

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

RAIMUNDO JORGE SERRA DUARTE VAZ MOURÃO

**Risco de progressão para demência em pacientes com
comprometimento cognitivo leve e sintomas neuropsiquiátricos:
revisão sistemática e metanálise da literatura**

Belo Horizonte
2014

RAIMUNDO JORGE SERRA DUARTE VAZ MOURÃO

Risco de progressão para demência em pacientes com
comprometimento cognitivo leve e sintomas neuropsiquiátricos:
revisão sistemática e metanálise da literatura

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do
título de Mestre em Medicina

Pós-Graduação em Medicina Molecular
Área de concentração:
Doenças Neurodegenerativas e Psiquiátricas

Orientador:
Breno Satler de Oliveira Diniz

Belo Horizonte
2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

M931r Mourão, Raimundo Jorge Serra Duarte Vaz.
Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e sintomas neuropsiquiátricos [manuscrito]: revisão sistemática e metanálise da literatura. / Raimundo Jorge Serra Duarte Vaz Mourão. - - Belo Horizonte: 2014.
45f.: il.
Orientador: Breno Satler de Oliveira Diniz.
Área de concentração: Medicina Molecular.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Demência. 2. Comprometimento Cognitivo Leve. 3. Depressão. 4. Ansiedade. 5. Apatia. 6. Transtornos Psicóticos. 7. Sono. 8. Dissertações Acadêmicas. I. Diniz, Breno Satler de Oliveira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

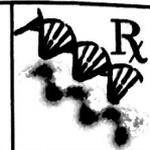
NLM : WM 204

MOURÃO R. J. Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e sintomas neuropsiquiátricos: revisão sistemática e metanálise da literatura. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Mestre em Medicina.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR



FOLHA DE APROVAÇÃO

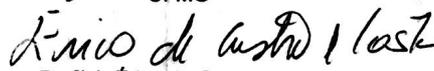
Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e sintomas neuropsiquiátricos: revisão sistemática e metanálise da literatura.

RAIMUNDO JORGE SERRA DUARTE VAZ MOURÃO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA MOLECULAR, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, área de concentração MEDICINA MOLECULAR.

Aprovada em 11 de novembro de 2014, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Breno Sattler de Oliveira Diniz - Orientador
UFMG


Prof(a). Érico de Castro Costa
UFMG


Prof(a). Leandro Fernandes Malloy Diniz
UFMG

Belo Horizonte, 11 de novembro de 2014.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO RAIMUNDO JORGE SERRA DUARTE VAZ MOURÃO

Realizou-se, no dia 11 de novembro de 2014, às 09:00 horas, Faculdade de Medicina, sala 062, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e sintomas neuropsiquiátricos: revisão sistemática e metanálise da literatura.*, apresentada por RAIMUNDO JORGE SERRA DUARTE VAZ MOURÃO, número de registro 2013713295, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Breno Satler de Oliveira Diniz - Orientador (UFMG), Prof(a). Érico de Castro Costa (UFMG), Prof(a). Leandro Fernandes Malloy Diniz (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 11 de novembro de 2014.

Breno Satler de Oliveira Diniz

Prof(a). Breno Satler de Oliveira Diniz (Doutor)

Érico de Castro Costa

Prof(a). Érico de Castro Costa (Doutor)

Leandro Fernandes Malloy Diniz

Prof(a). Leandro Fernandes Malloy Diniz (Doutor)

MLD
CONFERE CUM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

MLD
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina / UFMG
Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - 5º andar
CEP: 30130-100 - Funcionários - BH/UFMG

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais Maria Altina e Raimundo, pais que transmitiram o amor e souberam fazê-lo sem o ilusório esforço de dimensioná-lo.

Dedico ao meu irmão Samuel pela interlocução afetuosa nos momentos de dúvidas durante a travessia.

À minha Júnia dedico essa dissertação, por riscar-me e fazer marca com sua presença, é meu amor e companhia que me progride em escolha, para além da estatística.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Breno Satler Diniz por possibilitar a oportunidade de escutá-lo em sua distinta posição de pesquisador. O Prof. Breno domina a arte de ser mestre e pôde, nesse tempo de minha orientação, dedicar enorme esforço na tarefa de ensinar a lógica de se fazer uma ciência afinada ao que é mais valorizado no mundo de hoje. Posso dizer que fazer uma metanálise, técnica estatística atribuída como a de melhor qualidade na Medicina Baseada em Evidências, permitiu-me concluir meu raciocínio científico iniciado nos primeiros momentos da graduação médica.

Agradeço ao colega Guilherme Mansur por me auxiliar na tarefa de extração de dados dessa pesquisa, assim como aos colegas e professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular (INCT - MM) que ajudaram-me a rememorar a Faculdade de Medicina.

Agradeço à Universidade Federal de Minas Gerais por, mais uma vez, acolher-me e me proporcionar um pensamento renovado.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Idosos com comprometimento cognitivo leve (CCL) têm elevado risco de desenvolverem quadros demências. É comum a ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com CCL. Estudos apresentam resultados divergentes ao estabelecerem a relação entre progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e sintomas neuropsiquiátricos. **OBJETIVOS:** Realizar uma revisão sistemática seguida de metanálise da literatura para avaliar o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e sintomas neuropsiquiátricos. **MÉTODO:** Realizou-se uma ampla pesquisa de artigos nas bases de dados eletrônicos Medline, Scopus e PsycINFO. Buscaram-se estudos longitudinais que contemplem a progressão para demência em pacientes com CCL e sintomas neuropsiquiátricos (depressão, ansiedade, apatia, psicose e transtornos do sono e do comportamento noturno). A pesquisa limitou-se a artigos publicados no período de 01/01/1999 a 14/09/2014 e não houve restrição de idioma. A extração de dados foi realizada por dois avaliadores independentes. Usou-se o método estatístico de Mantel-Haenszel para medidas dicotômicas e de modelos aleatórios nas análises. **RESULTADOS:** Um total de 16 estudos foram incluídos na metanálise. Indivíduos com CCL e sintomas neuropsiquiátricos não apresentaram risco significativamente de progressão para um quadro demencial. Foram 13 os estudos que avaliaram a "depressão" (OR = 1.41, 95% CI 0.91 - 2.18, $p < 0.05$), 04 estudos de "ansiedade" (OR = 0.90, 95% CI 0.52 - 1.55, $p = 0.16$), 06 estudos de "apatia" (OR = 0.89, 95% CI 0.50 - 1.57, $p < 0.05$), 03 estudos de "psicose" (OR = 1.80, 95% CI 0.75 - 4.33, $p = 0.17$). e 03 estudos de "transtornos do sono e do comportamento noturno" (OR = 0.72, 95% CI 0.39 - 1.32, $p = 0.13$) **CONCLUSÃO:** Essa é a primeira metanálise sobre a presença de sintomas neuropsiquiátricos, em particular a depressão, ansiedade, apatia, psicose e transtornos do sono e do comportamento noturno, em idosos com CCL e o risco de progressão de demência. As análises principais não mostraram associação significativa entre a presença desses sintomas neuropsiquiátricos e o risco de progressão para demência em idosos com CCL. Porém, as análises de subgrupos mostraram que, em estudos de base comunitária, a presença de sintomas depressivos em idosos com CCL aumentam o risco de progressão para demência.

SUMMARY

BACKGROUND: Subjects with mild cognitive impairment (MCI) have an increased risk of developing dementia. It is a common occurrence of neuropsychiatric symptoms in MCI patients. Studies show divergent results to establish the relationship between progression to dementia in patients with mild cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms.

OBJECTIVES: To conduct a systematic review followed by meta-analysis of the literature to assess the risk of progression to dementia in patients with mild cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms.

METHODS: We performed a comprehensive survey of articles in electronic databases Medline, PsycINFO, and Scopus. We searched for longitudinal studies that consider conversion to dementia in patients with MCI and neuropsychiatric symptoms (depression, anxiety, apathy, psychosis and sleep and nighttime behavior disorders). The search was limited to articles published in the period from 01/01/1999 to 09/14/2014 and there was no language restriction. Data extraction was performed by two independent evaluators. Used a statistical method Mantel-Haenszel for dichotomous measures and the analysis of random models.

RESULTS: A total of 16 studies were included in meta-analysis. Individuals with MCI and neuropsychiatric symptoms showed no significant risk of conversion to a dementia. There were 13 studies that evaluated the "depression" (OR = 1.41, 95% CI 0.91 - 2.18, $p < 0.05$), 04 studies of "anxiety" (OR = 0.90, 95% CI 0:52 to 1:55, $p = 0.16$), 06 studies "apathy" (OR = 0.89, 95% CI 0:50 to 1:57, $P < 0.05$), 03 of studies "psychosis" (OR = 1.80, 95% CI 0.75 - 4:33, $p = 0:17$). and 03 studies of "sleep and nighttime behavior disorders" (OR = 0.72, 95% CI 0:39 to 1:32, $p = 0:13$)

CONCLUSION: This is the first meta-analysis on the presence of neuropsychiatric symptoms, particularly depression, anxiety, apathy, psychosis and sleep and nighttime behavior disorders in elderly patients with CCL and the risk of progression of dementia. The main analysis showed no significant association between the presence of neuropsychiatric symptoms and the risk of progression of dementia in older people with MCI. However, subgroup analyzes showed that in community-based studies, the presence of depressive symptoms in older adults with MCI increase the risk of progression to dementia.

Lista de abreviaturas

IA	Apathy Inventory
BEHAVE-AD	Behavioural Pathology in Alzheimer's disease rating scale
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CES-D	Studies-Depression Scale
CIND	Comprometimento Cognitivo Sem Demência
CPRS	Comprehensive Psychopathological Rating Scale
DA	Doença de Alzheimer
DFT	Demência Frontotemporal
GDS	Geriatric Depression Scale
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HR	Hazard Ratio
MBI	Mild behavioral impairment
MeSH	Medical Subject Heading
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPI	The Neuropsychiatric Inventory
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	Odds Ratio
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RR	Risco Relativo
SNP	Sintomas neuropsiquiátricos
STAI	The Spielberger State Trait Anxiety Inventory

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da pesquisa de artigos e seleção para inclusão na metanálise	21
Figura 2: Gráfico de floresta nos estudos de depressão	29
Figura 3: Gráfico de funil nos estudos de depressão	30
Figura 4: Gráfico de floresta nos estudos de ansiedade	30
Figura 5: Gráfico de funil nos estudos de ansiedade	31
Figura 6: Gráfico de floresta nos estudos de apatia	31
Figura 7: Gráfico de funil nos estudos de apatia	32
Figura 8: Gráfico de floresta nos estudos de psicose	32
Figura 9: Gráfico de funil nos estudos de psicose	33
Figura 10: Gráfico de floresta nos estudos de transtornos do sono e do comportamento noturno	33
Figura 11: Gráfico de funil nos estudos de transtornos do sono e do comportamento noturno	34
Figura 12: Risco de progressão para demência em pacientes de amostra comunitária com CCL e depressão	34
Figura 13: Risco de progressão para demência em pacientes de amostra clínica com CCL e depressão	35
Figura 14: Risco de progressão para demência em pacientes de amostra comunitária com CCL e apatia	35
Figura 15: Risco de progressão para demência em pacientes de amostra clínica com CCL e apatia	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 : Mediana do tempo de seguimento	22
Tabela 2: características dos estudos que consideram pacientes com CCL e depressão	23
Tabela 3 : características dos estudos que consideram pacientes com CCL e ansiedade	24
Tabela 4: características dos estudos que consideram pacientes com CCL e apatia	25
Tabela 5: características dos estudos que consideram pacientes com CCL e psicose	25
Tabela 6: características dos estudos que consideram pacientes com CCL e transtornos do sono e do comportamento noturno	26
Tabela 7: avaliação por meio da escala Newcastle-Ottawa da qualidade dos artigos incluídos na metanálise	27

SUMÁRIO

Resumo	vii
Summary	viii
Lista de abreviaturas	ix
Lista de figuras	x
Lista de tabelas	xi
1. INTRODUÇÃO	14
2. JUSTIFICATIVA	17
3. OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GERAL	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4. MÉTODO	18
4.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA	19
4.2 SELEÇÃO DE ESTUDOS E AVALIAÇÃO DE QUALIDADE	19
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	20
5. RESULTADOS	21
5.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS	21
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	22
5.2.1 Estudos que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e depressão	22
5.2.2 Estudos que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e ansiedade	27
5.2.3 Estudos que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e apatia	27
5.2.4 Estudos que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e psicose	27
5.2.5 Estudos que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e transtornos do sono e do comportamento noturno	27
5.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	27

5. 4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS	29
5. 4. 1 Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e depressão	29
5. 4. 2 Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e ansiedade	30
5. 4. 3 Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e apatia	31
5. 4. 4 Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e psicose	32
5. 4. 5 Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e transtornos do sono e do comportamento noturno	33
5. 5 ANÁLISES DE SUBGRUPOS.....	34
6. DISCUSSÃO	36
6. 1 RESUMO DA EVIDÊNCIA	36
6. 2 LIMITAÇÕES	39
6. 3 CONCLUSÕES	40
7. FINANCIAMENTO	40
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

1. INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida da população mundial tem despertado novos desafios à medicina. Muitos problemas de saúde surgem e se tornam mais prevalentes com o envelhecimento populacional, como é o caso dos problemas cognitivos em idosos (Chan, 2011). Atualmente, tem havido um grande aumento na prevalência de demência, explicado em parte, também, por aumento do diagnóstico, dado uma maior sensibilização das pessoas aos sinais e sintomas dessa condição (Rabins, 2006).

O estudo sobre os estados de transição entre o envelhecimento normal e os quadros demenciais tem atraído grande interesse de pesquisadores e clínicos nos últimos anos (Petersen, 1995). Existe uma variedade de termos usados na literatura para discutir fases de transição entre o envelhecimento normal e uma demência propriamente estabelecida (Petersen, 2004). Os termos "comprometimento cognitivo leve" (CCL) e "comprometimento cognitivo sem demência" (CIND) têm sido mais usados para descrever esses indivíduos (Peters, 2013). As fronteiras entre o envelhecimento cognitivo normal e os quadros demências não são bem delimitadas o que traz um grande desafio a prática clínica e à pesquisa. O aprimoramento do conhecimento sobre esses quadros é de suma importância para a identificação mais precisa dos indivíduos sob maior risco de desenvolvimento de quadros demenciais.

O CCL tem sido reconhecido como um estágio de transição entre o envelhecimento normal e os quadros demenciais. Portanto, é uma condição patológica e não uma manifestação de envelhecimento normal (Forlenza et al., 2010). O termo comprometimento cognitivo leve foi introduzido no final dos anos 1980 por Reisberg e colegas (Reisberg, 1988) para caracterizar indivíduos que estavam em um estágio cognitivo intermediário - a identificação desses sujeitos era baseada na *Global Deterioration Scale* (GDS). Em 1999, Petersen desenvolveu o conceito de CCL (Petersen, 1999). E assim, foi o primeiro a propor critérios clínicos baseados em um estudo observacional do envelhecimento. Essa elaboração foi estimulada pela percepção clínica da existência de uma zona cinzenta que envolvia os quadros de comprometimento cognitivo, mas que não eram contemplados por uma definição clínica - apesar da crescente conscientização da demência enquanto tema relevante na saúde pública.

Segundo as definições atuais, O CCL é caracterizado por um comprometimento em um ou mais domínios cognitivos (atenção, memória, habilidades visoespaciais, linguagem, função executiva); porém, os pacientes não apresentam prejuízos significativos na sua capacidade funcional e apresentam preservação global da sua capacidade intelectual (Chan, 2011). Os critérios originais de Mayo focavam em um comprometimento da memória, com relativa preservação de outros domínios cognitivos. Especificamente, esses critérios foram os seguintes: (i) queixa de memória, de preferência corroborada por um informante, (ii) comprometimento objetivo de memória, ajustada para a idade, (iii) cognição geral relativamente preservada para a idade, (iv) atividades de vida diária essencialmente intactas, (v) não demente (Petersen, 1999). Revisões posteriores deste critérios passaram a focar além dos déficits de memória, déficits em outros domínios cognitivos, por exemplo, disfunção executiva e alterações de linguagem (Petersen et al., 2001; Winblad et al., 2004).

A primeira conceitualização clínica de subtipos de CCL foi apresentada junto aos critérios revistos pela Clínica Mayo (Petersen, 2004). Segundo esses critérios, os pacientes com CCL são classificados em duas categorias: CCL amnésico (CCL-a) se o desempenho for ruim nos testes neuropsicológicos para a memória episódica e CCL não amnésico (CCL-na) se o desempenho for ruim nos testes neuropsicológicos de outros domínios cognitivos como as funções executivas, linguagem, habilidades visoespaciais. O comprometimento pode ser restrito a um domínio cognitivo (CCL de único domínio) ou a múltiplos domínios (CCL de múltiplos domínios). Assim, um paciente poderia ser classificado em um dos quatro subtipos possíveis: i) CCL-a de único domínio; ii) CCL-a de múltiplos domínios; iii) CCL-na de único domínio e iv) CCL-na de múltiplos domínios.

Em uma recente revisão (Ward, 2012) que considera os principais estudos de base populacional e, utiliza-se os critérios revistos de Mayo (Petersen, 2004; Winblad 2004), a prevalência média de CCL é de 18,9%, o que é quase três vezes maior que a prevalência de 7% derivado dos grandes estudos populacionais sobre CCL.

Idosos com CCL têm elevado risco de desenvolverem demência (Petersen et al., 2004; Chan, 2011). Em geral, estima-se que de 10 a 15% dos portadores de CCL progridam anualmente para quadros demenciais, particularmente para a doença de Alzheimer (DA). No entanto, as taxas de progressão de CCL para demência variam dependendo do período de seguimento do estudo, da definição conceitual, do tipo da amostra populacional avaliada (pacientes em ambulatórios especializados ou pacientes residentes na comunidade), e aspectos

demográficos como idade e nível educacional (Modrego, 2004; Devier, 2009). Recentemente, tem havido um interesse cada vez maior em identificar marcadores que indicam uma maior probabilidade de progressão de CCL para a demência (Chan 2011; Peters, 2013). Além da avaliação de marcadores biológicos de risco de progressão (p.ex. a proteína β -amilóide no líquido, atrofia hipocampal na ressonância magnética) (Forlenza et al., 2010), existe um grande interesse em avaliar se características clínicas presentes nos idosos com CCL podem ajudar a prever um maior risco de progressão para demência nesses pacientes; (Artero, 2008). Assim, muita atenção tem sido dada na identificação de fatores de risco não modificáveis e modificáveis para prevenir ou retardar a progressão do CCL até a demência (Campbell, 2013).

As manifestações neuropsiquiátricas são muito comuns em pacientes com CCL e ocorre entre 35% a 75% dos pacientes (Apostolova, 2008). As mais prevalentes são apatia, ansiedade, depressão, irritabilidade, agitação, transtornos do sono e do comportamento noturno (Apostolova, 2008; Peters, 2012). Esses sintomas também são prevalentes em idosos com CCL. A presença dessas alterações psiquiátricas se relacionam a um pior desempenho cognitivo e funcional, além de maior sobrecarga em cuidadores. Em sujeitos com CCL há evidências que sugerem que os sintomas neuropsiquiátricos (SNP), de maneira global, possam aumentar as chances de progressão para demência em pacientes com CCL (Edwards, 2009; Reyes-Figueroa, 2010; Peters, 2013; Rosenberg, 2013).

Diversos estudos investigam a relação entre sintomas neuropsiquiátricos e o risco de progressão de pacientes com CCL para um quadro demencial. Contudo, os resultados são divergentes. Em relação à depressão, estudos indicam que pacientes com CCL e depressão têm maiores chances de progressão para demência (Modrego, 2004; Artero, 2008; Chan, 2011; Richard, 2012; Richard, 2013; Rosenberg 2013). Entretanto, um estudo indica que ter CCL e depressão protege a progressão para demência (Chilovi, 2009). Outros estudos apontam que o aumento do risco não foi estatisticamente significativo (Mauri, 2002; Palmer, 2007; Panza, 2008; Palmer, 2010; Houde, 2008; Ramakers, 2010; Gallagher, 2011; Lee, 2012; Steenland, 2012; Beaudreau, 2013; Peters, 2013). Em relação aos pacientes com CCL e ansiedade, alguns autores observaram maiores riscos de progressão para demência (Palmer, 2007; Wadsworth, 2012; Somme, 2013). Contudo, um estudo indica que ter CCL e ansiedade protege a progressão para demência (Chan, 2011). E ainda, outros autores apresentam resultados não estatisticamente significativo (Devier, 2009; Ramakers, 2010; Gallagher, 2011; Beaudreau, 2013; Peters, 2013).

Em relação aos pacientes com CCL e apatia, alguns autores observaram maiores riscos de progressão para demência (Richard, 2006; Chilovi, 2009; Palmer, 2010; Beaudreau, 2013;). Todavia, outros autores descrevem que o aumento do risco não foi estatisticamente significativo (Robert, 2006; Ramakers, 2010; Chan, 2011; Richard, 2012; Peters, 2013; Somme, 2013). Em relação aos pacientes com CCL e psicose, alguns autores observaram maiores riscos de progressão para demência (Reyes-Figueroa, 2010; Wadsworth, 2012). Mas outros autores indicam que aumento do risco não foi estatisticamente significativo (Gallagher, 2011; Beaudreau, 2013; Peters, 2013).

Em relação aos pacientes com CCL e transtornos do sono e do comportamento noturno, Somme (2013) observou maior risco de progressão para demência nesses pacientes. Já Ramakers (2010), em estudo, indica que os transtornos do sono e do comportamento noturno podem ser protetivos na progressão para demência em pacientes com CCL. Porém, outros autores afirmam que o aumento do risco não foi estatisticamente significativo (Chan, 2011; Peters, 2013).

Algumas limitações desses estudos podem ajudar a explicar esses resultados discrepantes. Dentre as limitações destacamos o uso de diferentes métodos e critérios para o diagnóstico dos sintomas e o pequeno tamanho amostral dos estudos, o que dificultam a possibilidade de generalização dos resultados. Assim, não está claro o papel dos sintomas neuropsiquiátricos na progressão de CCL para quadros demenciais, em particular na doença de Alzheimer, em vários estudos os resultados são conflitantes. Portanto, dada a elevada prevalência desses sintomas nos pacientes com CCL, a investigação desse tema se torna necessária.

2. JUSTIFICATIVA

A investigação desse tema apresenta importante questão de ordem teórica e prática: os sintomas neuropsiquiátricos poderiam prever um declínio cognitivo e demência em idosos com comprometimento cognitivo leve? Essa informação é importante para aprimorar os modelos preditivos em CCL e também para avaliar o impacto de intervenções para o tratamento de sintomas neuropsiquiátrico sobre o risco de desenvolver quadros demenciais.

Até o momento não existem revisões sistemáticas ou metanálises que investiguem as relações entre os SNP e a progressão para demência em pacientes portadores de comprometimento cognitivo leve. A revisão sistemática e a metanálise envolvem estratégias

padronizadas para a seleção de artigos e utiliza métodos estatísticos complexos para sintetizar os diversos resultados apresentados por estudos que utilizam de diferentes metodologias. Dessa maneira, por meio de combinação de informações de todos os estudos relevantes, a metanálise pode promover estimativas mais precisas do que as informações extraídas de estudos individuais. Também possibilita uma investigação sobre a consistência da evidência científica nos estudos e a exploração das diferenças apresentadas entre os estudos (Higgins, 2011).

Uma revisão sistemática é uma revisão da literatura sobre uma pergunta científica que foi elaborada de maneira clara. Para isso, utiliza-se de métodos sistemáticos que são apresentados de maneira explícita para identificar, selecionar e avaliar quais são as pesquisas relevantes que devem ser incluídas, além de orientar sobre a maneira de se realizar a coleta e análise dos dados que serão incluídos na revisão. Uma metanálise é constituída de técnicas estatísticas para integrar os resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática (Moher et al., 2009).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o valor preditivo de sintomas neuropsiquiátricos na progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar se há diferença entre sintomas neuropsiquiátricos, com foco na depressão, apatia, ansiedade, psicose e transtornos do sono e do comportamento noturno, na predição de risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve. Além disso, objetiva-se avaliar se o risco de progressão para demência nesses pacientes seria diferente entre os pacientes provenientes de amostra comunitária ou amostra clínica.

4. MÉTODO

Realizar uma revisão sistemática e metanálise da literatura seguindo as orientações do *guideline* PRISMA (Moher et al., 2009), tanto na elaboração da metanálise como na apresentação de seus resultados e discussão. A declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) é um documento que ordena, segundo critérios baseados em evidência, um conjunto mínimo de itens para serem descritos em

revisões sistemáticas e metanálises. O objetivo do PRISMA é ajudar os autores a melhorarem a maneira de reportarem os dados científicos em seus artigos, e com isso melhorar a comunicação de diferentes tipos de pesquisas em saúde. Além de contribuir na qualidade de pesquisas utilizadas em tomadas de decisão.

4.1 Estratégia de busca

Realizou-se uma ampla busca de artigos potencialmente relevantes que contemplem a participação de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com CCL e progressão para demência. A busca na literatura foi realizada por meio das bases de dados eletrônicos Medline, Scopus e PsycINFO. Essas são as maiores bases de dados com ampla cobertura e indexação de periódicos biomédicos, o que possibilita um rastreamento de estudos realizados em diferentes países. Também se realizou uma revisão cuidadosa de todas as referências de publicações potencialmente relevantes, metanálises e revisões sistemáticas anteriores publicados sobre esse tema. Com isso, buscou-se a identificação de estudos adicionais que poderiam ser incluídos nesta metanálise.

Realizou-se pesquisa em banco de dados com a seguinte sequência de termos: *(mild cognitive impairment OR cognitive impairment no dementia) AND (neuropsychiatric symptoms OR depression OR depressive OR anxiety OR apathy OR psychosis OR sleeping problems OR night time behavior) AND (dementia OR Alzheimer's disease) AND (risk OR conversion OR progression)*. Esses termos estão de acordo com os utilizados pelo MeSH (*Medical Subject Heading*). A pesquisa limitou-se a artigos publicados no período de 01/01/1999 a 14/09/2014 e não houve restrição de idioma. A justificativa para essa limitação temporal para a busca de artigos se deve ao fato de que os critérios diagnósticos para CCL e CIND foram estabelecidos a partir de 1999 (Petersen, 1999). Os artigos encontrados foram revisados e selecionados, considerando os critérios de inclusão.

4.2 Seleção de estudos e avaliação de qualidade

O critério de inclusão de artigos para extração de dados foram:

- 1) Estudos longitudinais;
- 2) Diagnóstico de CCL de acordo com os critérios da Clínica Mayo (Petersen, 1999; Petersen, 2001) ou outros critérios validados para o diagnóstico de CCL, na avaliação inicial;

- 3) Informação sobre a presença de sintomas neuropsiquiátricos na avaliação inicial;
- 4) Informação sobre progressão para demência na avaliação longitudinal;
- 5) Informação sobre o papel dos sintomas neuropsiquiátricos na progressão para demência.

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por meio da escala “*Newcastle-Ottawa Scale for Quality Assessment of Observational Studies*” (NOS) (Wells et al., 2011).

4.3 Análise estatística

A extração de dados foi realizada por dois avaliadores independentes com o objetivos de reduzir o risco de viés nesse processo. Após a extração dos dados sobre a relação entre sintomas neuropsiquiátricos e progressão para demência, realizou-se a análise estatística (metanálise) dos dados.

Usou-se o método estatístico de Mantel-Haenszel para medidas dicotômicas para estimarmos a razão de chances (*odds ratio*) relativo ao risco de progressão para demência em idosos com CCL e sintomas neuropsiquiátricos. Utilizou-se modelos aleatórios (*random models*) nas análises, pois esse modelo é mais adequados para realizar a metanálise de dados cujos estudos sejam metodologicamente heterogêneos, como esperado nesta metanálise. A avaliação da heterogeneidade foi realizada por meio dos testes Q (*Q test*) e do índice I^2 (Cochrane, 2011). O resultado da análise foi considerado significativamente heterogêneo se o valor-p estiver abaixo de 0.05 no teste Q e/ou o índice I^2 for maior do que 50%.

A análise de sensibilidade foi realizada excluindo-se um estudo por vez e recalculando o risco. Com isso, objetivou-se verificar se um único estudo provocou alterações tendenciosas sobre o risco total. Os vieses de publicação foram verificados por inspeção visual por meio de gráficos de funil.

Todas as análises foram realizadas utilizando-se do software de estatística RevMan 5.1 (*The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark*).

5. RESULTADOS

5.1 Seleção de estudos

A pesquisa da literatura foi realizada em setembro de 2014. Considerando os três bancos de dados eletrônicos (Medline, Scopus e PsycINFO) e artigo adicional encontrado, foram identificados 1997 artigos (Figura 1).

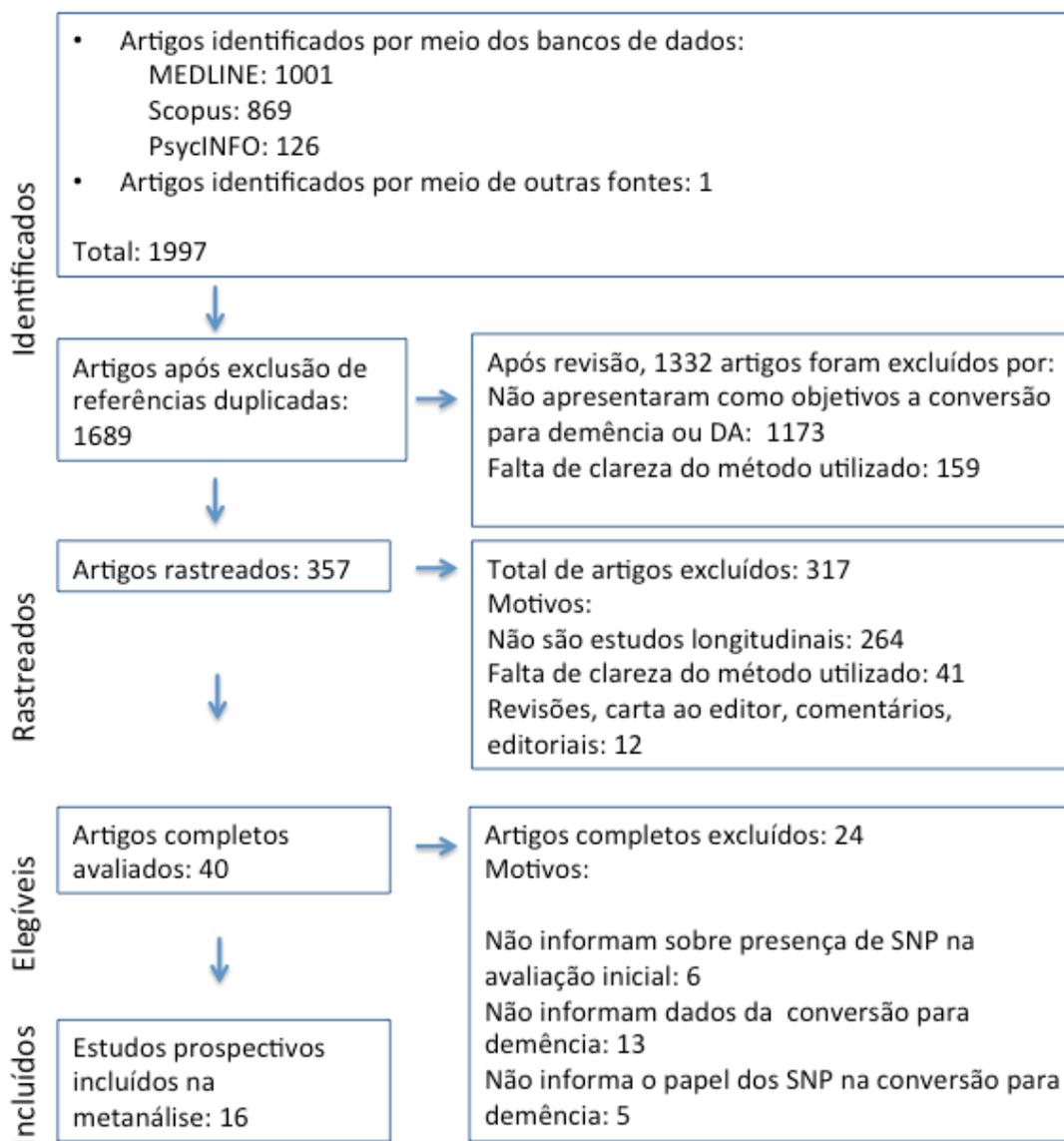


Figura 1: Fluxograma da pesquisa de artigos e seleção para inclusão na metanálise

Os artigos excluídos da metanálise e desconsiderados por apresentarem "falta de clareza" são aqueles em que não há descrição de definição da amostra, do diagnóstico inicial dos sintomas neuropsiquiátricos ou do diagnóstico de demência ou doença de Alzheimer. Ou

ainda, apresentam "falta de clareza" por não informarem dados suficientes que permitam calcular a medida de risco.

Um total de 16 estudos preencheram os critérios de inclusão na metanálise. Quando um estudo informou mais de um período de tempo seguimento, considerou-se o maior tempo para a extração de dados. A mediana do tempo de seguimento entre os grupos de sintomas neuropsiquiátricos estão presentes na **tabela 1**.

Tabela 1 : Mediana do tempo de seguimento

Sintomas neuropsiquiátricos	Tempo de seguimento em anos (mediana)
Depressão	3
Ansiedade	6
Apatia	2
Psicose	5
Transtornos do sono e comportamento noturno	6

5. 2 Características dos estudos

5.2.1 Estudos que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e depressão

Foram 13 os estudos incluídos na metanálise que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e depressão (**tabela 2**). Um total de 5575 pacientes com CCL foram considerados na amostra inicial. A mediana do tempo de seguimento foi de 3 anos.

Tabela 2: características dos estudos que consideram pacientes com CCL e depressão

Autor, ano	Cenário do estudo	Seguimento médio (anos)	Critério para CCL	Critério para depressão	Critério para demência	Critério para DA	Avaliação da depressão
Artero, 2008	Amostra da comunidade	4	Winblad et al., 2004	CES-D >16 MINI	DSM-IV TR	Não informou	CES-D
Chan, 2011	Amostra da comunidade	2	Petersen, 2004	NPI \geq 1	DSM-IV TR	Não utilizou	NPI (chinês)
Chilovi, 2009	Amostra clínica	2	Petersen, 2004	DSM-IV	NINCDS-ADRDA; NINDS-AIREN; The Lund and Manchester Groups, 1994 McKeith, 1996	NINCDS-ADRDA	DSM-IV
Gallagher, 2011	Amostra clínica	2.25	Petersen et al., 1999	BEHAVE-AD	DSM-IV	NINCDS-ADRDA	BEHAVE-AD (dist. afetivos)
Houde, 2008	Amostra clínica	4.3	Petersen et al., 2001; Chertkow, 2002	GDS > 10	Não utiliza	NINCDS-ADRDA	GDS-30
Lee, 2012	Amostra clínica	2	Petersen et al., 1999	NPI \geq 1	Não informa	Não informou	NPI
Mauri, 2002	Amostra clínica	6	Petersen et al., 2001 Chong et al, 2005	GDS >10 e <17	McKhann et al, 1984; Hughes et al, 1982; Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia, 1994; Erkinjuntti et al, 2000; McKeith, 2005	NINCDS-ADRDA	GDS-30
Modrego, 2004	Amostra da comunidade	3	Petersen et al., 1999	DSM-IV GDS \geq 10	DSM-IV	NINCDS-ADRDA	GDS DSM-IV
Panza, 2008	Amostra da comunidade	3.5	Petersen et al., 1999 Solfrizzi et al., 2004, 2006 Panza et al., 2008 Solfrizzi et al., 2007	GDS \geq 10	DSM-III-R	NINCDS-ADRDA	GDS-30
Peters, 2013	Amostra da comunidade	3.3	CIND: Ebly et al., 1995 CCL: Morris et al., 2001; Petersen et al., 1999	NPI \geq 1	DSM-III-R	NINCDS-ADRDA	NPI
Ramakers, 2010	Amostra clínica	10	Petersen et al., 1999	Critério HAMD	DSM-IV	NINCDS-ADRDA	HAMD
Richard, 2012	Amostra clínica	2.7	Petersen et al., 1999 Petersen, 2004	GDS-15 \geq 6	Não específica	NINCDS-ADRDA	GDS-15
Richard, 2013	Amostra da comunidade	5.4	Petersen et al., 1999	CES-D \geq 4	DSM-III R	NINCDS-ADRDA	CES-D

5.2.2 Estudos que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e ansiedade

Foram 4 os estudos incluídos na metanálise que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e ansiedade (**tabela 3**). Um total de 973 pacientes com CCL foram considerados na amostra inicial. A mediana do tempo de seguimento foi de 6 anos.

Tabela 3: características dos estudos que consideram pacientes com CCL e ansiedade

Autor, ano	Cenário do estudo	Seguimento médio (anos)	Critério para CCL	Critério para ansiedade	Critério para demência	Critério para DA	Avaliação da ansiedade
Chan, 2011	Amostra da comunidade	2	Petersen, 2004	NPI \geq 1	DSM-IV-TR	Não utiliza	NPI (chinês)
Gallagher, 2011	Amostra clínica	2.25	Petersen et al., 1999	BEHAVE-AD	DSM-IV	NINCDS ADRDA	BEHAVE-AD (grupo ansiedade)
Peters, 2015	Amostra da comunidade	3.3	CIND: Ebly et al., 1995 Critério CCL: Morris et al., 2001 Petersen et al., 1999	NPI \geq 1	DSM-III-R	NINCDS ADRDA	NPI
Ramakers, 2010	Amostra clínica	10	Petersen et al., 1999	HAMD para ansiedade (itens 9, 10, 11, 15 e 17)	DSM-IV	NINCDS ADRDA	HAMD

5.2.3 Estudos que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e apatia

Foram 6 os estudos incluídos na metanálise que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e apatia (**tabela 4**). Um total de 1549 pacientes com CCL foram considerados na amostra inicial. A mediana do tempo de seguimento foi de 2 anos.

Tabela 4: características dos estudos que consideram pacientes com CCL e apatia

Autor, ano	Cenário do estudo	Seguimento médio (anos)	Critério para CCL	Critério para apatia	Critério para demência	Critério para DA	Avaliação da apatia
Chan, 2011	Amostra da comunidade	2	Petersen, 2004	NPI \geq 1	DSM-IV-TR	Não utiliza	NPI (chinês)
Chilovi, 2009	Amostra clínica	2	Petersen, 2004	Critério Marin, 1996	NINCDS-ADRDA; NINDS-AIREN The Lund and Manchester Groups, 1994 McKeith, 1996	NINCDS ADRDA	Marin, 1996
Peters, 2013	Amostra da comunidade	3.3	CIND: Ebly et al., 1995 CCL: Morris et al., 2001; Petersen et al., 1999	NPI \geq 1	DSM-III-R	NINCDS ADRDA	NPI
Ramakers, 2010	Amostra clínica	10	Petersen et al., 1999	HAMD (itens 7, 8 e 13) Li et al., 2001	DSM-IV	NINCDS ADRDA	HAMD
Richard, 2012	Amostra clínica	2.7	Petersen et al., 1999 Petersen, 2004	GDS-15 (Itens apatia)	Não específica	NINCDS ADRDA	GDS-15
Robert, 2006	Amostra da comunidade	1	Dartigues et al, 1997; Fabrigoule 1998.	Marin, 1991	Não específica	NINCDS ADRDA	Apathy Inventory

5.2.4 Estudos que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e psicose

Foram 3 os estudos incluídos na metanálise que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e psicose (**tabela 5**). Um total de 698 pacientes com CCL foram considerados na amostra inicial. A mediana do tempo de seguimento foi de 5 anos.

Tabela 5: características dos estudos que consideram pacientes com CCL e psicose

Autor, ano	Cenário do estudo	Seguimento médio (anos)	Critério para CCL	Critério para psicose	Critério para demência	Critério para DA	Avaliação da psicose
Gallagher, 2011	Amostra clínica	2.25	Petersen et al., 1999	BEHAVE-AD	DSM-IV	NINCDS -ADRDA	BEHAVE-AD
Peters, 2013	Amostra da comunidade	3.3	CIND: Ebly et al., 1995 CCL: Morris et al., 2001; Petersen et al., 1999	NPI \geq 1	DSM-III-R	NINCDS -ADRDA	NPI
Reyes-Figueroa, 2010	Amostra clínica	5	Petersen et al., 1999	NPI \geq 1	DSM-IV	NINCDS -ADRDA	NPI

5.2.5 Estudos que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e transtornos do sono e do comportamento noturno

Foram 3 os estudos incluídos na metanálise que avaliam o risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e transtornos do sono e do comportamento noturno (**tabela 6**). Um total de 812 pacientes com CCL foram considerados na amostra inicial. A mediana do tempo de seguimento foi de 6 anos.

Tabela 6: características dos estudos que consideram pacientes com CCL e transtornos do sono e do comportamento noturno

Autor, ano	Cenário do estudo	Seguimento médio (anos)	Critério para CCL	Critério para transtornos do sono e do comportamento noturno	Critério para demência	Critério para DA	Avaliação dos transtornos do sono e do comportamento noturno
Chan, 2011	Amostra da comunidade	2	Petersen, 2004	NPI \geq 1	DSM-IV-TR	Não utiliza	NPI (chinês)
Peters, 2013	Amostra da comunidade	3.3	CIND: Ebly et al., 1995 CCL: Morris et al., 2001; Petersen et al., 1999	NPI \geq 1	DSM-III-R	NINCDS-ADRDA	NPI
Ramakers, 2010	Amostra clínica	10	Petersen et al., 1999	HAMD (itens 4, 5 e 6) (Shafer, 2006)	DSM-IV	NINCDS-ADRDA	HAMD

5.3 Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos foi avaliada de acordo com a escala “*Newcastle-Ottawa Scale for Quality Assessment of Observational Studies*” (NOS) (Wells et al., 2011). Utilizou-se essa escala para avaliar a qualidade de cada estudo selecionado para inclusão na metanálise (**tabela 7**). Ela avalia os aspectos metodológicos de estudos de observação, como a seleção de casos e controles, a comparabilidade de apuração da população exposta ao risco, além da qualidade do processo de apuração e avaliação dos resultados.

Tabela 7: avaliação por meio da escala Newcastle-Ottawa da qualidade dos artigos incluídos na metanálise

Autor, ano	1	2	3	4	5A	5B	6	7	8
Artero, 2008	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Chan, 2011	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Chilovi, 2009	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	NR	Sim	Sim	Sim
Devier, 2009	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Gallagher, 2011	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	Sim	Sim
Houde, 2008	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	NR	Sim	Sim	Sim
Lee, 2012	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	Sim	Sim	Sim
Mauri, 2002	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Modrego, 2004	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Panza, 2008	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Peters, 2013	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Ramakers, 2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Reyes-Figueroa, 2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Richard, 2012	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Richard, 2013	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Robert, 2006	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim

1 - coorte verdadeiramente representativo; 2 - controles da mesma coorte; 3 - apuração da exposição; 4-desfecho de interesse não está presente no início; 5A -coorte comparável em idade; 5B- coorte comparável em outros fatores; 6- qualidade da avaliação dos resultados; 7- *follow-up* suficiente que os resultados ocorram; 8- cômputo completo para coortes. NR: Não relataram.

Em estudos não randomizados, a avaliação da qualidade é essencial para compreender de maneira adequada os dados apresentados. A escala de Newcastle-Ottawa (NOS) é uma colaboração permanente entre as Universidades de Newcastle, Austrália e Ottawa, no Canadá. A escala avalia três perspectivas gerais dos estudos: a seleção dos grupos de estudo; a

comparabilidade dos grupos; e a apuração de qualquer exposição (em caso-controle) ou desfecho de interesse nos estudos de coorte.

Segundo os critérios da NOS, os artigos incluídos na metanálise têm qualidade individual elevada. Os critérios 1, 2, 3, 4 e 6 foram critérios também para inclusão de artigos nessa metanálise. No artigo de Robert (2006) observa-se que o *follow-up* foi de apenas um ano. Ou seja, inferior aos dois anos adotado aqui como tempo suficiente para que os resultados ocorram.

5. 4 Resultados dos estudos individuais

5. 4. 1 Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e depressão

Indivíduos com CCL e depressão não apresentaram risco significativamente maior de progressão para demência se comparados aos sujeitos com CCL sem depressão (OR = 1.41, 95% CI 0.91 - 2.18, $p < 0.05$) (**figura 2**).

A análise de sensibilidade pelo método de *leave-one-out* mostrou que o risco variou entre OR = 1.23 [0.81, 1.86], quando se exclui o estudo de Chilovi (2009), e OR = 1.63 [1.10, 2.42], quando se exclui o estudo de Modrego (2004). Esses estudos são heterogêneos ($I^2 = 85\%$).

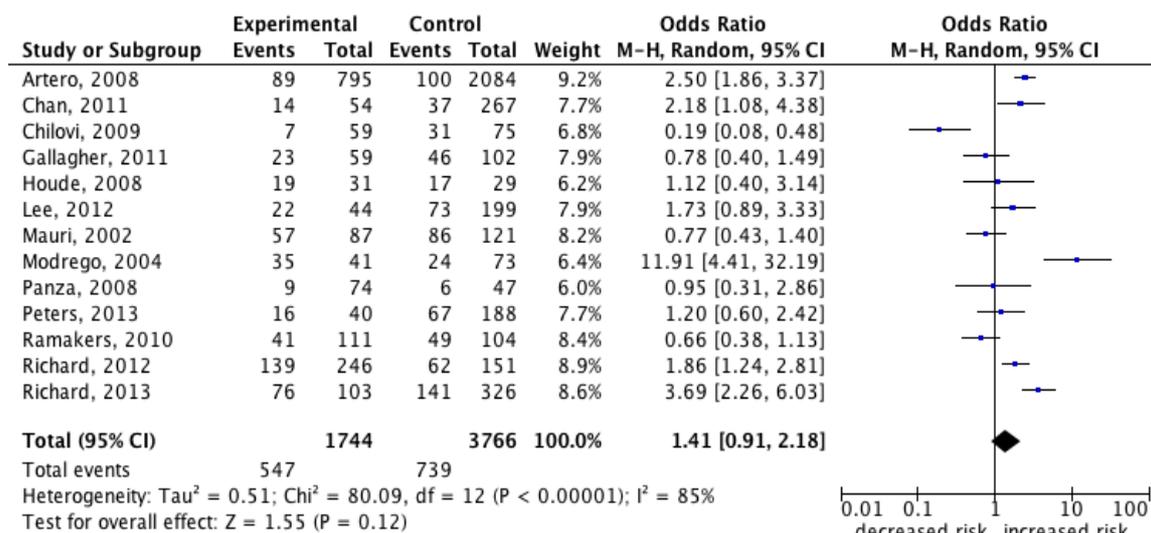


Figura 2: Gráfico de floresta nos estudos de depressão

A inspeção visual no gráfico de funil indica que há viés de publicação nos estudos relacionados a depressão e risco de progressão para demência em CCL (**figura 3**).

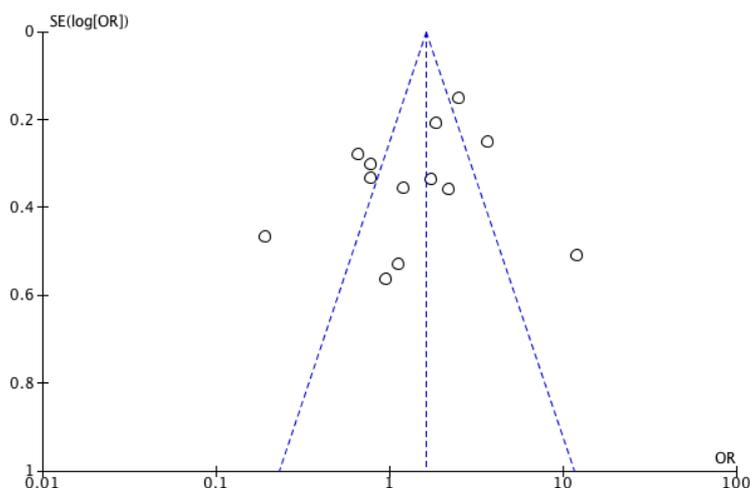


Figura 3: Gráfico de funil nos estudos de depressão

5. 4. 2 Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e ansiedade

Encontrou-se que indivíduos com CCL e ansiedade não apresentam risco significativo de progressão para demência se comparados aos controles (OR = 0.90, 95% CI 0.52 - 1.55, $p = 0.16$) (**figura 4**). Esse intervalo variou entre OR = 0.74 [0.47, 1.18], quando se exclui o estudo de Gallagher (2011) e OR = 1.00 [0.54, 1.86], quando se exclui o estudo de Chan (2011). Esses estudos não são significativamente heterogêneos ($I^2 = 42\%$).

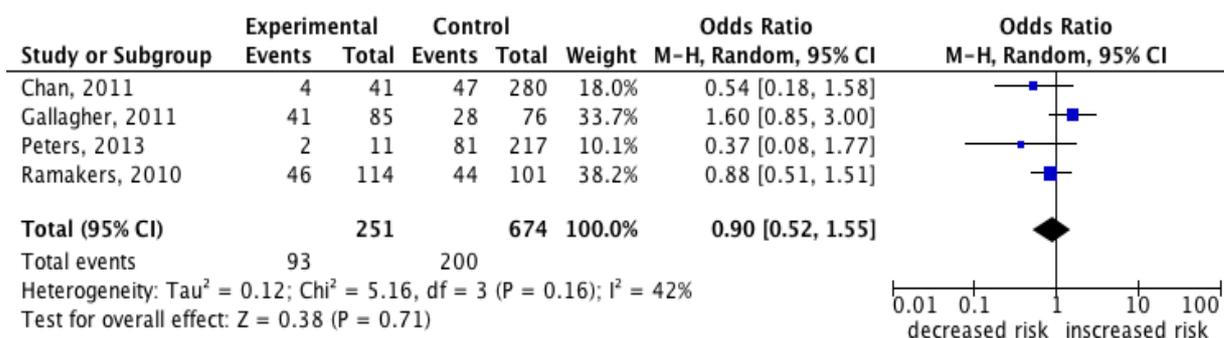


Figura 4: Gráfico de floresta nos estudos de ansiedade

A inspeção visual no gráfico de funil não revelou viés de publicação significativo (Figura 5).

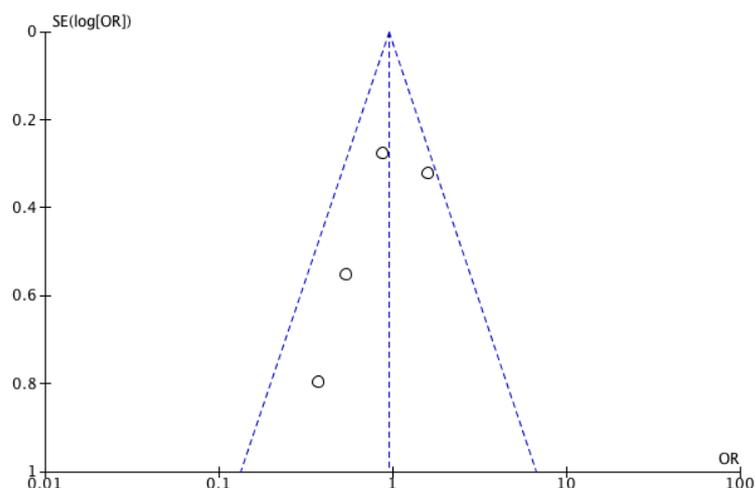


Figura 5: Gráfico de funil nos estudos de ansiedade

5. 4. 3 Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e apatia

Encontrou-se que indivíduos com CCL e apatia não apresentam risco significativo de progressão para demência se comparados aos controles (OR = 0.89, 95% CI 0.50 - 1.57, $p < 0.05$) (figura 6) . Na análise de sensibilidade pelo método de *leave-one-out* esse intervalo variou entre OR = 0.72 [0.44, 1.19], quando se exclui o estudo de Chilovi (2009), e OR = 1.01 [0.55, 1.85], quando se exclui o estudo de Chan (2011). Esses estudos são heterogêneos ($I^2 = 72\%$).

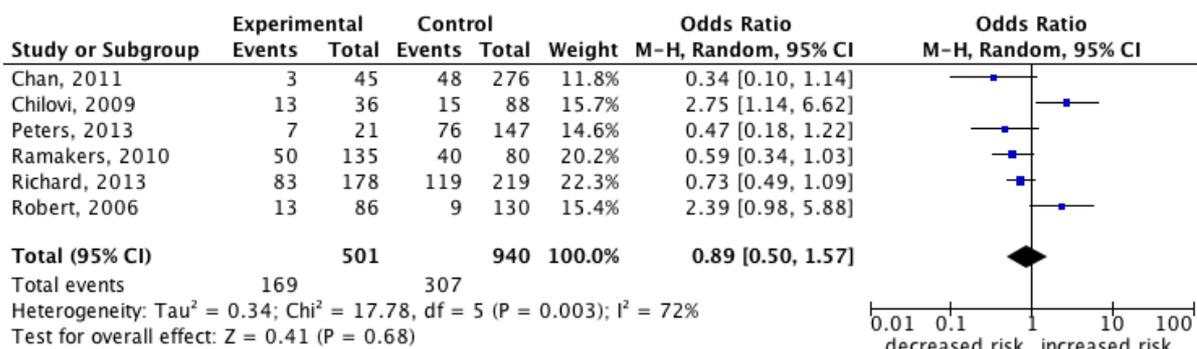


Figura 6: Gráfico de floresta nos estudos de apatia

A inspeção visual no gráfico de funil revela que há viés de publicação nos estudos relacionados a apatia e risco de progressão para demência em CCL (figura 7).

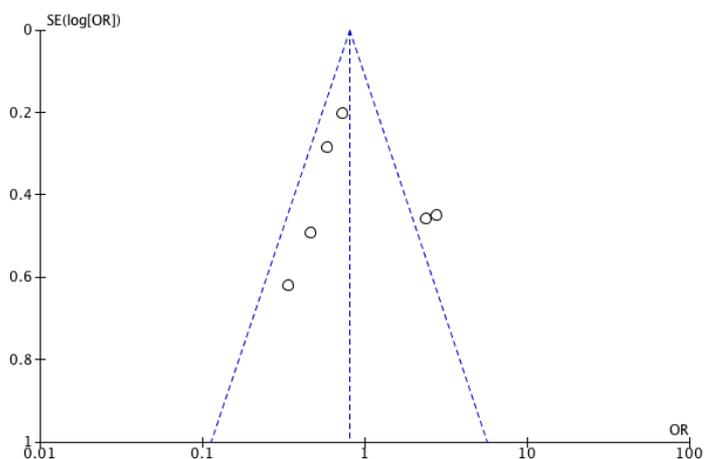


Figura 7: Gráfico de funil nos estudos de apatia

5. 4. 4 Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e psicose

Encontrou-se que indivíduos com CCL e psicose não apresentam risco significativo de progressão para demência se comparados aos controles (OR = 1.80, 95% CI 0.75 - 4.33, $p = 0.17$) (figura 8) . Na análise de sensibilidade pelo método de *leave-one-out* esse intervalo variou entre OR = 1.11 [0.47, 2.64], quando se exclui o estudo de Reyes-Figueroa (2010) e OR = 2.95 [1.31, 6.63], quando se exclui o estudo de Gallagher (2011). Esses estudos não são significativamente heterogêneos ($I^2 = 43\%$).

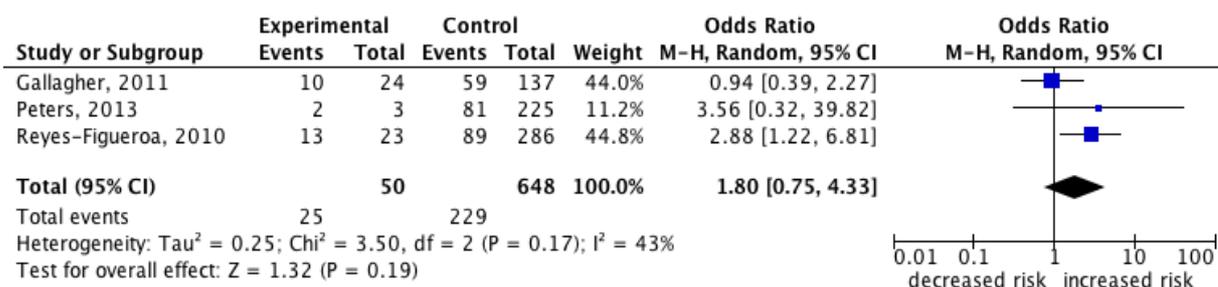


Figura 8: Gráfico de floresta nos estudos de psicose

A inspeção visual no gráfico de funil não revelou viés de publicação significativo (Figura 9).

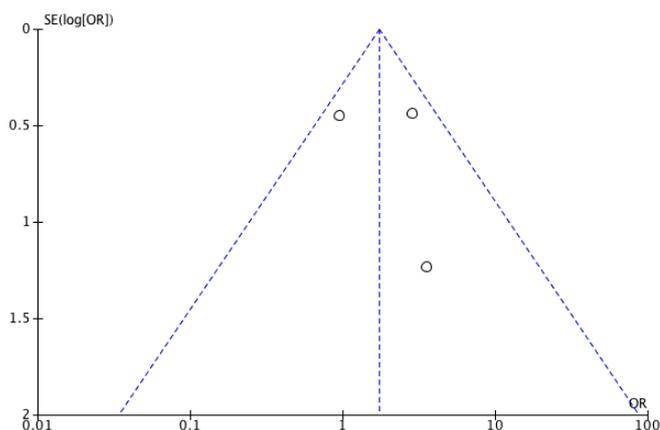


Figura 9: Gráfico de funil nos estudos de psicose

5. 4. 5 Risco de progressão para demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve e transtornos do sono e do comportamento noturno

Encontrou-se que indivíduos com CCL e transtornos do sono e do comportamento noturno não apresentam risco significativo de progressão para demência se comparados aos controles (OR = 0.72, 95% CI 0.39 - 1.32, $p = 0.13$) (figura 10) . Na análise de sensibilidade pelo método de *leave-one-out* esse intervalo variou entre OR = 0.58 [0.32, 1.05], quando se exclui o estudo de Peters (2013), e OR = 0.99 [0.55, 1.78], quando se exclui o estudo de Ramakers (2010). Esses estudos são discretamente heterogêneos ($I^2 = 51\%$).

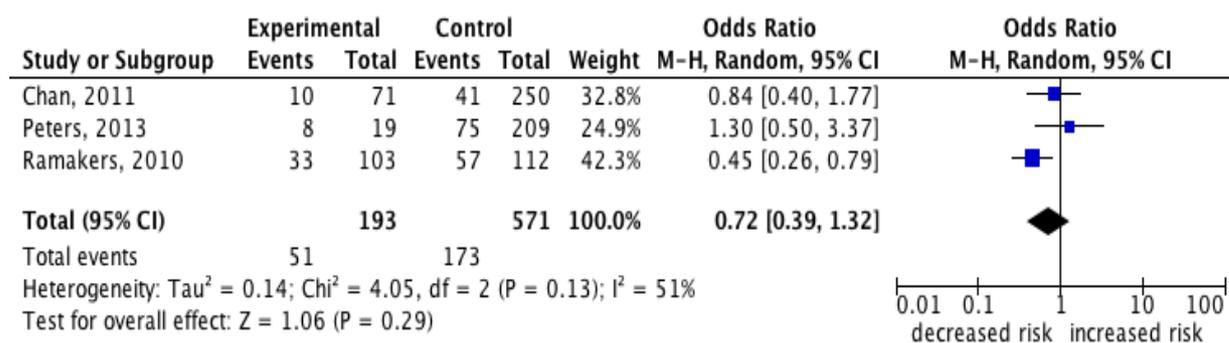


Figura 10: Gráfico de floresta nos estudos de transtornos do sono e do comportamento noturno

A inspeção visual no gráfico de funil não revelou viés de publicação significativo (Figura 11).

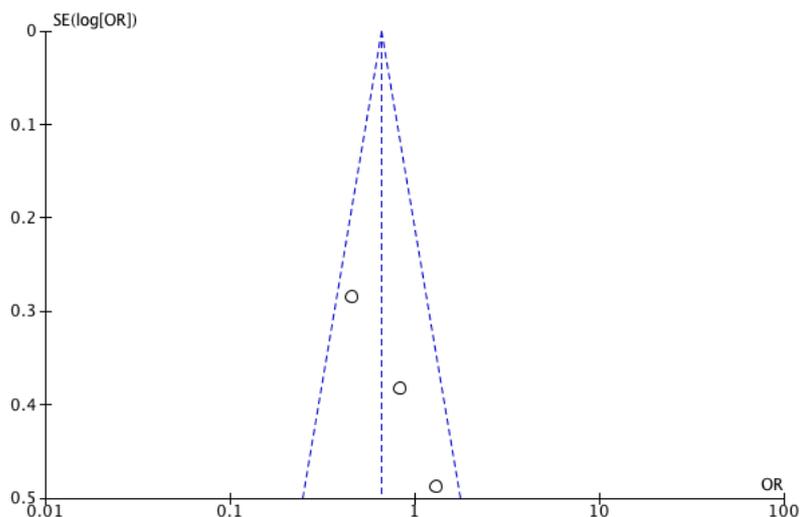


Figura 11: Gráfico de funil nos estudos de transtornos do sono e do comportamento noturno

5.5 Análises de subgrupos

Considerando a elevada heterogeneidade dos estudos que investigam o risco de progressão para demência de pacientes com CCL e depressão, conduziu-se análises adicionais de subgrupos. Com isso, objetivou-se avaliar se o risco de progressão para demência seria diferente entre pacientes provenientes de amostra comunitária ou amostra clínica.

Observou-se que houve diferença significativa entre os dois grupos. Os indivíduos com CCL e depressão originários de amostra comunitária têm risco significativo de progressão para demência (OR = 2.55, 95% CI 1.55 - 4.20, $p < 0.05$) (**Figura 12**).

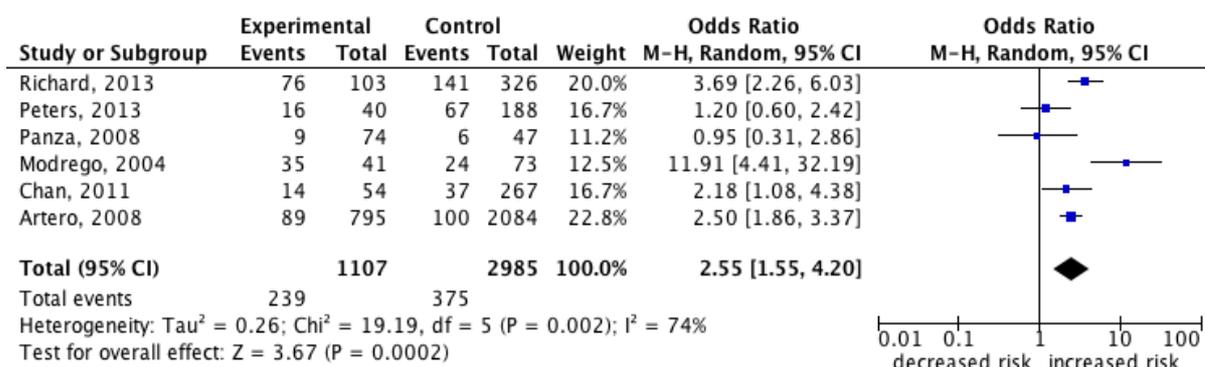


Figura 12: Risco de progressão para demência em pacientes de amostra comunitária com CCL e depressão.

Todavia, os pacientes com CCL e depressão originários de amostra clínica não têm risco significativo de progressão para demência (OR = 0.87, 95% CI 0.52 - 1.46, $p < 0.05$) (**Figura 13**).

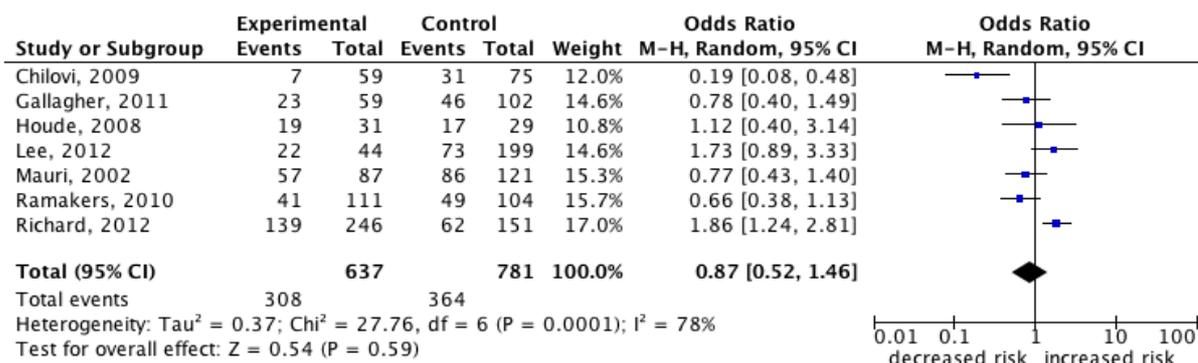


Figura 13: Risco de progressão para demência em pacientes de amostra clínica com CCL e depressão.

Quando se realiza uma análise de subgrupo, considerando o cenários dos estudos que investigam o risco de progressão para demência de pacientes com CCL e apatia, observa-se que não houve diferença significativa entre os dois grupos. Os pacientes provenientes de amostra comunitária não apresentam risco de progressão (OR = 0.75, 95% CI 0.22 - 2.59, $p < 0.05$) (figura 14), assim como os estudos que consideram pacientes de amostra clínica também não têm risco aumentado (OR = 0.96, 95% CI 0.47 - 1.97, $p < 0.05$) (figura 15).

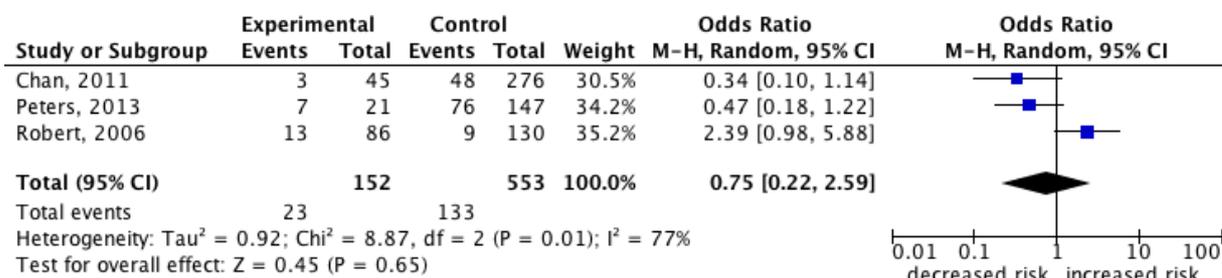


Figura 14: Risco de progressão para demência em pacientes de amostra comunitária com CCL e apatia

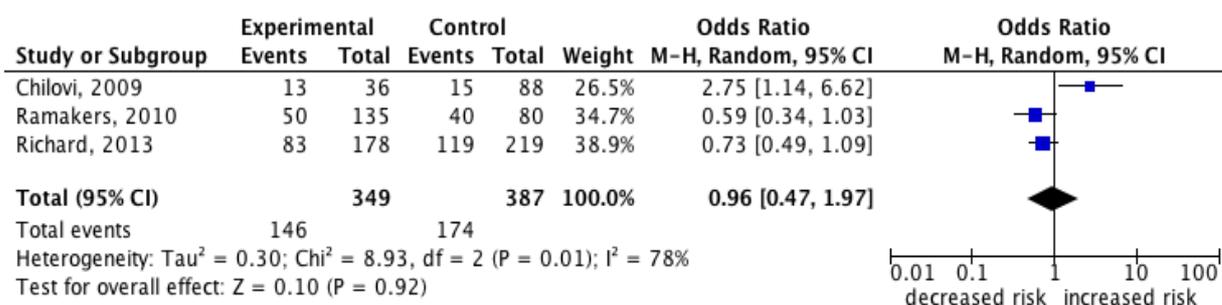


Figura 15: Risco de progressão para demência em pacientes de amostra clínica com CCL e apatia

6. DISCUSSÃO

6.1 Resumo da evidência

Esta é a primeira metanálise sobre a presença de sintomas neuropsiquiátricos, em particular a depressão, ansiedade, apatia, psicose e transtornos do sono e do comportamento noturno, em pacientes com CCL e o risco de conversão para demência. As análises principais não mostraram associação significativa entre a presença desses sintomas neuropsiquiátricos e o risco de progressão de demência em pacientes com CCL. Porém, análises de subgrupos de estudos mostraram que a presença de sintomas depressivos aumentam significativamente o risco de progressão para demência em idosos com CCL. Esses resultados estão em consonância com meta-análises anteriores que mostraram que idosos com depressão tem maior risco de quadros demenciais (Diniz et al., 2013) e ressaltam a importância da presença de sintomas depressivos como um fator de risco ou fenômeno prodromico de quadros demenciais.

Os artigos incluídos na metanálise têm qualidade individual elevada, segundo os critérios da escala de Newcastle-Ottawa. A mediana do tempo de seguimento dos estudos variou entre grupos de sintomas neuropsiquiátricos, e foi suficiente para que ocorresse progressão para os quadros demenciais. Realizamos análises de subgrupos dos estudos que consideram a depressão e a apatia de acordo com o cenário do estudo (pacientes provenientes de amostra comunitária ou amostra clínica), uma vez da heterogeneidade identificada. Observou-se que houve diferença significativa entre os dois grupos de pacientes deprimidos. Os indivíduos com CCL e depressão originários de amostra comunitária têm risco significativo de progressão para demência, enquanto os pacientes de amostra clínica não têm o risco aumentado. Segundo Apostolova (2008), a prevalência de pacientes com CCL e depressão é menor em estudos que considera pacientes comunitários (3-46%) do que em estudos com pacientes clínicos (9-53%). Em relação a apatia, a análise estatística não indica aumento do risco de progressão quando se considera os diferentes cenários de estudo. Apostolova (2008) aponta prevalência semelhante de pacientes com CCL e apatia quando se considera estudos de pacientes da comunidade e pacientes em um cenário de amostra clínica.

As revisões de Monastero (2009), Panza (2010) e Enache (2011) apontam resultados divergentes em relação ao risco de progressão para demência em pacientes com CCL e depressão. Um aspecto importante destes resultados controversos é a local onde o trabalho foi desenvolvido. Diversos estudos já demonstraram que a caracterização dos sujeitos com CCL e

sua evolução podem ser influenciados pelo cenário em que os critérios são aplicados (Petersen, 2014). Em um cenário clínico, os indivíduos com CCL geralmente estão mais relacionados ao espectro patofisiológico da doença de Alzheimer. Já em amostras comunitárias, o CCL devido a outras etiologias é mais frequentemente encontrado (Petersen, 2014). Como observado anteriormente, o local onde o trabalho foi realizado (estudo comunitário ou de base clínica) influenciou significativamente no resultado da metanálise e pode explicar em parte a grande heterogeneidade dos estudos e os dados conflitantes na literatura.

Diversos pacientes desenvolvem sintomas neuropsiquiátricos como pródromo de um quadro demencial. Isso é mais comum nos pacientes com demência frontotemporal (DFT), mas isso também ocorre em pacientes com DA. Taragano (2003) realizou um estudo de coorte com 69 pacientes (amostra clínica) não demenciados e que apresentavam risco de conversão para DFT. Desses, 45% converteram para DFT. Nesse estudo, o autor descreveu como comprometimento comportamental leve (*mild behavioral impairment*, MBI) os sinais e sintomas centrais de pacientes não demenciados, mas que apresentavam uma alteração do comportamento e que evoluíram para uma demência do tipo DFT. Em um segundo momento, Taragano (2009) realizou um estudo de coorte com 358 pacientes (239 com CCL e 119 com MBI) provenientes de uma amostra clínica, a mediana do tempo de seguimento foi de 2.5 anos. O objetivo foi comparar grupos de pacientes com CCL e MBI em relação ao risco de progressão para demência. Os pacientes com MBI tiveram maior risco (HR = 1.43, 95% CI 1.01- 2.03) de conversão para demência do que o grupo com CCL, mas os pacientes com MBI converteram para FTD em metade dos casos.

O MBI foi definido (Taragano, 2009) como uma alteração comportamental que não preenche os critérios para demência (segundo o DSM-IV ou o NINCS-ADRDA), psicoses, ou outra condição psiquiátrica maior, também não deve preencher critérios para nenhum dos subtipos de CCL. Foi operacionalizado utilizando os seguintes critérios: a) presença de grande mudança comportamental, b) essa mudança ocorre após os 60 anos e persiste por mais de 06 meses, c) não há queixa de comprometimento cognitivo pelo paciente ou informante, d) o funcionamento ocupacional e social continuam normais, e) atividades de vida diária estão normais, f) ausência de demência. Esses estudos indicam risco aumentado de conversão para demência em pacientes com SNP. Contudo, segundo nosso estudo, essa relação não acontece quando os pacientes apresentam comprometimento cognitivo leve. É importante observar que o conceito de MBI está embasado em apenas um único estudo, representa um grupo

heterogêneo de pacientes, metade dos casos é composto de pacientes em estádios iniciais de uma DFT, e muitas vezes ocorre a conversão de pacientes classificados em MBI para CCL.

Um dos desafios inerentes ao papel dos sintomas neuropsiquiátricos na relação com o CCL e a demência é se eles ocorrem conseqüentemente a um mesmo processo neurodegenerativo (assim iriam compor um espectro de um processo demencial), ou se são processos diferentes na trajetória entre o envelhecimento cognitivo normal e o desenvolvimento de quadros demenciais. Os resultados principais da presente metanálise reforça a segunda hipótese ao mostrar que a presença de SNPs não aumentam o risco de progressão para demência em idosos com CCL. No entanto, a elevada heterogeneidade clínica desses quadros, demonstrada também pelas análises de heterogeneidade na metanálise não permitem descartar por completo a primeira hipótese levantada.

Sabe-se que a depressão no idoso é associada a um aumento do risco de conversão para todas as demências, incluindo demência vascular e a demência de Alzheimer (Diniz, 2013). O link neurobiológico entre a depressão no idoso, o comprometimento cognitivo e a demência deve envolver anormalidades nas cascatas neutróficas, vascular, inflamatória e neurodegenerativa (Naismith, 2012). Butters (2008) propõem que a depressão altera o risco de um indivíduo desenvolver uma disfunção cognitiva, assim encurtaria o período de latência entre o desenvolvimento de alterações neuropatológicas da DA e o aparecimento de uma demência clínica, aumentando, dessa forma, a incidência e a prevalência da doença de Alzheimer em idosos com depressão. As alterações patológicas observadas em pacientes com CCL são similares às encontradas em quadros demenciais e em idosos sem alteração cognitiva. O substrato neuropatológico do CCL não pode ser definido, uma vez que a condição é o resultado de uma enorme variedade etiológica. Isso é similar ao que ocorre na demência - não há uma explicação patológica única, já que é um quadro que representa múltiplos substratos (Petersen, 2014)

O envolvimento neuroanatômico de regiões límbicas subcorticais do pré-frontal é uma característica patológica da Doença de Alzheimer. Provavelmente, essas alterações compõe o substrato biológico para as manifestações precoces, e muitas vezes prodrômica, de sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais. Sintomas como a depressão, ansiedade, irritabilidade, agressividade, apatia, euforia, alteração do sono e apetite, agitação motora, alucinações, delírios e paranoia são características típicas da DA. Esses sintomas podem surgir antes de

uma evidência de um declínio cognitivo e, muitas vezes, representam importante dificuldade de manejo na perspectiva do cuidador, amigos, familiares, e médicos (Jicha, 2010).

6. 2 Limitações

Os estudos que consideram a depressão e apatia são heterogêneos. Ou seja, apresentam heterogeneidade clínica, observada na variabilidade dos pacientes envolvidos pelos diferentes estudos, nos diversos critérios utilizados para os diagnósticos de CCL, dos sintomas neuropsiquiátricos e dos quadros demenciais. Os estudos de depressão e apatia também apresentam viés de publicação. O viés de publicação é a tendência de os estudos com resultados positivos serem mais freqüentemente publicados que estudos com resultados negativos, especialmente em revistas de maior impacto e em língua inglesa. Ocorre habitualmente porque tanto o autor como o editor apresentam resistências em publicar estudos com resultados negativos (Zhou, 2002).

As análises de sensibilidade dos grupos de depressão e psicose apontam grande variabilidade dos estudos, e assim, novas pesquisas devem ser desenvolvidas para o esclarecimento do risco de progressão para demência em pacientes com CCL e essas duas condições.

Ainda há um quantidade considerável de controvérsia ao entorno do conceito do CCL (Petersen, 2014). Tem-se muitas vezes afirmado que o construto é instável e contempla um conjunto heterogêneo de condições clínicas. Os critérios atuais são muito abrangentes e, conseqüentemente, deve-se se considerar os subtipos de CCL na avaliação dessa heterogeneidade. Além disso, diversos outros fatores podem influenciar na maneira em que o conceito é utilizado na pesquisa ou na prática clínica, o que pode significar em inconsistências de resultados e discordâncias nos achados de diferentes estudos.

Os maiores fatores são: i) contextos em que os critérios são usados (amostras clínicas ou da comunidade) ; ii) a idade dos indivíduos (a etiologia do CCL comumente varia de acordo com a faixa etária); iii) a operacionalização dos critérios (são utilizadas diferentes medidas na avaliação cognitiva, em diferentes contextos de escolaridade, idade e cultura); iv) a implementação dos critérios diagnósticos (diferentes instrumentos diagnósticos são utilizados); v) coleta de dados (se realizada de maneira prospectiva ou retrospectiva); vi) a utilização de algoritmos ou o uso dos critérios clínicos; vii) desconhecimento sobre diagnóstico prévio; viii) tempo de seguimento dos sujeitos quando se avalia desfecho.

6. 3 Conclusões

Essa é a primeira metanálise sobre a presença de sintomas neuropsiquiátricos, em particular a depressão, ansiedade, apatia, psicose e transtornos do sono e do comportamento noturno, em idosos com CCL e o risco de progressão de demência. As análises principais não mostraram associação significativa entre a presença desses sintomas neuropsiquiátricos e o risco de progressão de demência em idosos com CCL, porém as análises de subgrupos mostraram que, em estudos de base comunitária, a presença de sintomas depressivos em idosos com CCL aumentam o risco de progressão para demência. Portanto, estudos adicionais de longo prazo de acompanhamento são necessários para que possamos definir melhor quais e como os sintomas neuropsiquiátricos moderam o risco de desenvolvimento de demência em idosos com e sem comprometimento cognitivo.

7. FINANCIAMENTO

Essa pesquisa não recebeu nenhum financiamento, e o autor não recebeu bolsa de estudos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APOSTOLOVA L. G. et al. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. **Dement Geriatr Cogn Disord**, 2008; 25: 115–26.

ARTERO, S. et al. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 2008, v. 79, n. 9, p. 979-84.

BEAUDREAU, S. A. et al. Neuropsychiatric symptoms, apolipoprotein E gene, and risk of progression to cognitive impairment, no dementia and dementia: the Aging, Demographics, and Memory Study (ADAMS). **Int J Geriatr Psychiatry**, 2013, v. 28, n. 7, p. 672-80.

BUTTERS, M. A. et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. **Dialogues Clin Neurosci**. 2008;10(3):345–357.

CAMPBELL, N. L. et al. Risk Factors for the Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia. **Clin Geriatr Med**, 2013, v. 29, n. 4, p. 873–93.

CHAN, W. C. et al. Neuropsychiatric symptoms are associated with increased risks of progression to dementia: a 2-year prospective study of 321 Chinese older persons with mild cognitive impairment. **Age Ageing**. 2011, v. 40, n. 1, p. 30-5.

CHILOVI, B. V. et al. Differential impact of apathy and depression in the development of dementia in mild cognitive impairment patients. **Dement Geriatr Cogn Disord** 2009;27:390–398.

DEVIER, D. J. et al. The impact of anxiety on conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. **Int J Geriatr Psychiatry**. 2009, v. 24, n. 12, p. 1335-42.

DINIZ, B. et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. **British Journal of Psychiatry**. 2013, 202, p. 329–335.

EDWARDS, E. R. et al. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: Differences by subtype and progression to dementia. **International Journal of Geriatric Psychiatry**. 2009, v. 24, n. 7, p. 716-722

ENACHE, D. et al. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. **Curr Opin Psychiatry**. 2011, v. 24, n. 6, p. 461-72.

FORLENZA, O. V. et al. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. **BMC Med**. 2010 Dec 22;8:89.

GABRYELEWICZ, T. et al. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. **Int J Geriatr Psychiatry**. 2007, v. 22, n. 6, p. 563-7.

GALLAGHER, D. et al. Anxiety and behavioural disturbance as markers of prodromal Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. **Int J Geriatr Psychiatry**. 2011, v. 26, n. 2, p. 166-72.

GEDA, Y. E. et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. **Arch Gen Psychiatry**. 2008;65(10): 1193–1198.

HIGGINS, J.P.T, Green, S. (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0** [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

HOUDE, M. et al. A predictive depression pattern in mild cognitive impairment. **International Journal of Geriatric Psychiatry**. 2008, v. 23, n. 10, p. 1028-1033.

JICHA, G. A. et al. Conceptual evolution in Alzheimer's disease: implications for understanding the clinical phenotype of progressive neurodegenerative disease. **J Alzheimer Dis**. 2010;19(1): 253–272.

LEE, G. J. et al. Depressive symptoms in mild cognitive impairment predict greater atrophy in alzheimer's disease-related regions. **Biological Psychiatry**. 2012 v. 71, n. 9, p. 814-821.

MACKIN, R. S. et al. Longitudinal stability of subsyndromal symptoms of depression in individuals with mild cognitive impairment: Relationship to conversion to dementia after 3 years. **International Journal of Geriatric Psychiatry**. 2012, v. 27, n. 4, p. 355-363.

MODREGO, P. J.; FERRÁNDEZ, J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: A prospective cohort study. **Archives of Neurology**. 2004, v. 61, n. 8, p. 1290-1293.

MONASTERO, R. et al. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. **J Alzheimers Dis**. 2009, v. 18, n. 1, p. 11-30.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **BMJ**. 2009; 339:b2535.

NAISMITH, S. L. et al. The neurobiology of depression in later-life: Clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. **Progress in Neurobiology**. 2012, 98, p. 99–143.

PALMER, K. et al. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. **Neurology**. 2007, v. 68, n. 19, p. 1596-1602.

_____. Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic - Mild cognitive impairment to alzheimer's disease: The role of depression and apathy. **Journal of Alzheimer's Disease**. 2010, v. 20, n. 1, p. 175-183.

PANZA, F. et al. Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. **Int J Geriatr Psychiatry**. 2008, v. 23, n. 7, p. 726-34.

PANZA, F. et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? **Am J Geriatr Psychiatry**. 2010, v. 18, n. 2, p. 98-116.

PETERS, M. E. et al. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in CIND and Its Subtypes: The Cache County Study. **Am J Geriatr Psychiatry**. 2012, v. 20, n. 5, p. 416-24.

PETERS, M. E. et al. Neuropsychiatric symptoms as risk factors for progression from CIND to dementia: The cache county study. **American Journal of Geriatric Psychiatry**. 2012, v. 21, n. 11, p. 1116-24.

PETERSEN, R.C. Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. **Neurologist**. 1995;1:326-344.

PETERSEN, R.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. **Arch. Neurol**. 1999; 56 (3): 303–8

PETERSEN, R.C. et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). **Neurology**. 2001; 56:1133–1142.

PETERSEN, R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. **J Intern Med**. 2004; 256: 183–194.

PETERSEN, R. C. et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. **Journal of Internal Medicine**. 2014, 275, p. 214-228.

RABINS, P.V. et al. **Practical Dementia Care**. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2006.

RAMAKERS, I. H. G. B. et al. Affective symptoms as predictors of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment: A 10-year follow-up study. **Psychological Medicine**. 2010, v. 40, n. 7, p. 1193-1201, 2010.

REISBERG, B. et al. Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. **Drug Dev Res**. 1988; 15: 101–14.

REYES-FIGUEROA, J. C. et al. Psychological and behavioural symptoms as factors of progression to Alzheimer-type dementia in mild cognitive impairment. **Síntomas**

psicológicos y conductuales como factores de progresión a demencia tipo Alzheimer en el deterioro cognitivo leve. 2010, v. 50, n. 11, p. 653-660.

RICHARD, E. et al. Symptoms of apathy are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in non-depressed subjects for the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.** 2012, v. 33, n. 2-3, p. 204-209.

ROBERT, P. H. et al. Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease. A one-year follow-up study. **Clinical Neurology and Neurosurgery.** 2006, v. 108, n. 8, p. 733-736.

ROSENBERG, P. B. et al. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. **Am J Geriatr Psychiatry.** 2013, v. 21, n. 7, p. 685-95.

SOMME, J. et al. Neuropsychiatric symptoms in amnesic mild cognitive impairment: Increased risk and faster progression to dementia. **Current Alzheimer Research.** 2013, v. 10, n. 1, p. 86-94.

STEENLAND, K. et al. Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers. **J Alzheimers Dis.** 2012, v. 31, n. 2, p. 265-75.

TARAGANO, F. E. et al. Mild behavioral impairment: the early diagnosis. **Int Psychogeriatr.** 2003;15 Suppl 2:12. Abstract S002-002.

TARAGANO, F. E. et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. **J Clin Psychiatry.** 2009;70(4):584-592.

TARAGANO, F. E. et al. Behavioral symptoms related to cognitive impairment. **Neuropsychiatric Disease and Treatment.** 2013, v. 9, p. 1443-1455 .

TENG, E.; LU, P. H.; CUMMINGS, J. L. Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. **Dement Geriatr Cogn Disord.** 2007 v. 24, n. 4, p. 253-9.

VICINI CHILOVI, B. et al. Differential Impact of Apathy and Depression in the Development of Dementia in Mild Cognitive Impairment Patients. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**. 2009, v. 27, n. 4, p. 390-398.

WADSWORTH, L. P. et al. Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum. **Dement Geriatr Cogn Disord**. 2012, v. 34, n. 2, p. 96-111.

WARD, A. et al. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. **Alzheimers Dement**. 2012, n. 8, p. 14–21.

WELLS, et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses**. Ottawa Hospital Research Institute, 2011.

WINBLAD, B. et al. Mild cognitive impairment beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. **J Intern Med**. 2004; 256(3):240-6.

ZAHODNE, L. B. et al. Are apathy and depression independently associated with longitudinal trajectories of cortical atrophy in mild cognitive impairment? **Am J Geriatr Psychiatry**. 2013, v. 21, n. 11, p. 1098-106.

ZHOU, A. et al. Issues in meta-analysis for diagnostic tests. In: Zhou A, Obuchowski N, McClish D, eds. **Statistical methods in diagnostic medicine**. New York: Wiley & Sons, Inc; 2002. p. 222-40.