2,73 ± 2,37	0,169
História Familiar de DA (%) ⁽¹⁾	15 (75%)	7 (43,75%)	0,056
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²) ⁽³⁾	24,58 ± 3,06	26,63 ± 3,27	0,064
Circunferência de Panturrilha (cm) ⁽³⁾	35,21 ± 2,97	35,05 ± 2,57	0,890

Número de medicamentos ⁽⁴⁾	3,50 ± 1,91	4,19 ± 1,91	0,200
Taxa de filtração glomerular ⁽³⁾	67,33 ± 16,92	67,0 ± 13,95	0,953
Tabagismo (%) ⁽²⁾	5 (25%)	6 (37,5%)	0,483
Etilismo (%) ⁽¹⁾	9 (45%)	9 (56,25%)	0,600
HAS ⁽²⁾	20 (100%)	13 (81,25%)	0,078
DM tipo 2 ⁽²⁾	5 (25%)	5 (31,25%)	0,722
Dislipidemia ⁽¹⁾	9 (45%)	6 (37,5%)	0,650
DPOC ⁽²⁾	0 (0%)	1 (6,25%)	0,444
Hipotireoidismo ⁽²⁾	1 (5%)	8 (50%)	0,005
AVE prévio ⁽²⁾	1 (5%)	0 (0%)	1,0
DAC ⁽²⁾	2 (10%)	2 (12,5%)	1,0
Deficiência de vitamina B12 ⁽¹⁾	7 (35%)	11 (68,75%)	0,044
BDNF ^{Met} (%) de metionina – A ⁽²⁾	2 (10,53%)	3 (18,75%)	0,642
ApoE – ε-4 (% alelo) ⁽¹⁾	5 (26,32%)	8 (50%)	0,149
MEEM ⁽⁴⁾	22,35 ± 3,91	25,06 ± 2,89	0,021
Teste de fluência frutas ⁽³⁾	8,53 ± 2,72	10,38 ± 2,53	0,046
Teste de fluência animais ⁽³⁾	8,90 ± 2,40	11,0 ± 3,20	0,033
Teste do relógio segundo Shulman ⁽⁴⁾	2,30 ± 1,42	3,50 ± 1,03	0,012
Teste de Lista de Figuras - soma de três tentativas ⁽³⁾	16,40 ± 5,45	21,31 ± 2,43	0,005
Evocação - Teste de Lista de Figuras ⁽³⁾	5,00 ± 2,65	6,77 ± 1,48	0,037
Reconhecimento - Teste de Lista de Figuras ⁽⁴⁾	8,80 ± 2,43	9,77 ± 0,60	0,254
Presença de intrusões - Teste de Lista de Figuras (% amostra) ⁽²⁾	5 (33,34%)	3 (23,08%)	0,686
Número de intrusões - Teste de Lista de Figuras ⁽⁴⁾	0,53 ± 0,92	0,62 ± 1,19	0,821
Teste de Palavras do CERAD – soma três tentativas ⁽³⁾	12,05 ± 3,54	15,20 ± 3,80	0,018
Evocação – Teste de Palavras do CERAD ⁽⁴⁾	1,58 ± 1,64	3,53 ± 2,17	0,037
Reconhecimento - Teste de Palavras do CERAD ⁽⁴⁾	6,47 ± 2,04	8,47 ± 1,46	0,004
Presença de intrusões - Teste de Palavras do CERAD (% amostra) ⁽¹⁾	11 (57,89%)	9 (60%)	0,901
Número de intrusões - Teste de Palavras do CERAD ⁽⁴⁾	0,60 ± 0,51	2,80 ± 3,78	0,864
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Atenção ⁽⁴⁾	34,63 ± 1,57	36,0 ± 1,03	0,004
Escala de Avaliação de Demência Mattis - I/P ⁽⁴⁾	27,26 ± 4,96	31,0 ± 4,72	0,048
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Construção ⁽⁴⁾	5,55 ± 1,10	5,81 ± 0,54	0,694
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Conceituação ⁽³⁾	28,63 ± 3,65	34,0 ± 3,81	< 0,001
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Memória ⁽³⁾	16,37 ± 2,97	20,81 ± 3,33	< 0,001
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Total ⁽³⁾	112,42 ± 7,89	127,38 ± 9,39	< 0,001

Frontal Assessment Battery (FAB)⁽⁴⁾	9,75 ± 2,73	12,69 ± 3,24	0,004
Critérios de depressão maior – DSM-IV ⁽⁴⁾	2,85 ± 2,21	2,0 ± 1,93	0,249
Escala de Depressão Geriátrica – 15 itens ⁽³⁾	4,20 ± 3,72	2,25 ± 2,72	0,089
Questionário de atividades instrumentais de Pfeffer⁽⁴⁾	6,11 ± 3,16	3,36 ± 4,18	0,028
BEHAVE-AD ⁽⁴⁾	4,39 ± 4,27	2,27 ± 2,0	0,204
Brazilian caregiver version of the Apathy Scale⁽⁴⁾	13,83 ± 6,41	10,55 ± 12,04	0,049
Inventário Neuropsiquiátrico ⁽⁴⁾	12,28 ± 13,74	4,36 ± 7,47	0,112

Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; CCLA: Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico; DA: Demência de Alzheimer; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: *Diabetes Mellitus*; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; AVE: Acidente Vascular Encefálico; DAC: Doença Arterial Coronariana; BDNF: *Brain-derived Neurotrophic Factor*; ApoE: *Apolipoprotein E*; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CERAD: *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; Mattis IP: subitem iniciativa e perseveração da Escala de Avaliação de Demência Mattis; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; BEHAVE-AD: *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale*.

Notas: ⁽¹⁾ Teste Qui Quadrado
⁽²⁾ Teste Fisher
⁽³⁾ Teste T Student
⁽⁴⁾ Teste Mann Whitney

Na análise univariada, observou-se associação com a idade [RR: 1,097 (IC95% 1,006 – 1,197), valor p: 0,028], escolaridade [RR: 0,785 (IC95% 0,605 – 1,019), valor P: 0,042], hipotireoidismo [RR: 19,0 (IC95% 2,029 – 177,932), valor p: 0,005], deficiência de vitamina B12 [RR: 4,086 (IC95% 1,007 – 16,579), valor p: 0,044] e no limiar estatístico o questionário de vida diária instrumentais de Pfeffer [RR: 1,288 (IC95% 0,979 – 1,695), valor p: 0,028] e o *Brazilian caregiver version of the Apathy Scale* [RR: 1,048 (IC95% 0,952 – 1,155), valor p: 0,049].

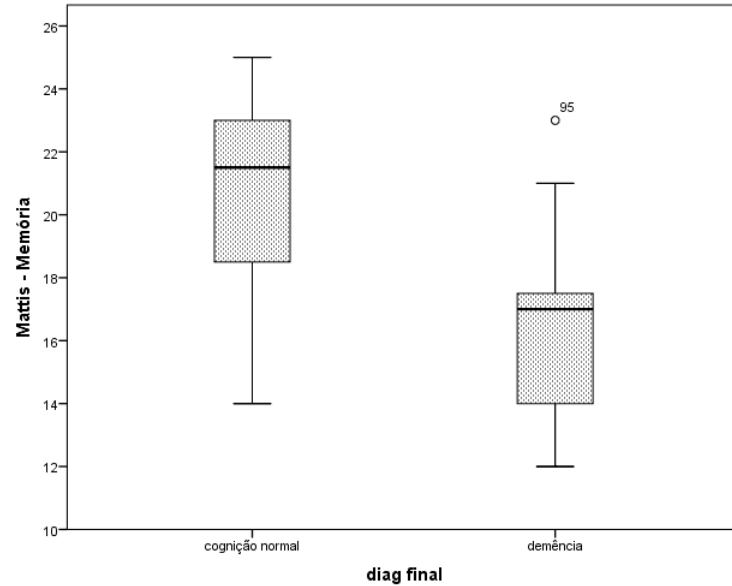
Na análise univariada dos pacientes do grupo conversão comparados com o grupo remissão também observou-se associação com testes neuropsicológicos descritos a seguir: Teste FAB [RR: 0,713 (IC95% 0,547 – 0,930), valor p: 0,004], Escala de Avaliação de Demência Mattis – Total [RR: 0,805 (IC95% 0,695 – 0,932), valor p < 0,001], Escala de Avaliação de Demência Mattis – atenção [RR: 0,374 (IC95% 0,171 – 0,814), valor p: 0,004], Escala de Avaliação de Demência Mattis – I/P [RR: 0,852 (IC95% 0,732 – 0,992), valor p: 0,048], Escala de Avaliação de Demência Mattis – conceituação [RR: 0,699 (IC95% 0,554 – 0,883), valor p < 0,001] e Escala de Avaliação de Demência Mattis – memória [RR: 0,660 (IC95% 0,503 – 0,865), valor p < 0,001].

Na análise univariada dos pacientes do grupo conversão versus remissão também observou-se associação com os seguintes testes de avaliação cognitiva básica: MEEM [RR: 0,770 (IC95% 0,598 – 0,992), valor p: 0,021], Teste do Relógio segundo Shulman [RR: 0,465 (IC95% 0,251 – 0,861), valor p: 0,012], Teste de Palavras do CERAD – soma três tentativas [RR: 0,762 (IC95% 0,594 – 0,978), valor P: 0,018], Evocação – Teste de Palavras do CERAD [RR: 0,579 (IC95% 0,377 – 0,891), valor p: 0,009], Teste de Fluência Animais [RR: 0,747 (IC95% 0,559 – 0,997), valor p: 0,033] e Teste de Lista de Figuras - soma de três tentativas [RR: 0,750 (IC95% 0,588 – 0,957), valor p: 0,005]. No limiar estatístico, Evocação - Teste de Lista de Figuras [RR: 0,649 (IC95% 0,408 – 1,030), valor p: 0,037] e Teste de Fluência Frutas [RR: 0,756 (IC95% 0,569 – 1,008), valor p: 0,046].

Posteriormente, realizou-se a técnica de regressão logística binária multivariada com a técnica de *backward*. Foram incluídas todas as variáveis com valor $p < 0,200$. No modelo construído, foi excluída a variável Teste de Lista de Figuras, com todos os subitens estudados, a *Brazilian caregiver version of the Apathy Scale* e o Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer devido a *missing* superior a 20%. A variável Escala de Avaliação de Demência Mattis - total foi suprimida devido a correlação superior a 0,7 com as variáveis Escala de Avaliação de Demência Mattis – subitens conceituação e I/P.

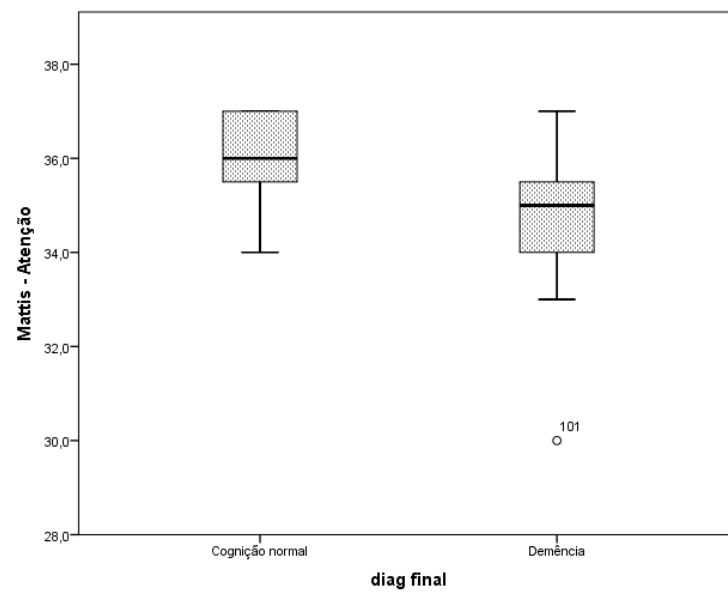
A análise multivariada binária comparando os pacientes do grupo remissão e o grupo conversão selecionou a Escala de Avaliação de Demência Mattis – memória [RR: 1,66 (IC95% 1,15 – 2,39), valor p: 0,006] e a Escala de Avaliação de Demência Mattis – atenção [RR: 3,27 (IC95% 1,19 – 9,01), valor p: 0,022]. O teste R quadrado Cox & Snell foi 0,482, que determina que 48,2% da variância do desfecho é explicada por esta variável. O teste de qualidade do ajuste de Hosmer and Lemeshow test foi 0,418. Os *plots* comparando os subitens memória e atenção da Escala de Avaliação da Memória Mattis nos grupos CCL conversão e CCL remissão estão ilustrados nas figuras 20 e 21.

Figura 20: *Plot* com a variável subitem memória da Escala de Avaliação da Demência Mattis comparando os grupos remissão para a normalidade cognitiva versus CCL amnésico que converteu para demência.



Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

Figura 21: *Plot* com a variável subitem atenção da Escala de Avaliação da Demência Mattis comparando os grupos remissão para a normalidade cognitiva versus CCL amnésico que converteu para demência.



Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

5.1.4. ANÁLISE DO RISCO DE CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA DOS GRUPOS COGNIÇÃO NORMAL, CCL AMNÉSTICO E CCL NÃO AMNÉSTICO ANALISADOS EM CONJUNTO

A análise univariada incluindo os dados dos pacientes com CCL amnésico estável, o grupo conversão para demência e o grupo remissão está descrita na tabela 15. Observa-se com significância estatística nesta análise a idade [RR: 1,08 (IC95% 1,02 – 1,14), valor p = 0,038], a escolaridade [RR: 0,87 (IC95% 0,76 – 0,99), valor p = 0,017], Questionário de atividades de vida instrumentais de Pfeffer [RR: 1,15 (IC95% 1,01 – 1,31), valor p = 0,022], hipotireoidismo [RR: 5,10 (IC95% 1,81 – 14,41), valor p = 0,006], MEEM [RR: 0,88 (IC95% 0,78 – 0,99), valor p = 0,010], Teste do relógio segundo Shulman [RR: 0,68 (IC95% 0,49 – 0,93), valor p = 0,009], Teste de Lista de Figuras - soma de três tentativas [RR: 0,79 (IC95% 0,69 – 0,90), valor p = 0,001], Teste de palavras do CERAD – evocação [RR: 0,75 (IC95% 0,60 – 0,93), valor p = 0,033] e Teste de palavras do CERAD – reconhecimento [RR: 0,79 (IC95% 0,65 – 0,96), valor p = 0,023]. No limiar estatístico, a variável Escala de Depressão Geriátrica – versão de 15 perguntas [RR: 1,09 (IC95% 0,97 – 1,22), valor p = 0,031].

Tabela 15: Análise univariada da conversão de CCL amnésico para demência, remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva e CCL amnésico estável

	Grupo conversão N: 20 pacientes	Grupo CCLA estável N: 58 pacientes	Grupo remissão N: 16 pacientes	Valor P
Idade (anos) ⁽²⁾	78,55 ± 8,17	76,21 ± 6,86	72,06 ± 8,74	0,038
Sexo (% masculino) ⁽¹⁾	9 (45%)	14 (24,14%)	6 (37,5%)	0,180
Escolaridade (anos) ⁽³⁾	3 (1,25 – 5)	3 (0,4 – 4)	4 (4 – 7,75)	0,017
Tempo de queixa cognitiva (anos) ⁽³⁾	1 (0,88 – 3)	1,5 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0,339
História Familiar de DA (%) ⁽¹⁾	15 (75%)	29 (50%)	7 (43,75%)	0,100
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²) ⁽²⁾	24,58 ± 3,06	25,97 ± 3,82	26,63 ± 3,27	0,208
Circunferência de Panturrilha (cm) ⁽²⁾	35,21 ± 2,97	35,25 ± 3,04	35,05 ± 2,57	0,980
Número de medicamentos ⁽³⁾	3 (2 – 5)	4 (3 – 6,5)	4 (3 – 5,75)	0,060
Taxa de filtração glomerular ⁽²⁾	67,33 ± 16,92	76,71 ± 19,00	67,0 ± 13,95	0,070
Tabagismo (%) ⁽¹⁾	5 (25%)	18 (31,03%)	6 (37,5%)	0,721
Etilismo (%) ⁽¹⁾	9 (45%)	27 (46,55%)	9 (56,25%)	0,786
HAS ⁽¹⁾	20 (100%)	46 (79,31%)	13 (81,25%)	0,088
<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2 ⁽¹⁾	5 (25%)	19 (32,76%)	5 (31,25%)	0,810
Dislipidemia ⁽¹⁾	9 (45%)	34 (58,62%)	6 (37,5%)	0,252
DPOC ⁽¹⁾	0 (0%)	4 (6,90%)	1 (6,25%)	0,487

Hipotireoidismo ⁽¹⁾	1 (5%)	13 (22,41%)	8 (50%)	0,006
AVE prévio ⁽¹⁾	1 (5%)	3 (5,17%)	0 (0%)	0,651
DAC ⁽¹⁾	2 (10%)	4 (6,90%)	2 (12,5%)	0,749
Deficiência de vitamina B12 ⁽¹⁾	7 (35%)	27 (46,55%)	11 (68,75%)	0,125
BDNF ^{Met} (%) de metionina – A ⁽¹⁾	2 (10,53%)	14 (26,42%)	3 (18,75%)	0,336
ApoE – ε-4 (% alelo) ⁽¹⁾	5 (26,32%)	17 (33,33%)	8 (50%)	0,320
MEEM ⁽³⁾	22,5 (21 – 26)	23 (19 – 25,25)	25,5 (24,25-27)	0,010
Teste de fluência frutas ⁽³⁾	8 (7 – 11)	9 (8 – 11)	10 (8,25 – 12)	0,084
Teste de fluência animais ⁽³⁾	9 (7 – 11)	10 (8 – 11)	10,5 (8,25-12,75)	0,179
Teste do relógio segundo Shulman ⁽³⁾	2 (1 – 3,75)	2 (2 – 4)	4 (2,25 – 4)	0,009
Teste de Lista de Figuras - soma de três tentativas ⁽²⁾	16,40 ± 5,45	19,79 ± 3,13	21,31 ± 2,43	0,001
Evocação - Teste de Lista de Figuras ⁽³⁾	6 (2 – 7)	7 (5 – 8)	7 (5,5 – 8)	0,107
Reconhecimento - Teste de Lista de Figuras ⁽³⁾	10 (9 – 10)	10 (9 – 10)	10 (10 – 10)	0,315
Presença de intrusões - Teste de Lista de Figuras (% amostra) ⁽¹⁾	5 (33,34%)	20 (35,71%)	3 (23,08%)	0,684
Número de intrusões - Teste de Lista de Figuras ⁽³⁾	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0,754
Teste de Palavras do CERAD – soma três tentativas ⁽²⁾	12,05 ± 3,54	13,36 ± 3,73	15,20 ± 3,80	0,053
Evocação – Teste de Palavras do CERAD ⁽³⁾	1 (0 – 3)	1,5 (0 – 4)	4 (2 – 5)	0,033
Reconhecimento - Teste de Palavras do CERAD ⁽³⁾	7 (5 – 8)	7,5 (6 – 9)	9 (7 – 10)	0,023
Presença de intrusões - Teste de Palavras do CERAD (% amostra) ⁽¹⁾	11 (57,89%)	38 (70,37%)	9 (60%)	0,534
Número de intrusões - Teste de Palavras do CERAD ⁽³⁾	1 (0 – 3)	3 (0 – 6)	1 (0 – 3)	0,349
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Atenção ⁽³⁾	35 (34 – 36)	35 (34 – 36)	36 (35,25 – 37)	0,006
Escala de Avaliação de Demência Mattis - I/P ⁽³⁾	27 (23 – 31)	28 (24 – 32)	30 (26,25 – 35,75)	0,122
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Construção ⁽³⁾	6 (6 – 6)	6 (3 – 6)	6 (6 – 6)	0,082
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Conceituação ⁽²⁾	28,63 ± 3,65	28,07 ± 5,99	34,0 ± 3,81	0,001
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Memória ⁽²⁾	16,37 ± 2,97	18,16 ± 3,46	20,81 ± 3,33	0,001
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Total ⁽²⁾	112,42 ± 7,89	113,78 ± 13,52	127,38 ± 9,39	<0,001
Frontal Assessment Battery (FAB) ⁽³⁾	9 (8 – 11,75)	10 (9 – 13)	13 (11,25 – 15)	0,009
Crítérios de depressão maior – DSM-IV ⁽³⁾	3 (1 – 4)	3 (1 – 5)	1 (1 – 3)	0,157
Escala de Depressão Geriátrica – 15 itens ⁽³⁾	3,5 (1 – 6,75)	4 (1 – 6)	1,5 (0 – 3,75)	0,031
Questionário de atividades instrumentais de PFEFFER ⁽³⁾	5 (4 – 7)	4 (1 – 6)	2 (0 – 7)	0,022

BEHAVE-AD ⁽³⁾	4 (0,75 – 7,25)	3 (1 – 5)	3 (0 – 4)	0,473
<i>Brazilian caregiver version of the Apathy Scale</i> ⁽³⁾	14 (9,75 – 18)	13,5 (7,75 – 19)	5 (3 – 13)	0,152
Inventário Neuropsiquiátrico ⁽³⁾	7,5 (0 – 20,5)	2 (0 – 9)	1 (0 – 8)	0,126

Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; CCLA: Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico; DA: Demência de Alzheimer; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; AVE: Acidente Vascular Encefálico; DAC: Doença Arterial Coronariana; BDNF: *Brain-derived Neurotrophic Factor*; Met: metionina; ApoE: *Apolipoprotein E*; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CERAD: *Consortion to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; Escala de Avaliação de Demência Mattis I/P: subitem iniciativa e perseveração do teste Mattis; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; BEHAVE-AD: *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale*.

Notas: ⁽¹⁾ Teste Qui-quadrado

⁽²⁾ Teste Anova

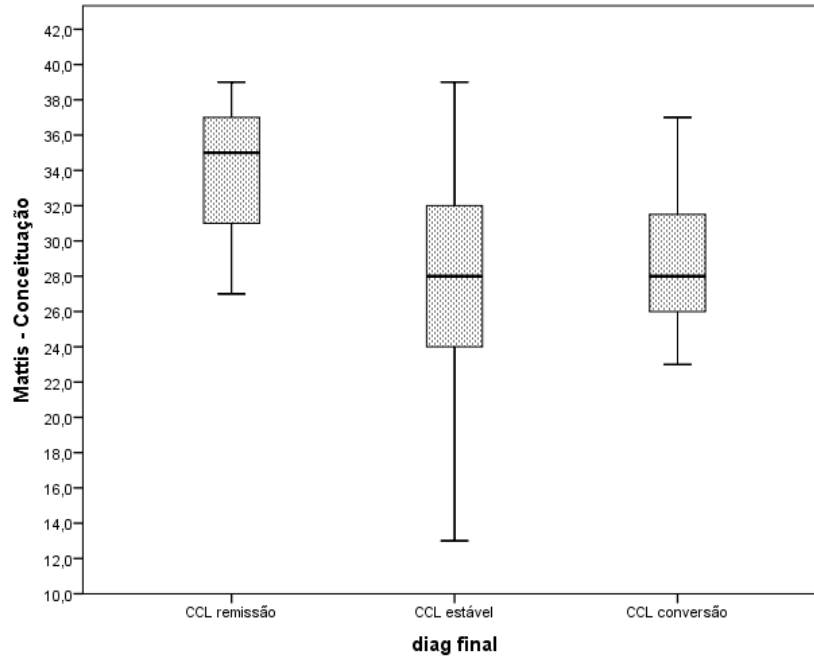
⁽³⁾ Teste Kruskal-wallis

Média ± desvio padrão; mediana (percentil 25 – percentil 75); frequência (%)

Na análise univariada descrita na tabela 15 também apresentaram significância estatística os seguintes testes neuropsicológicos: Escala de Avaliação de Demência Mattis – conceituação [RR: 0,91 (IC95% 0,84 – 0,98), valor p = 0,001], Escala de Avaliação de Demência Mattis – memória [RR: 0,79 (IC95% 0,70 – 0,90), valor p = 0,001], Escala de Avaliação de Demência Mattis – total [RR: 0,95 (IC95% 0,92 – 0,98), valor p <0,001] e a *Frontal Assessment Battery* [RR: 0,82 (IC95% 0,72 – 0,95), valor p = 0,009]. No limiar estatístico, a Escala de Avaliação de Demência Mattis – atenção [RR: 0,87 (IC95% 0,72 – 1,05), valor p = 0,006].

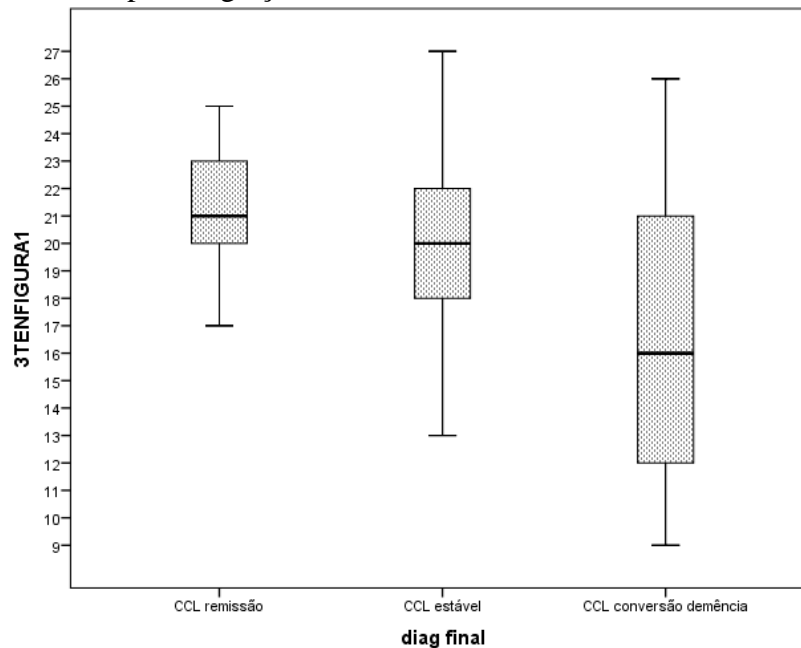
No modelo construído na análise de regressão linear, foram excluídas as variáveis com *missing* superior a 20%, a saber, questionário de atividades instrumentais de Pfeffer, o *Brazilian caregiver version of the Apathy Scale* e o Inventário Neuropsiquiátrico. Também foram excluídos a Escala de Avaliação de Demência Mattis – total e o DSM-IV, devido a correlação > 0,7 com as variáveis Escala de Avaliação de Demência Mattis – conceituação e I/P e Escala de Depressão Geriátrica – versão de 15 perguntas, respectivamente. O resultado final selecionou as variáveis Escala de Avaliação de Demência Mattis – conceituação [RR: 0,90 (IC 95% 0,82 – 0,98), valor p: 0,021] e Teste de Lista de Figuras – soma de três tentativas [RR: 0,80 (IC95% 0,70 – 0,92), valor p:0,001]. O teste R quadrado Cox & Snell foi 0,182, ou seja, o modelo explica 18,2% da variância do resultado. O resultado de teste de linhas paralelas foi 0,055. As figuras 22 e 23 apresentam os *plots* das variáveis Escala de Avaliação de Demência Mattis - conceituação e o Teste de Lista de Figuras – soma de três tentativas nos três grupos estudados, respectivamente.

Figura 22: *Plot* da variável subitem conceituação da Escala de Avaliação de Demência Mattis comparando os grupos CCL remissão para cognição normal, CCL estável e CCL conversão para demência.



Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

Figura 23: *Plot* com a variável Teste de Lista de Palavras – soma de três tentativas comparando os grupos CCL remissão para cognição normal, CCL estável e CCL conversão para demência.



Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

5.2. RESULTADOS DO POTENCIAL EVOCADO N200 E P300

Sessenta e cinco pacientes foram submetidos a avaliação do potencial evocado N200 e P300, sendo 14 com cognição normal, 34 com CCL amnésico e 17 com demência de Alzheimer (em fase leve –CDR 1), com média de idade de $75,32 \pm 8,12$ anos, 43,1% do sexo masculino e média de escolaridade de $4,37 \pm 3,95$ anos.

Os dados clínicos, da genotipagem e testes neuropsicológicos estão descritos na tabela 16. Destaca-se que os grupos estudados apresentam piora significativa em testes cognitivos e de avaliação da funcionalidade do grupo cognição normal para o grupo CCL e do grupo CCL para demência de Alzheimer, exceto os testes de torre de Londres, FAB e os subitens construção e conceituação Escala de Avaliação de Demência Mattis. Também destaca-se o menor IMC conforme a piora cognitiva. Não foram constatadas alterações significativas entre os grupos estudados quanto a presença do Met (alelo A) do BDNF ($p=0,154$) e do alelo ϵ -4 da ApoE ($p=0,120$). Todavia, há tendência a maior percentagem no grupo demência de Alzheimer.

Tabela 16: Dados sociodemográficos, genotipagem e testes neuropsicológicos

	Cognição Normal N=14	CCL N=34	Demência de Alzheimer N=17	Valor p
Idade (anos) ⁽²⁾	74,50 ± 9,31	75,18 ± 7,93	76,29 ± 7,86	0,824
Sexo (% feminino) ⁽¹⁾	11 (78,6%)	17 (50%)	9 (52,9%)	0,178
Escolaridade (anos) ⁽³⁾	4 (0 – 17)	4 (0 – 18)	4 (0 – 17)	0,382
HAS (%) ⁽¹⁾	10 (71,4%)	26 (76,5%)	11 (64,7%)	0,674
DM tipo 2 (%) ⁽¹⁾	1 (7,1%)	8 (23,5%)	2 (11,8%)	0,312
Dislipidemia (%) ⁽¹⁾	5 (35,7%)	23 (67,6%)	8 (47,1%)	0,094
Tabagismo (%) ⁽¹⁾	4 (28,6%)	8 (23,5%)	4 (23,5%)	0,928
IMC (Kg/m²) ⁽²⁾	28,6 ± 3,05	25,34 ± 2,51	23,98 ± 2,77	<0,001
Questionário de atividades instrumentais de Pfeffer ⁽³⁾	0 (0 – 5)	4 (0 – 12)	14.5 (6 – 29)	<0,001
Mini Exame dos Estado Mental ⁽³⁾	26 (17 – 30)	24 (13 – 29)	20 (12 – 27)	0,001
GDS – versão de 15 perguntas ⁽³⁾	0,5 (0 – 4)	3 (0 – 14)	3 (0 – 8)	0,029
Inventário Neuropsiquiátrico ⁽³⁾	0 (0 – 16)	3 (0 – 37)	12 (0 – 36)	0,001
Escala de Avaliação de Demência Mattis - total ⁽³⁾	128,82 ± 8,44	118,97 ± 11,56	103,59 ± 16,14	<0,001

Escala de Avaliação de Demência Mattis – atenção ⁽³⁾	35 (33 – 37)	35 (32 – 37)	34 (27 – 36)	0,047
Escala de Avaliação de Demência Mattis – I/P ⁽³⁾	36 (24 – 37)	29 (21 – 37)	24 (16 – 31)	<0,001
Escala de Avaliação de Demência Mattis – Construção ⁽³⁾	6 (1 – 6)	6 (1 – 6)	6 (1 – 6)	0,505
Escala de Avaliação de Demência Mattis - conceituação ⁽³⁾	32,18 ± 4,75	30,52 ± 5,56	27,76 ± 5,88	0,100
Escala de Avaliação de Demência Mattis – memória ⁽³⁾	22,27 ± 2,90	19,03 ± 3,52	13,41 ± 4,94	<0,001
RAVLT total ⁽²⁾	41,64 ± 6,47	28,97 ± 8,37	22,73 ± 8,27	<0,001
Torre de Londres ⁽²⁾	19,82 ± 7,24	23,75 ± 9,18	16,15 ± 8,97	0,034
<i>Frontal Assessment Battery (FAB)</i> ⁽²⁾	12,73 ± 2,24	11,12 ± 3,54	9,69 ± 3,20	0,064
ApoE – ε-4 (% alelo) ^{(1) (4)}	3 (25%)	11 (33,3%)	8 (53,3%)	0,265
BDNF ^{Met} (%) de metionina – A ^{(1) (5)}	2 (18,2%)	6 (18,2%)	6 (40%)	0,230

Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve;; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: *diabetes mellitus*; IMC: índice de massa corporal; GDS: Escala de Depressão Geriátrica; Escala de Avaliação da Demência Mattis - I/P: Escala de Avaliação de Demência Mattis subitem iniciação/perseveração; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; FAB: *Frontal Assessment Battery*; ApoE: Apolipoproteína E; BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*.

Notas: ⁽¹⁾ Teste Qui-quadrado

⁽²⁾ Teste Anova

⁽³⁾ Teste Kruskal-Wallis

⁽⁴⁾ Total de 60 pacientes

⁽⁵⁾ Total de 59 pacientes

Média ± desvio padrão; mediana (mínimo – máximo); frequência (%)

Para as análises dos potenciais foram excluídos os dados avaliados como *outlier* de um paciente quanto a latência de N200 e de cinco idosos na análise da amplitude de P300. Não observamos alterações significativas entre os grupos estudados quanto aos potenciais evocados estudados, conforme demonstrado na tabela 17.

Tabela 17: Resultado de N200 e P300 em milissegundos segundo o diagnóstico cognitivo.

	Cognção normal N=14	CCL amnésico N=34	Demência de Alzheimer N=17	Valor p
Latência P300 ⁽¹⁾	383,59 ± 70,42	353,95 ± 49,90	351,27 ± 51,90	0,196
Amplitude P300 ⁽²⁾	5,93 (1,21 – 14,01)	4,39 (0,33 – 13,8)	5,53 (0,64 – 11,02)	0,194
Latência N200 ⁽¹⁾	311,52 ± 70,42	290,81 ± 59,35	274,39 ± 46,59	0,237

Legenda: CCL – comprometimento cognitivo Leve

Notas: ⁽¹⁾ Teste Anova; ⁽²⁾ Teste Kruskal-Wallis

Média ± desvio padrão; mediana (mínimo – máximo); frequência (%)

Posteriormente, realizamos a comparação entre os resultados obtidos dos potenciais evocados com o a presença do alelo ϵ -4 da ApoE em todos os pacientes da amostra sem distinção do diagnóstico cognitivo. Conforme observado na tabela 18, observou-se maior latência de P300 no limiar da significância estatística ($p=0,054$) e maior latência de N200 ($p=0,012$) nos pacientes com presença do alelo ϵ -4.

Tabela 18: Resultado dos potenciais evocados auditivos conforme presença do alelo ϵ -4 da ApoE

Amostra completa independente do diagnóstico cognitivo				
	Presença do alelo ϵ-4 da ApoE N=22	Ausência alelo ϵ-4 da ApoE N=38	Valor p	Odds Ratio
Latência P300 (ms)	376,06 \pm 51,36	345,88 \pm 57,82	0,054	1,010 (95% CI 1,00 – 1,020)
Amplitude P300 (ms)	5,64 \pm 3,94	5,28 \pm 3,40	0,778	-
Latência N200 (ms)	315,80 \pm 57,27	273,62 \pm 55,62	0,012	1,014 (95% CI 1,003 – 1,024)
Amostra com pacientes com diagnóstico de CCL				
	Presença do alelo ϵ-4 da ApoE N=11	Ausência alelo ϵ-4 da ApoE N=22	Valor p	Odds Ratio
Latência P300 (ms)	381,15 \pm 42,95	336,33 \pm 44,15	0,020	1,025 (95% CI 1,004 – 1,046)
Amplitude P300 (ms)	4,84 \pm 4,01	4,68 \pm 3,46	0,902	-
Latência N200 (ms)	328,40 \pm 52,17	266,96 \pm 48,12	0,009	1,027 (95% CI 1,007 – 1,048)
Amostra com o somatório de pacientes com diagnóstico de CCL e demência de Alzheimer				
	Presença do alelo ϵ-4 da ApoE N=19	Ausência alelo ϵ-4 da ApoE N=29	Valor p	Odds Ratio
Latência P300 (ms)	372,63 \pm 47,25	334,99 \pm 45,62	0,014	1,018 (95% CI 1,004 – 1,033)
Amplitude P300 (ms)	4,98 \pm 3,66	4,84 \pm 3,44	0,895	-
Latência N200 (ms)	312,95 \pm 51,11	264,41 \pm 47,86	0,005	1,021 (95% CI 1,006 – 1,036)

Legenda - ApoE: Apolipoproteína E; CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; Ms: milissegundos
Notas: Teste de análise regressão logística binária univariada.

A análise relacionando os potenciais evocados e a presença do alelo ϵ -4 da ApoE foi refeita com os pacientes do grupo CCL, sendo observado, ao contrário da amostra total, aumento significativo da latência de P300 e aumento da latência de N200 nos pacientes com alelo ϵ -4 da ApoE, conforme demonstrado na tabela 18. Também realizamos esta mesma análise ao grupo resultante do somatório dos pacientes do grupo CCL e demência de Alzheimer e o aumento significativo latência de P300 e de N200 observada no grupo CCL foi mantida. A associação entre maior latência de N200 e maior latência de P300 com a presença do alelo ϵ -4 da ApoE não foi detectada no grupo cognição normal e no grupo demência de Alzheimer isoladamente.

Quanto ao achado de associação de aumento da latência de P300 nos pacientes com declínio cognitivo (somatório dos grupos CCL e demência de Alzheimer) que apresentavam presença do alelo ϵ -4 da ApoE, foi aplicada a técnica de regressão logística linear, método *stepwise*, incluindo as variáveis demográficas sexo, escolaridade e idade. O modelo final encontrou o alelo ϵ -4 da ApoE como único elemento associado a maior latência de P300, com valor $p=0,008$ e coeficiente de determinação (r^2)=0,142, ou seja, 14,2% da variância do resultado da latência de P300 pode ser atribuída a presença do alelo ϵ -4 da ApoE.

Aplicamos a mesma técnica de regressão logística linear, método *backward*, com as variáveis sexo, idade, escolaridade para avaliar a associação da latência de N200 em pacientes com declínio cognitivo (somatório dos grupos CCL e DA) com a presença do alelo ϵ -4 da ApoE. O modelo final também encontrou o alelo ϵ -4 da ApoE como único elemento associado a maior latência de N200, com valor $p=0,002$ e $r^2=0,196$, ou seja, 19,6% da variância do resultado da latência de N200 pode ser atribuída a presença do alelo ϵ -4 da ApoE.

Não encontramos alteração significativa na análise do rs6265 em relação aos valores de ERP entre os grupos, conforme descrito na tabela 19.

Tabela 19: Resultado dos potenciais evocados auditivos conforme a presença do polimorfismo Val66Met do *BDNF*

	Presença do alelo A (Met) - <i>BDNF</i> N=14	Ausência alelo A (Met) - <i>BDNF</i> ^{val/val} N=45	Valor p
Latência P300 (ms)	362,48 ± 49,44	356,75 ± 59,33	0,745
Amplitude P300 (ms)	3,69 ± 2,19	5,72 ± 3,64	0,072
Latência N200 (ms)	293,48 ± 54,65	289,95 ± 60,29	0,846

Legenda: *BDNF*: brain-derived neurotrophic factor; met: metionina; val: valina; ms: milissegundos.
Nota: Student's t-test.

Foi realizada análise de correlação dos resultados dos testes de potenciais evocados com os resultados de testes cognitivos, funcionais e de humor aplicados. Somente foi encontrada uma correlação com a variável A7 do teste cognitivo RAVLT e a latência de N200, tarefa relacionada a memória de evocação, no qual o paciente recorda de uma lista de 15 substantivos após 20 minutos de tarefas distratoras, com coeficiente de correlação de Spearman de 0,278, valor $p=0,036$. Verificamos que no grupo de pacientes com declínio cognitivo (somatório dos grupos CCL e demência de Alzheimer) esta correlação com item A7 do RAVLT se mantém

com a latência de N200, com coeficiente de correlação de Spearman de 0,301, valor $p=0,040$. Neste grupo com declínio cognitivo, há correlação com o item A5 do RAVLT (relacionado a curva de aprendizado), com coeficiente de correlação de Spearman de 0,300, valor $p=0,040$ com a latência de N200. No grupo controle, nenhuma diferença significativa foi encontrada.

Foi realizada regressão logística linear pelo método de *stepwise* com os itens A5 e A7 do RAVLT, idade, sexo e escolaridade de pacientes com declínio cognitivo com a latência de N200. Selecionou-se modelo com idade e item A7 da RAVLT, com valor p 0,030 e $r^2=0,25$, ou seja, a o modelo explica 25% da variância da latência de N200.

6.DISSCUSSÃO E CONCLUSÃO

6.1. REMISSÃO PARA COGNIÇÃO NORMAL E CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA

No período compreendido entre 2010 e 2016 acompanhamos uma coorte prospectiva de pacientes com CCL e indivíduos sem declínio cognitivo. Encontramos uma taxa de conversão para demência acumulada de 17,9% após período de seguimento de $925,04 \pm 444,88$ dias ($2,53 \pm 1,22$ anos), com uma taxa anualizada, excetuando-se o primeiro ano, variando entre 5,13% a 10,80% (taxa anual média de conversão estimada em 7,08%). Esta taxa anual é inferior à observada (8,5%) por Godinho e cols (2012) em uma COORTE de base populacional no sul do Brasil. A taxa anual também é inferior à descrita para pacientes atendidos em ambulatórios especializados na metanálise de Mitchell e Shiri-Feshki (2009) de 9,6% (IC95% 6,3%-13,4%) e à descrita na metanálise de Ward e cols (2013), de 11% (IC95% 7,5%-16,5%). Todavia, a taxa acumulada de 17,9% em 2,5 anos aproxima-se da taxa acumulada de conversão em 2 anos de 18,6% (IC95% 9,8%-36,3%) descrita na metanálise de Ward e cols (2013).

Ressalta-se que todos os pacientes foram recrutados por nós na primeira consulta no ambulatório de atenção secundária de geriatria, portanto, não foram incluídos idosos já em seguimento na atenção secundária. No entanto, os estudos realizados em ambulatórios especializados apresentam taxas de conversão superiores aos de base populacional. As metanálises de Ward e cols (2013) e Mitchell e Shiri-Feshki (2009) detectaram que a taxa de conversão anual de CCL para demência em estudos de base populacional foi de 7,5% e 4,9%, respectivamente, ao passo que nos ambulatórios especializados foi de 11% e 9,6%, respectivamente. Atribui-se a esta diferença ao fato que ambulatórios especializados atendem pacientes em fase mais tardia do declínio cognitivo, do que os avaliados como voluntários de estudos de base populacional (BRUSCOLI; LOVESTONE, 2004; FARIAS e cols, 2009; PETERSEN e cols, 2009). Uma possibilidade plausível é que encontramos uma taxa intermediária entre os estudos de base populacional e os de ambulatório especializado devido à particularidade descrita no processo de recrutamento.

Na análise univariada dos fatores de risco para conversão de CCL amnésico para demência de Alzheimer, encontramos associação com o diagnóstico de hipertensão arterial, conforme reportado em metanálise recente de Li e cols (2016), mas em desacordo com os resultados da metanálise de Cooper e cols (2015). Associou-se com o declínio em atividades de vida diária

instrumentais, como já reportado por outros autores (ARTERO e cols, 2008). Não encontramos associação com *diabetes mellitus* tipo 2, ao contrário do reportado na literatura (COOPER e cols, 2015; LI e cols, 2016). Os pacientes com DM na coorte apresentavam ao recrutamento excelente controle glicêmico (glicohemoglobina $6,56 \pm 1,16\%$) e há evidência que o adequado controle glicêmico reduz o risco de desenvolver demência, o que pode justificar os nossos resultados (LI e cols, 2016). Não encontramos nenhuma associação com sintomas neuropsiquiátricos, como descrito na literatura, exceto sintomas depressivos, para os quais a maior parte dos estudos observou maior taxa de conversão. (LI e cols, 2016; COOPER e cols, 2015; MOURAO e cols, 2016).

Observamos na análise univariada associação com aumento de número medicamentos em uso, tema ainda pouco explorado e sem definição clara sobre o risco de piora cognitiva (KUZUYA e cols, 2006; JYRKÄ e cols, 2011; OYARZUN-GONZALEZ e cols, 2015). Uma possibilidade aventada na literatura está a maior probabilidade de prescrição de drogas com efeito anticolinérgico ou consideradas inapropriadas ao idoso, que poderiam afetar a cognição (OYARZUN-GONZALEZ e cols, 2015). Jyrkkä e cols (2011) hipotetizaram que a polifarmácia está diretamente associada ao pior estado geral de saúde e maior número de comorbidades, que aumenta o risco de desenvolver quadro demenciais.

Ao contrário do que é frequentemente descrito na literatura, não encontramos associação entre a presença do alelo $\epsilon 4$ da ApoE no grupo de conversão de CCL amnésico para demência (ARTERO e cols, 2008; FEI; JIANHUA, 2013; ELIAS-SOMNENSCHHEIN e cols, 2011; LI e cols, 2016). Ressalta-se, no entanto, que os estudos apontam possibilidade de interferência da idade, sexo, etnia, prevalência do alelo $\epsilon-4$ da ApoE e duração do follow-up nos resultados do alelo $\epsilon 4$ da ApoE (FEI; JIANHUA, 2013; ELIAS-SOMNENSCHHEIN e cols, 2011). Da mesma forma, não encontramos associação entre o polimorfismo rs6265 do *BDNF* e o maior risco de conversão, como descrito na literatura. Este tipo de associação foi encontrado em subgrupos, como os caucasianos do sexo feminino (LIN e cols, 2014).

Na análise multivariada, somente o subitem memória da Escala de Avaliação de Demência Mattis ao recrutamento associou-se de forma independente com a conversão de CCL amnésico para demência. Vários estudos recentes apontam que alterações em testes neuropsicológicos podem prever a evolução para demência, destacando a importância da realização da avaliação neuropsicológica (BAERRESEN e cols, 2015; LÓPEZ e cols, 2016; JANSEN e cols, 2016).

Estudo recente apontou a avaliação neuropsicológica tão eficaz quanto método de imagem baseado em ressonância nuclear magnética quantitativa e tomografia de emissão de pósitrons com 2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro- D-glucose (^{18}F -FDG PET/CT) (KANDEL e cols, 2015).

Nós encontramos uma taxa de remissão de CCL amnésico para cognição normal de 14,3% após período médio de seguimento de aproximadamente 2,5 anos. Este valor se aproxima ao encontrado na metanálise de Canevelli e cols (2016), que incluiu somente estudos com 2 ou mais anos de seguimento, que detectaram taxa de remissão de 18%. Já a metanálise de Malek-Ahmadi e cols (2016), que incluiu estudos independente do tempo de seguimento, indicou uma taxa de remissão de 24,93%, portanto mais elevada que a descrita por nós. No entanto, em ambas as metanálises, a taxa de remissão foi menor nos estudos realizados em ambulatorios, 8% e 13,59%, respectivamente. Portanto, a metanálise conduzida por Malek-Ahmadi e cols (2016) descreve uma taxa bem semelhante à encontrada por nós em pacientes ambulatoriais.

Além da taxa de remissão para cognição normal de 14,3% entre os sujeitos com CCL amnésico, encontramos a taxa de 30,8% entre os pacientes com CCL não amnésico. Resultados semelhantes foram descritos por Busse e cols (2006), com taxa de remissão menor que 15% entre os sujeitos com CCL amnésico e em torno de 30% entre os pacientes com CCL não amnésico. Entretanto, Koepsell e Monsell (2012) reportaram maior risco de remissão entre os pacientes com CCL amnésico em relação àqueles com CCL não amnésico. Observamos também, uma taxa de conversão de CCL amnésico para CCL não amnésico de 8,9%. Han e cols (2012) reportaram este tipo de conversão com uma taxa mais elevada (17,83%).

Encontramos relação entre menor idade e maior chance de remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva, assim como frequentemente descrito na literatura (ARTERO e cols, 2008; GAO e cols, 2006; MANLY e cols, 2008; NORDLUND e cols, 2010; OLAZARÁN e cols, 2011; SACHDEV e cols, 2013). Todavia, há estudos que não suportam a associação entre a idade e a remissão (KOEPSSELL; MONSELL, 2012; ROBERTS e cols, 2014; TOKUCHI e cols, 2014). Não encontramos associação com a maior escolaridade, ao contrário do descrito por alguns autores (ARTERO e cols, 2008; HAN e cols, 2012; MANLY e cols, 2008; NORDLUND e cols, 2010; TOKUCHI e cols, 2014).

Descrevemos relação inversamente proporcional entre a presença de sintomas depressivos e a remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva, como já reportado por Artero e cols

(2008) e Sachdev e cols (2013). Também apontamos que a maior pontuação em dois testes cognitivos (MEEM e Lista de Palavras do CERAD – evocação) está associada a remissão, como descrito na literatura (NORDLUND e cols, 2010; ROBERTS e cols, 2014; TOKUCHI e cols, 2014; KOEPESELL; MONSELL, 2012).

Não encontramos associação entre menor frequência do alelo ϵ -4 da APOE com a remissão, como descrito por Sachdev e cols (2013) e Han e cols (2012). No entanto, Artero e cols (2008), Koepsell e Monsell (2012), Manly e cols (2008) e Roberts e cols (2014) reportaram associação entre a ausência do alelo ϵ -4 e a remissão. Não encontramos associação entre o polimorfismo rs6265 do BDNF e remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva. Do nosso conhecimento, não há outros estudos que avaliaram este polimorfismo com a remissão.

Há poucos estudos publicados comparando os pacientes que progrediram para demência versus os que evoluíram para normalidade cognitiva e frequentemente somente estão disponíveis dados de análise univariada. Na análise univariada observou-se diferença estatística quanto ao diagnóstico de hipotireoidismo ($p=0,005$) e deficiência de vitamina B12 ($p=0,044$), ressaltamos que não foram recrutados pacientes com demência potencialmente reversível, os casos de hipotireoidismo e deficiência de vitamina B12 estavam sob adequado tratamento ao recrutamento. Encontramos em análise multivariada somente associação independente com os subitens memória e atenção da Escala de Avaliação da Demência Mattis. Olazarán e cols (2011) e Tokuchi e cols (2014) demonstraram menor valor de MEEM ao recrutamento em pacientes que convertem versus os que remiram para cognição normal. Tokuchi e cols (2014) descreveram resultado semelhante em relação ao MEEM realizado no *follow-up*.

Este estudo apresenta limitações. Uma delas é o fato de ser unicêntrico, com a população do estado de Minas Gerais, Brasil, que apresenta baixa escolaridade, com forte miscigenação entre caucasianos e negros. Portanto, é possível que alguns resultados não possam ser generalizados a outras populações. Outra limitação é a opção de somar os pacientes com CCL amnésico único domínio e múltiplos domínios para realização das análises, porque podem apresentar taxas de remissão e conversão significativamente diferentes entre si (HAN e cols, 2012). Além disso, avaliamos em conjunto os pacientes que converteram para demência com etiologias distintas, porque a maioria absoluta progrediu para DA, sendo inviável avaliar em separado as demais etiologias.

6.2.POTENCIAIS EVOCADOS N200 E P300

Nossos resultados demonstraram que pacientes com declínio cognitivo (p. ex.: CCL ou demência de Alzheimer), na presença do alelo ϵ -4 da ApoE, apresentam aumento da latência de P300 e N200. Estes resultados foram mantidos após ajustes para variáveis demográficas. Associação similar foi descrita comparando sujeitos saudáveis carreadores (ApoE4+) e não carreadores (APOE4-) submetidos a estímulo olfatório para mensuração dos potenciais evocados (GREEN e cols, 2013; MURPHY e cols, 2009). Este achado é suportado pela hipótese que os pacientes com APOE4+ apresentam menor velocidade de processamento cognitivo e, portanto, com maior necessidade de ativação neuronal para realização de tarefas e maior risco de desenvolver demência de Alzheimer (GREEN e cols, 2013; MURPHY e cols, 2009).

A preferência pelo estímulo olfatório se deve a suspeita na literatura de declínio olfatório em pacientes com elevado risco de desenvolver demência de Alzheimer (p. ex.: presença do alelo ϵ -4 da ApoE) (GREEN e cols, 2013; MURPHY e cols, 2009). Portanto, deve-se destacar que até o presente momento poucos estudos haviam avaliado o estímulo auditivo para realização do potencial evocado (GREEN e cols, 2013; MURPHY e cols, 2009).

A maior parte dos estudos com sujeitos com cognição normal suportam a elevação da latência de potenciais evocados em pacientes com ApoE4+. Morgan & Murphy (2012) aplicaram estímulo olfatório para mensuração de potenciais evocados em 60 indivíduos APOE4+ e APOE4-saudáveis sem demência. Foi observado que a latência do potencial N100 foi o principal discriminador entre APOE4+ e APOE4-. Todavia, entre os idosos, o principal discriminante foi a latência do potencial P300 (MORGAN; MURPHY, 2012). Corby e cols (2012) estudaram 40 indivíduos não idosos, metade com ApoE4+, que receberam estímulo visual e olfatório para mensuração de potenciais evocados. O estímulo visual não foi capaz de discriminar APOE4+ e APOE4-, no entanto, o estímulo olfatório resultou em latência do potencial P300 significativamente aumentada no grupo APOE4+. Irimajiri e cols (2010) estudaram 30 pacientes do sexo feminino, sendo 10 com alelo ϵ -4 da ApoE, e demonstrou que os APOE4+ apresentavam maior latência e menor amplitude de P300.

Um único estudo prospectivo foi encontrado, com 42 pacientes cognitivamente normais, com seguimento de 4 anos, que demonstrou presença de latência elevada de N200 em pacientes com alelo ϵ -4 da ApoE, portanto um resultado semelhante ao descrito neste trabalho. Esta latência

elevada determinou a redução da performance da memória e aprendizado ao longo do tempo em pacientes com alelo ϵ -4 da ApoE (ESPESETH e cols, 2009).

Estudos com amostra reduzida foram realizados em pacientes com demência de Alzheimer e CCL. A maioria aponta para aumento da latência de potenciais evocados. Em pacientes com demência de Alzheimer, foi realizada análise da latência de vários potenciais evocados após estímulo visual, não necessariamente P300 e N200, sendo reportado maior latência em pacientes com alelo ϵ -4 da ApoE (ROSENGARTEN e cols, 2010). Outro estudo com pacientes com demência de Alzheimer demonstrou maior latência de P300 em pacientes com alelo ϵ -4 da ApoE (MURPHY e cols, 2009). Por outro lado, não foi detectado aumento da latência de P300 e N200 em pacientes sem demência com a presença do alelo ϵ -4 da ApoE, ao passo que foi descrita a redução da amplitude de N100 e N200 nestes casos (REINVANG e cols, 2005).

Não observamos correlações entre os resultados da genotipagem do BDNF e o resultado obtido nos potenciais evocados P300 e N200. Embora este tipo de associação ainda tem sido pouco estudado, estes resultados não suportam os resultados obtidos em população adulta cognitivamente normal avaliada por Schofield e cols, 2009.

Não encontramos associação entre os resultados obtidos na avaliação dos potenciais evocados e os diagnósticos cognitivos. Metanálise recente apontou maior latência e menor amplitude do potencial evocado P300 em pacientes com CCL, todavia detectou o viés de tendência de publicação de estudos com resultados positivos (JIANG e cols, 2015). O potencial N200 é relativamente menos estudado que o P300 em pacientes com CCL e demência de Alzheimer, com resultados muito distintos. Portanto, ainda há uma lacuna do conhecimento quanto a este tópico (HOWE, 2014; PAPALIAGKAS e cols, 2009a; PAPALIAGKAS e cols, 2008; LAI e cols, 2010).

Este estudo apresenta limitações. A amostra relativamente reduzida prejudica a generalização dos resultados e provavelmente explica a prevalência semelhante do alelo ϵ -4 da ApoE entre os grupos cognição normal, CCL e demência de Alzheimer ao recrutamento. A realização dos potenciais evocados utilizando apenas o eletrodo frontal pode limitar a análise do potencial P300 (JIANG e cols, 2015). A escassa literatura relacionando os potenciais evocados e a genotipagem de APOE e BDNF apontam para a necessidade de replicação deste estudo.

Diante dos resultados encontrados neste estudo, uma hipótese plausível é que os potenciais evocados não estejam diretamente associados com o declínio cognitivo, como vários estudos apontam, mas com o alelo ϵ -4 da ApoE. Como a presença deste alelo é a principal alteração genética da doença de Alzheimer de início tardio, o declínio cognitivo pode ser um fator de confusão na associação entre o alelo ϵ -4 da ApoE e a latência de P300 e N200. Todavia, esta hipótese necessita ser testada por outros estudos.

6.3.CONCLUSÃO:

Concluimos que a taxa de conversão acumulada de CCL amnésico para demência foi de 17.9% em 2.5 anos (taxa anualizada de 7.08%) e uma taxa de remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva em 14.3% no mesmo período em idosos brasileiros com baixa escolaridade. A conversão está associada, em análise multivariada, ao pior desempenho no subitem memória do Teste Mattis. Já a remissão está relacionada em análise multivariada a melhor desempenho nos testes MEEM e teste de palavras do CERAD - evocação, menor idade e ao menor número de sintomas depressivos.

Quanto ao estudo dos potenciais evocados P300 e N200, concluimos que a latência dos ERP N200 e P300 está aumentada em pacientes com declínio cognitivo com presença do alelo ϵ -4 da ApoE. Não observamos na amostra estudada associação entre os resultados da genotipagem de BDNF e os potenciais evocados estudados. Também não observamos diferenças entre os pacientes com cognição normal, CCL e demência de Alzheimer quanto aos potenciais evocados em estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERT M. S. e cols. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, v. 7, n. 3, p. 270-279, 2011.

ALCOLEA D. e cols. Feasibility of lumbar puncture in the study of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: a multicenter study in Spain. *J Alzheimers Dis.*, v. 39, n. 4, p. 719-726, 2014.

ALEXANDER M. e cols. Age-Stratified Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in European Populations: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.*, v. 48, n. 2, p. 355-359, 2015.

ALMEIDA O. P.; ALMEIDA S. A. Confiabilidade da versão brasileira da escala de depressão em geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, v. 57, n. 2B, p. 421-426, 1999.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes—2016. *Diabetes Care*, v. 39, Suppl1, p. S1-S112, 2016.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, APA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. DSM-IV-TR. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 948p.

ANGELUCCI F. e cols. Alzheimer's disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) patients are characterized by increased BDNFserum levels. *Curr Alzheimer Res.*, v. 7, n. 1, p. 15-20, 2010.

AREVALO-RODRIGUEZ I. e cols. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v.3, n. 3., 2015. Art. No.: CD010783. DOI: 10.1002/14651858.CD010783.pub2. 2015.

ARTERO S. e cols. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, v. 79, n. 9, p. 979-984, 2008.

BAERRESEN K. M. e cols. Neuropsychological tests for predicting cognitive decline in older adults. *Neurodegener Dis Manag.*, v. 5, n. 3, p. 191-201, 2015.

BASTOS R. M. R.; BASTOS M. G. Tabela de cálculo imediato de filtração glomerular. *J Bras Nefrol*, v. 27, n. 1, p. 40-42, 2005.

BEACH T. G. e cols. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol.*, v. 71, n. 4, p. 266-273, 2012.

BEATO R. e cols. Frontal assessment battery in Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 70, n. 4, p. 278-280, 2012.

BEATO R. G. e cols. Brazilian version of frontal assessment Battery (FAB): preliminar data on administration to healthy elderly. *Dementia and Neuropsychology*, v. 1, n. 1, p. 59-65, 2007.

BERTOLUCCI P. H. Faulo Henrique Ferreira e cols. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, v. 59, n. 3A, p. 532-536, 2001 .

BERTOLUCCI P. H. F. e cols. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Rev Psiquiatr Clin.*, v. 25, n. 2, p. 80-83, 1998.

BERTOLUCCI, P. H. F. e cols. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, v. 52, n. 1, p. 01-07, 1994.

BRAAK H.; BRAAK E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.*, v. 82, n. 4, p. 239-259, 1991.

BRUSCOLI M.; LOVESTONE S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*, v. 16, p. 129-140, 2004.

BUCHMAN A. S. e cols. Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults. *Neurology.*, v. 86, n. 8, p. 735-741, 2016.

BUSSE A. e cols. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology.*, v. 67, n. 12, p. 2176-2185, 2006.

CANEVELLI M. e cols. Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.*, v. 17, n. 10, p. 943-948, 2016.

CARAMELLI P. e cols. Teste de Fluência Verbal no diagnóstico da Doença de Alzheimer Leve: notas de corte em função da escolaridade. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*. 61 (Supl. 2): S32, 2003.

CASTELLANO J. M. e cols. Human ApoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Sci Transl Med.* v. 3, n. 89, Jun 29. 2011. <<http://stm.sciencemag.org/content/3/89/89ra57.long>> acesso em 20/08/2016.

CÉSAR K. G. e cols. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, v. 30, n. 3, p. 264-271, 2016.

CHAO L. L. e cols. ERP evidence of impaired central nervous system function in virally suppressed HIV patients on antiretroviral therapy. *Clin. Neurophysiol.*, v. 115, n. 7, p. 1583-1591, 2004.

CHAVES M. L. e cols. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol.*, v. 22, n. 3, p.181-187, 2009.

CINTRA M. T. G. e cols. P300 Evoked Potential and Risk of Mild Cognitive Impairment Progression to Alzheimer's Dementia: A Literature Review. *J Neurol Neurophysiol.* 6:322, October 27, 2015.

COOPER C. e cols. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry.*, v. 203, n. 3, p. 255-264, 2013

COOPER C. e cols. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.*, v.172, n. 4, p. 323-334, 2015.

CORBY K.; MORGAN C. D.; MURPHY C. Abnormal event-related potentials in young and middle-aged adults with the ApoE ϵ 4 allele. *Int J Psychophysiol.*, v. 83, n. 3, p. 276-281, 2012.

CORSI P. M. Human memory and the medial temporal region of the brain. 84 f. Tese de Doutorado em Philosophy. McGill University. Montreal; 1972.

CUMMINGS J. L. e cols. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.*, v. 44, n. 12, p. 2308-2314, 1994.

DE PAULA J. J. e cols. The Tower of London Test: different scoring criteria for diagnosing Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychological Reports*, v. 110, n. 2, p.477-488, 2012.

DE PAULA J. J. e cols. Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education. *PLoS ONE.*, v.9, n.8, e73167, 2013a.

DE PAULA J. J. e cols. Screening for Executive Dysfunction with the Frontal Assessment Battery: Psychometric Properties Analysis and Representative Normative Data for Brazilian Older Adults. *Psicologia em Pesquisa (UFJF)*, v. 7, n. 1, p. 89-98, 2013b.

DINIZ B. S. e cols. Mild cognitive impairment: cognitive screening or neuropsychological assessment? *Rev Bras Psiquiatr.*, v. 30, n. 4, p. 316-321, 2008.

DE RENZI E.; FAGLIONI P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex.*, v. 14, n. 1, p. 41-49, 1978.

DUBOIS B. e cols. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.*, v. 13, n. 6, p. 614-629, 2014.

DUBOIS B. e cols. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.*, v. 6, n. 8, p. 734-746, 2007.

DUGGER B. N. e cols. Neuropathological comparisons of amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *BMC Neurol.* 15:146, 2015.

ELIAS-SONNENSCHEN L. S. e cols. Predictive value of APOE- ϵ 4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, v. 82, n. 10, p. 1149-1156, 2011.

ESPESETH T.; ROOTWELT H.; REINVANG I. Apolipoprotein E modulates auditory event-related potentials in healthy aging. *Neurosci Lett.*, v. 459, n. 2, p. 91-95, 2009.

FARIAS S. T. e cols. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs community-based cohorts. *Arch Neurol.*, v. 66, p. 1151-1157, 2009.

FEI M.; JIANHUA W. Apolipoprotein $\epsilon 4$ -allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Mol Neurosci.* V. 50, n. 2, p. 257-263, 2013.

FOLSTEIN M. F.; FOLSTEIN S. E.; MCHUGH P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.*, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.

FORLENZA O. V. e cols. Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment. *World J Biol Psychiatry.*, v. 11, n. 6, p.774-780, 2010.

GAO S. e cols. Mild cognitive impairment, incidence, progression, and reversion: findings from a community-based cohort of elderly African Americans. *Am J Geriatr Psychiatry.*, v. 22, n. 7, p. 670-681, 2014.

GANGULI M. e cols. Rates and risk factors for progression to incident dementia vary by age in a population cohort. *Neurology.*, v. 84, n. 1, p. 72-80, 2015.

GARZON D. J.; FAHNESTOCK M. Oligomeric amyloid decreases basal levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA via specific downregulation of BDNF transcripts IV and V in differentiated human neuroblastoma cells. *J Neurosci.*, v. 27, n. 10, p. 2628-2635, 2007.

GAUTHIER S.; SCHELTENS P. Can we do better in developing new drugs for Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement.* v. 5, n. 6, p. 489-491, 2009.

GUIMARÃES H. C. e cols. Brazilian caregiver version of the Apathy Scale. *Dement Neuropsychol.*, v. 3, n. 4, p. 321-326, 2009.

GUIMARÃES H. C. e cols. Feature associated with cognitive impairment and dementia in a community-based sample of illiterate elderly aged 75+ years: the PIETÀ study. *Dement Neuropsychol.*, v. 8, n. 2, p. 126-131, 2014.

GODINHO C. e cols. Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of Alzheimer type to Alzheimer's disease in a south Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. *Int Psychogeriatr.*, v. 24, n. 4, p. 674-681, 2012.

GREEN A. J. e cols. Age and apolipoprotein E ϵ 4 effects on neural correlates of odor memory. *Behav Neurosci.*, v. 127, n. 3, p. 339-349, 2013.

HAN J. W. e cols. Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. *Alzheimers Dement.*, v. 8, n. 6, p. 553-559, 2012.

HENRY J. D.; CRAWFORD J. R.; PHILLIPS L. H. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia.*, v. 42, n. 9, p.1212-1222, 2004.

HEURLING K. e cols. Imaging β -amyloid using [(18)F]flutemetamol positron emission tomography: from dosimetry to clinical diagnosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* v. 43, n. 2, p. 362-373, 2016.

HOWE A. S. Meta-analysis of the endogenous N200 latency event-related potential subcomponent in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol.*, v. 125, n. 6, p. 1145-1151, 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: síntese de indicadores, 2009. Rio de Janeiro, 2010.

IRIMAJIRI R.; GOLOB E. J.; STARR A. ApoE genotype and abnormal auditory cortical potentials in healthy older females. *Neurobiol Aging.*, v. 31, n. 10, p. 1799-1804, 2010.

JAMES P. A. e cols. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.*, v. 311, n. 5, p. 507-520, 2014.

JANSEN W. J. e cols. The Diagnostic and Prognostic Value of Neuropsychological Assessment in Memory Clinic Patients. *J Alzheimers Dis.*, v. 55, n. 2, p. 679-689, 2017.

JASPER H. H. Report of the Committee on Methods of Clinical Examination in Electroencephalography. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, v. 10, p. 370-371, 1958.

JIANG S. e cols. Using event-related potential P300 as an electrophysiological marker for differential diagnosis and to predict the progression of mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurol Sci.*, v. 36, n. 7, p. 1105-1112, 2015.

JYRKÄ J. e cols. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, v. 20, n. 5, p. 514-522, 2011.

KANDEL B. M. e cols. Neuropsychological Testing Predicts Cerebrospinal Fluid A β in Mild Cognitive Impairment (MCI). *J Alzheimers Dis.*, v. 46, n. 4, p. 901-912, 2015.

KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA M. e cols. The influence of insulin infusion on the metabolism of amyloid beta peptides in plasma. *Alzheimers Dement*, v. 9, n. 4, p. 400-405, 2013.

KOEPSSELL T. D.; MONSELL S. E. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology.*, v. 79, n. 15, p. 1591-1598, 2012.

KUZUYA M. e cols. Underuse of medications for chronic diseases in the oldest of community-dwelling older frail Japanese. *J Am Geriatr Soc.*, v. 54, n. 4, p. 598-605, 2006.

LAI C. L. e cols. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.*, v. 121, n. 2, p. 194-199, 2010.

LASKE C. e cols. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna).*, v. 113, n. 9, p.1217-1224, 2006.

LASKE C. e cols. Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *Int J Neuropsychopharmacol.*, v. 14, n. 3, p. 399-404, 2011.

LEWCZUK P. e cols. Tau protein phosphorylated at threonine 181 in CSF as a neurochemical biomarker in Alzheimer's disease: original data and review of the literature. *J Mol Neurosci.*, v. 23. N. ½, p. 115-122, 2004.

LEWCZUK P. e cols. Biomarkers of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a current perspective. *Adv Med Sci.*, v. 60, n. 1, p. 76-82, 2015.

LI J. Q. e cols. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, v. 87, n. 5, p. 476-484, 2016.

LI J. e cols. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology.*, v. 76, n. 17, p. 1485-1491, 2011.

LIM Y. Y. e cols. *APOE* and *BDNF* polymorphisms moderate amyloid β -related cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry.*, v. 20, n. 11, p. 1322-1328, 2015.

LIN Y. e cols. Association of rs6265 and rs2030324 polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor gene with Alzheimer's disease - a meta-analysis. *PLoS ONE.*, v. 9, n. 4, e94961, 2014.

LIPNICKI D. M. e cols. Risk factors for late-life cognitive decline and variation with age and sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS One.*, v. 8, n. 6, e65841, 2013.

LISCHKA A. R. e cols. A systematic review of screening tools for predicting the development of dementia. *Can J Aging.*, v. 31, n. 3, p. 295-311, 2012.

LIVAK J. K.; MARMARO J.; TODD J. A. Towards fully automated genome wide polymorphisms screening. *Nature Genet.*, v. 9, n. 4, p. 341-342, 1995.

LÓPEZ M. E. e cols. Searching for Primary Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A Multivariate Follow-Up Study. *J Alzheimers Dis.*, v. 52, n. 1, p. 133-143, 2016.

LUCK T. e cols. A hierarchy of predictors for dementia-free survival in old-age: results of the AgeCoDe study. *Acta Psychiatr Scand.*, v. 129, n. 1, p. 63-72, 2014.

MA Y. e cols. Predictive accuracy of amyloid imaging for progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease with different lengths of follow-up: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).*, v. 93, n. 27, e150, 2014.

MALLOY-DINIZ L. F. e cols. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr.*, v. 29, n. 4, p. 324-329, 2007.

MARIN R. S.; BIEDRZYCKI R. C.; FIRINCIOGULLARI S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.*, v. 38, n. 2, p.143-162, 1991.

MATTIS S. Dementia Rating Scale. Professional Manual. Florida: Psychological Assessment Resources; 1988.

MALEK-AHMADI M. Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Meta-Analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, v. 30, n. 4, p. 324-330, 2016.

MANLY J. J. e cols. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol.*, v. 63, n. 4, p. 494-506, 2008.

MCKHANN G. M. e cols. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, v. 7, n. 3, p. 263-269, 2011.

MICHALSKI B. e cols. Brain-derived neurotrophic factor and TrkB expression in the "oldest-old," the 90+ Study: correlation with cognitive status and levels of soluble amyloid-beta. *Neurobiol Aging.*, v. 36, n. 12, p. 3130-3139, 2015.

MITCHELL A. J. e cols. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.*, v. 130, n. 6, p. 439-451, 2014.

MITCHELL A. J.; SHIRI-FESHKI M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.*, v. 119, n. 4, p.252-265, 2009.

MONTERO-ODASSO M. e cols. Gait velocity in senior people. An easy test for detecting mobility impairment in community elderly. *J Nutr Health Aging.*, v. 8, n. 5, p. 340-343, 2004.

MORGAN C. D.; MURPHY C. Individuals at risk for Alzheimer's disease show differential patterns of ERP brain activation during odor identification. *Behav Brain Funct* v. 8, n. 37, 2012. Disponível em: <http://behavioralandbrainfunctions.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-9081-8-37>. Acesso em: 15 ago. 2016.

MORRIS J. C. e cols. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.*, v. 39, n. 9, p. 1159-1165, 1989.

MORRIS J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.*, v. 43, n. 11, p. 2412-2414, 1993.

MORRIS J. C. Revised criteria for mild cognitive impairment may compromise the diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Arch Neurol.*, v. 69, n. 6, p. 700-708, 2012.

MOURAO R. J. e cols. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.*, v. 31, n. 8, p. 905-911, 2016.

MURPHY C. e cols. Olfaction in aging and Alzheimer's disease: event-related potentials to a cross-modal odor-recognition memory task discriminate ApoE epsilon4+ and ApoE epsilon 4- individuals. *Ann N Y Acad Sci.*, v. 1170, p. 647-657, 2009.

NASCIMENTO E. WAIS-III: manual para administração e avaliação. 1ª edição. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004, 412 p.

NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL AND ALCOHOLISM – NIAAA. Helping patients who drink too much: a clinician's guide, National Institute on Alcohol and Alcoholism. 2005. Disponível em: pubs.niaaa.nih.gov/publications/Practitioner/CliniciansGuide2005/guide.pdf.

NITRINI R. e cols. Testes Neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, v. 52, n. 4, p. 457-465, 1994.

NORDLUND A. cols. Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Göteborg MCI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, v. 81, n. 5, p. 541-546, 2010.

O'CAOIMH R.; TIMMONS S.; MOLLOY D.W. Screening for Mild Cognitive Impairment: Comparison of "MCI Specific" Screening Instruments. *J Alzheimers Dis.*, v. 51, n. 2, p. 619-629, 2016.

OLAZARÁN J. e cols. Mild cognitive impairment and dementia in primary care: the value of medical history. *Fam Pract.*, v. 28, n. 4, p. 385-392, 2011.

OLSSON B. e cols. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.*, v. 15, n. 7, p. 673-684, 2016.

OYARZUN-GONZALEZ X. A. e cols. Cognitive decline and polypharmacy in an elderly population. *J Am Geriatr Soc.*, v. 63, n. 2, p. 397-399, 2015.

PAPALIAGKAS V. T. e cols. Progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: improved diagnostic value of the combined use of N200 latency and beta-amyloid(1-42) levels. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, v. 28, n. 1, p. 30-35, 2009a.

PAPALIAGKAS V. T. e cols. Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by CSF cytochrome c levels and N200 latency. *Curr Alzheimer Res.*, v. 6, n. 3, p. 279-284, 2009b.

PATTERSON C. e cols. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *Can. Med. Assoc. J.*, v. 178, n. 5, p. 548-556, 2008.

PAULA J. J. e cols. Propriedades psicométricas de um protocolo neuropsicológico breve para uso em populações geriátricas. *Rev Psiq Clín.*, v. 37, n. 6, p.246-250, 2010.

PAULA J. J.; MALLOY-DINIZ L. F. Executive functions as predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly. *Estud. psicol. (Natal)*., v. 18, n. 1, p. 117-124, 2013.

PENG S. e cols. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *J Neurochem.*, v. 93, n. 6, p.1412-1421, 2005.

PETERSEN R. C. e cols. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.*, v. 56, n. 3, p. 303-308, 1999.

PETERSEN R. C. e cols. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* v. 58, n. 12, p. 1985-1992, 2001.

PETERSEN R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.*, v. 256, n. 3, p. 183-194, 2004.

PETERSEN R. C.; NEGASH S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr.*, v. 13, n. 1, p. 45-53, 2008.

PETERSEN R. C. e cols. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol.*, v. 66, n. 12, p. 1447-1455, 2009.

PETERSEN R. C. e cols. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med.*, v. 275, n. 3, p. 214-228, 2014.

PFEFFER R. I. e cols. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol.*, v. 37, n. 3, p. 323-329, 1982.

PIMENTA, F. A. P. e cols. Doenças crônicas, cognição, declínio funcional e Índice de Charlson em idosos com demência. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 59, n. 4, p. 326-334, 2013.

PLÁTENÍK J, e cols. GSK3 β , CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, v. 50, p. 83-93, 2014.

PORTO, C.S. *A Escala de Avaliação de Demência (DRS) no diagnóstico de Alzheimer*. 2006. 83 f. Tese (Doutorado em Ciências – área de concentração neurologia) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo. 2006.

PORTO C. S. e cols. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, v. 61, n. 2B, p.339-345, 2003.

QUERFURTH H. W.; LAFERLA F. M. Mechanisms of Disease Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.*, v. 362, p.329-344, 2010.

RADANOVIC M. e cols. Contribution to the evaluation of language disturbances in subcortical lesions. *Arq Neuropsiquiatr.*, v. 62, n. 1, p. 51-57, 2004.

RAVAGLIA G. e cols. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, v. 21, n. 1, p. 51-58, 2006.

REINVANG I.; ESPESETH T.; GJERSTAD L. Cognitive ERPs are related to ApoE allelic variation in mildly cognitively impaired patients. *Neurosci Lett.*, v. 382, n. 3, p. 346-351, 2005.

REISBERG B. e cols. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry.*, v. 48, Suppl:9-15, 1987.

REISBERG B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 653-9.

REY A. L'examen Clinique en psychologie: 2^a et. Le psychologue, 1. Paris: Presses Universitaires de France; 1998, 224p.

RENZI E.; FAGLIONI P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex.*, v. 14, n. 1, p. 41-49, 1978.

RITCHIE C. e cols. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.*, v.6, CD008782, 2014.

ROBERTS R. O. e cols. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology.*, v. 82, n. 4, p. 317-325, 2014.

ROLLAND, Y., e cols. Sarcopenia, Calf Circumference, and Physical Function of Elderly Women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*, v. 51, p.1120–1124, 2003.

ROSENBERG R. N. e cols. Genomics of Alzheimer Disease: A Review. *JAMA Neurol.*, v. 73, n. 7, p. 867-874, 2016.

ROSENGARTEN B. e cols. Effect of ApoE epsilon4 allele on visual evoked potentials and resultant flow coupling in patients with Alzheimer. *J Geriatr Psychiatry Neurol.*, v. 23, n. 3, p. 165-170, 2010.

SANTOS, J. D. P. e cols. Instrumentos para avaliação do tabagismo: uma revisão sistemática. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro , v. 16, n. 12, p. 4707-4720, 2011.

SACHDEV P. S. e cols. Factors predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognitive functioning: a population-based study. *PLoS One.*, v. 8, n. 3, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0059649>. Acesso em: 10 jan. 2017.

SCHOFIELD P. R. e cols. Disturbances in selective information processing associated with the BDNF Val66Met polymorphism: evidence from cognition, the P300 and fronto-hippocampal systems. *Biol Psychol.*, v. 80, n. 2, p. 176-188, 2009.

SELKOE D. J.; HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.*, v. 8, n. 6, p. 595-608, 2016.

SHAHANI N.; BRANDT R. Functions and malfunctions of the tau proteins. *Cell Mol Life Sci.*, v. 59, n. 10, p. 1668-1680, 2002.

SHEIKH H. I. e cols. Genotyping the BDNF rs6265 (*val66met*) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR. *Psychiatr Genet.*, v. 20, n. 3, p. 109-112, 2010.

SHULMAN K. I. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry.*, v. 15, n. 6, p. 548-561, 2000.

SMAILAGIC N. e cols. ¹⁸F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.*, v. 1, CD010632, 2015.

SMITH T.; GILDEH N.; HOLMES C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. *Can J Psychiatry.*, v. 52, n. 5, p. 329-332, 2007.

SOLFRIZZI V. e cols. Alcohol consumption, mild cognitive impairment, and progression to dementia. *Neurology.*, v. 68, n. 21, p. 1790-1799, 2007.

SOLFRIZZI V. e cols. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging.*, v. 32, n. 11, p. 1932-1941, 2011.

STABLER S. P. Vitamin B₁₂ Deficiency. *N Engl J Med.*, v. 368, n. 2, p. 149-160, 2013.

STENKLEV N. C.; LAUKLI E. Cortical cognitive potentials in elderly persons. *J Am Acad Audiol.*, v. 15, n. 6, p. 401-413, 2004.

STONE N. J. e cols. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, v. 63, n. 25 Pt B, p. 2889-2934, 2014.

TIEPOLT S. e cols. Early [(18)F]florbetaben and [(11)C]PiB PET images are a surrogate biomarker of neuronal injury in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, v. 43, n. 9, p. 1700-1709, 2016.

TOKUCHI R. e cols. Clinical and demographic predictors of mild cognitive impairment for converting to Alzheimer's disease and reverting to normal cognition. *J Neurol Sci.*, v. 346, n. 1-2, p. 288-292, 2014.

VOS S. J. e cols. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain.*, v. 138, n. Pt 5, p. 1327-1338, 2015.

YASAR S. e cols. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology.*, v. 81, n. 10, p. 896-903, 2013.

WALSH D. M.; SELKOE D. J. A beta oligomers — a decade of discovery. *J Neurochem.*, v. 101, n. 5, p. 1172-1184, 2007.

WARD A. e cols. Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement.*, v. 8, n. 1, p. 14-21, 2012.

WARD A. e cols. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.*, v. 3, n. 1, p. 320-332, 2013.

WATSON G. S. e cols. Insulin increases CSF Aβ₄₂ levels in normal older adults. *Neurology.*, v. 60, n. 12, p. 1899-1903, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on alcohol. Geneva: WHO, 2004. p. 94.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva: WHO, 2014. p. 392.

WU L. e cols. The association between the prevalence, treatment and control of hypertension and the risk of mild cognitive impairment in an elderly urban population in China. *Hypertens Res.*, v. 39, n. 5, p. 367-375, 2016.

ANEXO 1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE - 0318.0.203.000-11

**Interessado(a): Profa. Maria Aparecida Camargos Bicalho
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de agosto de 2011, o projeto de pesquisa intitulado **"Coorte prospectiva de pacientes com comprometimento cognitivo leve amnésico- determinação de fatores de risco para demência de Alzheimer no Brasil"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO 2

Review Article

Open Access

P300 Evoked Potential and Risk of Mild Cognitive Impairment Progression to Alzheimer's Dementia: A Literature Review

Marco Túlio Gualberto Cintra¹, Moacir Cesar Silva Tavares², Sérgio Augusto Gomes³, Thiago de Oliveira Gonçalves², Luolana Cristina Matos da Cunha⁴, Denise Utzon Gonçalves⁵, Edgar Nunes de Moraes¹ and Maria Aparecida Camargos Bloalho¹

¹Jenny de Andrade Faria Institute for the Elderly of the Clinical Hospital, Federal University of Minas Gerais, Brazil

²Medical student of the Federal University of Minas Gerais, Brazil

³Speech therapist, Federal University of Minas Gerais, Brazil

⁴Otorhinolaryngology Department of the Federal University of Minas Gerais, Brazil

Abstract

Introduction: Great efforts have been made to develop diagnostic methods for precisely screen patients with mild cognitive impairment (MCI) who will progress to dementia. Many biomarkers have been studied for that. However, their high costs, small availability and need for invasive procedures sometimes make these biomarkers of limited usefulness. With the advantages of its low cost and being non-invasive, the P300 evoked potential (EP) is one methods under investigation.

Objective: To assess whether the P300 evoked potential can estimate the risk of MCI progression to Alzheimer's dementia (AD).

Methods: Review of the PubMed database using the descriptors: "evoked potentials", "Alzheimer's disease" and "mild cognitive impairment".

Results: We selected eight among 929 articles after applying the exclusion criteria. From the articles we concluded that the electrode placed at the parietal region is the most effective and that the latency increase and amplitude decrease of the electrode reading are related to the higher risk of progression from MCI to a diagnosis of AD. Most of the selected studies sustain P300 EP to estimate the progression risk from MCI to AD. However, the low number of studies, small sample size and heterogeneous results are pointed as important limitations.

Conclusion: The P300 represents a promising method to estimate the likelihood of the MCI progression to AD. However, more studies are needed to support P300 for daily clinical practice.

Keywords: Evoked potentials; P300; mild cognitive impairment; Alzheimer's disease

Introduction

Mild cognitive impairment (MCI) is a recent concept and refers to patients who have a cognitive decline not enough to fill the diagnostic criteria's for dementia [1,2]. It is divided into amnesic and non-amnesic sub-groups. MCI carriers exhibit an annual rate of dementia progression about 12 percent whereas elderly with preserved cognition have a rate of 1-2 percent of progression to a diagnosis of dementia. The risk is higher in the amnesic subtype [3-5].

There has been an increasing interest in studying subjects with MCI, as a model for the development of early diagnostic tests considering the upcoming disease-modifying drugs, which could benefit patients in the initial or prodromic phase of AD [6]. According to the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association the biomarkers based on cerebrospinal fluid (CSF) analysis and functional imaging methods are highlighted among the more recently incorporated diagnostics tests for MCI [7].

However, the use of these methods is not universally available and they can add costs to the diagnosis of MCI and AD. Additionally, searching for CSF markers requires lumbar puncture, an invasive procedure, even more technically defiant to be performed in the elderly [8]. For such reasons developing non-invasive, low-cost and reproducible diagnostic methods is now a necessity, what rose up the interest in evoked potentials (EP) recorded by electroencephalography (i.e. event-related potentials), particularly the component P300, which is sensitive enough to monitor the brain electrical activity, has neither cultural nor educational influence has low cost and is non-invasive [9].

EP is brain electrical responses to somatosensory stimuli, mainly

visual and auditory stimuli, which should be preferably repetitive at randomized intervals for being processed later by computers. EP has amplitudes ranging from a few hundredths to 5µV microvolt and requires a precise electrode positioning and the processing of multiple stimuli to extract them from the electroencephalographic recordings (background activity) [10].

The exam should be conducted in an electrical and acoustic isolated environment and the patient must be seated. The most commonly used technique for obtaining P300 is through acquisition of auditory evoked potential. Capturing responses from low-resistance electrodes (less than 5 KΩ) positioned at the frontal, vertex and parietal midline in relation to the bi-auricular reference using the auditory oddball paradigm. 300 stimuli are delivered every 1 second, being 20 percent at 2000 Hz (stimuli rarely identified by the patient) and 80 percent at 750-1000 Hz [11].

After the stimulus, the evoked potentials can be captured with a delay of 80 to 700 ms [12]. These evoked potentials are classified in

*Corresponding author: Marco Túlio Gualberto Cintra, 901404 Kafia Teodoro Aguiar Street, Belo Horizonte- Minas Gerais, Brazil, 30730-250, Tel: 55-31-3646-6108, E-mail: marcotulocintra@gmail.com

Received September 07, 2015; Accepted October 27, 2015; Published October 31, 2015

Citation: Cintra MTG, Tavares MCS, Gomes SA, Gonçalves TdeO, Cunha LCMda, et al. (2015) P300 Evoked Potential and Risk of Mild Cognitive Impairment Progression to Alzheimer's Dementia: A Literature Review. *J Neurol Neurophysiol* 6: 322. doi:10.4172/2155-9562.1000322

Copyright: © 2015 Cintra MTG, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

exogenous potentials (N100, P200, N200) because they are strongly influenced by the physical characteristics of the stimulus (intensity, frequency and others) and in endogenous potentials (P300) which only reflects cognitive skills [13]. The component P300 is defined as the highest positive peak occurring between 250 and 500 milliseconds after a rare (occasional relevant-'target') stimuli, occurring after the two negative components N100 and N200 and the positive component P200 [11,14].

The auditory P300 is an evoked potential of long latency, which allows the study of the aural cortex in the central nervous system. It represents the cortical activity comprising the discriminative, the integrative and the attention skills, being an excellent indicator of the cortical processing speed. The P300 raised a strong curiosity in the research community since it is frequently abnormal in cognitive impaired patients [15].

Amplitude and latency (time elapsed between onset of stimulus and emergence of the peak) are calculated for the peak [11]. The component P300 is influenced by the information processing, such as attention, stimulus evaluation, judgment, and decision-making [16]. One can subdivide the component P300 into two sub-components, P3a and P3b, reflecting different activities as stated by Squitres et al (1975) with the former being more related to passive attention and the latter being particularly related to active attention and memory [17].

The early components N100 and P200 waves reflect the sensorial processing and are of low value for the diagnoses or monitoring cognitive impairment in AD. Otherwise, the N200 and P300, which reflect the cognitive processing, can be useful for monitoring the cognitive impairment. The source of N200 is the cortex frontal responsible for the conscious discrimination, evaluation and selection of stimuli. [12,18] The P300 is generated in many area of the cortex, mainly in the temporoparietal cortex, and reflects cognitive processes as attention, recognizing and classification of stimulus, and also work memory and decision making. Therefore, it is supposed that P300 is more useful than

N200 in the diagnoses and monitoring cognitive deficit [18].

The component P300 has an increased latency in AD patients compared to those with preserved cognition, especially in the analysis of the parietal electrode responses [18]. However, there is no consensus on the value of P300 for diagnosis of MCI and on its application to determine the risk of MCI progression to AD [19].

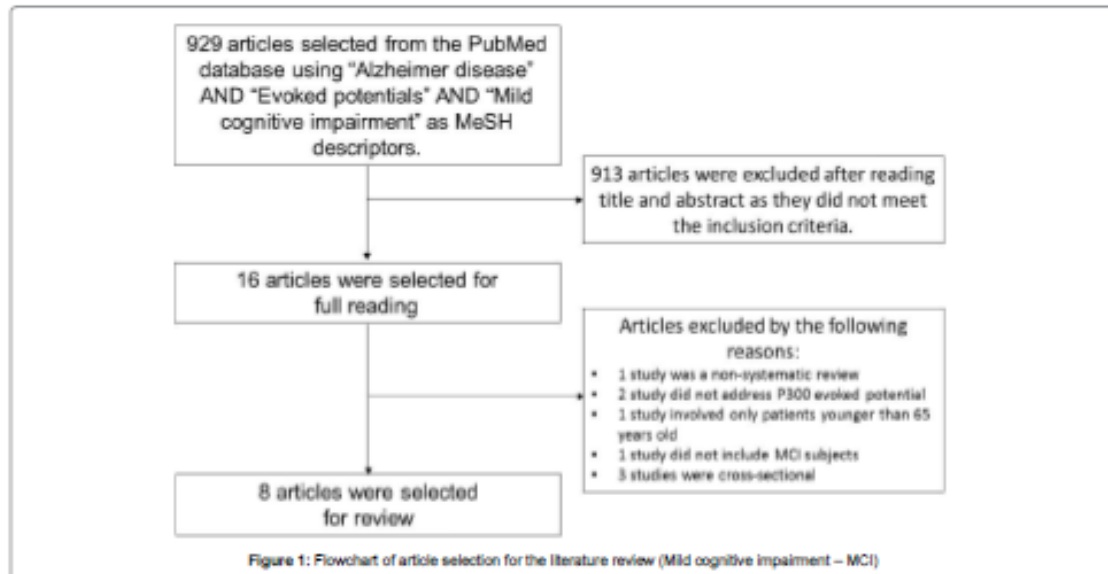
Our objective with the present study is to assess whether the P300 evoked potential can contribute to estimate the risk of MCI progression to AD.

Methods

We conducted a search in the PubMed database in June 2015 using the MeSH descriptors: "evoked potentials", "Alzheimer disease" and "mild cognitive impairment". We first selected meta-analyses and systematic review studies, founding ten articles, with two meta-analyses, one of which dealing with the P300 evoked potential. Starting from these meta-analyses we used the instrument "see all" until saturation of new scientific studies regarding the objective of the present study. We ended curbing the selection of articles to systematic reviews, meta-analyses, cohort and case-control studies, written in English, Spanish or Portuguese. Cross-sectional studies, case reports, articles published in other languages were excluded, also as articles using EP but not the P300 component and articles exclusively reporting MCI progression to non-Alzheimer dementia. The article selection flowchart for this review is depicted in Figure 1.

Results

A total of 929 studies were initially found, resulting in 16 articles for full reading after evaluation of the abstracts. Of these, we selected eight articles who investigated the role of P300 evoked potential for assessing the risk of MCI progression to AD, seven being observational studies and one meta-analysis. Table 1 describes the sample and the methodological features of the seven observational studies.



	Sample	Type of Study	Follow-up period	Diagnostic criteria for MCI	Diagnostic criteria for AD
Gironell A, et al 2005	116 controls	Nested case-control and cohort	27.7 ± 4 mo	Petersen's criteria	DSM-IV and NINCDS-AD/DA
Golob EJ, et al 2007	44 elderly controls, 22 adult controls, 41 MCI and 14 AD	Prospective cohort	6 yrs	Petersen's criteria	NINCDS-AD/DA
Papalagkas V, et al 2008	91 MCI and 30 controls	Prospective cohort	23 ± 3 mo	Petersen's criteria	DSM-IV
Lai CL, et al 2010	20 AD, 18 MCI and 14 controls	Prospective cohort	12 mo	Petersen's criteria	DSM-IV and NINCDS-AD/DA
Papalagkas VT, et al 2010	20 MCI	Prospective cohort	11 ± 5.9 mo	Petersen's criteria	DSM-IV
Bennys K, et al 2011	71 MCI and 31 controls	Prospective cohort	12 mo	Petersen's criteria	uninformed
Papalagkas VT, et al 2011	22 MCI and 30 controls	Prospective cohort	14 ± 5.2 mo	Petersen's criteria	DSM-IV-TR

Alzheimer's dementia; AD; Mild cognitive impairment; MCI; Month; mo; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM; NINCDS-AD/DA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association

Table 1: Methodological aspects of the selected studies.

Gironell A et al. performed a nested case-control study in which 116 patients with subjective memory complaints but normal cognition were recruited. These individuals were followed up for a mean period of 27.7 ± 4 months and their cognition was evaluated for outcome. After this period, 30 patients had normal cognition, 30 progressed to MCI, 28 progressed to AD, and six progressed to other dementias. The follow-up of 22 patients were not completed. The authors compared the EP results obtained at the beginning and at the end of the 12 and 24 months of follow-up. [16]. There was a significant difference between the groups at baseline and after 24 months. However, the P300 latency values were similar in controls and in MCI patients, but they were increased in patients that evolved to AD. Therefore, despite an increase in the latency is associated with a 3.75 greater risk for developing AD, there is no latency patterns related to a MCI diagnoses. These results suggest that MCI patients with higher latency have a greater risk to evolve to AD [16].

The limitations of the study are related to the fact that only results from the electrode placed on the parietal region were assessed and the P300 amplitude was not evaluated. In addition, part of the AD patients were taking anticholinesterase drugs, what could increase the risk of false-positive results [16].

Lai CL et al conducted a prospective cohort study involving 20 patients with mild AD (Clinical Dementia Rating Scale-1) who were taking donepezil, 18 patients with MCI and 14 controls who were followed up for 1 year. At the end of the study, the authors demonstrated that the MCI group exhibited changes in the P300 latency using vertex and parietal electrodes [20]. In both electrodes, the authors observed an increased latency after the follow up period only in AD group. Therefore, it is possible that the increased latency observed at the vertex and parietal electrodes could be associated with progression from MCI to AD [20].

The cognitive abilities screening instrument (CASI) was employed for the cognitive diagnosis. However, there was a possible selection bias in the formation of the study groups, since the questionnaire had not been validated at the time of the study. Other limitations are the small sample size and the short follow-up period to investigate cognitive changes [20].

Papalagkas V et al. followed up 91 MCI patients and 30 controls for 14 months, with five elderly patients converting to AD. Part of the sample had age below 65 years old. P300 evoked potentials were assessed by using parietal and vertex electrodes. The study reports that neuropsychological tests were performed during the follow-up of

the patients. Nevertheless, only the mini-mental state exam (MMSE) was cited. After the 14-month follow-up period, it was found that MCI patients exhibited significant increase in latency and decrease in the amplitude threshold ($p=0.05$). However, patients with MCI who converted to AD had no increase in P300 latency and amplitude. These results suggest that the changes in P300 latency and amplitude could not be associated with progression from MCI to AD [21].

Papalagkas VT et al carried out a prospective cohort study with 53 MCI patients who had been submitted to P300 evoked potential and dosage of the level of CSF β -amyloid (1-42) obtained by lumbar puncture. The same electrode positioning cited in the study by Papalagkas VT et al (2008) was evaluated. Of all the patients, only 20 were prospectively followed up during a period of 11 ± 5.9 months, with five progressing to AD and the others remaining cognitively stable. As a result, it was observed that a higher latency of P300 was associated with a higher risk of AD progression [22].

Another study by Papalagkas VT et al is an analysis of a subgroup of subjects included in an earlier work (Papalagkas VT et al) which was followed up for 23 ± 3 months, comprising 22 MCI patients and 30 controls [21, 22]. Three MCI patients progressed to AD. The same electrode positioning was evaluated as in the earlier studies [21,22]. During the follow-up period, it was observed a significant increase in latency and a non-statistically significant decrease in the amplitude of the P300 potential. The MCI patients who progressed to AD exhibited no significant change in latency and amplitude compared to those who did not [23].

It is noteworthy that the above-cited study by Papalagkas VT et al is an analysis of a subgroup of patients who had been followed up by the same authors in Papalagkas VT et al [21,22]. The same occurs with the other study by Papalagkas VT et al regarding the 2008 publication [21, 23]. It is also observed that the sample sizes were very small in two studies [21,22] and the follow-up periods too short, the only exception being the 2011 study, which adds up to 23 ± 3 months of follow-up [21-23].

Bennys K et al following up for an year a prospective cohort, comprising 71 MCI patients and 31 controls without any cognitive complaints, observed a worsening of the symptoms in 41 patients (58%) of the MCI group, although not corresponding to a progression to dementia. Among these 41 patients, 17 had a progression to AD. Comparing the P300 results of patients, which had the MCI progression with those that remained stable, they could demonstrate

that the increased P3b latency in the parietal region was related to AD conversion [24].

In Bennys K et al study, the small sample size as well as the formation of even smaller subgroups, reducing the power of the findings despite the significant P values are important limitations. In addition, the criteria for defining AD progression was objectively described such as only a 3-point decline in the MMSE [24].

Golob et al prospectively followed up, for 6 years, 134 patients: 66 controls (22 younger than 65 years), 41 with MCI (28 with single-domain amnesic MCI and 13 with multiple-domain amnesic MCI) and 14 with AD. Among the 41 MCI patients, 15 converted to AD at an annual rate of 10%, mainly from the multiple-domain amnesic MCI subgroup. The P300 evoked potential was assessed by using three electrodes (frontal, vertex and parietal). The MCI patients who converted to AD had intermediate latency compared to the groups with AD patients and those with stable MCI. However, no statistically significant difference in latency was found between the group of MCI patients who converted and the group with stable MCI [25].

In this study, approximately 50% of the MCI patients were on anticholinesterase drugs, what could have affected the results of P300. Nevertheless, statistical adjustments were made to compensate this. The small sample of MCI patients is another limitation of the study [25].

In a Meta-Analysis, conducted by Jiang S et al., 13 studies were selected among 367. In the selected studies, only four had a prospective approach while the others were done using a cross-sectional design [15]. With regard to the cross-sectional studies it was observed that the P300 latency had a significant P-value when comparing the normal cognition, MCI and AD groups, while the P300 amplitude was significant only when the normal cognition and MCI groups were compared. It was also observed that only the parietal electrode was significant for the amplitude, otherwise the parietal and vertex electrodes were statistically significant for the latency. They equally observed that the auditory stimulus was superior to visual stimulus for P300 acquisition, which can be initially explained by the fact that auditory stimuli are more studied and less heterogeneous than the visual results [19].

The four prospective studies selected in the meta-analysis had an initial sample of 135 patients with MCI, decreasing to 124 after one year of follow-up. The works by Golob EJ et al, Papalagkas V et al and Papalagkas V et al. [21,23,25] were not included in this meta-analysis. The results showed that the decreased amplitude and the increased latency of P300 could anticipate not only the progression of MCI (not necessarily to dementia), but also confirm a more severe clinical presentation. Nevertheless, the authors of the meta-analysis detected a trend bias for publishing only studies with positive findings [19].

Discussion

The selected studies showed that the electrode placed on the parietal region produced the best results for assessment of the MCI progression. The results obtained with this electrode pointed to an increased latency and decreased amplitude of P300 as a predictive evidence of disease progression. However, most of the studies did not necessarily evaluate the progression of MCI to AD but only the cognitive worsening, even when it was not progressing to AD. Therefore, it remains obscure whether changes in both the amplitude and the latency of P300 are sensitive enough to be used for detection of MCI conversion to AD [16, 19-25].

The small sample sizes and the relatively short follow-up period of most of the selected studies jeopardize the power of the announced results [20, 22-24]. The high heterogeneity found among the studies comprised in the meta-analysis conducted by Jiang S et al (2015) could endanger its results. They also pointed to a trend for publishing studies only with positive results [19]. It is not possible either to know the sample size of the eight articles selected in our study, since the three studies published by Papalagkas VT et al had used the samples [21-23].

Another interesting aspect is that a significant part of the studies demonstrated both an increase in the latency and a decrease in the amplitude of P300 in MCI subjects during the follow-up period [16,19,20,23,25]. However, the results are discordant regarding the role of P300 evoked potential in discriminating between stable MCI patients and those with MCI converting to AD. Bennys K et al., Papalagkas VT et al and Gironell et al reported that changes in the P300 evoked potential can be used to estimate which MCI patients are more likely to progress to AD [16,22,24]. Nevertheless, in the cohort studies conducted by Golob EJ et al, Papalagkas V et al and Papalagkas VT et al, no changes in amplitude and latency of P300 were observed [21,23,25].

The limitations of the present study rise from the fact that only the PubMed database was searched and studies published in languages other than English, Spanish and Portuguese were also excluded, which can determine the absence of relevant scientific articles related to the theme.

The selected studies support the P300 evoked potential can be used to predict the risk of MCI patients to progress AD. The described limitations are frequently associated to methodological problems and do not exclude the possible efficacy of P300 [9]. Therefore, future studies can confirm its utility to define prognosis in MCI patients.

We have concluded that the P300 evoked potential, which is non-invasive, low-cost and insensitive to cultural aspects, is a promising method for predicting the chance of MCI progression to AD. Nevertheless, there is still a lack of evidence for the routine use of this method, limiting it to research use only. Therefore, more studies are needed to define the application of P300 as a diagnostic method for determination of the MCI progress to AD.

References

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, et al. (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56: 303-308.
- Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256: 183-194.
- Petersen RC, Negash S (2008) Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr* 13: 45-53.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, et al. (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58: 1985-1992.
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, et al. (2009) Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 66: 1447-1455.
- Gauthier S, Scheltens P (2009) Can we do better in developing new drugs for Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* 5: 480-491.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, et al. (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 270-279.
- Alozlea D, Martínez-Lage P, Izaguirre A, Cleriguó M, Carmona-Iragui M, et al. (2014) Feasibility of lumbar puncture in the study of cerebrospinal fluid

- biomarkers for Alzheimer's disease: a multicenter study in Spain. *J Alzheimers Dis* 39: 719-726.
9. Campanella S (2013) Why it is time to develop the use of cognitive event-related potentials in the treatment of psychiatric diseases. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9: 1835-1845.
 10. Mainardi LT, Bianchi AM, Cerutti S (1995) "Digital biomedical signal acquisition and processing" In: *The Biomedical Engineering Handbook*. Bionzino JD. Boca Raton: CRC Press 828-852.
 11. Linden DE, Pivulovic D, Formisano E, Völlinger M, Zanella FE, et al. (1999) The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cereb Cortex* 9: 815-823.
 12. McPherson DL (1996) Long Latency auditory evoked potentials. In: *Late Potentials of The auditory system*. Singular Publishing Group, Inc 7-21.
 13. Frizzo ACF, Alves RPC, Colafarina JF (2001) Potenciais evocados auditivos de longa latência: um estudo comparativo entre hemisférios cerebrais. *Rev Bras Otorrinolaringol* 67: 618-625.
 14. Polich J, Criado JR (2006) Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol* 60: 172-185.
 15. Kraus N, McGee, T (1994) Mismatch negativity in the assessment of central auditory function. *Am J Audiol* 3: 39-51.
 16. Gironell A, Garcia-Sánchez C, Estévez-González A, Boltes A, Kulisevsky J (2005) Usefulness of p300 in subjective memory complaints: a prospective study. *J Clin Neurophysiol* 22: 279-284.
 17. Squires NK, Squires KC, Hillyard SA (1975) Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38: 387-401.
 18. Pedrosa RV, Fraga FJ, Corazza DI, Andreatto CA, Coelho FG, et al. (2012) P300 latency and amplitude in Alzheimer's disease: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol* 78: 126-132.
 19. Jiang S, Qu C, Wang F, Liu Y, Qiao Z, et al. (2015) Using event-related potential P300 as an electrophysiological marker for differential diagnosis and to predict the progression of mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurol Sci* 36: 1105-1112.
 20. Lai CL, Lin RT, Liou LM, Liu CK (2010) The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 121: 194-199.
 21. Papaliagkas V, Kimiskidis V, Tsolaki M, Anogiannakis G (2008) Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment. *BMC Neurosci* 9: 107.
 22. Papaliagkas VT, Anogiannakis G, Tsolaki MN, Kollakos G, Kimiskidis VK (2010) Combination of P300 and CSF P-amyloid (1-42) assays may provide a potential tool in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 7: 295-299.
 23. Papaliagkas VT, Kimiskidis VK, Tsolaki MN, Anogiannakis G (2011) Cognitive event-related potentials: longitudinal changes in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 122: 1322-1326.
 24. Bennys K, Rondouin G, Benatar E, Gabelle A, Touchon J (2011) Can event-related potential predict the progression of mild cognitive impairment? *J Clin Neurophysiol* 28: 625-632.
 25. Golob EI, Irimajiri R, Starr A (2007) Auditory cortical activity in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype and conversion to dementia. *Brain* 130: 740-752.

Citation: Cintra MTG, Tavares MCS, Gomes SA, Gonçalves TdeO, Cunha LCMda, et al. (2015) P300 Evoked Potential and Risk of Mild Cognitive Impairment Progression to Alzheimer's Dementia: A Literature Review. *J Neurol Neurophysiol* 6: 322. doi:10.4172/2155-9562.1000322

OMICS International: Publication Benefits & Features

Unique Features:

- Increased global visibility of articles through worldwide distribution and indexing
- Showcasing recent research output in a timely and updated manner
- Special issues on the current trends of scientific research

Special Features:

- 700 Open Access Journals
- 50,000 editorial team
- Rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (journal), Scopus, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc.
- Sharing Option Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at <http://www.omicsonline.org/submit.html>

ANEXO 3

Termo de consentimento livre e esclarecido para participantes:

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE AMNÉSTICO – DETERMINAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER NO BRASIL”, que tem como objetivo avaliar e acompanhar as pessoas que apresentam Comprometimento Cognitivo Leve, que eleva muito o risco de desenvolver a Demência de Alzheimer.

A Demência de Alzheimer é uma doença sem cura, mas que apresenta tratamento que lentifica a doença e reduz os sintomas. Para o Comprometimento Cognitivo Leve ainda não há medicação específica para evitar que a manifestação da Demência de Alzheimer. Mas entender o que ocorre com os pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve é um passo importante para no futuro poder tratar estes pacientes e evitar o desenvolvimento da Demência de Alzheimer.

Por isso, você está sendo convidado a participar desta pesquisa, que irá acompanhar até 2016 os pacientes que apresentam Comprometimento Cognitivo Leve. Os objetivos principais são determinar os fatores que aumentam o risco destes pacientes de desenvolverem a Demência de Alzheimer e verificar se determinados exames são capazes de identificar quais pacientes irão desenvolver a demência. Além disso, os testes que serão aplicados podem favorecer o diagnóstico na fase inicial da demência. Indivíduos nesta fase da doença apresentam melhor resposta ao tratamento atualmente disponível.

Para participar desta pesquisa você precisará responder a um questionário com duração de 15 minutos e será submetido a testes que avaliam a memória, a presença de depressão e outras alterações do comportamento, com duração de 40 minutos. Estes testes serão repetidos a cada seis meses.

Você será submetido à punção venosa no antebraço para coleta de cerca de 20 ml de sangue para avaliar a presença do alelo APOE-ε4 e outros polimorfismos genéticos (alterações genéticas potencialmente envolvidas no desenvolvimento da doença de Alzheimer) e nível sérico de homocisteína, que podem ter relação com o maior risco de desenvolver Alzheimer. A coleta de sangue poderá acarretar incômodo leve curta de duração durante a punção. Ocasionalmente, pode se desenvolver um hematoma no local de punção e, mais raramente, complicações mais sérias como processos infecciosos locais. Estas complicações são inerentes a qualquer punção venosa. Os profissionais responsáveis pelo procedimento são experientes e treinados para a sua realização. O material é totalmente estéril e descartável. O sangue coletado será devidamente etiquetado e utilizado somente para os propósitos dessa pesquisa, não havendo quaisquer custos para a paciente. Também será realizado um exame chamado Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência (P-300), que emite sons que serão identificados pelo cérebro do paciente, o que não acarreta riscos.

Outro exame que será realizado é uma tomografia encefálica por emissão de pósitrons, capaz de determinar as áreas do cérebro com funcionamento anormal. Através desta técnica, há exposição à radiação, mas numa dose baixa e que não acarreta riscos à saúde. Não haverá administração de contraste iodado na grande maioria dos casos. Entretanto, caso o médico nuclear ou radiologista identifique a necessidade de utilização de contraste, o mesmo somente será administrado após aplicação de questionário para avaliação do risco de sua utilização e mediante autorização do paciente ou seu responsável.

Os pacientes que desenvolverem demência de Alzheimer ao longo do acompanhamento serão encaminhados ao ambulatório de geriatria do Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso, visando manter o seguimento clínico e a introdução da medicação antidemência (anticolinesterásicos).

A pesquisa será suspensa caso ocorra disponibilização no mercado de tratamento eficaz para evitar a progressão de CCL para DA para que o paciente possa recebê-lo e possivelmente se beneficiar de seus resultados.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária, portanto, não implica em qualquer dano material, físico ou moral, assim como também não resulta em qualquer benefício material.

As informações coletadas terão um caráter confidencial, ou seja, seu nome não será divulgado em nenhuma hipótese. O resultado desta pesquisa será divulgado em artigo de revista científica, sem colocar em evidência a identidade dos participantes.

Você não terá nenhuma despesa, sendo de responsabilidade dos pesquisadores os gastos com impressão, cópias, realização de exames ou com qualquer outra eventualidade. Os gastos porventura existentes com transporte serão ressarcidos pelos pesquisadores.

Os pesquisadores ficam disponíveis a esclarecer quaisquer dúvidas, antes, durante e após o término do estudo e publicação dos resultados. Fica assegurado seu direito de se retirar da pesquisa a qualquer momento, sem que haja qualquer dano ou repressão, por parte dos pesquisadores.

Através deste documento fica assegurado o direito ao Sr(a) _____ que terá todos os esclarecimentos relativos à pesquisa, garantidos, incluindo os métodos utilizados. A partir do momento que o paciente participante da pesquisa não desejar mais fazer parte da pesquisa, reserve o direito de retirar o seu consentimento, livre de sofrer qualquer penalidade ou danos, quaisquer que sejam. Se no transcorrer da pesquisa tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar de orientações, poderá procurar um dos pesquisadores. Caso seja necessário, você poderá entrar em contato com o COEP/UFMG, sito à Av. Antonio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, CEP: 31270-901- Belo Horizonte – MG. telefax (31) 3409-4592, e-mail coep@prpq.ufmg.br, onde maiores esclarecimentos poderão ser obtidos.

Baseado neste termo, eu,

CI _____, órgão expedidor _____, aceito participar da pesquisa “COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE AMNÉSICO – DETERMINAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER NO BRASIL” em acordo com as informações acima expostas.

Assinatura _____ do participante:

Nome do familiar/acompanhante: _____

Assinatura do familiar/acompanhante: _____

Nome do pesquisador responsável: _____

Assinatura do pesquisador:

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20__.

Pesquisadores:

1-Maria Aparecida Camargos Bicalho – médica especialista em geriatria, preceptora da residência de geriatria do Hospital das Clínicas-UFMG e professora adjunto do Departamento de Clínica Médica na Universidade Federal de Minas Gerais. T: 31-8478-8629.

2-Edgar Nunes de Moraes – médico especialista em geriatria, coordenador da residência de geriatria do Hospital das Clínicas-UFMG e professor adjunto do Departamento de Clínica Médica na Universidade Federal de Minas Gerais. T: 31-9115-7141.

3- Luiz Armando Cunha de Marco- médico, coordenador do Laboratório de Medicina Molecular da Faculdade de medicina da UFMG. T: 34099134.

4-Marco Aurélio Romano Silva- médico, coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Medicina Molecular. T: 3409-9135.

5- Débora Marques de Miranda- médica e professora adjunta do departamento de pediatria da UFMG. T 3409-9135.

6- Marcelo Mamede- médico nuclear e professor do departamento de propedêutica complementar da UFMG. T:3409-9774.

7-Leandro Fernandes Malloy Diniz – neuropsicólogo, coordenador do serviço de neuropsicologia do Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção ao Idoso e professor adjunto do departamento de psicologia da FAFICH. T: 31-8707-1986.

8-Denise Utsch Gonçalves – médica otorrinolaringologista, professora adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Tel: 31 8887-2533.

9- Rodrigo Nicolato – médico psiquiatra, especialista em psicogeriatria, professor adjunto do departamento de saúde mental da Faculdade de Medicina da UFMG.

10-Marco Túlio Gualberto Cintra- médico especialista em geriatria, preceptor da residência de geriatria do Hospital das Clínicas-UFMG e mestrando do Programa Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG. Tel: 31 9636-6108

11-Jonas Jardim de Paula – neuropsicólogo e mestrando pelo Programa de Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Tel: 31-9990-2760

12-Lafaiete Moreira dos Santos – neuropsicólogo e mestrando pelo Programa de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG. Tel: 31-8839-1480

13-Fabiana Carla Matos da Cunha Cintra – terapeuta ocupacional e gerontóloga. Tel: 31-9919-2793.

14- Luciana Cristina Matos da Cunha – fonoaudióloga e mestre pelo Programa de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG. Tel: 31-9306-6806

15- Fernanda Monteiro de Castro Carvalho- médica radiologista e mestranda pelo Programa de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG. T: 8777-3458.

16-Flávia Lanna de Moraes- médica geriatra e mestranda pelo Programa de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG. T: 9115-7142.

17-Fausto Aloísio Pimenta- médico geriatra e professor de clínica médica da Faculdade de Medicina da UFOP. T: 3559-1018

Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG): Av. Antonio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, CEP: 31270-901- Belo Horizonte – MG. telefax (31) 3409-4592, e-mail coep@prpq.ufmg.br.

Termo de consentimento livre e esclarecido para representantes legais de participantes:

O Sr (a) _____ está sendo convidado a participar da pesquisa “COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE AMNÉSTICO – DETERMINAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER NO BRASIL”, que tem como objetivo avaliar e acompanhar as pessoas que apresentam Comprometimento Cognitivo Leve, que eleva muito o risco de desenvolver a Demência de Alzheimer.

Indivíduos que apresentam impedimento cognitivo para entendimento ou assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverão ser representados por um familiar ou representante

A Demência de Alzheimer é uma doença sem cura, mas que apresenta tratamento que lentifica a doença e reduz os sintomas. Para o Comprometimento Cognitivo Leve ainda não há medicação específica para evitar que a manifestação da Demência de Alzheimer. Mas entender o que ocorre com os pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve é um passo importante para no futuro poder tratar estes pacientes e evitar o desenvolvimento da Demência de Alzheimer.

Esta pesquisa, que acompanhar até 2016 os pacientes que apresentam Comprometimento Cognitivo Leve. Os objetivos principais são determinar os fatores que aumentam o risco deste pacientes de desenvolverem a Demência de Alzheimer e verificar se determinados exames são capazes de identificar quais pacientes irão desenvolver a demência. Além disso, os testes que serão aplicados podem favorecer o diagnóstico na fase inicial da demência. Indivíduos nesta fase da doença apresentam melhor resposta ao tratamento atualmente disponível.

Para participar desta pesquisa os participantes precisarão responder a um questionário com duração de 15 minutos e serão submetidos a testes que avaliam a memória, a presença de depressão e outras alterações do comportamento, com duração de 40 minutos. Estes testes serão repetidos a cada seis meses.

Os participantes serão submetidos à punção venosa no antebraço para coleta de cerca de 20ml de sangue para avaliar a presença do alelo APOE-ε4 e outros polimorfismos genéticos (alterações genéticas potencialmente envolvidas no desenvolvimento da doença de Alzheimer) e nível sérico de homocisteína, que podem ter relação com o maior risco de desenvolver Alzheimer. A coleta de sangue poderá acarretar incômodo leve curta de duração durante a punção. Ocasionalmente, pode se desenvolver um hematoma no local de punção e, mais raramente, complicações mais sérias como processos infecciosos locais. Estas complicações são inerentes a qualquer punção venosa. Os profissionais responsáveis pelo procedimento são experientes e treinados para a sua realização. O material é totalmente estéril e descartável. O sangue coletado será devidamente etiquetado e utilizado somente para os propósitos dessa pesquisa, não havendo quaisquer custos para a paciente. Também será realizado um exame chamado Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência (P-300), que emite sons que serão identificados pelo cérebro do paciente, o que não acarreta riscos.

Outro exame que será realizado é uma tomografia encefálica por emissão de pósitrons, capaz de determinar as áreas do cérebro com funcionamento anormal. Através desta técnica, há exposição à radiação, mas numa dose baixa e que não acarreta riscos à saúde. Não haverá administração de contraste iodado na grande maioria dos casos. Entretanto, caso o médico nuclear ou radiologista identifique a necessidade de utilização de contraste, o mesmo somente será administrado após aplicação de questionário para

avaliação do risco de sua utilização e mediante autorização do paciente ou seu responsável.

Os pacientes que desenvolverem demência de Alzheimer ao longo do acompanhamento serão encaminhados ao ambulatório de geriatria do Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso, visando manter o seguimento clínico e a introdução da medicação anti-demência (anticolinesterásicos).

A pesquisa será suspensa caso ocorra disponibilização no mercado de tratamento eficaz para evitar a progressão de CCL para DA para que o paciente possa recebê-lo e possivelmente se beneficiar de seus resultados.

A participação nesta pesquisa é voluntária, portanto, não implica em qualquer dano material, físico ou moral, assim como também não resulta em qualquer benefício material.

As informações coletadas terão um caráter confidencial, ou seja, o nome do participante não será divulgados em nenhuma hipótese. O resultado desta pesquisa será divulgado em artigo de revista científica, sem colocar em evidência a identidade dos participantes.

O participante não terá nenhuma despesa, sendo de responsabilidade dos pesquisadores os gastos com impressão, cópias, realização de exames ou com qualquer outra eventualidade. Os gastos porventura existentes com transporte serão ressarcidos pelos pesquisadores.

Os pesquisadores ficam disponíveis a esclarecer quaisquer dúvidas, antes, durante e após o término do estudo e publicação dos resultados. Fica assegurado o direito do participante de se retirar da pesquisa a qualquer momento, sem que haja qualquer dano ou repressão, por parte dos pesquisadores.

Através deste documento fica assegurado o direito ao Sr(a) _____ que terá todos os esclarecimentos relativos à pesquisa, garantidos, incluindo os métodos utilizados. A partir do momento em que o participante da pesquisa não desejar mais fazer parte da dela, seu o direito de retirar o seu consentimento será assegurado, livre de sofrer qualquer penalidade ou danos. Se no transcorrer da pesquisa tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar de orientações, poderá procurar um dos pesquisadores. Caso seja necessário, você poderá entrar em contato com o COEP/UFMG, COEP/UFMG, sito à Av. Antonio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, CEP: 31270-901- Belo Horizonte – MG. telefax (31) 3409-4592, e-mail coep@prpq.ufmg.br, onde maiores esclarecimentos poderão ser obtidos.

Baseado neste termo, eu,

CI _____, órgão expedidor _____, familiar
(_____) ou responsável legal

por _____ autorizo sua participação na pesquisa “COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE AMNÉSICO – DETERMINAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA CONVERSÃO PARA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER NO BRASIL” em acordo com as informações acima expostas.

Assinatura do familiar/responsável legal:

Nome do pesquisador responsável:

Assinatura do pesquisador:

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20__.

Pesquisadores:

1-Maria Aparecida Camargos Bicalho – médica especialista em geriatria, preceptora da residência de geriatria do Hospital das Clínicas-UFMG e professora adjunto do Departamento de Clínica Médica na Universidade Federal de Minas Gerais. T: 31-8478-8629.

2-Edgar Nunes de Moraes – médico especialista em geriatria, coordenador da residência de geriatria do Hospital das Clínicas-UFMG e professor adjunto do Departamento de Clínica Médica na Universidade Federal de Minas Gerais. T: 31-9115-7141.

3- Luiz Armando Cunha de Marco- médico, coordenador do Laboratório de Medicina Molecular da Faculdade de medicina da UFMG. T: 34099134.

4-Marco Aurélio Romano Silva - médico, coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Medicina Molecular. T: 3409-9135.

5- Débora Marques de Miranda- médica e professora adjunta do departamento de pediatria da UFMG. T 3409-9135.

6- Marcelo Mamede- médico nuclear e professor do departamento de propedêutica complementar da UFMG. T: 3409-9774.

7-Leandro Fernandes Malloy Diniz – neuropsicólogo, coordenador do serviço de neuropsicologia do Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção ao Idoso e professor adjunto do departamento de psicologia da FAFICH. T: 31-8707-1986.

8-Denise Utsch Gonçalves – médica otorrinolaringologista, professora adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Tel: 31 8887-2533.

9- Rodrigo Nicolato – médico psiquiatra, especialista em psicogeriatria, professor adjunto do departamento de saúde mental da Faculdade de Medicina da UFMG.

10-Marco Túlio Gualberto Cintra- médico especialista em geriatria, preceptor da residência de geriatria do Hospital das Clínicas-UFMG e mestrando do Programa Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG. Tel: 31 9636-6108

11-Jonas Jardim de Paula – neuropsicólogo e mestrando pelo Programa de Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Tel: 31-9990-2760

12-Lafaiete Moreira dos Santos – neuropsicólogo e mestrando pelo Programa de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG. Tel: 31-8839-1480

13-Fabiana Carla Matos da Cunha Cintra – terapeuta ocupacional e gerontóloga. Tel: 31-9919-2793.

14- Luciana Cristina Matos da Cunha – fonoaudióloga e mestre pelo Programa de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG. Tel: 31-9306-6806

15- Fernanda Monteiro de Castro Carvalho- médica radiologista e mestranda pelo Programa de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG. T: 8777-3458.

16-Flávia Lanna de Moraes- médica geriatra e mestranda pelo Programa de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG. T: 9115-7142.

17-Fausto Aloísio Pimenta- médico geriatra e professor de clínica médica da Faculdade de Medicina da UFOP. T: 3559-1018

Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG): Av. Antonio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, CEP: 31270-901- Belo Horizonte – MG. telefax (31) 3409-4592, e-mail coep@prpq.ufmg.br

ANEXO 4**PROTOCOLO CCL-DEMÊNCIA:**

Nome: Reg: Data:
 Admissão: Nome da mãe:
 DN: Idade: Escolaridade: Anos
 Cuidadores: Cor Pele:
 Telefones: Médico Assistente:
 Endereço:
 Renda Familiar: Centro Saúde:
 Tabagismo: S N Duração Anos: N Cigarros/Dia:
 Etilismo: S N Duração Anos: Tipo-Quantidade/Dia:
 Peso: Altura: IMC: Circ panturrilha:
 Velocidade de marcha: FC: SatO2: PA:
 Profissão: Aposentado? Quando:
 DIAGNÓSTICOS:

MEDICAMENTOS:

INÍCIO DOS SINTOMAS DE ALTERAÇÃO DA MEMÓRIA: _____

ANOTAR DETALHADAMENTE AS QUEIXAS RELACIONADAS À MEMÓRIA:

OCORREU ALTERAÇÃO DA FUNCIONALIDADE APÓS INÍCIO DOS SINTOMAS? _____ SIM _____ NÃO

MARCAR NA REGUA ABAIXO A PONTUAÇÃO QUE O PACIENTE ATRIBUI A SUA MEMÓRIA E, POSTERIORMENTE, A NOTA DADA PELO FAMILIAR A MEMÓRIA DO PACIENTE:



INÍCIO DOS SINTOMAS DE OUTRAS DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS:

INICIO DO TRATAMENTO:

OBSERVAÇÕES:

NEUROIMAGEM:

HISTÓRIA PREGRESSA:

- DEPRESSÃO:
- TENTATIVA SUICÍDIO:
- OUTROS TRANSTORNOS NEURO-PSIQUIÁTRICOS:
- MINI-PLUS

HISTORIA FAMILIAR:

- DEPRESSÃO:
- DEMÊNCIA/TIPO:
- SUICIDIO:
- OUTROS TRANSTORNOS NEURO-PSIQUIATRICOS:

USO PRÉVIO DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS:

MOTIVO SUBSTITUIÇÃO: (1) ef adverso; (2) custo; (3) ausência resposta; (4) falta indicação; (5) outros (especificar)

1. NOME: _____ DOSE: _____ DATA INÍCIO: _____
 MOTIVO SUBSTITUIÇÃO: () _____
 EF. ADVERSOS: _____
 DATA SUBSTITUIÇÃO _____

1. NOME: _____ DOSE: _____ DATA INÍCIO: _____
 MOTIVO SUBSTITUIÇÃO: () _____
 EF. ADVERSOS: _____
 DATA SUBSTITUIÇÃO _____
2. NOME: _____ DOSE: _____ DATA INÍCIO: _____
 MOTIVO SUBSTITUIÇÃO: () _____
 EF. ADVERSOS: _____
 DATA SUBSTITUIÇÃO _____
3. NOME: _____ DOSE: _____ DATA INÍCIO: _____
 MOTIVO SUBSTITUIÇÃO: () _____
 EF. ADVERSOS: _____
 DATA SUBSTITUIÇÃO _____

HUMOR

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PROVISÓRIOS DE DEPRESSÃO NA DA:

(Olin et al, Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10:125-128)

Três (ou mais) dos sintomas seguintes durante um mesmo período de duas semanas e que represente uma alteração em estado funcional prévio; sendo que pelo menos um dos seguintes sintomas deve estar presente: 1- humor deprimido ou 2- redução do prazer ou interesse

1. Humor deprimido clinicamente significativo (p.e: deprimido, triste, desesperançoso, desencorajado, choroso);
 2. Afeto positivo ou prazer reduzido em resposta ao contato social ou às atividades usuais;
 3. Isolamento social ou retraimento ;
 4. Alteração do apetite;
 5. Distúrbio do sono;
 6. Alterações psicomotoras (exemplo: agitação ou alentecimento);
 7. Irritabilidade;
 8. Fadiga ou perda de energia;
 9. Sentimentos de menosvalia, desesperança ou culpa excessiva ou inapropriada;
 10. Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida ou, planejamento ou tentativa de suicídio;
- B. Todos os critérios são aplicados à demência do tipo Alzheimer (DSM-IV).
- C. Os sintomas causam incômodo clinicamente significativo ou alteração funcional.
- D. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um delirium.
- E. Os sintomas não se devem aos efeitos psicológicos diretos de uma substância (abuso de drogas ou medicação).
- F. Os sintomas não são explicados por outras condições como transtorno depressivo maior, desordem bipolar, luto, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, psicose da Doença de Alzheimer, transtorno de ansiedade ou transtorno relacionado a substâncias.

Especificar:

() início com co-existência: se o início antecede ou ocorre simultaneamente com os sintomas de DA.

() início após DA: início ocorre após os sintomas de DA.

Especificar:

() com psicose da Doença de Alzheimer.

() com outros sinais e sintomas comportamentais significativos.

() com história pregressa de transtorno do humor.

DSM IV:

Você se sente frequentemente triste ou deprimido .	Sim	Não
Sintomas Maiores de Depressão:		
Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos	Sim	Não
Humor deprimido (sente-se triste ou vazio)	Sim	Não
Perda ou ganho significativo de peso, ou diminuição ou aumento do apetite	Sim	Não
Insônia ou hipersonia	Sim	Não
Agitação ou retardo psicomotor		Sim
Não		
Fadiga ou perda de energia	Sim	Não
Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada	Sim	Não
Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se	Sim	Não
Pensamento recorrentes de morte, ideação suicida recorrente	Sim	Não

SCORE:

Duração da sintomatologia:

A sintomatologia trouxe alteração do seu funcionamento anterior	Sim	Não
-----------------------------------------------------------------	-----	-----

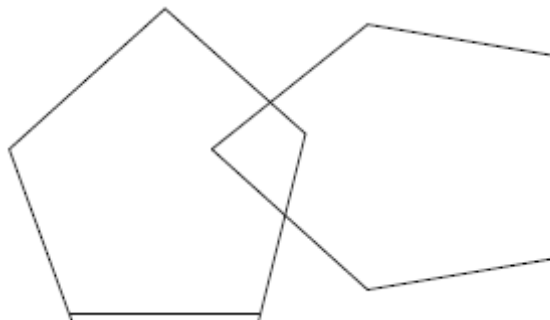
Escala Geriátrica de Depressão(GDS-15 e GDS-5) : Almeida, 1999*(escolha a opção que mais se assemelha ao que você está sentindo nas Últimas semanas)*

Você está basicamente satisfeito com sua vida	Sim	NÃO
Você se aborrece com freqüência	SIM	Não
Você se sente inútil nas atuais circunstâncias?	SIM	Não
Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas	SIM	Não
Sente que sua situação não tem saída	SIM	Não
Você tem medo que algum mal vá te acontecer?	SIM	Não
Você acha que sua situação é sem esperanças?	SIM	Não
Você acha maravilhoso estar vivo?	Sim	NÃO
Você sente que sua vida está vazia?	SIM	Não
Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?	SIM	Não
Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	SIM	Não
Você deixou muitos de seus interesses e atividades?	SIM	Não
Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	Sim	NÃO
Você se sente cheio de energia?	Sim	NÃO
Você se sente feliz a maior parte do tempo?	Sim	NÃO

PONTUAÇÃO:

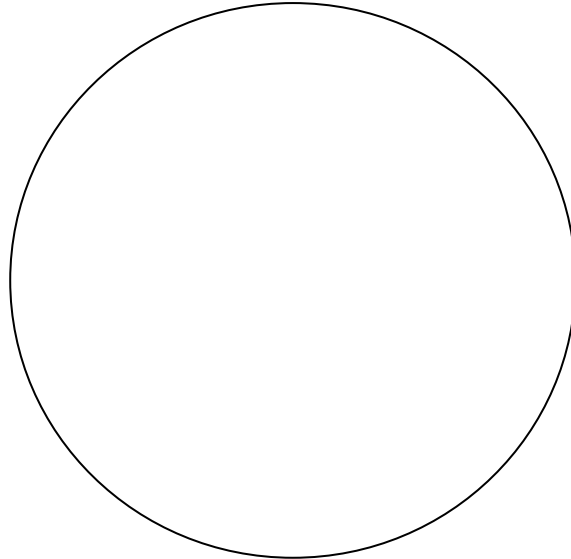
COGNIÇÃO

Mini-Mental de Folstein (1975), adaptado por Brucki <i>et al</i> (2003)		DATA (score)			
Orientação Temporal (05 pontos) <i>Dê um ponto para cada item</i>	<i>Ano</i>				
	<i>Mês</i>				
	<i>Dia do mês</i>				
	<i>Dia da semana</i>				
	<i>Semestre/Hora aproximada</i>				
Orientação Espacial (05 pontos) <i>Dê um ponto para cada item</i>	<i>Estado</i>				
	<i>Cidade</i>				
	<i>Bairro ou nome de rua próxima</i>				
	<i>Local geral: que local é este aqui (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa)</i>				
Registro (3 pontos)	<i>Repetir: GELO, LEÃO e PLANTA CARRO, VASO e TUILO</i>				
	<i>Subtrair $100 - 7 = 93 - 7 = 86 - 7 = 79 - 7 = 72 - 7 = 65$ Soletrar inversamente a palavra MUNDO=ODNUM</i>				
Atenção e Cálculo (5 pontos) <i>Dê 1 ponto para cada acerto. Considere a tarefa com melhor aproveitamento.</i>					
Memória de Evocação (3 pontos)	<i>Quais os três objetos perguntados anteriormente?</i>				
Nomear dois objetos (2 pontos)	<i>Relógio e caneta</i>				
Repetir (1 ponto)	<i>"NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ"</i>				
Comando de estágios (3 pontos) <i>Dê 1 ponto para cada ação correta)</i>	<i>"Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão"</i>				
Escrever uma frase completa (1 ponto)	<i>"Escreva alguma frase que tenha começo, meio e fim"</i>				
Ler e executar (1 ponto)	<i>FECHE SEUS OLHOS</i>				
Copiar diagrama (1 ponto)	<i>Copiar dois pentágonos com interseção</i>				
PONTUAÇÃO FINAL (score = 0 a 30 pontos)					



FECHE SEUS OLHOS

TESTE DO RELÓGIO		DATA				
<i>"Desenhe um relógio com todos os números e marcando 11:10"</i>						
0	Inabilidade absoluta para representar o relógio					
1	O desenho tem algo a ver com o relógio mas com desorganização visuo-espacial grave;					
2	Desorganização visuo-espacial moderada que leva a uma marcação de hora incorreta, perseveração, confusão esquerda-direita, números faltando, números repetidos, sem ponteiros, com ponteiros em excesso;					
3	Distribuição visuo-espacial correta com marcação errada da hora;					
4	Pequenos erros espaciais com dígitos e hora corretos;					
5	Relógio perfeito;					



FLUÊNCIA VERBAL (1 minuto):

FLUÊNCIA VERBAL	DATA (Escore)				
ANIMAIS					
FRUTAS					

TESTE DE RECONHECIMENTO DE FIGURAS

RECONHECIMENTO DE FIGURAS	DATA (Escore)				
Percepção Visual Correta					
Nomeação Correta					
Memória Incidental <i>Esconda as figuras e pergunte: "que figuras eu acabei de lhe mostrar?"</i>					
Memória Imediata 1 <i>Mostre as figuras novamente durante 30 segundos dizendo: "Olhe bem e procure memorizar esta figuras"</i>					
Memória Imediata 2 <i>Mostre a figuras novamente durante 30 segundos dizendo: "Olhe bem e procure memorizar esta figuras"</i>					
Evocação de 5 Minutos					
Reconhecimento de figuras					

Estadiamento funcional (Functional Assessment Staging — FAST)

Estágio	Características	Diag. Clínico
1	Nenhuma dificuldade objetiva ou subjetiva	Adulto normal
2	Queixas de esquecimento de locais ou objetos. Dificuldades subjetivas no trabalho	Idoso normal
3	Decréscimo do funcionamento no trabalho, evidente para os colegas. Dificuldade nas viagens para novas localidades.	Compatível com DA incipiente
4	Decréscimo na habilidade de execução de tarefas complexas, manejo de finanças pessoais, execução de compras, etc.	DA leve
5	Requer assistência na escolha de trajés adequados	DA moderada
6 _ A	Dificuldade em vestir-se adequadamente	DA moderada a grave
6 _ B	Incapaz de banhar-se adequadamente, pode desenvolver medo do banho	
6 _ C	Incapacidade de manuseio da toalete	
6 _ D	Incontinência urinária	
6 _ E	Incontinência fecal	
7 _ A	Capacidade de falar limitada a meia dúzia de palavras ou menos, no curso médio de um dia	DA grave
7 _ B	Capacidade de falar limitada a uma única palavra inteligível no curso médio de um dia	
7 _ C	Capacidade de deambulação perdida	
7 _ D	Perda da capacidade de se sentar sem assistência	
7 _ E	Perda da capacidade de sorrir	
7 _ F	Perda da capacidade de levantar a cabeça	
7 _ G	Postura fletida	

Fonte: Reisberg, 1986 (versão simplificada em português de Ricardo Nitri)

IMPACTO NAS AVD'S INSTRUMENTAIS COMPLEXAS ADAPTADO DE PSYCHIATRY INVEST 2009; 6:180-184		
APRESENTA DIFICULDADE NAS ATIVIDADES ABAIXO	SIM	NÃO
USAR O TELEFONE		
FAZER COMPRAS		
PREPARAR REFEIÇÕES		
TAREFAS DOMÉSTICAS		
USAR TRANSPORTES		
TOMAR MEDICAMENTOS		
CUIDAR DAS FINANÇAS		
USAR ELETRODOMÉSTICOS		
CUIDAR DOS PERTENCES		
MANTER COMPROMISSOS E EVENTOS		
FALAR DE FATOS RECENTES		
HOBBIES / LAZER		

Alterações comportamentais/psiquiátricas

INVENTÁRIO NEUROPSIQUIÁTRICO (NPI) Camozzato A.L. et al, Int Psychogeriatrics, 2008								
<i>Intensidade:</i>	<i>Freqüência: 1 =Ocasional: menos de uma vez por semana;</i>							
(1) Leve: comportamento está presente e causa pouco desgaste ao paciente;	2 = Comum: cerca de uma vez por semana;							
(2) Moderado: causa mais incômodo ao paciente, mas pode ser contornado pelo cuidador;	3 = Freqüente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias;							
(3) Grave: o comportamento é bastante desgastante para o paciente, e não pode ser contornado pelo cuidador.	4 = Muito freqüente: uma vez por dia ou mais.							
SINTOMATOLOGIA	NÃO	SIM						
		INTENSIDADE			FREQUÊNCIA			
		1	2	3	1	2	3	4
Alucinação								
Delírio								
Apatia / Indiferença								
Disforia								
Agitação/Agressividade								
Ansiedade								
Desinibição								
Irritabilidade								
Comportamento motor aberrante								
Euforia / Elação								
Apetite / Alterações alimentares								
Comportamento noturno								

Frequência:

(1) Ocasional: menos de uma vez por semana; (2) Comum: cerca de uma vez por semana; (3) Freqüente: várias vezes por semana, mas menos que todos os dias; (4) Muito freqüente: uma vez por dia ou mais.

Intensidade:

1. Leve: comportamento está presente causa pouco desgaste ao paciente;
2. Moderado: causa mais incômodo ao paciente, mas pode ser contornado pelo cuidador;
3. Grave: o comportamento é bastante desgastante para o paciente, e não pode ser contornado pelo cuidador.

APATIA

Quadro 2. Versão traduzida da Escala de Apatia para o cuidador

1. Ele/ela está interessado em aprender coisas novas?	De jeito nenhum(3)	um pouco(2)	mais ou menos(1)	muito(0)
2. Há alguma coisa que interesse a ele/ela?	De jeito nenhum(3)	um pouco(2)	mais ou menos(1)	muito(0)
3. Ele/ela aparenta estar preocupado(a) com a sua condição?	De jeito nenhum(3)	um pouco(2)	mais ou menos(1)	muito(0)
4. Ele(a) se esforça nas coisas que faz?	De jeito nenhum(3)	um pouco(2)	mais ou menos(1)	muito(0)
5. Ele(a) está sempre procurando alguma coisa para fazer?	De jeito nenhum(3)	um pouco(2)	mais ou menos(1)	muito(0)
6. Ele/ela tem planos ou metas para o futuro?	De jeito nenhum(3)	um pouco(2)	mais ou menos(1)	muito(0)
7. Ele/ela tem motivação?	De jeito nenhum(3)	um pouco(2)	mais ou menos(1)	muito(0)
8. Ele/ela tem disposição para as atividades diárias?	De jeito nenhum(3)	um pouco(2)	mais ou menos(1)	muito(0)
9. Alguém tem que dizer a ele/ela o que fazer a cada dia?	De jeito nenhum(0)	um pouco(1)	mais ou menos(2)	muito(3)
10. Ele(a) está indiferente às coisas?	De jeito nenhum(0)	um pouco(1)	mais ou menos(2)	muito(3)
11. Ele/ela está despreocupado(a) com muitas das coisas?	De jeito nenhum(0)	um pouco(1)	mais ou menos(2)	muito(3)
12. Ele/ela necessita de um empurrão para iniciar as coisas?	De jeito nenhum(0)	um pouco(1)	mais ou menos(2)	muito(3)
13. Ele /ela aparenta estar nem feliz nem triste, simplesmente no meio termo?	De jeito nenhum(0)	um pouco(1)	mais ou menos(2)	muito(3)
14. Você o(a) considera apático?	De jeito nenhum(0)	um pouco(1)	mais ou menos(2)	muito(3)
SOMA:				

Escala Behave-AD

A - Ideação paranóide e delirante

1 - Idéia de que "há gente roubando coisas" :

0 Ausente

1 Idéia de que há gente escondendo coisas

2 Idéia de que pessoas estão entrando em casa e que estão escondendo ou roubando coisas

3 Conversação com pessoas que estão entrando em casa (fala e ouve)

2 - Idéia de que a "residência não é seu lar":

0 Ausente

1 Convicção de que a casa onde mora não é seu lar (exemplo: fazer malas para voltar para casa; estando em casa, faz queixas do tipo "leve-me para casa")

2 Tentativa de sair do domicílio para "ir para casa"

3 Reação violenta quando se tenta impedir sua saída

3 - Idéia de que o cônjuge ou outro acompanhante "é um impostor":

0 Ausente

1 Convicção de que o cônjuge (ou qualquer outro acompanhante) é um impostor

2 Raiva do cônjuge (ou do acompanhante) por considerá-lo um impostor

3 Violência contra o cônjuge (ou acompanhante) por ser um impostor

4 - Idéia de abandono:

0 Ausente

1 Suspeita de que o acompanhante está tramando abandoná-lo ou colocá-lo sob os cuidados de uma instituição

2 Acusação de uma conspiração de abandono ou institucionalização

3 Acusação de próximo ou imediato abandono ou institucionalização

5 - Idéia de deslealdade:

0 Ausente

1 Convicção de que cônjuge e/ou filhos e/ou acompanhantes são desleais

2 Raiva do cônjuge ou qualquer outro por sua suposta deslealdade

3 Violência contra o cônjuge, parente ou acompanhante por sua suposta deslealdade

6 - Suspeição/paranóia (de tipos diversos dos já mencionados):

0 Ausente

1 Suspeitoso (exemplo: esconde objetos que depois é incapaz de encontrar)

2 Paranóide (exemplo: firme convicção a respeito de suas e/ou demonstração de cólera como

resultados dela)

3 Violência como resultado das suspeitas

Descrição: _____

7 - Idéias delirantes (outras além das mencionadas):

0 Ausentes

1 Idéias delirantes que pouco alteram o comportamento

2 Manifestações verbais ou emocionais como resultado de suas idéias

3 Manifestações físicas ou violência como resultado de suas idéias delirantes

Descrição: _____

B - Alucinações:

8 - Alucinações visuais:

0 Ausentes

1 Vagas, não claramente definidas

2 Alucinações claramente definidas de objetos ou pessoas (exemplo: vê outras pessoas à mesa)

3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais em relação às alucinações

9 - Alucinações auditivas:

0 Ausentes

1 Vagas, não claramente definidas

2 Alucinações de palavras ou frases claramente definidas

3 Manifestações verbais ou físicas ou reações emocionais com relação às alucinações

10 - Alucinações olfativas:

0 Ausentes

1 Vagas, não claramente definidas

2 Claramente definidas

3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais em relação às alucinações

11 - Alucinações táteis:

0 Ausentes

1 Vagas, não claramente definidas

2 Claramente definidas

3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais às alucinações

12 - Outras alucinações:

0 Ausentes

1 Vagas, não claramente definidas

2 Claramente definidas

3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais com relação às alucinações

Descrição: _____

C - Distúrbios da atividade:

13 - Perambulação, distanciamento de casa ou do acompanhante.

0 Ausente

1 Em certo grau, mas insuficiente para exigir repressão

2 Suficiente para exigir repressão

3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais com relação às tentativas de repressão

14 - Atividade sem objetivo:

0 Ausente

1 Atividades sem objetivo, repetitiva (exemplo: abrir e fechar a carteira, fazer e desfazer malas, repetidamente vestir peças de roupa e as tirar, abrir e fechar gavetas, repetição insistente de exigências ou perguntas)

2 Andar de um lado para o outro; outra atividade sem objetivo em grau suficiente para exigir repressão

3 Escoriações ou danos físicos decorrentes da atividade sem objetivo

15 - Atividade imprópria:

0 Ausente

1 Atividades impróprias (guardar e esconder objetos em locais inadequados, jogar roupas no cesto de lixo ou colocar pratos vazios dentro do forno, comportamento sexual impróprio tal como o de exibição imprópria)

2 Presente e em grau suficiente para exigir repressão

3 Manifesta cólera ou violência quando a repressão é empregada

D - Agressividade:

16 - Explosão verbal:

0 Ausente

1 Presente (inclusive acompanhada do uso de linguagem obscena ou ofensiva)

2 Presente, acompanhada de raiva

3 Presente, acompanhada de raiva, sendo esta claramente dirigida a outras pessoas

17 - Ameaças físicas e/ou atitudes violentas:

0 Ausentes

1 Comportamento ameaçador

2 Violência física

3 Violência física, acompanhada de veemência

18 - Agitação (de tipo diverso dos já mencionados):

0 Ausente

1 Presente

2 Presente com manifestações emocionais

3 Presente com manifestações emocionais e físicas

E - Distúrbios do ritmo cotidiano:

19 - Distúrbios diurnos/noturnos:

0 Ausente

1 Acorda repetidamente durante a noite

2 Sono noturno reduzido em 25% a 50%

3 Ritmo cotidiano completamente perturbado (*i.e.* menos de 50% do período de sono ocorre à

noite)

F - Distúrbios da afetividade:

20 - Tendência ao choro:

0 Ausente

1 Presente

- 2 Presente e acompanhada de evidente componente emocional
- 3 Presente e acompanhada de evidente componente emocional e físico (exemplo: ficar "torcendo as mãos" ou outros gestos)

21 - Estado de depressão/outros:

0 Ausente

1 Presente (exemplo: afirmação ocasional de "eu gostaria de estar morto", sem evidentes componentes emocionais)

2 Presente com evidentes manifestações concomitantes (exemplo: pensamentos de morte)

3 Presente com manifestações concomitantes emocionais e físicas (exemplo: atitudes suicidas)

G - Ansiedades e fobias:

22 - Ansiedade com relação a eventos próximos (síndrome de Godot)

0 Ausente

1 Presente, repetidas perguntas e/ou outras atividades relativas a compromissos e/ou eventos próximos

2 Presente e incômoda para o acompanhante

3 Presente e intolerável para o acompanhante

23 - Outros tipos de ansiedade:

0 Ausente

1 Presente

2 Presente e incômoda para o acompanhante

3 Presente e intolerável para o acompanhante

Descrição: _____

24 - Medo de ficar sozinho:

0 Ausente

1 Presente e vocalizado

2 Presente, vocalizado e em grau suficiente para exigir ação específica por parte do acompanhante

3 Presente, vocalizado e em grau suficiente para exigir acompanhamento permanente do paciente

25 - Outras fobias:

0 Ausentes

1 Presentes

2 Presentes e em grau suficiente para exigir ação específica por parte do acompanhante

3 Presentes, e em grau suficiente para impedir as atividades do paciente

Descrição: _____

Final da parte 1 _ Total de pontos

Parte 2 — Classificação Global

Os sintomas indicados, dependendo de sua magnitude, permitem a seguinte classificação:

0 Não são absolutamente incômodos para o acompanhante ou perigosos para o paciente

1 São apenas levemente incômodos para o acompanhante ou perigosos para o paciente

2 São moderadamente incômodos para o acompanhante ou perigosos para o paciente

3 São muito incômodos para o acompanhante ou perigosos para o paciente

Parte 2 _ Pontuação

GRAVIDADE

Tabela 1 - Classificação das categorias avaliadas pelo *Clinical Dementia Rating*.

Dano	Nenhum (0)	Questionável (0,5)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
Memória	Sem perda de memória ou perda leve e inconstante.	Esquecimento constante, recordação parcial de eventos.	Perda de memória moderada, mais para eventos recentes, atrapalha as atividades de vida diária.	Perda grave de memória, apenas assunto altamente aprendido é recordado.	Perda de memória grave. Apenas fragmentos são recordados.
Orientação	Completa orientação.	Completamente orientado com dificuldade leve em relação ao tempo.	Dificuldade moderada com relação ao tempo, orientado em áreas familiares.	Dificuldade grave com relação ao tempo, desorientado quase sempre no espaço.	Apenas orientado em relação a pessoas.
Julgamento e solução de problemas	Resolve problemas diários, como problemas financeiros; julgamento preservado.	Dificuldade leve para solucionar problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social mantido.	Dificuldade séria em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social danificado.	Incapaz de fazer julgamento ou resolver problemas.
Relações comunitárias	Função independente no trabalho, compras, grupos sociais.	Leve dificuldade nestas tarefas.	Não é independente nestas atividades, parece normal em uma inspeção casual.	Não há independência fora de casa, parece bem o bastante para ser levado fora de casa.	Não há independência fora de casa, parece doente o bastante para ser levado fora de casa.
Lar e passatempos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados.	Prejuízo suave em tarefas em casa, tarefas mais difíceis, passatempo e interesses abandonados.	Apenas tarefas simples são preservadas, interesses muito restritos e pouco mantidos.	Sem função significativa em casa.
Cuidados pessoais	Completamente capaz de cuidar-se.	Completamente capaz de cuidar-se.	Necessita de ajuda.	Requer assistência ao vestir-se, para higiene.	Muita ajuda para cuidados pessoais, incontinências frequentes.

Fonte: Bertolucci et al² 2001. Morris et al. 1993

CONCLUSÕES:

PROGRAMAÇÃO:

ANEXO 5

Conversão de Comprometimento Cognitivo Leve para Demência e Remissão para normalidade cognitiva de amostra de brasileiros com baixa escolaridade

Autores: Cintra, Marco Túlio Gualberto¹; Ávila, Rafaela Teixeira²; Corrêa, Pedro Neiva Alves³; Souza, Anna Luiza³; Carvalho, Walter Lellis³; Moraes, Edgar Nunes⁴; Soares, Thayana Oliveira⁵; Santana, Cinthia Vila Nova⁶; Malloy-Diniz, Leandro Fernandes⁷; Rezende, Nilton Alves⁴; Bicalho, Maria Aparecida Carmargos Bicalho⁴

1. Médico geriatra do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
2. Neuropsicóloga do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
3. Aluno da graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
4. Professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais.
5. Aluna de mestrado em Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais
6. Aluno de doutorado de Genética da Universidade Federal de Minas Gerais
7. Professor do Departamento de Saúde Mental da Universidade Federal de Minas Gerais

Autor correspondente: Marco Túlio Gualberto Cintra. Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso. Alameda Vereador Álvaro Celso 117, sala 116. Belo Horizonte/MG, Brazil. Zip Code: 30150-260. E-mail: marcotuliocintra@gmail.com

Agradecimentos: Este trabalho foi apoiado pelo CNPq (No 474208/2013-3) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) (Nos. APQ-04706-10, APQ-02662-14).

Conflitos de interesse: nenhum.

Resumo:

Objetivos: Determinar a taxa de conversão de CCL amnésico para demência e a taxa de remissão de CCL amnésico para cognição normal; avaliar os fatores clínicos, demográficos, o alelo $\epsilon 4$ da APOE e o polimorfismo rs6265 do *BDNF* (do inglês, *Brain Derived Neurotrophic Factor*) relacionados a conversão e remissão.

Metodologia: Coorte de pacientes idosos portadores de CCL e com cognição normal, recrutados entre 2010 e 2015 e reavaliados anualmente por geriatra e neuropsicólogos. Empregou-se os testes qui quadrado e Fisher (variáveis categóricas) e os testes t student, ANOVA, Mann Whiney e Kruskal-wallis (variáveis contínuas). Para análise multivariada empregou-se os métodos de regressão logística binária ou regressão linear. Utilizou-se o pacote estatístico SPSS versão 20.0 (IBM®).

Resultados: Foram selecionados 176 pacientes (51 são do grupo controle, 112 com CCL amnésico e 13 com CCL não amnésico), idade de $75,51 \pm 7,26$ anos, 69,9% do sexo feminino e escolaridade de $4,10 \pm 3,41$ anos. Observamos conversão de CCL amnésico em 20 pacientes (90% tipo Alzheimer), taxa de conversão de 17,9% após período médio de $2,53 \pm 1,22$ anos de seguimento (taxa média de 7,08% ao ano). Ocorreu remissão em 14,3% do grupo CCL amnésico. O fator de risco independente para conversão foi o resultado da Escala de Avaliação de Demência Mattis, no subitem memória, [RR: 0,935 (IC 95%: 0,907 – 0,963), valor $p < 0,001$]. Os fatores independentes associados a remissão foram a idade [RR: 0,907 (IC95% 0,849 – 0,969), valor $p: 0,004$], o resultado de Escala de Depressão Geriátrica - versão 15 perguntas (GDS-15) [RR: 0,733 (IC95% 0,553 – 0,972), valor $p: 0,031$], teste de palavras do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) – evocação [RR: 1,492 (IC95% 1,038 – 2,144), valor $p: 0,031$] e o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) [RR: 1,273 (IC95% 1,048 – 1,548), valor $p: 0,015$].

Conclusão: A taxa de conversão a demência foi de 17,9% após período médio de 2,5 anos. A taxa de remissão foi de 14,3%. O resultado da Escala de Avaliação de Demência Mattis, no subitem memória, associou-se com a conversão, ao passo que a idade, o resultado da GDS-15, subitem evocação do teste de palavras do CERAD e o MEEM associaram-se a remissão para normalidade cognitiva.

Palavras-chave: Comprometimento cognitivo leve, demência, demência de Alzheimer, Apolipoproteínas E, Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo

Introdução:

A doença de Alzheimer (DA), principal causa de demência, apresenta três estágios evolutivos: a fase pré-sintomática, a prodrômica – o comprometimento cognitivo leve, (CCL) e, o estágio sintomático (demência)¹. CCL é considerado como um quadro intermediário entre a cognição normal e a demência². Sua prevalência varia muito na literatura devido à existência de diferentes critérios de definição, com descrição de taxas médias de 42,9% na Europa, 31,4% na América do Norte, 17,1% na Ásia, 5,7% na Austrália e 2,9% na África³. A prevalência eleva-se especialmente na população acima de 85 anos de idade⁴.

Os pacientes com CCL podem apresentar curso instável. Uma parte deles (2,1 a 53%) evolui para remissão à normalidade cognitiva. Todavia, este fato é menos explorado na literatura que a progressão para demência⁵. Os fatores associados à remissão são pouco estudados e baseiam-se na análise de dados sociodemográficos, avaliação de cognição e humor, alterações de neuroimagem, genotipagem da apolipoproteína E (APOE) e avaliação das comorbidades⁶.

Petersen et al. (2004) propuseram dividir o CCL em amnésico e não amnésico de acordo com a presença e ausência de comprometimento da memória. O CCL amnésico apresenta maior risco de progressão para DA^{7,8}. Em metanálise conduzida por Ward et al. (2013) observou-se uma taxa de conversão de 10,2% a 33,6% (mediana de 19%) após 1 ano de seguimento, de 9,8% a 36,3% (mediana de 18,6%) após 2 anos e de 10,6% a 37,8% após 5 anos (a maioria dos estudos com taxa superior a 33%)⁹. A taxa de conversão após 10 anos é elevada, 55,5%⁹.

A epidemiologia do CCL no Brasil é pouco estudada. Dois estudos que estimaram a prevalência de CCL entre 17,5% e 22,4%, sendo a taxa de 22,4% descrita em população de baixa escolaridade acima de 75 anos^{10,11}. No Rio Grande do Sul, o *PALA study* envolvendo 241 pacientes, sendo 21 com CCL, demonstrou uma taxa anual de conversão para DA de 8,5%. Neste estudo, 38% evoluiu para DA, 38% apresentou remissão e 24% permaneceu estável após período médio de seguimento de 45,1 meses¹². A taxa de remissão ainda não foi estimada na população brasileira¹³.

O diagnóstico precoce da DA é fundamental, pois os pacientes com esta enfermidade serão os mais favorecidos por futuros tratamentos modificadores de doença, podendo protelar ou evitar o desenvolvimento de DA nos pacientes com CCL¹⁴.

Há forte interesse na literatura em avaliar os fatores associados a conversão de pacientes com CCL em DA. Li et al. (2016) observaram maior de risco de conversão para DA em faixas etárias mais elevadas e nos idosos do sexo feminino. Estes autores não observaram aumento do risco associado à menor escolaridade¹⁵. A ingestão de álcool e os possíveis efeitos protetores ou não sobre a progressão de CCL para demência ainda não apresenta resultados conclusivos^{16,17,18}. Quanto aos fatores cardiovasculares, há maior evidência de maior risco de conversão de CCL em DA entre os portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM), ao passo que esta relação de risco não é bem estabelecida entre os idosos com hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, fibrilação atrial e dislipidemia^{15,19,20,21,22}.

Os fatores de risco genéticos são responsáveis por 47% do risco atribuível da DA de início tardio^{23,24}. Metanálise publicada recentemente, Li et al. (2016) demonstraram que a presença do alelo $\epsilon 4$ da *ApoE*, a principal alteração genética responsável pelo aumento da susceptibilidade para LOAD, elevou o risco de conversão de CCL para DA¹⁵. Elias-Sonnenschein et al. (2011) observaram que a presença do alelo $\epsilon 4$ associou-se com um aumento moderado do risco de progressão de CCL para demência do tipo DA, todavia apresenta baixa sensibilidade (53%) e especificidade (67%) para determinar a progressão de CCL para DA²⁵.

O polimorfismo rs6265 da neurotrofina *Brain-derived neurotrophic factor* (*BDNF*, em inglês), que exerce papel importante no crescimento, desenvolvimento, diferenciação e regeneração em vários tipos de neurônios no sistema nervoso central, caracterizado pela troca de G para A na posição 196 do exon 2, que resulta na substituição de valina (Val) para metionina (Met) no códon 66 (Val66Met), também está sob avaliação nos pacientes com CCL^{26,27}. Metanálise recente não encontrou nenhuma evidência de associação de DA com o polimorfismo rs6265, exceto nos caucasianos do sexo feminino com alelo A (Met) que apresentaram maior risco de desenvolver DA²⁸.

O objetivo deste estudo é avaliar as taxas de conversão para demência e remissão para normalidade cognitiva de uma amostra de idosos brasileiros com baixa escolaridade com comprometimento cognitivo leve amnésico. Simultaneamente, avaliar os fatores clínicos, genéticos e neuropsicológicos associados a conversão para demência e remissão à normalidade cognitiva nesta amostra.

Metodologia:

Trata-se de uma coorte prospectiva de pacientes com CCL (grupo CCL) e indivíduos sem declínio cognitivo (grupo controle), atendidos entre 2010 e 2016. Os participantes, atendidos inicialmente em ambulatório de atenção secundária em geriatria no Centro de Referência do Idoso do Hospital das Clínicas da Universidade de Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) foram encaminhados ao ambulatório específico para pacientes com CCL no Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso do (HC-UFMG). Foram excluídos pacientes com idade inferior a 60 anos, com incapacidade cognitiva por demência ou depressão, com doenças psiquiátricas, neoplasias em atividade, infecção por doenças infecto-parasitárias que alteram a imunidade, doenças graves com indicação de cuidados paliativos ou que estavam em uso de anticolinesterásicos e/ou memantina. Excluímos, também, os idosos com alterações graves da visão, audição e fala que impossibilitem a realização de testes cognitivos. Todos os participantes e/ou seus acompanhantes/cuidadores assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o número n° 0318.0.203.000-11.

Os sujeitos da pesquisa foram submetidos a aplicação de questionário sobre aspectos sócio-demográficos, avaliação da história clínica atual, pregressa e familiar, caracterização das patologias, medicamentos em uso, interações medicamentosas adversas, hábitos de vida e detalhamento da queixa de esquecimento. Os diagnósticos das comorbidades foi estabelecido por meio dos relatos do paciente e do acompanhante, do uso de medicamentos específicos e da avaliação de exames complementares recentes. Para a taxa de filtração glomerular foi empregada a tabela de cálculo imediato da função glomerular²⁹. O critério estabelecido de tabagismo foi ter fumado 100 ou mais cigarros durante a vida³⁰. Optou-se por avaliar ex-tabagistas e tabagistas atuais em conjunto neste estudo. O paciente foi considerado etilista se em algum momento na vida preencheu critérios etilismo moderado, beber episódico pesado, beber pesado e alcoolismo³¹. A limiar de normalidade da vitamina B12 foi considerado em 350pg/ml³².

Foi aplicada a seguinte bateria de testes para avaliação da funcionalidade, cognição e humor por geriatra treinado em avaliação cognitiva: MEEM³³, teste de fluência verbal – categoria frutas e animais³⁴, Escala de Depressão Geriátrica – versão de 15 itens³⁵, teste do relógio segundo Shulman³⁶, lista de palavras do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's*

Disease (CERAD)³⁷, *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale* - BEHAVE-AD³⁸, Questionário de atividades instrumentais de Pfeffer³⁹, Lista de Figuras⁴⁰, *Clinical Dementia Rating* (CDR)⁴¹, estadiamento funcional através do *Functional Assessment Staging* (FAST)⁴², Inventário Neuropsiquiátrico (NPI)⁴³, avaliação da apatia por meio do *Brazilian caregiver version of the Apathy Scale*^{44,45} e Critérios do DSM-IV para Transtorno Depressivo Maior⁴⁶.

Devido à baixa escolaridade da população idosa brasileira, a avaliação neuropsicológica incluiu testes cognitivos apropriados a esta característica da amostra, descrito por de Paula et al (2013a), a saber: Escala de Avaliação da Demência Mattis^{48,49}, *Span* de Dígitos⁵⁰, Cubos de Corsi^{51,52}, Token Test^{53,54}, Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – RAVLT^{55,56,57,58}, Bateria de avaliação frontal (FAB)⁵⁹ e teste da Torre de Londres⁶⁰.

Os pacientes com CCL realizaram exames de neuroimagem (tomografia computadorizada, RNM ou PET-FDG), com objetivo de excluir outras causas para o comprometimento cognitivo e para avaliar seu potencial como marcadores de progressão do declínio cognitivo. Além disso, foram submetidos à coleta de amostra de sangue periférico para análise de polimorfismos genéticos e biomarcadores séricos, além de exames bioquímicos, hematológicos e sorológicos para pesquisa de etiologia do CCL e avaliação de comorbidades.

O diagnóstico de CCL seguiu os critérios estabelecidos por Petersen et al. (2004)⁷. Somente foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico cognitivo consensual entre os pesquisadores, após avaliação descrita realizada a cegas por geriatra treinado em avaliação cognitiva e o neuropsicólogo, Os pacientes com cognição normal e com CCL finalmente selecionados para integrar a coorte foram reavaliados anualmente por geriatra e neuropsicólogo. Todos os diagnósticos dos pacientes foram avaliados anualmente em reunião clínica para definição do diagnóstico cognitivo. Para estabelecer o diagnóstico de demência de Alzheimer foi empregado os critérios de Mckhann et al (2011)⁶¹.

Posteriormente, foi realizada a genotipagem da *ApoE* e *BDNF*. A genotipagem do DNA foi extraída de leucócitos, após coleta de amostra simples de sangue em EDTA, utilizando o método de solução salina, ao passo que a genotipagem foi realizada com *real time* PCR por meio do equipamento Stratagene Mx3005 (La Jolla, CA, USA) no laboratório de medicina molecular da Faculdade de Medicina da UFMG⁶². A técnica de genotipagem foi descrita

previamente⁶³. Nos empregamos o método de detecção do DNA por meio de sondas específicas *ApoE* (rs429358 e rs7412) e *BDNF* (rs6265), adquiridos da companhia Applied Biosystems®.

O teste Shapiro-Wilk's foi empregado para as analyses de normalidade, ao passo que os testes Qui-quadrado e Teste de Fisher foram utilizados das as variáveis categóricas e os testes ANOVA, teste Kruskal-Wallis, Teste T de Student's t e teste Mann-Whitney foram usados para as variáveis contínuas. Os testes de correlação de Spearman's e Poisson foram empregados para avaliar as correlações entre as variáveis contínuas. Para análise de prospectiva de remissão de CCL a normalidade cognitiva empregou-se a análise de sobrevida pelo método de *Mantel-cox*. Para as análises de risco na análise univariada empregou-se a regressão logística univariada e o coeficiente de coeficiente de determinação (r^2).

A análise multivariada dos fatores de risco foi avaliada por meio de análise de regressão logística binária ou pela análise regressão linear (especificamente nas análises comparativas entre três grupos). Somente foram incluídos na análise multivariada as variáveis com valor $P < 0.20$ e com menos de 20% de *missing*. Foram excluídas as variáveis com correlação superior a 70% entre si. Empregou-se a análise de *Cox Snell R Square*, o teste de qualidade do ajuste de *Hosmer and Lemeshow* e o coeficiente de determinação (r^2) conforme o tipo de método de análise multivariada foi empregado. Os resultados foram analisados por meio do pacote estatístico SPSS versão 22.0 IBM®.

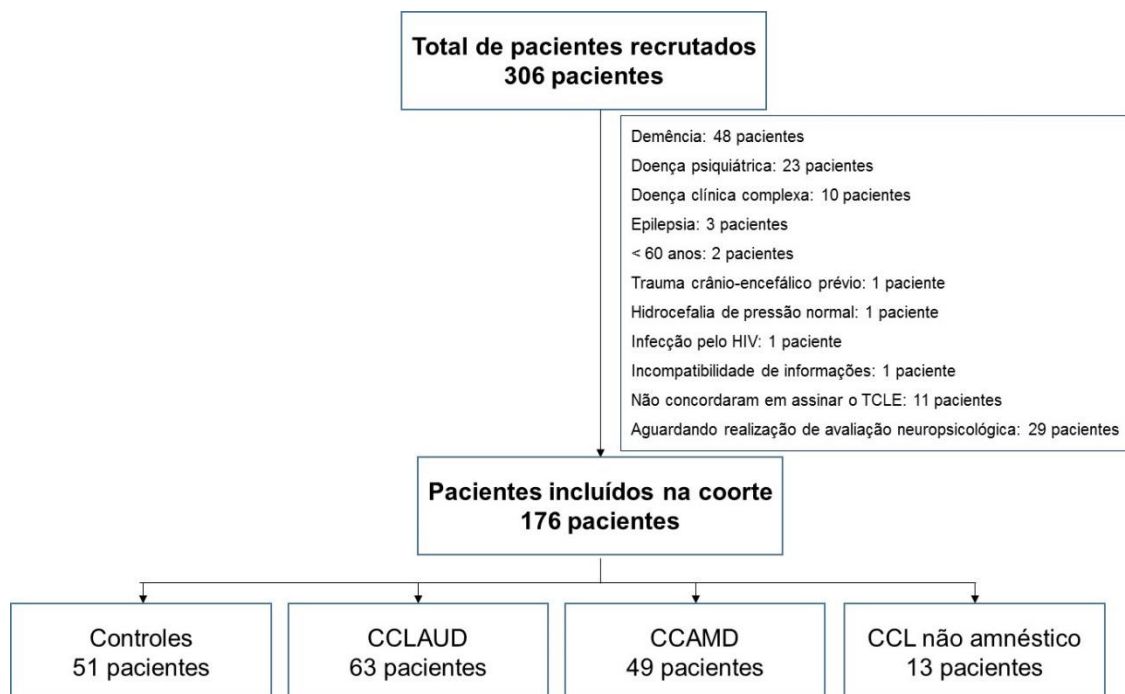
Para estimar o tempo de seguimento dos pacientes para realização de análise de sobrevida, foi considerado o mês da primeira avaliação do ambulatório de CCL, levando em consideração a premissa da realização obrigatória de avaliação neuropsicológica no mesmo ano. Para encerramento do tempo de seguimento, foi considerado o dia 31 de dezembro do último ano que o paciente foi avaliado. A data de encerramento do seguimento para análises estatísticas foi 30 de junho de 2016 para os idosos que foram avaliados no ano de 2016. Quando ocorreu óbito ou exclusão por doença grave, a data de encerramento foi a que consta na declaração de óbito ou a data informada do início da enfermidade que determinou a exclusão.

Resultados:

Entre 2010 e 2016 foram incluídos na coorte 176 idosos. Optou-se por unir num mesmo grupo os casos de CCL amnésico único domínio e CCL amnésico múltiplos domínios, resultando

nos seguintes números finais: 51 controles, 112 CCL amnésico e 13 CCL não amnésico. O processo de seleção da amostra está descrito na figura 1.

Figura 1: Processo de recrutamento de pacientes para coorte



Legenda: HIV: sigla inglês do vírus da imunodeficiência humana; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; CCL: comprometimento cognitivo leve; CCLAUD: comprometimento cognitivo leve amnésico único domínio; CCLAMD: comprometimento cognitivo leve amnésico múltiplos domínios.

Os 176 pacientes recrutados têm média de idade de 75.5 ± 7.3 anos, 69.9% são do sexo feminino, escolaridade 4.1 ± 3.4 anos e tempo de queixa subjetiva de declínio da memória de 2.2 ± 2.5 anos. História familiar de DA presente em 51.7% da amostra. Parte significativa dos pacientes apresenta comorbidades, com destaque para HAS (83%), dislipidemia (52.8%), DM (26.1%) e hipotireoidismo (19.9%). Histórico de tabagismo foi detectado em 29.5% e etilismo em 48.9% dos idosos.

Quando avaliados dados epidemiológicos e clínicos dos grupos controle, CCL amnésico e CCL não amnésico, observou-se diferença estatística nos quesitos escolaridade ($p=0.007$), tempo de queixa cognitiva ($p=0.025$), DM ($p=0.010$), IMC ($p<0.001$) e circunferência de panturrilha ($p=0.003$). As demais variáveis avaliadas estão descritas na tabela 1.

Tabela 1: Dados clínicos, epidemiológicos e biomarcadores ao recrutamento

Controle N: 51	CCL Amnésico N: 112	CCL não Amnésico N: 13	Valor P
-------------------	------------------------	---------------------------	---------

Idade (anos) ⁽²⁾	73.59 ± 7.22	76.30 ± 7.30	76.23 ± 6.0	0.080
Sexo (% feminino) ⁽¹⁾	68.9%	69.6%	76.9%	0.841
Escolaridade (anos) ⁽³⁾	5.23 ± 3.43	3.58 ± 3.19	4.09 ± 4.30	0.007
Tempo de queixa cognitiva (anos) ⁽³⁾	1.89 ± 2.31	2.44 ± 2.60	1.14 ± 1.70	0.025
HAS ⁽¹⁾	84.3%	83%	76.9%	0.818
DM ⁽¹⁾	11.8%	30.4%	46.2%	0.010
Dislipidemia ⁽¹⁾	56.9%	48.2%	76.9%	0.115
Hipotireoidismo ⁽¹⁾	19.6%	20.5%	15.4%	0.906
DPOC ⁽¹⁾	3.9%	4.5%	7.7%	0.842
DAC ⁽¹⁾	7.8%	8.9%	0%	0.530
AVE prévio ⁽¹⁾	0%	4.5%	0%	0.230
Etilismo ⁽¹⁾	50%	48.6%	46.2%	0.967
Tabagismo ⁽¹⁾	29.4%	30.4%	23.1%	0.862
Deficiência de vitamina B12 ⁽¹⁾	37.3%	48.2%	30.8%	0.263
Taxa de filtração glomerular (ml/min) ⁽³⁾	78.81 ± 25.10	72.30 ± 17.82	64.0 ± 17.44	0.131
IMC (Kg/m²) ⁽²⁾	27.90 ± 4.48	25.73 ± 3.75	29.93 ± 3.91	<0.001
Circunferência de panturrilha (cm) ⁽²⁾	37.20 ± 3.32	35.26 ± 3.07	37.94 ± 4.0	0.003
Número de medicamentos ⁽³⁾	4.18 ± 2.47	4.41 ± 2.23	4.23 ± 1.92	0.717
História familiar de DA ⁽¹⁾	52.9%	50.9%	53.8%	0.959
BDNF ^{Met} (%) de metionina – A ⁽¹⁾	28.3%	22.6%	30.8%	0.668
ApoE – ε-4 (% alelo) ⁽¹⁾	18.6%	33.7%	23.1%	0.166

Legenda: CCL: comprometimento cognitivo leve, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: *diabetes mellitus* tipo 2, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, DAC: doença arterial coronariana, AVE: acidente vascular encefálico, IMC: índice de massa corporal, DA: Demência de Alzheimer, BDNF: *Brain-derived Neurotrophic Factor*, ApoE: *Apolipoprotein E*.

Notas: ⁽¹⁾ Teste Qui Quadrado
⁽²⁾ Teste ANOVA
⁽³⁾ Teste Kruskal Wallis

Como demonstrado na tabela 2, a maioria dos testes da avaliação cognitiva aplicada pela geriatria apresentou diferença estatisticamente relevante entre os grupos. Somente o teste do relógio segundo Shulman não indicou esta associação (valor p=0.093). A análise de intrusões nos Testes de Palavras do CERAD e no Teste de Lista de Figuras também não demonstrou associação. Quanto a Escala de Avaliação da Demência Mattis, observou-se que a escala completa e os subitens iniciativa/perseveração, conceituação e memória apresentam diferença significativa entre os grupos estudados. Houve diferença entre os grupos nas escalas de funcionalidade, humor e comportamento aplicadas.

Tabela 2: Dados da avaliação cognitiva, do humor e funcional ao recrutamento

	Controle N: 51	CCL Amnésico N: 112	CCL não Amnésico N: 13	Valor P
MEEM ⁽³⁾	25.14 ± 2.83	22.72 ± 3.40	23.69 ± 2.75	< 0.001
Teste de Fluência Frutas ⁽²⁾	11.84 ± 2.66	9.38 ± 2.55	11.38 ± 2.50	< 0.001
Teste de Fluência Animais ⁽²⁾	12.94 ± 3.41	9.89 ± 2.99	11.62 ± 3.43	< 0.001
Teste do Relógio segundo Shulman ⁽³⁾	3.02 ± 1.44	2.51 ± 1.36	2.33 ± 1.23	0.093
Teste de Lista de Figuras - Soma de Três Tentativas ⁽³⁾	23.61 ± 3.12	19.75 ± 3.70	22.92 ± 2.57	<0.001
Evocação - Teste de Lista De Figuras ⁽³⁾	8.02 ± 1.53	6.42 ± 1.87	7.85 ± 1.35	<0.001
Reconhecimento - Teste de Lista De Figuras ⁽³⁾	9.88 ± 0.48	9.53 ± 1.19	9.92 ± 0.28	0.022
Presença de Intrusões - Teste de Lista de Figuras (% Amostra) ⁽¹⁾	18.4%	32.1%	15.4%	0.123
Número de Intrusões - Teste de Lista de Figuras ⁽³⁾	0.31 ± 0.77	0.67 ± 1.15	0.15 ± 0.38	0.083
Teste de Palavras do CERAD – Soma Três Tentativas ⁽²⁾	17.90 ± 3.62	13.48 ± 3.73	16.85 ± 3.26	<0.001
Evocação – Teste de Palavras do CERAD ⁽³⁾	5.51 ± 2.12	2.44 ± 2.06	4.69 ± 2.18	<0.001
Reconhecimento - Teste de Palavras do CERAD ⁽³⁾	8.98 ± 1.56	7.46 ± 2.26	9.31 ± 0.75	<0.001
Presença de Intrusões - Teste de Palavras do CERAD (% Amostra) ⁽¹⁾	68.6%	64.8%	38.5%	0.124
Número de Intrusões - Teste de Palavras do CERAD ⁽³⁾	2.39 ± 2.74	3.03 ± 3.68	1.77 ± 2.49	0.429
Escala de Avaliação da Demência Mattis – Atenção ⁽³⁾	35.00 ± 1.90	34.69 ± 2.16	34.77 ± 1.96	0.494
Escala de Avaliação da Demência Mattis - I/P ⁽³⁾	33.88 ± 3.07	28.75 ± 4.98	26.85 ± 9.50	< 0.001
Escala de Avaliação da Demência Mattis – Construção ⁽³⁾	5.34 ± 1.30	5.03 ± 1.68	4,46 ± 2,33	0.380
Escala de Avaliação da Demência Mattis – Conceituação ⁽³⁾	32.32 ± 4.96	28.91 ± 5.57	28,38 ± 6,15	0.001
Escala de Avaliação da Demência Mattis – Memória ⁽³⁾	22.46 ± 2.62	18.35 ± 3.56	21.92 ± 2.75	<0.001
Escala de Avaliação da Demência Mattis – Total ⁽³⁾	128.90 ± 9.88	115.56 ± 12.18	118.62 ± 13.92	<0.001
Frontal Assessment Battery (FAB) ⁽³⁾	13.47 ± 2.80	10.58 ± 3.07	11.62 ± 2.82	< 0.001

Crítérios de Depressão Maior – DSM-IV ⁽³⁾	1.80 ± 1.64	2.88 ± 2.34	2.23 ± 2.20	0.025
Escala de Depressão Geriátrica – 15 Itens ⁽³⁾	2.35 ± 2.19	3.94 ± 3.44	3.54 ± 2.70	0.021
Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer ⁽³⁾	1.97 ± 2.91	4.40 ± 3.57	1.67 ± 1.86	<0.001
BEHAVE-AD ⁽³⁾	1.18 ± 1.93	3.36 ± 3.32	2.33 ± 3.62	0.001
Brazilian Caregiver Version of the Apathy Scale ⁽³⁾	7.30 ± 7.96	12.30 ± 7.87	11.20 ± 8.98	0.012
Inventário Neuropsiquiátrico ⁽³⁾	3.21 ± 6.48	7.86 ± 10.49	5.67 ± 13.40	0.013

Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CERAD: *Consortion to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*. Escala de Avaliação da Demência Mattis I/P: subitem iniciativa e perseveração da Escala de Avaliação da Demência Mattis; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; Behave-AD - *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale*.

Notas: ⁽¹⁾ Teste Qui Quadrado

⁽²⁾ Teste ANOVA

⁽³⁾ Teste Kruskal Wallis

Os 176 pacientes recrutados foram seguidos pelo período médio de 925.04 ± 444.88 dias (2.53 ± 1.22 anos). Entre os 112 pacientes com CCL amnésico, ocorreram 20 casos de conversão para demência (taxa de conversão acumulada de 17.9%, taxa anual média de conversão estimada em 7.08%), sendo que 18 foram para DA e 1 para demência por Corpos de Lewy e outro para demência mista (vascular e DA). O período médio de conversão foi de 729.05 ± 346.94 dias.

Ocorreram 16 remissões para normalidade cognitiva (taxa de remissão de 14.3%) após período de 1314.13 ± 451.11 dias. Dez pacientes evoluíram para CCL não amnésico (8.9%) após 1401.4 ± 390.93 dias de seguimento. Sessenta e seis pacientes permaneceram com CCL amnésico (58.9%) após 848.97 ± 453.98 dias de seguimento. A taxa anualizada de conversão de CCL amnésico para demência e a taxa anual de remissão de CCL amnésico para cognição normal estão descritas na tabela 3.

Tabela 3: Taxa anualizada de conversão de CCL amnésico para demência e de remissão de CCL amnésico para a normalidade cognitiva.

	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Taxa de conversão de CCLA para demência	1.79%	9.80%	7.25%	5.13%	5.26%
Número de casos de conversão	2	10	5	2	1

Taxa de remissão de CCLA para cognição normal	1.79%	6.86%	1.45%	10.26%	10.53%
Número de casos de remissão	2	7	1	4	2
Total de pacientes	112	102	69	39	19

Legenda: CCL: comprometimento cognitivo leve; CCLA: comprometimento cognitivo leve amnésico.

Entre os 51 pacientes com cognição normal ocorreram 7 casos (13.7%) de evolução para CCL amnésico após 1138.29 ± 226.38 dias de seguimento. Um paciente (2.0%) evoluiu a CCL não amnésico após 869 dias de seguimento e os demais 43 pacientes (84.3%) permaneceram com a cognição preservada após 891.88 ± 336.83 dias. Nenhum paciente com cognição normal evoluiu com demência.

Entre os 13 pacientes com CCL não amnésico, 4 (30.8%) evoluíram com remissão para cognição normal após 844.5 ± 210.89 dias de seguimento e os demais permaneceram com CCL não amnésico após 721.89 ± 477.81 dias. Posteriormente, confeccionou-se a curva de sobrevida da remissão a cognição normal pelo método de *Mantel-cox*, sendo que para esta análise foi excluído o grupo controle. Como descrito, foram detectados 16 casos de remissão do grupo CCL amnésico e 4 casos do grupo CCL não amnésico. Observou-se maior tempo de seguimento até a remissão do grupo CCL amnésico [1731.33 (IC 95% $1606.44 - 1856.21$) dias] em relação ao grupo CCL não amnésico [1088.84 (IC95% $894.71 - 1282.97$) dias], valor $p = 0.001$.

Ocorreram 25 perdas de seguimento ao todo (14.2% da amostra total), sendo 4 no grupo controle (7.8%) e 21 no grupo CCL amnésico (18.8%). Os motivos de perda de seguimento mais comuns foram a retirada do termo de consentimento (11 pacientes), perda de contato telefônico (5 idosos) e óbito (4 sujeitos).

Foram realizadas análises para avaliar os fatores de risco associados a conversão de CCL amnésico em demência e os fatores associados a remissão de CCL amnésico a normalidade cognitiva. Nestas análises comparou-se os casos de conversão e de remissão com os 58 pacientes com CCL amnésico com quadro cognitivo estável. O grupo CCL amnésico estável foi constituído por pacientes com no mínimo 1 ano de seguimento e que não apresentaram remissão para normalidade cognitiva ou conversão para demência. Na análise

dos dados de conversão para demência, todos as etiologias do quadro demencial foram unificadas.

Na tabela 4 estão descritos os resultados na análise univariada comparando os grupos CCL estável versus conversão para demência com os dados obtidos na avaliação inicial. Observamos associação estatística com HAS [RR: 1.435 (IC95%: 1.224 – 1.682), valor P: 0.030], número de medicamentos [RR: 0.761 (IC95%: 0.587 – 0.986), valor P: 0.020], resultado do Teste de Lista de Figuras (somatório da memória incidental, memória imediata 1 e memória imediata 2) [RR: 0.794 (IC95%: 0.673 – 0.937), valor P: 0.034], resultado do Teste de Lista de Figuras – evocação [RR: 0.689 (IC95%: 0.510 – 0.930), valor P: 0.044], resultado do subitem memória da Escala de Avaliação da Demência Mattis [RR: 0.844 (IC95%: 0.711 – 1.002), valor P: 0.047] e o resultado do questionário de atividades instrumentais de Pfeffer [RR: 1.167 (IC95%: 0.995 – 1.370), valor P: 0.014].

Foi realizada análise de regressão logística binária multivariada, no qual somente a Escala de Avaliação da Demência Mattis subitem memória, à avaliação inicial, associou-se de forma independente com a conversão de CCL amnésico para demência [RR: 0.935 (IC 95%: 0.907 – 0.963), valor P < 0.001], o que significa que cada 1 ponto a mais no subitem memória no teste reduz em 6.5% o risco de desenvolver demência. A análise de *Cox Snell R Square* foi de 0.262, indicando que 26.2% da variância do desfecho é explicada pelo teste selecionado pela regressão logística. O teste de qualidade do ajuste de *Hosmer and Lemeshow* foi 0.480.

Tabela 4: Análise univariada da conversão de CCL amnésico a demência e remissão de CCL amnésico a normalidade cognitiva

	Grupo conversão N: 20 pacientes	Grupo CCLA estável N: 58 pacientes	Grupo remissão N: 16 pacientes	Valor P1	Valor P2	Valor P3	Valor P4
Idade (anos)	78.55 ± 8.17	76.21 ± 6.86	72.06 ± 8.74	0.214 ⁽³⁾	0.048 ⁽³⁾	0.028 ⁽³⁾	0.038 ⁽⁵⁾
Sexo (% masculino)	9 (45%)	14 (24.14%)	6 (37.5%)	0.078 ⁽¹⁾	0.344 ⁽²⁾	0.650 ⁽¹⁾	0.180 ⁽¹⁾
Escolaridade (anos)	3.45 ± 2.56	3.10 ± 2.82	6.06 ± 4.58	0.448 ⁽⁴⁾	0.005 ⁽⁴⁾	0.042 ⁽⁴⁾	0.017 ⁽⁶⁾
Tempo de queixa cognitiva (anos)	1.89 ± 1.65	2.48 ± 2.77	2.73 ± 2.37	0.551 ⁽⁴⁾	0.245 ⁽⁴⁾	0.169	0.339 ⁽⁶⁾
História Familiar de DA (%)	15 (75%)	29 (50%)	7 (43.75%)	0.052 ⁽¹⁾	0.658 ⁽¹⁾	0.056 ⁽¹⁾	0.100 ⁽¹⁾
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	24.58 ± 3.06	25.97 ± 3.82	26.63 ± 3.27	0.161 ⁽³⁾	0.541 ⁽³⁾	0.064 ⁽³⁾	0.208 ⁽⁵⁾
Circunferência de Panturrilha (cm)	35.21 ± 2.97	35.25 ± 3.04	35.05 ± 2.57	0.967 ⁽³⁾	0.840 ⁽⁴⁾	0.890 ⁽³⁾	0.980 ⁽⁵⁾
Número de medicamentos	3.50 ± 1.91	4.70 ± 2.21	4.19 ± 1.91	0.020 ⁽⁴⁾	0.422 ⁽⁴⁾	0.200 ⁽⁴⁾	0.060 ⁽⁶⁾
Taxa de filtração glomerular (ml/min)	67.33 ± 16.92	76.71 ± 19.00	67.0 ± 13.95	0.092 ⁽³⁾	0.065 ⁽³⁾	0.953 ⁽³⁾	0.070 ⁽⁵⁾

Tabagismo (%)	5 (25%)	18 (31.03%)	6 (37.5%)	0.610 ⁽¹⁾	0.764 ⁽²⁾	0.483 ⁽²⁾	0.721 ⁽¹⁾
Etilismo (%)	9 (45%)	27 (46.55%)	9 (56.25%)	0.951 ⁽¹⁾	0.492 ⁽¹⁾	0.600 ⁽¹⁾	0.786 ⁽¹⁾
HAS	20 (100%)	46 (79.31%)	13 (81.25%)	0.030 ⁽²⁾	1.0 ⁽²⁾	0.078 ⁽²⁾	0.088 ⁽¹⁾
DM tipo 2	5 (25%)	19 (32.76%)	5 (31.25%)	0.517 ⁽¹⁾	0.909 ⁽¹⁾	0.722 ⁽²⁾	0.810 ⁽¹⁾
Dislipidemia	9 (45%)	34 (58.62%)	6 (37.5%)	0.291 ⁽¹⁾	0.133 ⁽¹⁾	0.650 ⁽¹⁾	0.252 ⁽¹⁾
DPOC	0 (0%)	4 (6.90%)	1 (6.25%)	0.567 ⁽²⁾	1.0 ⁽²⁾	0.444 ⁽²⁾	0.487 ⁽¹⁾
Hipotireoidismo	1 (5%)	13 (22.41%)	8 (50%)	0.100 ⁽²⁾	0.057 ⁽²⁾	0.005 ⁽²⁾	0.006 ⁽¹⁾
AVE prévio	1 (5%)	3 (5.17%)	0 (0%)	1.0 ⁽²⁾	1.0 ⁽²⁾	1.0 ⁽²⁾	0.651 ⁽¹⁾
DAC	2 (10%)	4 (6.90%)	2 (12.5%)	0.643 ⁽²⁾	0.604 ⁽²⁾	1.0 ⁽²⁾	0.749 ⁽¹⁾
Deficiência de vitamina B12	7 (35%)	27 (46.55%)	11 (68.75%)	0.369 ⁽¹⁾	0.116 ⁽¹⁾	0.044 ⁽¹⁾	0.125 ⁽¹⁾
BDNF ^{Met} (%) de metionina - A	2 (10.53%)	14 (26.42%)	3 (18.75%)	0.207 ⁽²⁾	0.743 ⁽²⁾	0.642 ⁽²⁾	0.336 ⁽¹⁾
ApoE - ε-4 (% alelo)	5 (26.32%)	17 (33.33%)	8 (50%)	0.574 ⁽¹⁾	0.229 ⁽¹⁾	0.149 ⁽¹⁾	0.320 ⁽¹⁾
MEEM	22.35 ± 3.91	22.28 ± 3.37	25.06 ± 2.89	0.662 ⁽⁴⁾	0.003 ⁽⁴⁾	0.021 ⁽⁴⁾	0.010 ⁽⁶⁾
Teste de fluência frutas	8.53 ± 2.72	9.33 ± 2.32	10.38 ± 2.53	0.171 ⁽⁴⁾	0.139 ⁽⁴⁾	0.046 ⁽³⁾	0.084 ⁽⁶⁾
Teste de fluência animais	8.90 ± 2.40	9.86 ± 3.08	11.0 ± 3.20	0.343 ⁽⁴⁾	0.197 ⁽⁴⁾	0.033 ⁽³⁾	0.179 ⁽⁶⁾
Teste do relógio	2.30 ± 1.42	2.37 ± 1.34	3.50 ± 1.03	0.814 ⁽⁴⁾	0.003 ⁽⁴⁾	0.012 ⁽⁴⁾	0.009 ⁽⁶⁾
Teste de Lista de Figuras - somatório de três tentativas	16.40 ± 5.45	19.79 ± 3.13	21.31 ± 2.43	0.034 ⁽³⁾	0.106 ⁽³⁾	0.005 ⁽³⁾	0.001 ⁽⁵⁾
Evocação - Teste de Lista de Figuras	5.00 ± 2.65	6.52 ± 1.71	6.77 ± 1.48	0.044 ⁽⁴⁾	0.743 ⁽⁴⁾	0.037 ⁽³⁾	0.107 ⁽⁶⁾
Reconhecimento - Teste de Lista de Figuras	8.80 ± 2.43	9.55 ± 0.85	9.77 ± 0.60	0.312 ⁽⁴⁾	0.349 ⁽⁴⁾	0.254 ⁽⁴⁾	0.315 ⁽⁶⁾
Presença de intrusões - Teste de Lista de Figuras (% amostra)	5 (33.34%)	20 (35.71%)	3 (23.08%)	0.864 ⁽¹⁾	0.520 ⁽²⁾	0.686 ⁽²⁾	0.684 ⁽¹⁾
Número de intrusões - Teste de Lista de Figuras	0.53 ± 0.92	0.79 ± 1.28	0.62 ± 1.19	0.691 ⁽⁴⁾	0.486 ⁽⁴⁾	0.821 ⁽⁴⁾	0.754 ⁽⁶⁾
Teste de Palavras do CERAD - soma três tentativas	12.05 ± 3.54	13.36 ± 3.73	15.20 ± 3.80	0.185 ⁽³⁾	0.097 ⁽³⁾	0.018 ⁽³⁾	0.053 ⁽⁵⁾
Evocação - Teste de Palavras do CERAD	1.58 ± 1.64	2.13 ± 2.04	3.53 ± 2.17	0.359 ⁽⁴⁾	0.037 ⁽⁴⁾	0.037 ⁽⁴⁾	0.033 ⁽⁶⁾
Reconhecimento - Teste de Palavras do CERAD	6.47 ± 2.04	7.19 ± 2.38	8.47 ± 1.46	0.150 ⁽⁴⁾	0.064 ⁽⁴⁾	0.004 ⁽⁴⁾	0.023 ⁽⁶⁾
Presença de intrusões - Teste de Palavras do CERAD (% amostra)	11 (57.89%)	38 (70.37%)	9 (60%)	0.319 ⁽¹⁾	0.535 ⁽²⁾	0.901 ⁽¹⁾	0.534 ⁽¹⁾
Número de intrusões - Teste de Palavras do CERAD	0.60 ± 0.51	0.70 ± 0.46	2.80 ± 3.78	0.199 ⁽⁴⁾	0.342 ⁽⁴⁾	0.864 ⁽⁴⁾	0.349 ⁽⁶⁾
Escala de Avaliação da Demência Mattis - Atenção	34.63 ± 1.57	34.47 ± 2.56	36.0 ± 1.03	0.732 ⁽⁴⁾	0.003 ⁽⁴⁾	0.004 ⁽⁴⁾	0.006 ⁽⁶⁾
Escala de Avaliação da Demência Mattis - I/P	27.26 ± 4.96	28.38 ± 4.99	31.0 ± 4.72	0.400 ⁽⁴⁾	0.100 ⁽⁴⁾	0.048 ⁽⁴⁾	0.122 ⁽⁶⁾
Escala de Avaliação da	5.55 ± 1.10	4.79 ± 1.86	5.81 ± 0.54	0.153 ⁽⁴⁾	0.054 ⁽⁴⁾	0.694 ⁽⁴⁾	0.082 ⁽⁶⁾

Demência Mattis - Construção Escala de Avaliação da Demência Mattis - Conceituação	28.63 ± 3.65	28.07 ± 5.99	34.0 ± 3.81	0.627 ⁽³⁾	< 0.001 ⁽³⁾	<0.001 ⁽³⁾	0.001 ⁽⁵⁾
Escala de Avaliação da Demência Mattis - Memória	16.37 ± 2.97	18.16 ± 3.46	20.81 ± 3.33	0.047 ⁽³⁾	0.008 ⁽³⁾	<0.001 ⁽³⁾	0.001 ⁽⁵⁾
Escala de Avaliação da Demência Mattis - Total	112.42 ± 7.89	113.78 ± 13.52	127.38 ± 9.39	0.681 ⁽³⁾	< 0.001 ⁽³⁾	<0.001 ⁽³⁾	<0.001 ⁽⁵⁾
Frontal Assessment Battery (FAB)	9.75 ± 2.73	10.50 ± 3.04	12.69 ± 3.24	0.296 ⁽⁴⁾	0.009 ⁽⁴⁾	0.004 ⁽⁴⁾	0.009 ⁽⁶⁾
Critérios de depressão maior – DSM-IV	2.85 ± 2.21	3.32 ± 2.54	2.0 ± 1.93	0.582 ⁽⁴⁾	0.055 ⁽⁴⁾	0.249 ⁽⁴⁾	0.157 ⁽⁶⁾
Escala de Depressão Geriatrica – 15 itens	4.20 ± 3.72	4.55 ± 3.65	2.25 ± 2.72	0.640 ⁽⁴⁾	0.009 ⁽⁴⁾	0.089 ⁽³⁾	0.031 ⁽⁶⁾
Questionário de atividades instrumentais de PFEFFER	6.11 ± 3.16	4.02 ± 3.74	3.36 ± 4.18	0.014 ⁽⁴⁾	0.391 ⁽⁴⁾	0.028 ⁽⁴⁾	0.022 ⁽⁶⁾
BEHAVE-AD	4.39 ± 4.27	3.26 ± 3.03	2.27 ± 2.0	0.524 ⁽⁴⁾	0.440 ⁽⁴⁾	0.204 ⁽⁴⁾	0.473 ⁽⁶⁾
<i>Brazilian caregiver version of the Apathy Scale</i>	13.83 ± 6.41	13.38 ± 7.44	10.55 ± 12.04	0.823 ⁽³⁾	0.091 ⁽⁴⁾	0.049 ⁽⁴⁾	0.152 ⁽⁶⁾
Inventário Neuropsiquiátrico	12.28 ± 13.74	5.93 ± 8.63	4.36 ± 7.47	0.092 ⁽⁴⁾	0.343 ⁽⁴⁾	0.112 ⁽⁴⁾	0.126 ⁽⁶⁾

Legenda: CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; CCLA: Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico; DA: Demência de Alzheimer; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: *Diabetes Mellitus*; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; AVE: Acidente Vascular Encefálico; DAC: Doença Arterial Coronariana; BDNF: *Brain-derived Neurotrophic Factor*; met: Metionina; ApoE: *Apolipoprotein E*; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CERAD: *Consortion to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; Mattis I/P: subitem iniciativa e perseveração do teste Mattis; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; BEHAVE-AD: *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale*.

Notas: **Valor P1:** Grupo CCL estável versus Grupo conversão; **Valor P2:** Grupo Remissão versus Grupo CCL estável; **Valor P3:** Grupo conversão versus Grupo remissão; **Valor P4:** Comparação entre os grupos CCL remissão, CCL estável e CCL conversão.

⁽¹⁾ Teste Qui Quadrado; ⁽²⁾ Teste Fisher; ⁽³⁾ Teste T Student; ⁽⁴⁾ Teste Mann Whitney; ⁽⁵⁾ ANOVA; ⁽⁶⁾ Kruskal Wallis.

Na tabela 4 também estão descritos os dados obtidos na avaliação inicial submetidos a análise univariada comparando os grupos CCL estável versus remissão a normalidade cognitiva. Observou-se associação da remissão com a escolaridade [RR: 0.791 (IC95% 0.665 – 0.943), valor P: 0.005], com a Escala de Depressão Geriátrica – versão de 15 itens [RR: 1.289 (IC95% 1.025 – 1.623), valor P: 0.009], MEEM [RR: 0.743 (IC95% 0.599 – 0.923), valor P: 0.003], teste do relógio segundo Shulman [RR: 0.476 (IC95% 0.281 – 0.805), valor P: 0.003] e teste de palavras do CERAD – evocação [RR: 0.727 (IC95% 0.545 – 0.969), valor P: 0.037]. No limiar estatístico, há associação com a idade [RR: 1.084 (IC95% 0.999 – 1.177), valor P: 0.048].

Testes neuropsicológicos empregados na avaliação inicial também se associaram significativamente na análise univariada com a remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva. A pontuação total da Escala de Avaliação de Demência Mattis [RR: 0.912 (IC95% 0.861 – 0.965), valor P < 0.001], o subitem atenção Escala de Avaliação de Demência Mattis [RR: 0.476 (IC95% 0.267 – 0.849), valor P: 0.003], o subitem conceituação Escala de Avaliação de Demência Mattis [RR: 0.805 (IC95% 0.705 – 0.920), valor P < 0.001], o subitem memória Escala de Avaliação de Demência Mattis [RR: 0.793 (IC95% 0.662 – 0.950), valor P: 0.008] e o teste FAB [RR: 0.784 (IC95% 0.638 – 0.962), valor P: 0.009].

Foi empregada a técnica de regressão logística binária multivariada, que determinou quatro variáveis associadas de forma independente com a remissão de CCL amnésico a normalidade cognitiva: idade [RR: 0.907 (IC95% 0.849 – 0.969), valor P: 0.004], Escala de Depressão Geriátrica - versão 15 perguntas [RR: 0.733 (IC95% 0.553 – 0.972), valor P: 0.031], teste de palavras do CERAD – evocação [RR: 1.492 (IC95% 1.038 – 2.144), valor P: 0.031] e o MEEM [RR: 1.273 (IC95% 1.048 – 1.548), valor P: 0.015]. O teste de *Cox Snell R Square* foi 0.474, ou seja, as quatro variáveis explicam 47.4% da variância do desfecho. O teste de qualidade do ajuste de *Hosmer and Lemeshow* foi 0.834.

Também foi realizada a análise comparando os pacientes que converteram para demência com os que remitiram à cognição normal com os dados obtidos na avaliação inicial, também descrita na tabela 4. Na análise univariada, observou-se associação com a idade [RR: 1.097 (IC95% 1.006 – 1.197), valor P: 0.028], escolaridade [RR: 0.785 (IC95% 0.605 – 1.019), valor P: 0.042], hipotireoidismo [RR: 19.0 (IC95% 2.029 – 177.932), valor P: 0.005], deficiência de vitamina B12 [RR: 4.086 (IC95% 1.007 – 16.579), valor P: 0.044] e no limiar estatístico o questionário de vida diária de Pfeffer [RR: 1.288 (IC95% 0.979 – 1.695), valor P: 0.028] e o *Brazilian caregiver version of the Apathy Scale* [RR: 1.048 (IC95% 0.952 – 1.155), valor P: 0.049].

Na análise univariada dos pacientes do grupo conversão comparados com o grupo remissão também observou-se associação com testes neuropsicológicos à avaliação inicial, descritos a seguir: FAB [RR: 0.713 (IC95% 0.547 – 0.930), valor P: 0.004], valor total obtido na Escala de Avaliação de Demência Mattis [RR: 0.805 (IC95% 0.695 – 0.932), valor P < 0.001], Escala de Avaliação de Demência Mattis – atenção [RR: 0.374 (IC95% 0.171 – 0.814), valor P: 0.004], Escala de Avaliação de Demência Mattis – I/P [RR: 0.852 (IC95% 0.732 – 0.992), valor P: 0.048], Escala de Avaliação de Demência Mattis – conceituação [RR: 0.699 (IC95% 0.554 –

0.883), valor $P < 0.001$] e Escala de Avaliação de Demência Mattis – memória [RR: 0.660 (IC95% 0.503 – 0.865), valor $P < 0.001$].

Na análise univariada dos pacientes do grupo conversão versus remissão também observou-se associação com os seguintes testes de avaliação cognitiva básica à avaliação inicial: MEEM [RR: 0.770 (IC95% 0.598 – 0.992), valor $P: 0.021$], Teste do Relógio segundo Shulman [RR: 0.465 (IC95% 0.251 – 0.861), valor $P: 0.012$], Teste de Palavras do CERAD – somatório de três tentativas [RR: 0.762 (IC95% 0.594 – 0.978), valor $P: 0.018$], Evocação – Teste de Palavras do CERAD [RR: 0.579 (IC95% 0.377 – 0.891), valor $P: 0.009$], Teste de Fluência Animais [RR: 0.747 (IC95% 0.559 – 0.997), valor $P: 0.033$] e Teste de Lista de Figuras - somatório de três tentativas [RR: 0.750 (IC95% 0.588 – 0.957), valor $P: 0.005$]. No limiar estatístico, Evocação - Teste de Lista de Figuras [RR: 0.649 (IC95% 0.408 – 1.030), valor $P: 0.037$] e Teste de Fluência Frutas [RR: 0.756 (IC95% 0.569 – 1.008), valor $P: 0.046$].

Por meio da análise multivariada binária, comparando os pacientes do grupo remissão e o grupo conversão, somente a Escala de Avaliação da Demência Mattis – memória foi associada de forma independente [RR: 0.660 (IC95% 0.503 – 0.865), valor $P: 0.003$], ou seja, a cada 1 ponto na Escala de Avaliação de Demência Mattis – memória, o risco de desenvolver demência reduz em 34%. O teste *Cox Snell R Square* foi 0.325, que determina que 32.5% da variância do desfecho é explicada por esta variável. O teste de qualidade do ajuste de *Hosmer and Lemeshow* foi 0.815.

Por último, realizamos a análise dos grupos CCL remissão, CCL conversão e CCL estável em conjunto com os dados obtidos na avaliação inicial. Na análise univariada, conforme demonstrado na tabela 4, observa-se com significância estatística nesta análise a idade (Coeficiente de Determinação - $r^2 = 0.055$, valor $p = 0.038$), a escolaridade ($r^2 = 0.025$, valor $p = 0.017$), Questionário de atividades de vida instrumentais de Pfeffer ($r^2 = 0.069$, valor $p = 0.022$), hipotireoidismo ($r^2 = 0.089$, valor $p = 0.006$), Escala de Depressão Geriátrica – versão de 15 perguntas ($r^2 = 0.011$, valor $p = 0.031$), MEEM ($r^2 = 0.027$, valor $p = 0.010$), Teste do relógio segundo Shulman ($r^2 = 0.043$, valor $p = 0.009$), Teste de Lista de Figuras - soma de três tentativas ($r^2 = 0.157$, valor $p = 0.001$), Teste de palavras do CERAD – evocação ($r^2 = 0.064$, valor $p = 0.033$) e Teste de palavras do CERAD – reconhecimento ($r^2 = 0.061$, valor $p = 0.023$).

Também apresentaram significância estatística os seguintes testes neuropsicológicos a avaliação inicial: Escala de Avaliação de Demência Mattis – atenção ($r^2 = 0.015$, valor $p = 0.006$), Escala de Avaliação de Demência Mattis – conceituação ($r^2 = 0.038$, valor $p = 0.001$), Escala de Avaliação de Demência Mattis – memória ($r^2 = 0.123$, valor $p = 0.001$), Escala de Avaliação de Demência Mattis – total ($r^2 = 0.074$, valor $p < 0.001$) e a *Frontal Assessment Battery* ($r^2 = 0.062$, valor $p = 0.009$).

Foi realizada a análise de regressão linear que selecionou as variáveis Escala de Avaliação de Demência Mattis - memória (valor $p=0.015$) e Teste de Lista de Figuras – soma de três tentativas (valor $p=0.003$), $r^2 = 0.218$ (valor $p<0.001$), ou seja, o modelo explica 21.8% da variância dos desfechos.

Discussão:

No período compreendido entre 2010 e 2016 acompanhamos uma coorte prospectiva de pacientes com CCL e indivíduos sem declínio cognitivo. Encontramos uma taxa de conversão para DA acumulada de 17.9% após período de seguimento de 925.04 ± 444.88 dias (2.53 ± 1.22 anos), com uma taxa anualizada, excetuando-se o primeiro ano, variando entre 5.13% a 10.80% (taxa anual média de conversão estimada em 7.08%). Esta taxa anual é inferior à observada (8.5%) por Godinho et al. (2011) em uma COORTE de base populacional no sul do Brasil¹². A taxa anual também é inferior à descrita para pacientes atendidos em ambulatórios especializados na metanálise de Mitchell & Shiri-Feshki (2009) de 9.6% (IC95% 6.3%-13.4%) e à descrita na metanálise de Ward et al (2013), de 11% (IC95% 7.5%-16.5%)^{3,64}. Todavia, a taxa acumulada de 17.9% em 2.5 anos aproxima-se da taxa acumulada de conversão em 2 anos de 18.6% (IC95% 9.8%-36.3%) descrita na metanálise de Ward et al. (2013)³.

Ressalta-se que todos os pacientes foram recrutados por nós na primeira consulta no ambulatório de atenção secundária de geriatria, portanto, não foram incluídos idosos já em seguimento na atenção secundária. No entanto, os estudos realizados em ambulatórios especializados apresentam taxas de conversão superiores aos de base populacional. As metanálises de Ward et al (2013) e Mitchell & Shiri-Feshki (2009) detectaram que a taxa de conversão anual de CCL para demência em estudos de base populacional foi de 7.5% e 4.9%, respectivamente, ao passo que nos ambulatórios especializados foi de 11% e 9.6%, respectivamente^{3,64}. Atribui-se a esta diferença ao fato que ambulatórios especializados

atendem pacientes em fase mais tardia do declínio cognitivo, do que os avaliados como voluntários de estudos de base populacional^{65,66,67}. Uma possibilidade plausível é que encontramos uma taxa intermediária entre os estudos de base populacional e os de ambulatório especializado devido a particularidade descrita no processo de recrutamento.

Na análise univariada dos fatores de risco para conversão de CCL amnésico para DA, encontramos associação com o diagnóstico de hipertensão arterial, conforme reportado em metanálise recente de Li et al. (2016), mas em desacordo com os resultados da metanálise de Cooper et al. (2015)^{15,19}. Associou-se com o declínio em atividades de vida diária instrumentais, como já reportado por outros autores⁶⁸. Não encontramos associação com *diabetes mellitus* tipo 2, ao contrário do reportado na literatura^{15,19}. Os pacientes com DM na coorte apresentavam ao recrutamento excelente controle glicêmico (glicohemoglobina $6.56 \pm 1.16\%$) e há evidência que o adequado controle glicêmico reduz o risco de desenvolver demência, o que pode justificar os nossos resultados¹⁵. Não encontramos nenhuma associação com sintomas neuropsiquiátricos, como descrito na literatura, exceto sintomas depressivos, para os quais a maior parte dos estudos observou maior taxa de conversão^{15,19,69}.

Observamos na análise univariada associação com aumento de número medicamentos em uso, tema ainda pouco explorado e sem definição clara sobre o risco de piora cognitiva^{70,71,72}. Uma possibilidade aventada na literatura está a maior probabilidade de prescrição de drogas com efeito anticolinérgico ou consideradas inapropriadas ao idoso, que poderiam afetar a cognição⁷². Jyrkkä et al. (2011) hipotetizaram que a polifarmácia está diretamente associada ao pior estado geral de saúde e maior número de comorbidades, que aumenta o risco de desenvolver quadro demenciais⁷¹.

Ao contrário do que é frequentemente descrito na literatura, não encontramos associação entre a presença do alelo $\epsilon 4$ da ApoE no grupo de conversão de CCL amnésico para demência^{15,25,68,73}. Ressalta-se, no entanto, que os estudos apontam possibilidade de interferência da idade, sexo, etnia, prevalência do alelo $\epsilon-4$ ApoE e duração do follow-up nos resultados do alelo $\epsilon 4$ da ApoE^{25,73}. Da mesma forma, não encontramos associação entre o polimorfismo rs6265 do BDNF e o maior risco de conversão, como descrito na literatura. Este tipo de associação foi encontrado em subgrupos, como os caucasianos do sexo feminino²⁸.

Na análise multivariada, somente o subitem memória da Escala de Avaliação da Demência Mattis associou-se de forma independente com a conversão de CCL amnésico a demência. Vários estudos recentes apontam que a alteração em testes neuropsicológicos podem prever a evolução para demência, destacando a importância da realização da avaliação neuropsicológica^{74,75,76}. Estudo recente apontou a avaliação neuropsicológica tão eficaz quanto método de imagem baseado em ressonância nuclear magnética quantitativa e tomografia de emissão de pósitrons com 2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro- D-glucose (¹⁸F-FDG PET/CT)⁷⁷.

Nós encontramos uma taxa de remissão de CCL amnésico para cognição normal de 14.3% após período médio de seguimento de aproximadamente 2.5 anos. Este valor se aproxima ao encontrado na metanálise de Canevelli et al. (2016), que incluiu somente estudos com 2 ou mais anos de seguimento, que detectaram taxa de remissão de 18%⁵. Já a metanálise de Malek-Ahmadi et al. (2016), que incluiu estudos independente do tempo de seguimento, indicou uma taxa de remissão de 24.93%, portanto mais elevada que a descrita por nós⁷⁸. No entanto, em ambas as metanálises, a taxa de remissão foi menor nos estudos realizados em ambulatorios, 8% e 13.59%, respectivamente. Portanto, a metanálise conduzida por Malek-Ahmadi et al. (2016) descreve uma taxa bem semelhante a encontrada por nós em pacientes ambulatoriais^{5,78}.

Além da taxa de remissão para cognição normal de 14.3% entre os sujeitos com CCL amnésico, encontramos a taxa de 30.8% entre os pacientes com CCL não amnésico. Resultados semelhantes foram descritos por Busse et al. (2006), com taxa de remissão menor que 15% entre os sujeitos com CCL amnésico e em torno de 30% entre os pacientes com CCL não amnésico⁷⁹. Entretanto, Koepsell & Monsell (2012) reportaram maior risco de remissão entre os pacientes com CCL amnésico em relação àqueles com CCL não amnésico⁸⁰. Observamos também, uma taxa de conversão de CCL amnésico para CCL não amnésico de 8.9%. Han et al. (2012) reportaram este tipo de conversão com uma taxa mais elevada (17.83%)⁸¹.

Encontramos relação entre menor idade e maior chance de remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva, assim como frequentemente descrito na literatura^{6,68,82,83,84,85}. Todavia, há autores que não suportam a associação entre a idade e a remissão^{80,86,87}. Não encontramos associação com a maior escolaridade, ao contrário do descrito por alguns autores^{68,81,83,84,87}.

Descrevemos relação inversamente proporcional entre a presença de sintomas depressivos e a remissão de CCL amnésico a normalidade cognitiva, como já reportado por Artero et al. (2008)

e Sachdev et al. (2013)^{6,68}. Também apontamos que a maior pontuação em dois testes cognitivos (MEEM e Lista de Palavras do CERAD – evocação) está associada a remissão, como descrito na literatura^{80,84,86,87}.

Não encontramos associação entre menor frequência do alelo ϵ -4 da APOE com a remissão, como descrito por Sachdev et al. (2013) e Han et al. (2012)^{6,81}. No entanto, Artero et al. (2008), Koepsell & Monsell (2012), Manly et al. (2008) e Roberts et al. (2014) reportaram associação entre a ausência do alelo ϵ -4 e a remissão^{68,80,83,86}. Não encontramos associação entre o polimorfismo rs6265 do BDNF e remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva. Do nosso conhecimento, não há outros estudos que avaliaram este polimorfismo com a remissão.

Há poucos estudos publicados comparando os pacientes que progrediram para demência versus os que evoluíram para normalidade cognitiva e frequentemente somente estão disponíveis dados de análise univariada. Encontramos em análise multivariada somente associação independente com o subitem memória da Escala de Avaliação da Demência Mattis. Olazarán et al. (2011) e Tokuchi et al. (2014) demonstraram menor valor de MEEM ao recrutamento em pacientes que convertem versus os que remiram para cognição normal^{85,87}. Tokuchi et al. (2014) descreveram resultado semelhante em relação ao MEEM realizado no *follow-up*⁸⁷.

Este estudo apresenta limitações. Uma delas é o fato de ser unicêntrico, com a população do estado de Minas Gerais, Brasil, que apresenta baixa escolaridade, com forte miscigenação entre caucasianos e negros. Portanto, é possível que alguns resultados não possam ser generalizados a outras populações. Outra limitação é a opção de somar os pacientes com CCL amnésico único domínio e múltiplos domínios para realização das análises, porque podem apresentar taxas de remissão e conversão significativamente diferentes entre si⁸¹. Além disso, avaliamos em conjunto os pacientes que converteram para demência com etiologias distintas, porque a maioria absoluta progrediu para DA, sendo inviável avaliar em separado as demais etiologias.

Concluimos que a taxa de conversão acumulada de CCL amnésico para demência foi de 17.9% em 2.5 anos (taxa anualizada de 7.08%) e uma taxa de remissão de CCL amnésico para normalidade cognitiva em 14.3% no mesmo período em idosos brasileiros com baixa escolaridade. A conversão está associada, em análise multivariada, ao pior desempenho no subitem memória do Teste Mattis. Já a remissão está relacionada em análise multivariada a

melhor desempenho nos testes MEEM e teste de palavras do CERAD - evocação, menor idade e ao menor número de sintomas depressivos.

Bibliografia:

1. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734-746.
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-308.
3. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):14-21.
4. Alexander M, Perera G, Ford L, Arrighi HM, Foskett N, Debove C, et al. Age-Stratified Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in European Populations: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2015;48(2):355-359.
5. Canevelli M, Grande G, Lacorte E, Quarchioni E, Cesari M, Mariani C, et al. Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(10):943-8.
6. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, et al. Factors predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognitive functioning: a population-based study. *PLoS One.* 2013;8(3):e59649.
7. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004;256(3):183-194.
8. Petersen RC., Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr.* 2008;13(1):45-53.
9. Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013;3(1):320-32.
10. Guimarães HC, Cascardo JL, Beato RG, Barbosa MT, Machado TH, Almeida MA, et al. Feature associated with cognitive impairment and dementia in a community-based sample of illiterate elderly aged 75+ years: the PIETÀ study. *Dement Neuropsychol* 2014;8(2):126-131.
11. César KG, Brucki SM, Takada LT, Nascimento LF, Gomes CM, Almeida MC, et al. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016;30(3):264-271.
12. Godinho C, Camozzato AL, Onyszko D, Chaves ML. Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of Alzheimer type to Alzheimer's

- disease in a south Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. *Int Psychogeriatr.* 2012;24(4):674-281.
13. Brucki SMD. Epidemiology of Mild Cognitive Impairment in Brazil. *Dement. neuropsychol.*, 2013;7(4):363-366.
 14. Gauthier S, Scheltens P. Can we do better in developing new drugs for Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement.* 2009;5(6):489-91.
 15. Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Xu W, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(5):476-84.
 16. Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging.* 2011;32(11):1932-1941.
 17. Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology.* 2011;76(17):1485-1491.
 18. Luck T, Riedel-Heller SG, Lupp M, Wiese B, Bachmann C, Jessen F, et al. A hierarchy of predictors for dementia-free survival in old-age: results of the AgeCoDe study. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129(1):63-72.
 19. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2015;172(4):323-34.
 20. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21(1):51-58.
 21. Yasar S, Xia J, Yao W, Furberg CD, Xue QL, Mercado CI, et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology.* 2013;81(10):896-903.
 22. Wu L, He Y, Jiang B, Liu M, Wang J, Yang S, et al. The association between the prevalence, treatment and control of hypertension and the risk of mild cognitive impairment in an elderly urban population in China. *Hypertens Res.* 2016;39(5):367-375.
 23. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2013;45(12):1452-1458.
 24. Medway C, Morgan K. Review: The genetics of Alzheimer's disease; putting flesh on the bones. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40(2):97-105.

25. Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, Verhey FR, Visser PJ. Predictive value of APOE- ϵ 4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1149-1156.
26. Pláteník J, Fišar Z, Buchal R, Jiráček R, Kitzlerová E, Zvěřová M, et al. GSK3 β , CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;50:83-93.
27. Sheikh HI, Hayden EP, Kryski KR, Smith HJ, Singh SM. Genotyping the BDNF rs6265 (*val66met*) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR. *Psychiatr Genet*. 2010;20(3):109-112.
28. Lin Y, Cheng S, Xie Z, Zhang D. Association of rs6265 and rs2030324 polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor gene with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94961.
29. Bastos RMR, Bastos MG. Tabela de cálculo imediato de filtração glomerular. *J Bras Nefrol*. 2005;27(1):40-42.
30. Santos JD, Silveira DV, Oliveira DF, Caiaffa WT. Instrumentos para avaliação do tabagismo: uma revisão sistemática. *Ciênc. saúde coletiva*. 2011;16(12):4707-4720.
31. National Institute on Alcohol and Alcoholism – NIAAA. Helping patients who drink too much: a clinician's guide, National Institute on Alcohol and Alcoholism. 2005. Disponível em: pubs.niaaa.nih.gov/publications/Practitioner/CliniciansGuide2005/guide.pdf.
32. Stabler SP. Vitamin B₁₂ Deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149-160.
33. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
34. Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*. 2004;42(9):1212-1222.
35. Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da escala de depressão em geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 1999;57(2B):421-426.
36. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(6):548-561.
37. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39(9):1159-1165.
38. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1987;48(Suppl):9-15.
39. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982;37(3):323-329.

40. Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PEM., Sauaia N. Testes Neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 1994;52(4):457-465.
41. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43(11):2412-2414.
42. Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 653-9.
43. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. . The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44(12):2308-2314.
44. Guimarães HC, Fialho PPA, Carvalho VA, Santos EL, Caramelli P. Brazilian caregiver version of the Apathy Scale. *Dement Neuropsychol.* 2009;3(4):321-326.
45. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.* 1991;38(2):143-162.
46. *American Psychiatric Association, APA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.* DSM-IV-TR. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
47. de Paula JJ, Bertola L, Ávila RT, Moreira L, Coutinho G, de Moraes EN, et al. Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education. *PLoS ONE.* 2013a;9(8):e73167.
48. Mattis S. *Dementia Rating Scale. Professional Manual.* Florida: Psychological Assessment Resources; 1988.
49. Porto CS, Fichman HC, Caramelli P, Bahia VS, Nitrini R. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2003;61(2B):339-345.
50. Nascimento E. *WAIS-III: manual para administração e avaliação.* 1ª edição. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004, 412 p.
51. Corsi PM. *Human memory and the medial temporal region of the brain.* 84 f. Tese de Doutorado em Philosophy. McGill University. Montreal; 1972.
52. Paula JJ, Schlottfeldt C G, Moreira L, Cotta M, Bicalho MA, Romano-Silva MA, et al. Propriedades psicométricas de um protocolo neuropsicológico breve para uso em populações geriátricas. *Rev Psiq Clín.* 2010;37(6):246-250.
53. De Renzi E, Faglioni P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex.* 1978;14(1):41-49.

54. Radanovic M, Mansur LL, Azambuja MJ, Porto CS, Scaff M. Contribution to the evaluation of language disturbances in subcortical lesions. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(1):51-57.
55. Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(4):324-329.
56. Paula JJ, Malloy-Diniz LF. Executive functions as predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly. *Estud. psicol. (Natal).* 2013;18(1):117-124.
57. De Paula JJ, Moura SM, Boccardi MB, Moraes EN, Malloy-Diniz LF, Haase VG. Screening for Executive Dysfunction with the Frontal Assessment Battery: Psychometric Properties Analysis and Representative Normative Data for Brazilian Older Adults. *Psicologia em Pesquisa (UFJF).* 2013b; 7(1):89-98.
58. Rey A. *L'examen Clinique en psychologie: 2^a et. Le psychologue, 1.* Paris: Presses Universitaires de France; 1998, 224p.
59. Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimarães HC, Tumas V, Souza CP, Oliveira GN, et al. Frontal assessment battery in Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(4):278-280.
60. de Paula JJ, Moreira L, Nicolato R, de Marco LA, Côrrea H, Romano-Silva MA, et al. The Tower of London Test: different scoring criteria for diagnosing Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychological Reports.* 2012;110(2):477-488.
61. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-269.
62. Lahiri DK, Nurnberger JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Research.* 1991;19(19):5444.
63. Bicalho MA, Pimenta FA, Bastos-Rodrigues L, de Oliveira Hansen É, Neves SC, Melo M, et al. 2013. Sociodemographic characteristics, clinical factors, and genetic polymorphisms associated with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(6):640-646.
64. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(4):252-65.
65. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr.* 2004;16(2):129-140.
66. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs community-based cohorts. *Arch Neurol.* 2009;66(9):1151-1157.

67. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009;66(12):1447-55.
68. Artero S, Ancelin ML, Portet F, Dupuy A, Berr C, Dartigues JF, et al. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(9):979-84.
69. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, Castro Costa E, Diniz BS. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8):905-911.
70. Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Enoki H, Hasegawa J, Cheng XW, Iguchi A. Underuse of medications for chronic diseases in the oldest of community-dwelling older frail Japanese. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(4):598-605.
71. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(5):514-522.
72. Oyarzun-Gonzalez XA, Taylor KC, Myers SR, Muldoon SB, Baumgartner RN. Cognitive decline and polypharmacy in an elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(2):397-399.
73. Fei M, Jianhua W. Apolipoprotein ε4-allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Mol Neurosci*. 2013;50(2):257-263.
74. Baerresen KM, Miller KJ, Hanson ER, Miller JS, Dye RV, Hartman RE, et al. Neuropsychological tests for predicting cognitive decline in older adults. *Neurodegener Dis Manag*. 2015;5(3):191-201.
75. López ME, Turrero A, Cuesta P, López-Sanz D, Bruña R, Marcos A, et al. Searching for Primary Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A Multivariate Follow-Up Study. *J Alzheimers Dis*. 2016;52(1):133-43.
76. Jansen WJ, Handels RL, Visser PJ, Aalten P, Bouwman F, Claassen J, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of Neuropsychological Assessment in Memory Clinic Patients. *J Alzheimers Dis*. 2017;55(2):679-689.
77. Kandel BM, Avants BB, Gee JC, Arnold SE, Wolk DA, For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neuropsychological Testing Predicts Cerebrospinal Fluid A β in Mild Cognitive Impairment (MCI). *J Alzheimers Dis*. 2015;46(4):901-912.
78. Malek-Ahmadi M. Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Meta-Analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(4):324-330.
79. Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 2006;67(12):2176-2185.

80. Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*. 2012;79(15):1591-1598.
81. Han JW, Kim TH, Lee SB, Park JH, Lee JJ, Huh Y, et al. Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. *Alzheimers Dement*. 2012;8(6):553-9.
82. Gao S, Unverzagt FW, Hall KS, Lane KA, Murrell JR, Hake AM, et al. Mild cognitive impairment, incidence, progression, and reversion: findings from a community-based cohort of elderly African Americans. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(7):670-81.
83. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol*. 2008;63(4):494-506.
84. Nordlund A, Rolstad S, Klang O, Edman A, Hansen S, Wallin A. Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Göteborg MCI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(5):541-6.
85. Olazarán J, Torrero P, Cruz I, Aparicio E, Sanz A, Mula N, et al. Mild cognitive impairment and dementia in primary care: the value of medical history. *Fam Pract*. 2011;28(4):385-92.
86. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJ, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*. 2014;82(4):317-25.
87. Tokuchi R, Hishikawa N, Kurata T, Sato K, Kono S, Yamashita T, et al. Clinical and demographic predictors of mild cognitive impairment for converting to Alzheimer's disease and reverting to normal cognition. *J Neurol Sci*. 2014;346(1-2):288-92.

ANEXO 6

Increased N200 and P300 Latencies in Cognitively Impaired Elderly Carrying *ApoE* ϵ -4 Allele

Running Head: P300 and ApoE ϵ -4 in cognitively impaired elderly.

Key-words: Apolipoproteins E; Auditory Evoked potentials; Alzheimer's disease; Mild cognitive impairment; Brain-derived neurotrophic factor.

Key points:

- *ApoE* ϵ -4 carriers with cognitive impairment increased latency evoked potentials P300 and N200.
- All *ApoE* ϵ -4 non-carriers have no increase of P300 and N200 evoked potentials latency.
- Genotyping of *BDNF* is not associated with P300 and N200 evoked potentials.

Authors: Cintra, Marco Túlio Gualberto^a; Ávila, Rafaela Teixeira^b; Cunha, Luciana Cristina Matos^c; Silveira, Katia.Daniela^d; Moraes, Edgar Nunes^e; Simas, Kaique Roger^f; Fernandes, Renato Bragança^f; Gonçalves, Denise Utsch^g; Rezende, Nilton Alves; Bicalho^e, Maria Aparecida Camargos^e.

- a. Geriatric doctor of Clinical Hospital of Universidade Federal de Minas Gerais.
- b. Neuropsychologist of Clinical Hospital of Universidade Federal de Minas Gerais.
- c. Speech Therapist of Clinical Hospital of Universidade Federal de Minas Gerais.

- d. Physiotherapist. Department of Biochemistry and Immunology of Universidade Federal de Minas Gerais
- e. Professor of Department of Medical Clinic of Universidade Federal de Minas Gerais.
- f. Medicine's Student of Universidade Federal de Minas Gerais.
- g. Professor of Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology of Universidade Federal de Minas Gerais.

Corresponding author:

Marco Túlio Gualberto Cintra. Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso. Alameda Vereador Álvaro Celso 117, sala 116. Belo Horizonte/MG, Brazil. Zip Code: 30150-260. E-mail: marcotuliocintra@gmail.com

Acknowledgements: This work was supported by grants from CNPq (No 474208/2013-3) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) (Nos. APQ-04706-10, APQ-02662-14).

Conflicts of interest: none.

ABSTRACT

Objective: To compare the results of neuropsychological tests evoked potentials N200 and P300 and *ApoE* and *BDNF* rs6265 polymorphisms between patients with normal cognition and those with Mild Cognitive Impairment (MCI) and Alzheimer's dementia (AD). **Methods:** We conducted a cross-sectional study including 65 elderly individuals (14 controls with normal cognition, 34 with MCI and 17 with AD), who were submitted to evoked potential tests (N200 and P300) by means of hearing stimuli based on the auditory oddball paradigm. Genotyping was obtained by using the real-time PCR technique. **Results:** Patients with cognitive impairment (MCI or AD) carriers of *ApoE* ϵ -4 showed increase in the latencies of P300 ($P = 0.008$) and N200 ($P = 0.020$). *BDNF* gene was not associated with cognitive impairment. **Conclusion:** Latencies of N200 and P300 increased in cognitively impaired patients with the presence of *ApoE* ϵ -4 allele. **Significance:** Increased latency of N200 and P300 evoked potentials occurs only in patients with MCI and AD presenting the *ApoE* ϵ -4 allele.

INTRODUCTION

The mild cognitive impairment (MCI) is considered an intermediate stage between normal cognition and dementia. Individuals with MCI presents impairment of one or more cognitive domains and have their daily life activities preserved or slightly impaired (Petersen *et al.*, 1999; Petersen, 2004). MCI is sub-divided into amnesic and non-amnesic depending on the presence or not of episodic memory impairment. The amnesic form presents a higher risk of developing into Alzheimer's dementia (AD). Individuals with MCI has a risk of dementia development of 12% a year (Petersen and Negash, 2008; Petersen *et al.*, 2001a; Petersen *et al.*, 2009).

However, the diagnosis of MCI based on the new criteria set by the National Institute on Ageing and by the Alzheimer's Association (NIA-AA), with the incorporation of biomarkers collected from the cerebrospinal fluid (CSF) and functional imaging methods, has become more complex, more invasive and more expensive (Albert *et al.*, 2011; Alcolea *et al.*, 2014).

Aiming to use new diagnostic tests, the literature has documented an increasing interest in the application of event-related potentials (ERP), especially the constituents N200 and P300, in which the former shows a negative wave after a 200ms stimulus and a positive wave after 300 ms, respectively, for the same stimulus (Stenklev and Laukli, 2014). ERP are sensitive to somatosensory stimulus and therefore can be used to monitor the brain electrical activity, in addition to having no cultural or educational influence and being non-invasive and of low cost (Campanella, 2013).

A recent meta-analysis of the accuracy of P300 used as a prognostic method and an evolutive predictor in MCI individuals showed that high latency and low amplitude of P300 were indicative of early cognitive impairment or AD progression in individuals with MCI (Jiang *et al.*, 2015). In this same meta-analysis, it was observed that P300 latency was higher in individuals with MCI compared to controls, but lower compared to individuals with AD (Jiang *et al.*, 2015).

Another recent meta-analysis of cross-sectional data on N200 latency between elderly individuals with normal cognition, MCI and AD reported that latency was higher in MCI and in the AD individuals compared to controls. No difference was found between MCI and AD individuals (Howe, 2014).

There is scant literature analysing the results on the association of other biomarkers with ERP in patients with MCI. In fact, only analysis of CSF biomarkers has been found, but without including genetic polymorphisms, functional neuroimaging or serum biomarkers.

Three studies evaluated the association of ERP and the amyloid cascade hypothesis. Papaliagkas VT *et al.* (2009a) reported that the combination of increased N200 latency and reduced beta-amyloid (1-42) in the CSF had 100% sensitivity and specificity for determining stable MCI patients compared to those developing AD (Papaliagkas *et al.*, 2009a). Nevertheless, Papaliagkas VT *et al.* (2010) found no significant correlation between latency and amplitude of P300 and levels (1-42) of CSF beta-amyloid. However, the association of these tests enhances the ability to distinguish stable MCI individuals from those developing AD (Papaliagkas *et al.*, 2010). Papaliagkas VT *et al.* (2009b) reported that the combination of N200

latency and CSF level of cytochrome-c increases the ability to distinguish stable MCI patients from those developing AD (Papaliagkas *et al.*, 2009b).

Genetic factors have been considered for 47 percent of the attributable risk for late onset AD (LOAD) (Lambert *et al.*, 2013; Medway and Morgan, 2014). The Apolipoprotein E (*ApoE*) gene is the strongest risk factor for LOAD and the $\epsilon 4$ allele frequency is dramatically increased in patients with AD (Corder *et al.*, 1993; Liu *et al.*, 2013). However, we have found only one study involving the combination of *ApoE* $\epsilon 4$ allele and ERP in cognitively impaired patients without dementia, revealing an association of attenuated amplitudes of N1 and N2 with the dose of $\epsilon 4$ variant (Reinvang *et al.*, 2005).

The brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) encodes for a protein which plays an important role in the growth, development, differentiation and regeneration of various types of neurons in the central nervous system (Plátenik *et al.*, 2014). The rs6265 results in the substitution of valine (Val) for methionine (Met) at codon 66 (Val66Met) (Sheikh *et al.*, 2010). The meta-analysis conducted by Lin *et al.* (2014) demonstrated an increased risk of AD in Caucasian female carriers of rs6265.

Lim *et al.* (2015) showed that MCI patients with high $A\beta$ load have a significant impairment in the verbal and visual episodic memory and language compared to homozygous individuals for Val. A faster period of impairment in verbal episodic memory was observed in $A\beta+$, *ApoE* ϵ -4+ and *BDNF*^{Met} carriers compared to $A\beta+$, *ApoE* ϵ -4+ and *BDNF*^{ValVal} ones (Lim *et al.*, 2015). A study of adult individuals with normal cognition showed that P300 latency was higher in patients homozygous for Met compared to those homozygous for Val/Val (Schofield *et al.*,

2009). No correlation with P300 amplitude was found (Schofield *et al.*, 2009). We found no study in the literature correlating the *BDNF* rs6265 allele to the results of ERP from MCI and AD patients.

The objective of our study was to assess the diagnostic value of N200 (latency) and P300 (latency and amplitude) and their association to genotyping of *BDNF* and *ApoE* in patients with normal cognition, MCI and AD.

METHODOLOGY

This is a cross-sectional prospective study enrolling elderly individuals attended the Jenny de Andrade Faria Institute of Elderly of the Clinic Hospital - Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) in 2012. The subjects were submitted to ERP tests to studying of N200 and P300 potentials as well as to genotyping of *ApoE* and *BDNF*. The subjects and their relatives/caregivers signed the informed consent form in order to participate in this study, which was approved by the local research ethics committee according to number 0318.0.203.000-11.

Sixty-five individuals older than 60 years with normal cognition, MCI or AD were included for study. Diagnosis of probable sporadic AD form was determined according to criteria by McKhann *et al.* (2011), classified as degree 1 by the Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993). For diagnosis of MCI, the criteria by Petersen *et al.* (2001b) were used and only individuals with the amnesic form were included (Petersen *et al.*, 2001b). Control group

consisted of individuals with normal cognition, considering specific cut-off points according to their education level.

Individuals with MCI or dementia secondary to other causes, non-AD, moderate or advanced AD, Parkinson's disease and delirium were excluded from the study. Individuals with major mobility, visual or auditory disabilities were also excluded, since such conditions did not enable us to fully apply the tests.

The patients were submitted to geriatric evaluation which included the cognitive assessment conducted by a trained geriatrician. The body mass index (BMI) was calculated and was expressed in Kg/m^2 . The vascular risk factors such as systemic arterial hypertension (SAH) and type 2 Diabetes mellitus (DM), dyslipidemia and smoking were made by reviewing the medical records, based on patients reports and in laboratorial tests.

Then, the patients were submitted to long-latency evoked auditory and to neuropsychological assessment conducted by neuropsychologist with experience in applying cognitive tests. Geriatric and neuropsychological assessments were performed on a blind basis. Only those cases with concordant clinical and neuropsychological diagnosis were included for study. On the day of cognitive assessment all the subjects were submitted to venous puncture for blood sample collection. Laboratory tests as well as structural and functional neuroimaging exams (i.e. magnetic nuclear resonance and/or positron emission tomography of the brain) were also performed in order to exclude other causes of cognitive impairment.

The following tests were applied for assessment of cognition, mood and functionality: mini-mental state examination (Folstein *et al.*, 1975), geriatric depression scale (15-item version) (Almeida and Almeida, 1999), Pfeffer's functional activities questionnaire (Pfeffer *et al.*, 1982), neuropsychiatric inventory (NPI) (Cummings *et al.*, 1994). Mattis dementia rating scale (Mattis, 1988; Porto *et al.*, 2003), digit span (Nascimento, 2004), Corsi's cubes (Corsi, 1972; Paula *et al.*, 2010), Token test (De Renzi and Faglioni, 1978; Radanovic *et al.*, 2004), Rey auditory-verbal learning test (RAVLT) (Rey, 1998; Malloy-Diniz *et al.*, 2007; Paula and Malloy-Diniz, 2013), frontal assessment battery (FAB) (Beato *et al.*, 2012; Beato *et al.*, 2007) and London Tower test (de Paula *et al.*, 2012). Due to the low educational level of the population under study, the neuropsychological assessment battery included cognitive tests suitable for this feature of the sample (de Paula *et al.*, 2013),

The MASBE/ACT Plus equipment (Condronic Sistemas Automáticos LTDA, 2007) was used to detect ERP recorded by electroencephalography by generating auditory stimulus and capturing electrophysiological response. Assessment of the long-latency evoked auditory response involves the analysis of P300 cognitive potential and N200 waveform.

The exam was performed by previously trained speech therapist. The patient was seated on a reclining armchair in environment with attenuated noise and low electrical interference. The electrodes were positioned according to norms set by the International Electrode System (IES) 10-20, that is, active electrode attached to the front (Fz) at the midline, negative electrodes to the left (A1) and right (A2) ear lobes, and ground electrode to the front (Fp1) (Herbert and Jasper, 1958). The responses were captured by the electrodes at maximum impedance of 3 k Ω and maximum resistance difference of 1 k Ω between the electrodes in relation to the bi-

auricular reference and by using the auditory oddball paradigm. Stimulus was applied every 0.8 second, totalling 300 stimuli as follows: 20 percent at 2000 Hz (rare stimuli to be identified by the patient) and 80 percent at 1000 Hz and intensity of 90 dBnHL. The subjects were instructed to identify and silently count the rare stimuli. Prior to starting the exam, the stimuli were presented to the subjects so that they could become familiarised with the test. The procedure was repeated in order to ensure replication and the test was considered valid if less than 10 percent of identification error was found (Bennys *et al.*, 2011).

The N200 wave was defined as being the most prominent negative peak within the time window ranging of 150 to 350ms after stimulus (Stenklev and Laukli, 2004), whereas the component P300 was considered the most prominent positive peak within the time window of 250 to 450ms after stimulus (Stenklev and Laukli, 2004). The P300 amplitude was measured by subtracting the amplitudes of the peaks of this wave. Two researchers performed the analysis of the latency and amplitude measurements separately and on a blind basis, with adequate Kappa > 0.80. The curve obtained by one of the examiners following a meeting was chosen for data processing (Chao *et al.*, 2004).

Genomic DNA was extracted from leukocytes, after blood sample collection in EDTA, by using the saline solution method, whereas genotyping of *ApoE* and *BDNF* was performed with real time PCR by using the Stratagene Mx3005 equipment (La Jolla, CA, USA) (Lahiri and Nurnberger, 1991), performed in the molecular medicine laboratory at the Faculty of Medicine of the UFMG. The genotyping technique was described elsewhere (Bicalho *et al.*, 2013). We have used the DNA detection method by means of probes specific for *ApoE* (rs429358 and rs7412) and *BDNF* (rs6265), acquired from the company Applied Biosystems®.

Shapiro-Wilk's test was used for analysis of normality, whereas chi-square test was used for categorical variables and ANOVA, Kruskal-Wallis' test, Student's t-test and Mann-Whitney's test for continuous variables. Spearman's correlation test and Poisson's test were used to assess correlations between continuous variables. Univariate binary logistic regression analysis was used for univariate analysis. Linear stepwise regression method was used when the results of univariate analysis were statistically significant. The resulting data were analyzed by using the IBM® statistical software SPSS version 20.0.

RESULTS

We included 14 controls, 34 MCI and 17 AD individuals. Mean age was 75.32 ± 8.12 years, 43.1 percent were male and mean education level was 4.37 ± 3.95 years of school.

Clinical, genotyping and neuropsychological data were listed in Table 1. We observed a significant impairment in the cognitive tests and functionality assessment when controls were compared to MCI individuals and when MCI individuals were compared to AD ones, except in the FAB and some sub-items of the Mattis scale (i.e. construction and conceptualisation). We also observed the lower the body mass index (BMI), the worse the cognitive level. No significant changes were found between the groups regarding the presence of *BDNF*^{Met} (A Allele) ($P = 0.154$) and *ApoE* ϵ -4 allele ($P = 0.120$). However, there was a higher trend in the group of AD individuals.

TABLE 1

For analysis of ERP data, those considered as outliers of one patient regarding N200 latency and of five elderly individuals in the analysis of P300 amplitude were excluded.

We found no significant changes between the groups regarding ERP results, as shown in Table 2.

TABLE 2

Next, we have compared the ERP results obtained with the presence of *ApoE* ϵ -4 allele (*ApoE4+*) between all patients regardless of their cognitive diagnosis. As observed in Table 3, there were increases in P300 latency at the threshold of statistical significant ($P = 0.054$) and in N200 latency ($P = 0.012$) among *ApoE4+* patients.

TABLE 3

Analysis associating ERP with the presence of *ApoE* ϵ -4 allele was re-done for MCI patients only, whereas, contrary to the full sample, there were increases in the latencies of P300 (significantly) and N200 among *ApoE4+* patients, as shown in Table 3. We have also performed the same analysis for the sample of MCI and AD patients, showing that the increases in the latencies of P300 and N200 observed in the groups of MCI patients were maintained. The

association between the presence *ApoE4+* and increased latencies of N200 and P300 was detected neither in controls nor in AD patients.

With regard to the finding of the association between increased P300 latency in cognitively impaired patients (MCI + AD patients) and *ApoE4+*, the linear regression method was used to assess demographic variables such as gender, education level and age. The final model showed that *ApoE* ϵ -4 allele was the only element associated with a higher latency of P300 ($P = 0.008$), showing coefficient of determination (r^2) = 0.142, that is, 14.2% of the variance in the P300 latency can be attributed to the *ApoE4+*. The P300 latency is elevated by 37.64 (10.15 – 65.13) milliseconds in the *ApoE4+*.

We have applied the linear regression method to demographic variables to assess the association between N200 latency in cognitively impaired patients (MCI and AD patients) and *ApoE4+*. The final model also showed that *ApoE* ϵ -4 allele was the only element associated with higher latency of N200 ($P = 0.02$), showing $r^2 = 0.196$, that is, 19.6% of variance in the N200 latency can be attributed to the *ApoE4+*. The N200 latency is elevated by 48.54 (19.34 – 77.74) milliseconds in the *ApoE4+*.

In the analysis of rs6265, we have found no significant difference between the groups regarding the ERP results, as shown in Table 4.

TABLE 4

Analysis of the correlation between ERP results and those of cognitive, functional and mood tests was performed. Only one correlation was found between item A7 of RAVLT and N200 latency in the test of memory evocation, with Spearman's correlation coefficient being of 0.278 ($P = 0.036$). We have found that in the group of cognitively impaired patients (MCI and AD patients), this correlation with item A7 of RAVLT was maintained for N200 latency, with Spearman's correlation coefficient being of 0.301 ($P = 0.040$). In this group of patients with cognitive impairment, there was a correlation with item A5 of RAVLT (learning curve item) regarding the N200 latency, with Spearman's correlation coefficient being of 0.300 ($P = 0.040$). In the control group, no statistically different result was found.

Linear regression method was performed for items A5 and A7 of RAVLT regarding demographic variables with impaired cognition correlated with N200 latency. The model using age and item A7 of RAVLT was chosen with $r^2 = 0.25$ ($P = 0.030$), that is, the model explains 25 percent of variance in the N200 latency.

DISCUSSION

Our results demonstrated that cognitively impaired patients (i.e. MCI and AD patients), in the *ApoE4+*, showed increase in the latencies of P300 and N200. These results were maintained following adjustment of the demographic variables. Previously, a similar association was described by comparing carriers and non-carriers of *ApoE* ϵ -4 allele (*ApoE4-*) in healthy subjects submitted to olfactory stimulus for measurement of ERP (Green *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2009). This finding is supported by the hypothesis that *ApoE4+* patients have slower

cognitive processing speed and thus, they need more neuronal activation to carry out tasks and are at higher risk of developing AD (Green *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2009).

There is a preference for olfactory stimuli in the literature based on the suspicion that olfactory system is impaired in patients with high risk of developing AD (*ApoE4+*) (Green *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2009). Therefore, there are a few studies assessing ERP based on auditory stimuli (Green *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2009).

Most of the studies with normal cognition subjects supports an increase in the latency of ERP in *ApoE4+* patients. Morgan and Murphy (2012) applied an olfactory stimulus for measurement of ERP in 60 healthy non-demented individuals *ApoE4+* and *ApoE4-*. They observed that N100 latency was the major discriminator between *ApoE4+* and *ApoE4-*. Nevertheless, among older patients, the major discriminator was the P300 latency. Corby *et al.* (2012) studied 40 non-elderly individuals, half *ApoE4+*, who received visual and olfactory stimuli for measurement of ERP. Visual stimulus was not able to discriminate between *ApoE4+* and *ApoE4-*, but olfactory stimulus resulted in a significantly increased P300 latency in the *ApoE4+* group. Irimajiri *et al.* (2010) studied 30 female patients and observed higher latency and lower amplitude of P300 in *ApoE4+*, which corresponded to one-third of the sample.

We have found only one prospective study enrolling 42 individuals with normal cognition who were followed up for 4 years, demonstrating the presence of increased latency of N200 in *ApoE4+* patients, a finding similar to that described in the present work. Such a high latency determined the decreased performance in memory and learning tasks over time in *ApoE4+* patients (Espeseth *et al.*, 2009).

Studies with reduced sample of MCI and AD patients have been conducted. The majority of them pointing to an increase in the latency of ERP. A study on the latency of several ERP in patients with AD following visual stimulus reported a higher latency in *ApoE4+* patients (Rosengarten *et al.*, 2010). Murphy *et al.* (2009) demonstrated a higher latency of P300 in *ApoE4+* AD patients. On the other hand, no increased latency of P300 and N200 was observed in non demented *ApoE4+* patients, whereas decreased amplitude of N100 and N200 was reported in these cases (Reinvang *et al.*, 2005).

We have found no correlations between the results of the genotyping of *BDNF* and those obtained for P300 and N200. Although this type of association has yet been little studied, these results does not support the findings obtained from a population of adults with normal cognition (Schofield *et al.*, 2009).

We have also found no association between the results obtained in the ERP assessment and cognitive diagnoses. A recent meta-analysis reported higher latency and lower amplitude of P300 in patients with MCI, but detected a bias towards publishing studies with positive results (Jiang *et al.*, 2015). The potential N200 is relatively less studied than P300 in patients with MCI and AD, with very different findings. Therefore, there is still a gap of knowledge on this topic (Howe, 2014; Papaliagkas *et al.*, 2009a; Papaliagkas *et al.*, 2008; Lai *et al.*, 2010).

The present study has limitations. The relatively reduced sample does not allow the results to be generalised and probably explains the similar prevalence of *ApoE* ϵ -4 allele in the groups of

normal cognition, MCI and AD in relation to the recruitment. In addition, the measurement of ERP using frontal electrode only may limit the analysis of P300 (Jiang *et al.*, 2015). The scant literature associating ERP to the genotyping of *ApoE* and *BDNF* shows the need to replicate this study.

In view of the results found in the present study, a plausible hypothesis is that ERP may not be directly associated with cognitive impairment, as reported by several studies, but with the *ApoE* ϵ -4 allele instead. Since the presence of this allele is the major gene alteration of LOAD, the cognitive impairment may be a misleading factor in the association between *ApoE* ϵ -4 allele and latency of P300 and N200. However, this hypothesis needs to be tested by other studies.

We have concluded that the latency of P300 and N200 is increased in cognitively impaired *ApoE4+*. No association was found between the results regarding the genotyping of *BDNF* and the ERP studied. Also, no difference was found between patients with normal cognition, MCI and AD regarding the ERP being studied.

REFERENCES

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*; **7**: 270-279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008

Alcolea D, Martínez-Lage P, Izagirre A, Clerigué M, Carmona-Iragui M, Alvarez RM, et al. 2014. Feasibility of lumbar puncture in the study of cerebrospinal fluid biomarkers for

Alzheimer's disease: a multicenter study in Spain. *J Alzheimers Dis* **39**: 719-726. DOI: 10.3233/JAD-131334

Almeida OP, Almeida SA. 1999. Confiabilidade da versão brasileira da escala de depressão em geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq. Neuro-Psiquiatr* **57**: 421-426. DOI: 10.1590/S0004-282X1999000300013

Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimarães HC, Tumas V, Souza CP, Oliveira GN, et al. 2012. Frontal assessment battery in Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr* **70**: 278-280. DOI: 10.1590/S0004-282X2012005000009

Beato RG, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. 2007. Brazilian version of frontal assessment Battery (FAB): preliminar data on administration to healthy elderly. *Dement Neuropsychol* **1**: 59-65.

Bennys K, Rondouin G, Benattar E, Gabelle A, Touchon J. 2011. Can Event-Related Potential Predict the Progression of Mild cognitive impairment? *J Clin Neurophysiol* **28**: 625-632. DOI: 10.1097/WNP.0b013e31823cc2d3

Bicalho MA, Pimenta FA, Bastos-Rodrigues L, de Oliveira Hansen É, Neves SC, Melo M, et al. 2013. Sociodemographic characteristics, clinical factors, and genetic polymorphisms associated with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **28**: 640-646. DOI: 10.1002/gps.3875

Campanella S. 2013. Why it is time to develop the use of cognitive event-related potentials in the treatment of psychiatric diseases. *Neuropsychiatr Dis Treat* **9**: 1835-1845. DOI: 10.2147/NDT.S53687

Chao LL, Lindgren JA, Flenniken DL, Weiner MW. 2004. ERP evidence of impaired central nervous system function in virally suppressed HIV patients on antiretroviral therapy. *Clin. Neurophysiol* **115**: 1583-1591. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.02.015

Condronic Sistemas Automáticos LTDA (2007). Masbe. 07/UL-BRAD-0071. Available: <http://www.inmetro.gov.br/prodcert/certificados/lista.asp> [Accessed 24 February 2017].

Corby K, Morgan CD, Murphy C. 2012. Abnormal event-related potentials in young and middle-aged adults with the ApoE ϵ 4 allele. *Int J Psychophysiol* **83**: 276-281. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2011.11.001

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. 1993. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* **261**: 921-923. DOI: 10.1126/science.8346443

Corsi PM. 1972. *Human memory and the medial temporal region of the brain*. Thesis [Doctor of Philosophy] - McGill University: Montreal.

Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. 1994. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**: 2308-2314. DOI: 10.1212/WNL.44.12.2308

de Paula JJ, Bertola L, Ávila RT, Moreira L, Coutinho G, de Moraes EN, et al. 2013. Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education. *PLoS ONE* [online] **8**:e73167. Available: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073167> [Accessed 10 October 2016]

de Paula JJ, Moreira L, Nicolato R, de Marco LA, Correa H, Romano-Silva MA et al. 2012. The Tower of London Test: different scoring criteria for diagnosing Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychol Rep* **110**: 477-488. DOI: 10.2466/03.10.13.PR0.110.2.477-488

De Renzi E, Faglioni P. 1978. Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex* **14**: 41-49. DOI: 10.1016/S0010-9452(78)80006-9

Espeseth T, Rootwelt H, Reinvang I. 2009. Apolipoprotein E modulates auditory event-related potentials in healthy aging. *Neurosci Lett* **459**: 91-95. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.04.053

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". 1975. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**: 189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6

Green AJ, Cervantez M, Graves LV, Morgan CD, Murphy C. 2013. Age and apolipoprotein E ε4 effects on neural correlates of odor memory. *Behav Neurosci* **127**: 339-349. DOI: 10.1037/a0031891

Herbert H, Jasper MD. 1958. Report of the Committee on Methods of Clinical Examination in Electroencephalography 1957. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **10**: 370-375. DOI: 10.1016/0013-4694(58)90053-1

Howe AS. 2014. Meta-analysis of the endogenous N200 latency event-related potential subcomponent in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* **125**: 1145-1151. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.10.019

Irimajiri R, Golob EJ, Starr A. 2010. ApoE genotype and abnormal auditory cortical potentials in healthy older females. *Neurobiol Aging* **31**: 1799-1804. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.005

Jiang S, Qu C, Wang F, Liu Y, Qiao Z, Qiu X, et al. 2015. Using event-related potential P300 as an electrophysiological marker for differential diagnosis and to predict the progression of mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurol Sci* **36**: 1105-1112. DOI: 10.1007/s10072-015-2099-z

Lahiri DK, Nurnberger JI. 1991. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* **19**: 5444. DOI: 10.1093/nar/19.19.5444

Lai CL, Lin RT, Liou LM, Liu CK. 2010. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* **121**: 194-199. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.11.001

Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. 2013. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet* **45**: 1452-1458. DOI: 10.1038/ng.2802

Lim YY, Villemagne VL, Laws SM, Pietrzak RH, Snyder PJ, Ames D, et al. 2015. *APOE* and *BDNF* polymorphisms moderate amyloid β -related cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* **20**: 1322-1328. DOI: 10.1038/mp.2014.123

Lin Y, Cheng S, Xie Z, Zhang D. 2014. Association of rs6265 and rs2030324 polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor gene with Alzheimer's disease - a meta-analysis. *PLoS One* [online] **9**: e94961. Available <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094961> [Accessed 10 November 2016]

Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. 2013. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol* **9**: 106-118. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.263

Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli Lde S, Fuentes D, Salgado JV. 2007. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr* **29**: 324-329. DOI: 10.1590/S1516-44462006005000053

Mattis S. 1988. Dementia Rating Scale. Professional Manual. *Psychological Assessment Resources: Florida*.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**: 263-269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005

Medway C, Morgan K. 2014. Review: The genetics of Alzheimer's disease; putting flesh on the bones. *Neuropathol Appl Neurobiol* **40**: 97–105. DOI: 10.1111/nan.12101

Morgan CD, Murphy C. 2012. Individuals at risk for Alzheimer's disease show differential patterns of ERP brain activation during odor identification. *Behav Brain Funct* [online] **8**: 37. Available: <http://behavioralandbrainfunctions.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-9081-8-37> [Accessed 12 October 2016]

Murphy C, Solomon ES, Haase L, Wang M, Morgan CD. 2009. Olfaction in aging and Alzheimer's disease: event-related potentials to a cross-modal odor-recognition memory task discriminate ApoE epsilon4+ and ApoE epsilon 4- individuals. *Ann N Y Acad Sci* **1170**: 647-657. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04486.x

Nascimento E. 2004. *WAIS-III: manual para administração e avaliação*. Casa do Psicólogo: São Paulo.

Papaliagkas VT, Anogianakis G, Tsolaki MN, Koliakos G, Kimiskidis VK. 2010. Combination of P300 and CSF β -Amyloid₍₁₋₄₂₎ Assays May Provide a Potential Tool in the Early Diagnosis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* **7**: 295-299. DOI: 10.2174/156720510791162421

Papaliagkas VT, Anogianakis G, Tsolaki MN, Koliakos G, Kimiskidis VK. 2009a. Progression of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: improved diagnostic value of the combined use of N200 latency and β -amyloid (1-42) levels. *Dement Geriatr Cogn Disord* **28**: 30-35. DOI: 10.1159/000229023

Papaliagkas VT, Anogianakis G, Tsolaki MN, Koliakos G, Kimiskidis VK. 2009b. Prediction of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease by CSF Cytochrome c Levels and N200 Latency. *Curr Alzheimer Res* **6**: 279-284. DOI: 10.2174/156720509788486626

Papaliagkas V, Kimiskidis V, Tsolaki M, Anogianakis G. 2008. Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment. *BMC Neurosci* [online] **9**: 107. Available: <https://bmcneurosci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2202-9-107> [Accessed 14 November 2016]

Paula JJ, Malloy-Diniz LF. 2013. Executive functions as predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly. *Estud. psicol. (Natal)* **18**: 117-124.

Paula JJ, Schlottfeldt CG, Moreira L, Cotta M, Bicalho MA, Romano-Silva MA, et al. 2010. Propriedades psicométricas de um protocolo neuropsicológico breve para uso em populações geriátricas. *Rev Psiq Clín*; **37**: 246-250. DOI: 10.1590/S0101-60832010000600002

Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. 2009. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* **66**: 1447-1455. DOI: 10.1001/archneurol.2009.266

Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. 2008. *CNS Spectr* **13**: 45-53. DOI: 10.1017/S1092852900016151

Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. 2004. *J Intern Med* **256**: 183–194. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. 2001a. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **58**: 1985-1992. DOI: 10.1001/archneur.58.12.1985

Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. 2001b. 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**:1133-1142. DOI: 10.1212/WNL.56.9.1133

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* **56**: 303-308. DOI: 10.1001/archneur.56.3.303

Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. 1982. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* **37**: 323-329.

Pláteník J, Fišar Z, Buchal R, Jiráček R, Kitzlerová E, Zvěřová M, et al. 2014. GSK3 β , CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **50**: 83-93. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.001

Porto CS, Fichman HC, Caramelli P, Bahia VS, Nitrini R. 2003. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* **61**: 339-345. DOI: 10.1590/S0004-282X2003000300004

Radanovic M, Mansur LL, Azambuja MJ, Porto CS, Scaff M. 2004. Contribution to the evaluation of language disturbances in subcortical lesions. *Arq Neuropsiquiatr* **62**: 51-57. DOI: 10.1590/S0004-282X2004000100009

Reinvang I, Espeeth T, Gjerstad L. 2005. Cognitive ERPs are related to ApoE allelic variation in mildly cognitively impaired patients. *Neurosci Lett* **382**: 346-351. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.03.024

Rey A. 1998. L'examen Clinique en psychologie. In *Le psychologue*. 2th ed. Presses Universitaires de France: Paris.

Rosengarten B, Paulsen S, Burr O, Kaps M. 2010. Effect of ApoE epsilon4 allele on visual evoked potentials and resultant flow coupling in patients with Alzheimer. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **23**: 165-170. DOI: 10.1177/0891988710363711

Schofield PR, Williams LM, Paul RH, Gatt JM, Brown K, Luty A, et al. 2009. Disturbances in selective information processing associated with the BDNF Val66Met polymorphism: evidence from cognition, the P300 and fronto-hippocampal systems. *Biol Psychol* **80**: 176-188. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2008.09.001

Sheikh HI, Hayden EP, Kryski KR, Smith HJ, Singh SM. 2010. Genotyping the BDNF rs6265 (*val66met*) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR. *Psychiatr Genet*; **20**: 109-112. DOI: 10.1097/YPG.0b013e32833a2038

Stenklev NC, Laukli E. Cortical Cognitive Potentials in Elderly Persons. 2004. *J Am Acad Audiol* **15**: 401-413. DOI: 10.3766/jaaa.15.6.2

Table 1: Sociodemographic, genotyping and neuropsychological data.

	Control N=14	MCI N=34	AD N=17	P value
Age (years) [¶]	74.50 ± 9.31	75.18 ± 7.93	76.29 ± 7.86	0.824
Gender (% female) [£]	11 (78.6%)	17 (50%)	9 (52.9%)	0.178
Education level (years) ^{&}	4 (0 – 17)	4 (0 – 18)	4 (0 – 17)	0.382
SAH (%) [£]	10 (71.4%)	26 (76.5%)	11 (64.7%)	0.674
Type 2 DM (%) [£]	1 (7.1%)	8 (23.5%)	2 (11.8%)	0.312
Dyslipidemia (%) [£]	5 (35.7%)	23 (67.6%)	8 (47.1%)	0.094
Smoking (%) [£]	4 (28.6%)	8 (23.5%)	4 (23.5%)	0.928
BMI (Kg/m²)[¶]	28.6 ± 3.05	25.34 ± 2.51	23.98 ± 2.77	<0.001
Pfeffer^{&}	0 (0 – 5)	4 (0 – 12)	14.5 (6 – 29)	<0.001
Mini Mental State Examination^{&}	26 (17 – 30)	24 (13 – 29)	20 (12 – 27)	0.001
GDS (15-item version) ^{&}	0.5 (0 – 4)	3 (0 – 14)	3 (0 – 8)	0.029
Neuropsychiatric Inventory ^{&}	0 (0 – 16)	3 (0 – 37)	12 (0 – 36)	0.001
Mattis – Total [¶]	128.82 ± 8.44	118.97 ± 11.56	103.59 ± 16.14	<0.001
Mattis – Attention ^{&}	35 (33 – 37)	35 (32 – 37)	34 (27 – 36)	0.047
Mattis – I/P^{&}	36 (24 – 37)	29 (21 – 37)	24 (16 – 31)	<0.001
Mattis – Construction ^{&}	6 (1 – 6)	6 (1 – 6)	6 (1 – 6)	0.505
Mattis – Conceptualisation [¶]	32.18 ± 4.75	30.52 ± 5.56	27.76 ± 5.88	0.100
Mattis – Memory [¶]	22.27 ± 2.90	19.03 ± 3.52	13.41 ± 4.94	<0.001
RAVLT – total [¶]	41.64 ± 6.47	28.97 ± 8.37	22.73 ± 8.27	<0.001
London Tower [¶]	19.82 ± 7.24	23.75 ± 9.18	16.15 ± 8.97	0.034
FAB [¶]	12.73 ± 2.24	11.12 ± 3.54	9.69 ± 3.20	0.064
<i>ApoE</i> – ε-4 (% allele) ^{£ †}	3 (25%)	11 (33.3%)	8 (53.3%)	0.265
<i>BDNF</i> ^{Met} (%) ^{£ Ω}	2 (18.2%)	6 (18.2%)	6 (40%)	0.230

Legend - MCI: Mild Cognitive Impairment; AD: Alzheimer's Dementia; SAH: systemic arterial hypertension; DM: diabetes mellitus; BMI: body mass index; GDS: *Geriatric Depression Scale*; Mattis I/P: Mattis Initiation/Perseveration; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; FAB: *Frontal Assessment Battery*; ApoE: Apolipoprotein E; *BDNF*: Brain-derived neurotrophic factor.

[¶] ANOVA test; [&] Kruskal-Wallis test; [£] Chi-squared test, [†] Total of 60 patients, ^Ω Total of 59 patients. Mean ± standard deviation; Median (minimum – maximum); frequency (%)

Table 2: Results of N200 and P300 in milliseconds according to cognitive diagnosis.

	Control N=14	Mild cognitive Impairment N=34	Alzheimer disease N=17	<i>P</i> value
P300 Latency [¶]	383.59 ± 70.42	353.95 ± 49.90	351.27 ± 51.90	0.196
P300 Amplitude ^{&}	5.93 (1.21 – 14.01)	4.39 (0.33 – 13.8)	5.53 (0.64 – 11.02)	0.194
N200 Latency [¶]	311.52 ± 70.42	290.81 ± 59.35	274.39 ± 46.59	0.237

Legend: [¶] ANOVA test; [&] Kruskal-Wallis test. Mean ± standard deviation; Median (minimum – maximum).

Table 3: Analysis of event-related potentials in milliseconds depending on the presence of *ApoE* ϵ -4 allele.

Full sample of patients regardless of cognitive diagnosis				
	Presence of ApoE ϵ-4 allele N=22	Absence of ApoE ϵ-4 allele N=38	P value	Odds Ratio
P300 Latency	376.06 \pm 51.36	345.88 \pm 57.82	0.054	1.010 (95% CI 1.00 – 1.020)
P300 Amplitude	5.64 \pm 3.94	5.28 \pm 3.40	0.778	-
N200 Latency	315.80 \pm 57.27	273.62 \pm 55.62	0.012	1.014 (95% CI 1.003 – 1.024)
Sample of patients with diagnosis of MCI				
	Presence of ApoE ϵ-4 allele N=11	Absence of ApoE ϵ-4 allele N=22	P value	Odds Ratio
P300 Latency	381.15\pm 42.95	336.33\pm 44.15	0.020	1.025 (95% CI 1.004 – 1.046)
P300 Amplitude	4.84 \pm 4.01	4.68 \pm 3.46	0.902	-
N200 Latency	328.40\pm 52.17	266.96\pm 48.12	0.009	1.027 (95% CI 1.007 – 1.048)
Full sample of patients with MCI and AD				
	Presence of ApoE ϵ-4 allele N=19	Absence of ApoE ϵ-4 allele N=29	P value	Odds Ratio
P300 Latency	372.63\pm 47.25	334.99\pm 45.62	0.014	1.018 (95% CI 1.004 – 1.033)
P300 Amplitude	4.98 \pm 3.66	4.84 \pm 3.44	0.895	-
N200 Latency	312.95\pm 51.11	264.41\pm 47.86	0.005	1.021 (95% CI 1.006 – 1.036)

Legend - Univariate binary logistic regression analysis test. *ApoE*: Apolipoproteins E; MCI: Mild Cognitive Impairment; AD: Alzheimer's disease.

Table 4: Analysis of event-related potentials in milliseconds depending on the presence of polymorphism Val66Met.

	Presence of Met <i>BDNF</i> allele N=14	Absence of Met <i>BDNF</i>^{val/val} allele N=45	<i>P</i> value
P300 Latency	362.48 ± 49.44	356.75 ± 59.33	0.745
P300 Amplitude	3.69 ± 2.19	5.72 ± 3.64	0.072
N200 Latency	293.48 ± 54.65	289.95 ± 60.29	0.846

Legend – Student's t-test. *BDNF*: brain-derived neurotrophic factor.