

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Faculdade de Medicina

Luís Felipe José Ravic de Miranda

**FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA AOS INIBIDORES DA  
COLINESTERASE, DOSAGEM DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA  
DE DONEPEZILA E AVALIAÇÃO FARMACOGENÉTICA EM PACIENTES COM  
DOENÇA DE ALZHEIMER E DEMÊNCIA MISTA: ESTUDO NATURALÍSTICO**

Belo Horizonte

2015

Luís Felipe José Ravic de Miranda

**FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA AOS INIBIDORES DA  
COLINESTERASE, DOSAGEM DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA  
DE DONEPEZILA E AVALIAÇÃO FARMACOGENÉTICA EM PACIENTES COM  
DOENÇA DE ALZHEIMER E DEMÊNCIA MISTA: ESTUDO NATURALÍSTICO**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor - Área de Concentração: Ciências Clínicas.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli

Coorientador: Prof. Dr. Edgar Nunes de Moraes

Belo Horizonte

2015

M672f Miranda, Luís Felipe Ravic de.  
Fatores preditivos de respostas aos inibidores da colinesterase, dosagem da concentração plasmática de donepezila e polimorfismo genético em pacientes com doença de Alzheimer e demência mista [manuscrito]./ Luís Felipe Ravic de Miranda. - - Belo Horizonte: 2015. 210f.: il.

Orientador: Paulo Caramelli.  
Coorientador: Edgar Nunes de Moraes.  
Área de concentração: Ciências Clínicas.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Alzheimer. 2. Resultado do Tratamento. 3. Inibidores de Colinesterase. 4. Polimorfismo Genético. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Caramelli, Paulo. II. Moraes, Edgar Nunes de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM:WA950



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO  
ADULTO



## FOLHA DE APROVAÇÃO

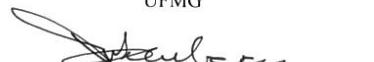
**FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA AOS INIBIDORES DA COLINESTERASE, DOSAGEM DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE DONEPEZILA E POLIMORFISMO GENÉTICO**

**LUIS FELIPE JOSE RAVIC DE MIRANDA**

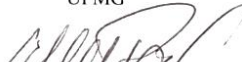
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

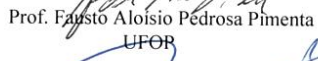
Aprovada em 05 de março de 2015, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Paulo Caramelli - Orientador  
UFMG

  
Prof. Edgar Nunes de Moraes - Coorientador  
UFMG

  
Prof. Ana Paula Salles Moura Fernandes  
UFMG

  
Dr. Fábio Lopes Rocha  
IPSEMG

  
Prof. Fausto Aloisio Pedrosa Pimenta  
UFOP

  
Prof. Einstein Francisco de Camargos  
UnB

Belo Horizonte, 05 de março de 2015.



ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO  
**LUIS FELIPE JOSE RAVIC DE MIRANDA**

Realizou-se, no dia 05 de março de 2015, às 09:00 horas, Sala 029, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada **FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA AOS INIBIDORES DA COLINESTERASE, DOSAGEM DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE DONEPEZILA E POLIMORFISMO GENÉTICO**, apresentada por **LUIS FELIPE JOSE RAVIC DE MIRANDA**, número de registro 2011659676, 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: Prof. Paulo Caramelli - Orientador (UFMG), Prof. Edgar Nunes de Moraes (UFMG) - Coorientador, Profª. Ana Paula Salles Moura Fernandes (UFMG), Dr. Fábio Lopes Rocha (IPSEMG), Prof. Fausto Aloísio Pedrosa Pimenta (UFOP), Prof. Einstein Francisco de Camargos (UnB).

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, 05 de março de 2015.

  
Prof. Paulo Caramelli (Doutor)

  
Prof. Edgar Nunes de Moraes (Doutor)

  
Profª. Ana Paula Salles Moura Fernandes (Doutora)

  
Prof. Fábio Lopes Rocha (Doutor)

  
Prof. Fausto Aloísio Pedrosa Pimenta (Doutor)

  
Prof. Einstein Francisco de Camargos (Doutor)

Luís Felipe José Ravic de Miranda

**FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA AOS INIBIDORES DA COLINESTERASE, DOSAGEM DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE DONEPEZILA E AVALIAÇÃO FARMACOGENÉTICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER E DEMÊNCIA MISTA: ESTUDO NATURALÍSTICO**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor - Área de Concentração: Ciências Clínicas.

**COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA:**

1. Prof. Dr. Paulo Caramelli – Presidente
2. Prof. Dr. Edgar Nunes de Moraes
3. Profa. Dra. Ana Paula Salles Moura Fernandes
4. Prof. Dr. Einstein Francisco de Camargos
5. Prof. Dr. Fábio Lopes Rocha
6. Prof. Dr. Fausto Aloísio Pimenta

**DATA DA APRESENTAÇÃO E DEFESA: 05 de março de 2015**

Belo Horizonte, 05 de março de 2015

Prof. Dr. Paulo Caramelli  
**Orientador**

Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari  
**Coordenadora do Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Professor Jaime Arturo Ramirez

### **Vice-Reitora**

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

### **Pró-Reitora de Pesquisa**

Professora Adelina Martha dos Reis

### **Diretor da Faculdade de Medicina**

Professor Tarcísio Afonso Nunes

### **Vice-Diretor da Faculdade de Medicina**

Professor Humberto José Alves

### **Coordenadora do Centro de Pós-Graduação**

Professora Sandhi Maria Barreto

### **Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação**

Professora Ana Cristina Cortes Gama

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Prof. Ricardo de Menezes Macedo

### **Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

### **Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Professor Paulo Caramelli

### **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto**

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Profa. Valéria Maria Azeredo Passos

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Paulo Caramelli

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

**Aos meus pais, Teresinha e Dino,  
que souberam dar um belo exemplo de vida,  
sempre demonstraram um amor sincero e incondicional  
e um grande respeito à liberdade.**



## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Caramelli, por toda dedicação e amizade, pela confiança depositada, por ser um grande formador de pessoas, por demonstrar um grande espírito de liderança, fomentando as qualidades de cada um. Com ele, reaprendi a grandeza de trabalho mais bem acabado e pude vislumbrar a grandeza da área acadêmica e científica.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Edgar Nunes de Moraes, por me ensinar com maestria e de forma apaixonada os fundamentos da Geriatria, por me abrir horizontes no exercício da Geriatria.

À Professora Dra. Karina Gomes Borges, por toda a dedicação, paciência, pelo olhar agudo de cientista na elaboração dos artigos. Com ela, abrimos uma grande parceria com a Faculdade de Farmácia da UFMG.

À Professora Dra. Josianne Nicácio Silveira, por todo o profissionalismo e ajuda nas análises farmacológicas.

Ao Ricardo Byrro, por toda a colaboração nas análises farmacológicas, por toda a seriedade no trabalho.

À Vivian Proença Lara, por toda a ajuda na genotipagem de DNA dos pacientes, bem como na análise dos polimorfismos da APOE.

Ao Prof. Dr. Cid Sérgio Ferreira, pela amizade e por ter disponibilizado seu tempo para ver comigo as Tomografias e Ressonâncias de crânio de todos os pacientes.

À Patrícia Regina Henrique Peles, por ter feito a avaliação neuropsicológica de tantos pacientes, pela colaboração sempre demonstrada.

Ao Prof. Dr. Thiago Rezende Santos, pela colocação da análise estatística longitudinal, no trabalho, dedicação e pela colaboração nos artigos.

Ao Fernando Henrique Pereira, estatístico, por toda a paciência e boa vontade, pelas exaustivas análises estatísticas e pela colaboração nos artigos.

Ao meu amigo, Dr. Henrique Cerqueira Guimarães, por ter me apresentado ao meu orientador, por toda a amizade, que se tornou maior no período do Doutorado. Com ele, a Medicina se torna ainda mais bonita.

Ao meu amigo e orientador do Mestrado, Prof. Dr. Ênio Roberto Pietra Pedroso, que sempre me animou a seguir a carreira acadêmica. Um grande exemplo de bondade, de homem dedicado aos alunos e ao ensino.

Aos meus alunos de iniciação científica, da primeira etapa do Doutorado, hoje colegas médicos, Adriano Fiorini do Nascimento, Fernando Castro Carvalho e Débora Regina Melo Moreira.

Aos meus alunos, da segunda etapa do Doutorado, hoje colegas médicos, Thiago Oliveira Lemos de Lima, Rafael de Oliveira Matoso, por toda a dedicação na elaboração e execução da planilha eletrônica de atendimento e, principalmente ao Pedro Augusto Lopes Tito, que me ajudou na elaboração dos artigos, pela sua generosidade, quando já havia expirado o período da Bolsa. Com todos os alunos, aprendi muito e tenham a certeza de que me pouparam várias horas de trabalho.

Aos alunos Arthur Gonçalves Assini e Valéria Valadares Ribeiro, por todo o trabalho realizado no laboratório, genotipagem de DNA, leitura e análises dos polimorfismos da APOE e CYP2D6.

À Rosária Arenare, pelo sorriso e bom humor, com que sempre me encaminhava os pacientes para que eu pudesse atendê-los.

À Kenia Cristina da Silva, por ter coletado as amostras de sangue dos pacientes, sem nunca demonstrar o menor gesto de impaciência.

A todos os colegas do Ambulatório de Neurologia, que me apoiaram neste projeto.

Aos pacientes, familiares e cuidadores, que vinham periodicamente à pesquisa e sempre colaboraram com alegria neste projeto.

A todos os amigos, muitos deles fizeram um serviço oculto e me animaram a empreender este trabalho de grande envergadura.

A Deus, por tudo, por dar sentido à minha vida e a tudo que faço.

“O tempo é um tesouro que passa, que escapa, que nos escorre pelas mãos como a água pelas penhas altas. O dia de ontem já passou, e o de hoje está passando. O amanhã será bem depressa outro ontem. A duração de uma vida é muito curta. Mas quanto não se pode realizar nesse pequeno espaço, por amor de Deus”.

Josemaria Escrivá de Balaguer

## RESUMO

**Introdução:** Estudos naturalísticos sobre Doença de Alzheimer, os quais avaliam indivíduos em sua forma habitual de vida, sem selecioná-los previamente, mostrando-os com suas comorbidades e diferentes idades, são raros no Brasil. **Objetivos:** Este trabalho objetiva investigar os fatores demográficos, clínicos e genéticos que podem ser preditivos de boa resposta ao tratamento com os inibidores da colinesterase (IChE) na doença de Alzheimer (DA) e DA + doença cerebrovascular (DCV); medir a concentração plasmática de donepezila em pacientes em uso da medicação; verificar a correlação entre a concentração de donepezila com os polimorfismos do gene Apolipoproteína E (APOE) e do gene CYP2D6, bem como com a resposta clínica. **Pacientes e Métodos:** De um total de 129 pacientes diagnosticados com DA ou DA + DCV, com demência leve a moderada, 97 pacientes completaram o estudo após 12 meses de seguimento e foram avaliados no início, após três, seis e 12 meses de uso de IChE (donepezila, galantamina ou rivastigmina). A genotipagem da APOE foi determinada para todos os participantes e os polimorfismos da CYP2D6 para aqueles que fizeram uso da donepezila. Em cada visita, foram administradas escalas de avaliação cognitiva, funcional, de humor e de comportamento, bem como medida a concentração plasmática de donepezila nas últimas 3 visitas. Os pacientes foram classificados de acordo com a pontuação no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM). Bons respondedores foram definidos como aqueles que pontuaram  $\geq 2$  no MEEM em 12 meses em relação ao MEEM da primeira consulta. **Resultados:** A taxa de boa resposta clínica foi de 27,8%. Metade destes pacientes eram portadores do alelo APOE $\epsilon$ 4. Na análise longitudinal, os pacientes com DA leve e também os pacientes que pontuaram  $\geq 2$  no MEEM aos três meses apresentaram maior chance de serem bons respondedores aos 12 meses. A resposta clínica à donepezila foi investigada em razão da concentração da droga no plasma e pela frequência dos polimorfismos da APOE e CYP2D6 em 42 pacientes que fizeram uso da medicação (dose de 10 mg) durante 12 meses. Não houve correlação entre polimorfismos da APOE, da CYP2D6 e o padrão de resposta clínica. No entanto, os bons e neutros respondedores tiveram maior concentração plasmática de donepezila aos 12 meses de tratamento em relação aos três e seis meses, sugerindo haver melhor resposta com concentrações mais elevadas da droga. **Conclusão:** Os principais fatores preditivos de boa resposta a estas drogas aos 12 meses de tratamento foram a gravidade leve da demência e a presença de boa resposta aos três meses de uso da medicação. Não houve correlação entre polimorfismo da APOE, da CYP2D6 e o padrão de resposta clínica na população estudada. A concentração plasmática de donepezila foi maior nos bons e neutros respondedores.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Inibidores da colinesterase. Fatores preditivos de resposta. Polimorfismo genético. Donepezila.

## ABSTRACT

**Background:** Naturalistic studies on Alzheimer's disease, which evaluate individuals in their usual life style, without selecting them previously, showing their comorbidities and different ages, are rare in Brazil. **Objective:** This study aimed to investigate the demographic, clinical and genetic factors that might be predictive of good response to cholinesterase inhibitors (ChEI) treatment in Alzheimer's disease (AD) and AD + cerebrovascular disease (CVD); to measure the plasmatic concentration of donepezil in patients under treatment; to verify the correlation between the concentration of donepezil with the polymorphisms of Apolipoprotein E (APOE) and of CYP2D6 genes, as well as with the clinical response. **Patients and Methods:** A total of 129 patients diagnosed with AD or AD + CVD, with mild-to-moderate dementia participated of this study, but only 97 patients completed the study after a 12-month of treatment. They were evaluated at baseline and three, six and 12 months of ChEI (donepezil, galantamine or rivastigmine) treatment. APOE genotyping were determined for all participants and CYP2D6 polymorphisms for those taking donepezil. At each visit, were administrated cognitive, functional, mood and behavior scales, as well as measured plasma concentration of donepezil in the last three visits. Patients were classified according to the score on the Mini-Mental State of Examination (MMSE). Good responders were defined as those scoring  $\geq 2$  in the MMSE at 12 months comparing with the MMSE at baseline. **Results:** The rate of good clinical response was 27.8%. Half of them carried the allele APOE $\epsilon$ 4. In a longitudinal analysis, patients with mild AD and also patients who scored  $\geq 2$  in the MMSE at three months had more chance to be good responders at 12 months. Clinical response to donepezil was investigated in relation to the drug plasma concentration and the presence of the APOE and CYP2D6 polymorphisms in 42 patients taking the medication (10 mg) for 12 months. There was no correlation between APOE and CYP2D6 polymorphisms with the pattern of clinical response. However, good and neutral responders had higher plasmatic concentration of donepezil at 12 months of treatment when compared to three and six months, suggesting the occurrence of better response with higher plasmatic concentration of the drug. **Conclusion:** The main predictive factors of good response to these drugs at 12 months of treatment were mild dementia and the presence of good response at three months of medication use. There was no correlation between the polymorphisms of APOE, CYP2D6 and the pattern of clinical response. The plasmatic concentration of donepezil was higher in good and neutral responders.

**Keywords:** Alzheimer's disease. Cholinesterase inhibitors. Predictive factors response. Genetics polymorphisms. Donepezil.

## LISTA DE ABREVIACOES

- A $\beta$  – peptídeo beta amiloide
- AChE – acetilcolinesterase
- AINE – anti-inflamatório não esteroideal
- APOE – apoliprote na E
- PPA – proteína precursora do amiloide
- AVDB – atividades de vida diárias básicas
- AVDI – atividades de vida diárias instrumentais
- BChE – butirilcolinesterase
- CCL – comprometimento cognitivo leve
- CCLa – comprometimento cognitivo leve amn stico
- CDR – Clinical Dementia Rating
- CPD – concentra o plasmática de donepezila
- CYP – Citocromo P450
- CYP2D6 – Enzima pertencente ao citocromo P450, família 2 subfamília D
- CYP2D6\*3 – Alelo \*3 do gene *CYP2D6*
- CYP2D6\*4 – Alelo \*4 do gene *CYP2D6*
- CYP2D6\*5 – Alelo \*5 do gene *CYP2D6*
- CYP2D6\*6 – Alelo \*6 do gene *CYP2D6*
- CYP2D6\*10 – Alelo \*10 do gene *CYP2D6*
- DA – doença de Alzheimer
- DCL – demência por corpos de Lewy
- DCV – demência cerebrovascular
- DP – desvio padrão
- DSM-IV – Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos mentais
- DV – demência vascular
- EDTA – Diaminoethanetetraacetic acid
- EEGs – Equa es de Estima o Generalizadas
- EM – metabolizadores extensivos
- EUA – Estados Unidos da América
- FR – fator de risco
- FP – fator de prote o

HAS – Hipertensão arterial sistêmica  
HPLC – cromatografia líquida de alta eficiência  
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatístico  
IC – Intervalo de confiança  
IChE – inibidores da colinesterase  
ILPI – Instituição de Longa permanência  
IM – metabolizadores intermediários  
IMC – índice de massa corporal  
INR – International normalized ratio  
IRSS – Inibidores de receptação da serotonina  
IRNS – inibidores de receptação da noradrenalina e da serotonina  
MBR – muito bom respondedor  
MEEM – Mini exame do estado mental – Mini-mental  
NIA – National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association workgroup  
NPI – Inventário neuropsiquiátrico  
PA – pressão arterial  
pb – Pares de bases  
PCR *Polymerase Chain Reaction* – Reação em cadeia da polimerase  
PET – Tomografia por emissão de pósitrons  
PPA – proteína precursora do amiloide  
PMs – Metabolizadores pobres  
Proteína tau hiperfosforilada – p-tau  
RCMs – receptores muscarínicos  
RCNs – receptores nicotínicos  
RFLP *Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorfism*  
RS – Rio Grande do Sul  
SNC – Sistema nervoso central  
SNPs – Polimorfismos de um nucleotídeo  
SUS – Sistema Único de Saúde  
TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido  
UMs – Metabolizadores ultra-rápidos  
 $\beta$ A-42 – Peptídeo  $\beta$ -amiloide

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. CYP2D6 e polimorfismos *3,*4,*5,*6 e *10 .....	63
Figura 2. Fluxo de pacientes desde a primeira avaliação até o fim do seguimento.....	71
Figura 3. Frequência de comorbidades nos pacientes incluídos – n= 129 (%) .....	75
Figura 4. 97 Pacientes com DA leve e moderada versus escolaridade (completaram tratamento).....	79
Figura 5. Média de MEEM na primeira consulta versus escolaridade de 97 pacientes com DA leve que completaram o tratamento ao longo dos meses.....	80
Figura 6. Média de MEEM na primeira consulta versus escolaridade de 97 pacientes com DA moderada que completaram o tratamento ao longo dos meses. ....	80
Figura 7. Concentração de donepezila em cada um dos genótipos de APOE aos 3, 6 e 12 meses de tratamento.....	103
Figura 8. Concentração sérica de donepezila em cada um dos genótipos de CYP2D6*3 aos 3, 6 e 12 meses de tratamento.....	104
Figura 9. Concentração de donepezila em cada um dos genótipos de CYP2D6*4 aos 3, 6 e 12 meses. ....	105
Figura 10. Concentração de donepezila em cada um dos genótipos de CYP2D6*5 aos 3, 6 e 12 meses de tratamento.....	106
Figura 11. Concentração de donepezila no único genótipo de CYP2D6*6 aos 3, 6 e 12 meses .....	107
Figura 12. Concentração de donepezila em cada um dos genótipos de CYP2D6*10 aos 3,6 e 12 meses. ....	108
Figura 13. Dados dos escores de cada paciente ao longo dos meses de acompanhamento....	112



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Frequências relativas dos alelos do polimorfismo da <i>APOE</i> em diferentes populações .....	33
Tabela 2. Fatores de risco e de proteção para DA e hipóteses etiológicas .....	36
Tabela 3. Propriedades farmacológicas dos inibidores da colinesterase .....	41
Tabela 4. CYP2D6 com os respectivos alelos e seu efeito na atividade enzimática.....	53
Tabela 5. Resultados obtidos com o uso do programa PASS para a obtenção do tamanho suficiente da amostra. ....	56
Tabela 6. Total de pacientes avaliados na primeira consulta – pacientes incluídos e excluídos e seus respectivos diagnósticos. ....	72
Tabela 7. Pacientes avaliados na primeira consulta, aos 3, 6 e 12 meses de tratamento com IChE.....	72
Tabela 8. Motivos de descontinuidade dos pacientes em 12 meses de tratamento dentre o total dos pacientes que iniciaram tratamento.....	73
Tabela 9. Variáveis demográficas e clínicas dos pacientes com DA e DA+DCV (129 pacientes).....	74
Tabela 10. Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com DA e DA+DCV que completaram o tratamento após 12 meses de uso de IChE (97 pacientes). ....	75
Tabela 11. Variáveis clínicas dos pacientes com DA e DA+DCV que completaram o tratamento (12 meses) e medicamentos que usaram na primeira consulta, aos 3 meses (95 pacientes – IChE) e aos 12 meses (97 pacientes). ....	76
Tabela 12. Resposta dos pacientes que completaram o tratamento após 12 meses.....	77
Tabela 13. Escore NPI e principais sintomas de comportamento entre os 97 pacientes que foram acompanhados durante 12 meses de tratamento e as respectivas consultas. ....	78
Tabela 14. Perfil do resultado do MEEM de 97 pacientes que completaram 12 meses de tratamento ao longo dos meses versus escolaridade entre pacientes com DA leve e moderada. ....	79
Tabela 15. Verificação da associação das variáveis categóricas – demográficas e clínicas com os respondedores – 97 pacientes – 12 meses de tratamento – Análise univariada.....	81
Tabela 16. Verificação da associação das variáveis contínuas com bons respondedores (97 pacientes – 12 meses de tratamento). ....	83
Tabela 17. Verificação da associação das variáveis categóricas – demográficas e clínicas com os muito bons respondedores – 95 pacientes aos 3 meses – ganho de três pontos ou mais no MEEM. ....	84
Tabela 18. Verificação de associação das variáveis contínuas com muito bons respondedores (95 pacientes – 3 meses de tratamento).....	86

Tabela 19. Verificação da associação das variáveis categóricas – demográficas e clínicas com os muito bons respondedores – 97 pacientes aos 6 meses – ganho de 3 pontos ou mais no MEEM. ....	87
Tabela 20. Verificação de associação das variáveis contínuas com muito bons respondedores (97 pacientes – 6 meses de tratamento). ....	89
Tabela 21. Verificação da associação das variáveis categóricas – demográficas e clínicas com os muito bons respondedores – 97 pacientes aos 12 meses – ganho de 3 pontos ou mais no MEEM. ....	90
Tabela 22. Verificação de associação das variáveis contínuas com muito bons respondedores (97 pacientes – 12 meses de tratamento). ....	92
Tabela 23. Análise multivariada – regressão logística ordinal para variável dependente respondedor (12 meses de tratamento). ....	95
Tabela 24. Análise multivariada - regressão logística para variável dependente muito bom respondedor aos 3 meses. ....	95
Tabela 25. Modelo 1 - Análise multivariada - regressão logística para variável dependente muito bom respondedor aos 6 meses. ....	96
Tabela 26. Modelo 2 - Análise multivariada - regressão logística para variável dependente muito bom respondedor aos 6 meses. ....	96
Tabela 27. Análise multivariada - regressão logística para variável dependente Muito Bom Respondedor aos 12 meses. ....	96
Tabela 28. Verificação da associação das variáveis demográficas, clínicas e farmacológicas (acrescidas de genotipagem de APOE e CYP 2D6 *3,*4,*5,*6 e *10) com a variável resposta respondedor aos 12 meses de tratamento com IChE (51 pacientes que fizeram uso da medicação). ....	97
Tabela 29. Variáveis categóricas – verificação da associação da dose de donepezila aos 3 e 6 meses com a variável resposta (respondedor) – Análise univariada. ....	99
Tabela 30. Verificação da associação das variáveis clínicas e farmacológicas com a variável resposta (respondedor) aos 12 meses de tratamento com donepezila (51 pacientes fizeram uso da medicação em todo o período de tratamento) – variáveis contínuas – Análise univariada. ....	100
Tabela 31. Frequência dos genótipos e dos alelos em 51 pacientes em uso de donepezila (12 meses de tratamento). ....	101
Tabela 32. Verificação da associação da concentração sérica de donepezila com APOE nos períodos de 3, 6 e 12 meses – Análise Univariada. ....	103
Tabela 33. Verificação da associação da concentração sérica de donepezila com CYP 2D6*3 (selvagem – wt/wt e polimorfismo wt/*3) aos 3, 6 e 12 meses – Análise Univariada. ....	104
Tabela 34. Verificação da associação da concentração sérica de donepezila com.....	105

Tabela 35. Verificação da associação da concentração sérica de donepezila com CYP 2D6*5 (alelos selvagem - wt/wt e polimorfismo wt/*5) aos 3, 6 e 12 meses de tratamento - Análise Univariada. ....	106
Tabela 36. Verificação da associação da concentração sérica de donepezila com CYP 2D6*6 (alelos selvagem - wt/wt e polimorfismo wt/*6) aos 3, 6 e 12 meses de tratamento – Análise Univariada. ....	107
Tabela 37. Verificação da associação da concentração sérica de donepezila com CYP 2D6*10 (alelos selvagem - CC e polimorfismos CT e TT) ao longo dos meses – Análise Univariada. ....	108
Tabela 38. Concentração plasmática de donepezila (10 mg), nos alelos selvagens e nos polimorfismos da APOE e da CYP2D6 ao longo dos meses (42 pacientes).....	109
Tabela 39. Análise longitudinal de 97 pacientes e 291 medidas. Estimativas dos coeficientes. ....	110
Tabela 40. Resposta aos IChE em três períodos de tratamento – Análise Longitudinal. ....	111
Tabela 41. Pacientes que tiveram resposta rápida aos 3 meses e a correlação da resposta aos 6 e 12 meses.....	113
Tabela 42. Oligonucleotídeos utilizados na detecção dos polimorfismos da CYP2D6. ....	149
Tabela 43. Protocolo com as quantidades de reagentes usados na realização da PCR da CYP2D6*3. ....	150
Tabela 44. Programa utilizado para realização do alelo CYP2D6*3. ....	150
Tabela 45. Protocolo com as quantidades de reagentes usados na realização da PCR da CYP2D6*4. ....	151
Tabela 46. Programa utilizado para realização do alelo CYP2D6*4. ....	151
Tabela 47. Protocolo para digestão. ....	151
Tabela 48. Protocolo com as quantidades de reagentes usados na realização da PCR da CYP2D6*5. ....	152
Tabela 49. Programa utilizado no termociclador para realização da PCR da CYP2D6*5.....	152
Tabela 50. Protocolo com as quantidades de reagentes usados na realização da PCR da CYP2D6*6. ....	153
Tabela 51. Oligonucleotídeos utilizados na detecção do polimorfismo CYP2D6*10. ....	153
Tabela 52. Protocolo com as quantidades de reagentes usados na realização da PCR para o alelo CYP2D6*10.....	154
Tabela 53. Programa utilizado para realização da PCR para o alelo CYP2D6*10. ....	154
Tabela 54. Protocolo para digestão para o alelo CYP2D6*10. ....	155

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	21
<b>1.1 Aspectos gerais</b> .....	21
1.1.1 Envelhecimento.....	21
1.1.2 Epidemiologia da demência.....	21
<b>1.2 Neuropatologia e aspectos bioquímicos</b> .....	23
<b>1.3 Aspectos clínicos e diagnósticos</b> .....	25
1.3.1 <i>Comprometimento cognitivo leve</i> .....	25
1.3.2 <i>Demência</i> .....	26
1.3.3 <i>Demência devida à DA e fatores de risco</i> .....	28
1.3.4 <i>Possíveis fatores de risco associados à DA</i> .....	29
<b>1.4 Frequência dos polimorfismos da APOE segundo algumas populações</b> .....	33
<b>1.5 Fatores de proteção</b> .....	35
<b>1.6 Fatores de risco para DCV</b> .....	35
<b>1.7 Sobrevida</b> .....	36
<b>1.8 Tratamento da DA</b> .....	36
1.8.1 <i>Importância do tratamento não farmacológico</i> .....	36
1.8.2 <i>Tratamento com drogas inibidoras da colinesterase (IChE)</i> .....	38
1.8.3 <i>Donepezila</i> .....	42
<u>1.8.3.1 <i>Dosagem do nível sérico</i>.....</u>	<u>42</u>
<u>1.8.3.2 <i>Polimorfismo genético e nível sérico de donepezila</i>.....</u>	<u>42</u>
1.8.4 <i>Galantamina</i> .....	43
1.8.5 <i>Rivastigmina</i> .....	43
<b>1.9 Resposta à medicação, eventos adversos e falta de resposta</b> .....	44
<b>1.10 Eficácia dos inibidores da colinesterase e manutenção do efeito</b> .....	45
<b>1.11 Memantina</b> .....	46
<b>1.12 Fatores preditivos de resposta aos IChE</b> .....	46
<b>1.13 Farmacogenética, citocromo P 450, CYP2D6 e respectivos alelos polimórficos</b> ....	49
<b>1.14 Programa de assistência aos portadores de DA</b> .....	53
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	54
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	55
3.1 <b>Objetivo geral</b> .....	55
3.2 <b>Objetivos específicos</b> .....	55
<b>4 POPULAÇÃO E MÉTODOS</b> .....	56
4.1 <b>Cálculo amostral</b> .....	56
4.2 <b>Delineamento do estudo</b> .....	56
4.3 <b>Critérios de inclusão</b> .....	58
4.4 <b>Critérios de exclusão</b> .....	59
4.5 <b>Protocolo de avaliação clínica</b> .....	59
4.5.1 <i>Escalas de avaliação de funcionalidade</i> .....	59
4.5.2 <i>Escalas cognitivas aplicadas</i> .....	59
4.5.3 <i>Escalas de avaliação do humor e comportamento</i> .....	60
4.5.4 <i>Escala da avaliação do estadiamento da demência – CDR</i> .....	61
4.6 <b>Protocolo de avaliação laboratorial e de imagem</b> .....	61
4.7 <b>Processo de extração de DNA a partir de sangue total colhido em EDTA</b> .....	62

4.8 Método bionalítico para quantificação de donepezila em plasma por LC/MS/MS .	65
4.9 Análise estatística .....	66
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>69</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>115</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>126</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>127</b>
<b>APÊNDICE A - Protocolo de reagentes .....</b>	<b>146</b>
<b>APÊNDICE B - Protocolo de PCR.....</b>	<b>149</b>
<b>APÊNDICE C - Simulação do cálculo amostral .....</b>	<b>156</b>
<b>ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Paciente.....</b>	<b>157</b>
<b>ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do cuidador .....</b>	<b>161</b>
<b>ANEXO C - Protocolo utilizado na avaliação dos pacientes .....</b>	<b>165</b>
<b>ANEXO D - Atividade de Vida Diária Básicas: Auto-cuidado (Katz).....</b>	<b>166</b>
<b>ANEXO E - Questionário de Pfeffer.....</b>	<b>167</b>
<b>ANEXO F - MEEM.....</b>	<b>169</b>
<b>ANEXO G - Teste de Lista de Palavras CERAD.....</b>	<b>170</b>
<b>ANEXO H - Teste de Reconhecimento de Boston .....</b>	<b>171</b>
<b>ANEXO I - Praxias Construtivas.....</b>	<b>172</b>
<b>ANEXO J - Memória da Praxia Construtiva.....</b>	<b>173</b>
<b>ANEXO K - Frontal Assessment Battery (FAB).....</b>	<b>174</b>
<b>ANEXO L - Teste do Relógio.....</b>	<b>175</b>
<b>ANEXO M - Teste de Reconhecimento de Figuras .....</b>	<b>176</b>
<b>ANEXO N - Fluência Verbal .....</b>	<b>177</b>
<b>ANEXO O - Humor .....</b>	<b>178</b>
<b>ANEXO P - Escala Geriátrica de Depressão (GDS-15eGDS-5) .....</b>	<b>179</b>
<b>ANEXO Q - Inventário Neuropsiquiátrico .....</b>	<b>180</b>
<b>ANEXO R - Clinical Dementia Rating .....</b>	<b>181</b>

<b>ANEXO S - Lista de comorbidades.....</b>	<b>183</b>
<b>ANEXO T - Medicamentos em Uso.....</b>	<b>184</b>
<b>ANEXO U - Dados adicionais sobre o diagnóstico .....</b>	<b>185</b>
<b>ANEXO V - Renda .....</b>	<b>186</b>
<b>ANEXO W - UKU Eventos adversos .....</b>	<b>187</b>
<b>ANEXO X - Escada de CORNELL.....</b>	<b>189</b>
<b>ANEXO Y - Escala Mattis.....</b>	<b>191</b>
<b>ANEXO Z - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa .....</b>	<b>210</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Aspectos gerais

### 1.1.1 Envelhecimento

O envelhecimento populacional tem um aspecto positivo, que se traduz em uma sociedade que conseguiu atingir um nível de saúde adequado. Alcançar a longevidade significa ter passado várias décadas sem ter sido afetado por morte prematura, causada por doenças infectocontagiosas ou por violência, em geral mais frequentes em países subdesenvolvidos. No entanto, viver mais anos significa que, com frequência, os mais velhos podem ter doenças crônico-degenerativas e requeiram mais cuidados por parte da família e dos serviços de saúde, conseqüentemente, gerando mais gastos para seus familiares e para o sistema de saúde.

No Brasil, a mudança na estrutura familiar, com menor número de filhos e, em muitos casos, tendo a mulher como chefe de família (no Censo de 2010, a mulher era a responsável por 37,3% dos lares brasileiros e a taxa de fecundidade do Brasil era de 1,86 filhos por mulher)<sup>(1)</sup>, leva-nos a pensar que a população está envelhecendo e a perguntar se o País está preparado para atender, em regime hospitalar e em instituições de longa permanência (ILPI), à crescente demanda.

O envelhecimento populacional brasileiro é uma realidade, contando com 15 milhões de pessoas nos dias atuais e com projeção de 15% da população do País nesta faixa etária no ano 2020. Em 2008, enquanto as crianças até 14 anos correspondiam a 26,5% da população total, o contingente com 65 anos ou mais representava 6,5%<sup>(1)</sup>. Contudo, o avanço na idade traz consigo uma série de doenças relacionadas à senilidade – coronariopatias, neoplasias, osteoporose, depressão, demências<sup>(2)</sup> – e pressupõe uma adequação do Sistema de Saúde, o qual não possui estrutura em ILPI suficiente e abrangente para abrigar o número de idosos da população brasileira.

### 1.1.2 Epidemiologia da demência

Segundo o estudo Delphi<sup>(3)</sup>, fazendo uma projeção para 2040, 71% das pessoas com demência viverão em países em desenvolvimento. Para esses possíveis 58 milhões de pacientes, a carga econômica será imensa. De acordo com Kalaria et al.<sup>(4)</sup>, o total de gastos

em 2005 com pacientes com demência em países em desenvolvimento foi de U\$ 70 bilhões para uma população de 15 milhões de indivíduos. Contudo, é difícil pensar no custo social da doença. Deve-se colocar limites em termos de políticas de saúde, quando se fala em saúde e qualidade de vida? Se o custo for proporcional ao bom cuidado, não vale a pena mantê-lo? São questões que permanecem abertas e difíceis de serem respondidas, contudo, o investimento no arsenal terapêutico promove melhora clínica nos pacientes com demência.

Nesse mesmo estudo, Kalaria et al.<sup>(4)</sup> afirmam que a doença de Alzheimer (DA) é responsável por 60% das demências, e a demência vascular (DV), por 26%, em países onde o acesso a exames de imagem é passível de ser feito. Segundo outro artigo, entre 18 e 25 milhões de pessoas foram afetadas pela demência em todo o mundo no ano 2000, e a estimativa da cifra para o ano 2020 aumenta para 32 a 40 milhões. Cerca de 2% dos indivíduos com menos de 65 anos são acometidos e a prevalência dobra a cada cinco anos com o aumento da idade<sup>(5)</sup>.

O 10/66 *Dementia Research Group*, criado em uma reunião de pesquisadores na Índia em 1998 – teve esse nome porque menos de 10% dos estudos referentes à demência foram realizados nos países em desenvolvimento, embora esses mesmos países tivessem 2/3 dos casos – encontrou que a prevalência de demência para pessoas com 60 anos ou mais, seguindo os critérios do DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais), em países em desenvolvimento, variou de 5 a 7% na maioria das regiões do mundo. Na América Latina, a prevalência foi maior (8,5%) e a prevalência foi mais baixa nos países da África Subsaariana (2-4%)<sup>(6)</sup>. Para as regiões urbanas da cidade de São Paulo, a prevalência de demência é de 5,1% e em Havana, Cuba, 6,4%<sup>(3,7,8)</sup>.

Segundo Hebert et al.<sup>(9)</sup> (2010), nos Estados Unidos (EUA) havia 4,7 milhões de pessoas com 65 anos ou mais com DA. Desses, 700 mil possuíam entre 65 e 74 anos; 2,3 milhões possuíam entre 75 e 84 anos e 1,8 milhão possuíam 85 ou mais. A projeção para pessoas com DA em 2050 é de 13,8 milhões de pessoas, e 7,0 milhões terão 85 anos ou mais. Qiu et al., em um amplo estudo epidemiológico, diz que a prevalência de DA nos EUA para maiores de 70 anos é de 9,7%<sup>(8)</sup>. Estima-se que 5,4 milhões de norte-americanos apresentam demências, a maior parte deles com DA<sup>(10,11)</sup>. É a sexta causa de morte nos EUA e a quinta entre os maiores de 65 anos. O número de mulheres afetadas pela doença é de 3,4 milhões, em comparação com 1,8 de homens; estas cifras indicam que 2/3 dos pacientes com demência são do sexo feminino<sup>(12)</sup>.



Entre as nações desenvolvidas, cerca de uma em 10 pessoas idosas (65 anos ou mais) são acometidas por algum grau de demência e, entre os muito idosos (85 anos ou mais), 20 a 30% deles podem apresentar demência<sup>(6)</sup>.

Um dos primeiros estudos populacionais que relatam a prevalência de demência no Brasil foi realizado em Catanduva, no Estado de São Paulo. Herrera Jr. et al.<sup>(13)</sup> observaram prevalência de demência de 7,1%, em uma população de 1.656 indivíduos, com idade igual ou maior que 65 anos. A etiologia mais frequente da síndrome demencial foi a DA, com prevalência de 4,9% (55,1% do total de casos de demência). A taxa de incidência anual de DA foi de 7,7 casos por 100.000 habitantes<sup>(14)</sup>. Os estudos brasileiros apresentam prevalência e incidência próximas aos estudos estrangeiros<sup>(15)</sup>.

## 1.2 Neuropatologia e aspectos bioquímicos

A DA é caracterizada, sob o ponto de vista anatomopatológico, pelo acúmulo de duas substâncias –  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ) e proteína tau – que constituem, respectivamente, as placas neuríticas e os emaranhados neurofibrilares, lesões cerebrais mais características da doença. Estas alterações neuropatológicas precedem os sintomas na DA.

Nos cérebros humanos, ocorre a deposição de peptídeo  $A\beta$ , um curto fragmento contendo cerca de 40 aminoácidos da proteína precursora do amiloide (PPA). A deposição do peptídeo  $A\beta$  é um evento central na patogênese da DA.

A proteína tau faz parte dos componentes neuronais estruturais e a principal função é ajudar na manutenção dos microtúbulos. Um dos marcadores encontrados na DA é a proteína tau hiperfosforilada (p-tau), o principal componente dos emaranhados neurofibrilares e substância altamente tóxica para os neurônios<sup>(16,17)</sup>.

Segundo Bu, a hipótese central da causa da DA procede do desequilíbrio entre produção e depuração de  $A\beta$  e é chamada hipótese da cascata amiloide, que promove, em última análise, degeneração neuronal e demência. A clivagem da proteína precursora do amiloide (PPA) em peptídeos  $A\beta$  ( $A\beta_{1-40}$  e  $A\beta_{1-42}$ ) e em oligômeros menores de  $A\beta$  são influenciados pelas enzimas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  secretases<sup>(16,18)</sup>. Pequenos oligômeros podem ser mais tóxicos<sup>(19)</sup>. A perda de neurônios e da substância branca, angiopatia, inflamação e dano oxidativo também estão presentes. A formação de monômeros de  $A\beta_{40}$  é mais prevalente que a agregação de  $A\beta_{42}$ , formada pela ação da enzima  $\gamma$  secretase. A presença da enzima  $\beta$  secretase não leva à formação do complexo  $A\beta_{42}$ , que é patológico.

A A $\beta$  é um fragmento da proteína precursora da PPA que é importante no crescimento, sobrevivência e regeneração neuronal. Na DA, a PPA é dividida em pequenos fragmentos de A $\beta$ , por razões ainda desconhecidas, e o acúmulo de A $\beta$  causa a formação de placas que são depositadas no tecido extracelular, promovendo perdas sinápticas, causando inflamação e outras alterações morfológicas. A proteína tau funciona como estabilizador dos componentes neuronais do cérebro. Na DA, o acúmulo de proteína tau ou hiperfosforilação da mesma leva à perda de sinalização neuronal<sup>(20)</sup>.

Alterações em nível bioquímico ocorrem em pessoas que iniciaram processo demencial e há uma relação estreita entre disfunção do sistema colinérgico e DA. A ação da acetilcolina depende dos seus receptores nicotínicos (RCNs) e muscarínicos (RCMs). Os RCNs localizados no cérebro distribuem-se nas regiões pré, pós, peri e extrassinápticas, podendo modular a liberação de neurotransmissores e, conseqüentemente, a atividade sináptica neuronal. Os RCNs têm importância em diversos processos, como o aprendizado e a memória, o desenvolvimento neuronal e participam do sistema de recompensa. Uma disfunção do gene que sintetiza a subunidade  $\beta 2$  do receptor nicotínico é responsável pela atrofia do córtex e perda de neurônios, o que sugere que os RCNs estejam envolvidos em processos de sobrevivência de neurônios, além da fisiologia e manutenção dos circuitos sinápticos neuronais<sup>(21,22)</sup>.

No SNC, os RCMs participam do controle da função extrapiramidal, vestibular, em funções cognitivas, como memória, aprendizado e atenção, em respostas emocionais, na modulação do estresse, no sono e na vigília<sup>(21)</sup>.

Um estudo conduzido na Inglaterra e país de Gales, em que os autores fizeram estudo anatomopatológico dos cérebros dos pacientes submetidos às autópsias, mostraram que 78% dos pacientes apresentavam lesões compatíveis com DV e 70% deles, tinham lesões compatíveis com DA. Demência estava presente em 48%. Dentre os pacientes com demência, 64% apresentavam quadro clínico compatível com DA provável ou definitiva. Com relação aos pacientes não dementes, 33% tinham placas neuríticas. Emaranhados fibrilares apareceram em 61% dos dementes e em 34% dos não dementes. Lesões vasculares apareceram em 46% dos dementes e em 33% nos não dementes<sup>(23,24)</sup>.

Esta confluência de lesões em pacientes sãos e dementes, com quadro clínico compatível com DA e apresentando também lesões compatíveis com doença cerebrovascular, mostra que há interface grande entre as patologias e que seu achado, por si só, não caracteriza um indivíduo demente.

### 1.3 Aspectos clínicos e diagnósticos

#### 1.3.1 Comprometimento cognitivo leve

Comprometimento cognitivo leve (CCL), segundo alguns autores, é um estágio entre envelhecimento normal e demência e é associado com risco aumentado de desenvolvimento de DA<sup>(25)</sup>. Os pacientes que são diagnosticados com CCL podem apresentar declínio cognitivo em um ou mais domínios, em comparação com seu nível prévio. Esse declínio é maior que o esperado para pessoas da mesma idade e nível educacional. É chamado de CCL não amnésico se o déficit ocorre nas funções executivas, linguagem, atenção e habilidades visuais-espaciais<sup>(26)</sup>. Quando a apresentação do CCL é amnésica, há déficit de memória, por vezes constatado pela própria pessoa e confirmado pela família e por testes neuropsicológicos. Pode haver transtorno muito leve no desempenho funcional, em atividades complexas. Os pacientes podem fazer alguns erros, gastar mais tempo, serem menos eficientes ao executarem suas tarefas, mas mantêm sua independência nas atividades do dia a di<sup>(27)</sup>.

Diversos pesquisadores, a maioria, vinculados a universidades americanas, consideram o CCL como sendo a fase sintomática da pré-demência da DA e denominam essa entidade como CCL devido à DA<sup>(27)</sup>. Eles desenvolveram dois critérios para classificação dessa entidade, o primeiro para profissionais de saúde, apenas com critérios clínicos, e o segundo para fins de pesquisa, quando é possível a coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) para análise de biomarcadores ou a realização de exames de neuroimagem estrutural ou funcional. Esse conceito é reforçado quando os biomarcadores liquóricos (proteína A $\beta$  e tau apresentam-se com as mesmas características de pacientes com DA). O CCL pode evoluir para demência em até 5 a 10% na população em geral e em 10 a 15% ao ano em pacientes acompanhados em especialidades médicas<sup>(26,28)</sup>.

Dubois et al.<sup>(29)</sup>, em vez de CCL, preferem denominar DA prodrômica, ou seja, a doença na sua fase inicial. Na conceituação da DA, segundo estes pesquisadores, deve haver a concomitância da apresentação clínica com o aspecto neurobiológico, ou seja, presença de biomarcadores típicos da DA (A $\beta$  baixo, tau total e/ ou tau fosforilada elevados) ou retenção do traçador amiloide na tomografia de emissão de pósitrons (PET), atrofia do lobo temporal medial na ressonância magnética e/ou hipometabolismo da glicose no PET.

Nos testes cognitivos, o desempenho no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), por exemplo, situa-se entre 1 a 1,5 desvio padrão (dp) abaixo da média em relação a indivíduos da

mesma idade e escolaridade<sup>(27)</sup>. O tratamento do CCL com Inibidores da colinesterase (IChE) é controverso, não havendo indicação terapêutica aprovada por agências reguladoras.

### 1.3.2 Demência

A demência é uma síndrome em que há declínio cognitivo, associado ou não a sintomas comportamentais (sintomas neuropsiquiátricos), que interfere no trabalho e nas atividades de vida diária, representando declínio do funcionamento prévio e não explicado por delírio ou doença psiquiátrica. Segundo os critérios de McKhann et al.<sup>(30)</sup>, o déficit cognitivo é avaliado por meio da história clínica do paciente, exame cognitivo objetivo ou por avaliação neuropsicológica quando a anamnese e o exame cognitivo deixam dúvidas diagnósticas. O prejuízo cognitivo e/ou coreferencial envolve pelo menos dois domínios: dificuldade para adquirir novas informações, inabilidade para julgamento ou para de execução de tarefas mais elaboradas, prejuízo nas funções visuais-espaciais, dificuldades de linguagem ou mudanças na personalidade/comportamento<sup>(30,31)</sup>. Em se tratando de demência devida à DA provável, McKhann et al.<sup>(30)</sup> sugerem que sejam preenchidos os critérios para demência anteriormente descritos, além de início insidioso e piora gradual. A apresentação pode ser amnésica ou não amnésica, esta última com déficit de linguagem, funções executivas ou de habilidades visuais-espaciais.

Diversas condições podem causar síndrome demencial, sendo a DA e a DV as causas mais frequentes. Embora algumas demências sejam reversíveis, como as ocasionadas por hipotireoidismo ou deficiência de vitamina B12, este percentual é mínimo, perfazendo aproximadamente 1,5% a 3% dos casos em que a reversão é completa<sup>(32)</sup>. Boustani et al.<sup>(33)</sup> reforçam a importância do diagnóstico precoce para se ter maior facilidade de intervenção sobre a doença e se conseguir protelar o declínio por maior tempo.

Demência exerce grande impacto no indivíduo, na família, nos cuidadores e na sociedade. Vista em conjunto, a DA afeta vários domínios da vida do paciente e, como consequência, o cuidador também pode ficar afetado: o paciente pode apresentar declínio cognitivo, em que a memória recente é especialmente acometida; com relação aos sintomas de comportamento, pode manifestar agressividade, agitação, apatia, depressão, delírio, alucinações, perambulação, entre outros; disfunção executiva, como dificuldade de se planejar, de se organizar; prejuízo na funcionalidade, tanto nas atividades de vida diárias instrumentais como básicas.

Quase todos os pacientes com demência desenvolverão alterações comportamentais, a maioria deles apresentando mais de um sintoma<sup>(34)</sup>. Os sintomas de comportamento podem aparecer em fase muito precoce da doença, até mesmo antecedendo o diagnóstico desta<sup>(35)</sup>. Há autores que, de forma didática, os dividem em *clusters*, por exemplo, transtornos do humor, como apatia, depressão, ansiedade e euforia. Apatia é o mais prevalente dos sintomas e caracteriza-se por falta de interesse, menos afeto nas relações interpessoais, diminuição da iniciativa e isolamento social, perda de entusiasmo e é percebido em 48 a 92% das demências<sup>(36)</sup>.

Agitação é o segundo sintoma mais comum e abrange perambulação, agressividade e desinibição sexual. A agitação pode se manifestar por comportamento agressivo verbal (ameaças, linguagem rude ou agressiva); verbalmente, mas não agressivos, como comportamentos de repetição, vocalização, pedidos de ajuda; agressividade física como bater-se, arranhar-se, chutar e comportamentos físicos não agressivos como perambulação. *Sundowning*, um termo usado para descrever o aumento ou aparecimento da agitação, confusão ou outros sintomas de comportamento no entardecer, é multifatorial na sua origem e relata uma quebra no ritmo circadiano, devido à degeneração no núcleo supraquiasmático do hipotálamo<sup>(37)</sup>.

Outro *cluster* inclui, entre os sintomas, delírios – de furto, de infidelidade, de perseguição –, que, segundo alguns autores, nas fases moderadas, incidem em 37% dos casos, e alucinações, que ocorrem mais tardiamente na DA, em 24 a 50% dos casos. Por fim, as alterações de sono, como insônia, hipersonia e alterações do sono REM<sup>(11,38)</sup>.

A DA é associada à incapacidade e institucionalização. A comparação que se faz com outras doenças é que os pacientes com demência vivem 11,2% dos anos vividos com incapacidade em comparação com 9,5% para o acidente vascular encefálico (AVE), 8,9% para doenças musculoesqueléticas e 5,0% para doenças cardiovasculares<sup>(36)</sup>. Além disso, os pacientes com demência, internados em ILPI, que apresentam transtornos de comportamento, têm maior propensão à internação em hospitais. Quando esses sintomas não são controlados, os cuidadores suportam uma carga muito árdua no cuidado desses mesmos pacientes, apresentando elevada incidência de depressão<sup>(11,39,40)</sup>.

Estudo realizado por Fonseca et al.<sup>(41)</sup> sugerem que infartos cerebrais podem agravar a demência em pacientes com DA. Os autores fizeram estudo comparativo entre o perfil neuropsiquiátrico de pacientes com DA e DA+DCV e constataram que entre os sintomas da DA a agitação era o predominante (61,4%); 40 pacientes (57,1%) possuíam menos de quatro sintomas e 45 pacientes (64,3%) apresentavam duração de demência há 4 anos ou mais. Já na

DA+DCV, o principal sintoma foi apatia (71,7%); nove pacientes (64,3%) apresentavam mais de cinco sintomas e 10 (71,4%) possuíam sintomas de doença há três anos ou menos. Pacientes com DA+DCV mostraram duração significativamente menor dos sintomas, sugerindo que tenham procurado atendimento médico mais precocemente. Embora o número de pacientes tenha sido bem maior na DA (n=70) em relação à DA+DCV (n=14), os pacientes com DA+DCV exibiram maior gravidade de sintomas neuropsiquiátricos, o que pode ter sido responsável pela busca mais precoce de assistência especializada<sup>(41)</sup>.

Há grande interface entre os sintomas que incidem nos pacientes com diagnóstico de DA e entre aqueles que têm DA com doença cerebrovascular concomitante (DA+DCV), ainda que sejam consideradas entidades diferentes. Na DA+DCV, há predominância de transtornos de comportamento, disfunção executiva e evolução em degraus<sup>(42)</sup>.

### 1.3.3 Demência devida à DA e fatores de risco

Os critérios clínicos têm prioridade no diagnóstico de demência devida à DA<sup>(25)</sup>. Alguns exames laboratoriais, bem como métodos de imagem, corroboram o diagnóstico ou auxiliam a descartar DA quando há dúvida. Embora os marcadores biológicos líquidos sejam úteis no campo da pesquisa ou ainda de grande importância nos quadros demenciais sem diagnóstico preciso, não substituem a anamnese cuidadosa e o bom exame clínico.

Nesse sentido, os critérios do *National Institute on Aging* (NIA) e da *Alzheimer's Association* (AA) estabelecem prioridade sobre os critérios clínicos perante os biomarcadores, e permitem maior acurácia ao diagnóstico clínico; contudo, estabelece que sejam feitos os marcadores do LCR nas seguintes circunstâncias: em pesquisa investigativa, em ensaios clínicos e como ferramenta para auxílio diagnóstico clínico, por exemplo, nos casos de DA provável atípica<sup>(30)</sup>.

Dubois et al.<sup>(29)</sup> sugerem a realização da punção lombar para avaliação dos biomarcadores no LCR de forma mais consistente e exemplificam os casos das variantes clínicas, como a de linguagem (afasia logopênica), variante frontal da DA e atrofia cortical posterior.

Um estudo recente publicado por de Souza et al.<sup>(43)</sup>, em que foram analisadas amostras de LCR de pacientes com demência, concluiu que a análise do LCR pode ser de grande utilidade para se estabelecer o diagnóstico correto quando os casos são atípicos, permitindo iniciar o tratamento farmacológico indicado para DA nestes casos<sup>(7,43,44)</sup>. São ainda de grande

valor prognóstico nos pacientes com CCL que têm perfil de LCR compatível com DA e que, portanto, evoluirão para demência devida à DA.

#### 1.3.4 Possíveis fatores de risco associados à DA

- a) Idade: é o principal fator de risco da doença. Aproximadamente 5% dos casos incidem em pessoas com menos de 65 anos<sup>(45)</sup>. Casos familiares de início precoce são raros e respondem por cerca 0,1% dos casos<sup>(46)</sup>. Quando a demência incide em pessoas com menos de 65 anos, pode ocorrer excesso na produção de A $\beta$ , devido a mutações no gene da PPA ou em genes que codificam a presenilina 1 ou presenilina 2, devido à ação da  $\gamma$  secretase, responsável pela clivagem e liberação de A $\beta$ <sup>(46,47)</sup>. Já em outros tipos de demência, como demência frontotemporal (DFT), é comum que haja pessoas mais jovens com demência;
- b) Escolaridade: a associação entre baixa escolaridade e baixo nível social é amplamente descrita. Segundo Borenstein et al.<sup>(48)</sup>, a baixa escolaridade é um fator de risco robusto para demência; a escolaridade é um fator protetor para se protelar o aparecimento da DA<sup>(8)</sup>. A associação independente é vista apenas com a escolaridade, atribuída à reserva cognitiva<sup>(49)</sup>. O aumento da educação formal, em anos de escolaridade, tende a diminuir o risco de DA, com seis a oito anos de educação e mesmo com nove anos, comparados com cinco anos de educação, feito os ajustes para características demográficas, socioeconômicas e estilo de vida<sup>(49)</sup>. Algumas hipóteses envolvem reserva cognitiva pré-mórbida e atividades que estimulam a cognição<sup>(50)</sup>. Além disso, atividades mentais complexas, tendem a diminuir a incidência de DA; Contudo, os pacientes mais escolarizados demoram mais anos para manifestar o quadro demencial, mas uma vez que o manifestam, apresentam pior evolução. Os estudos de Stern<sup>(51)</sup>, que são pioneiros em se tratando desse assunto, cunharam pela primeira vez termo de reserva cognitiva, associado ao atraso na manifestação da demência em relação à maior escolaridade;
- c) Sexo: estudo conduzido por Carter et al.<sup>(52)</sup> sugerem que, além da idade, o sexo feminino é um dos principais fatores de risco para desenvolvimento de demência devida à DA. Segundo a autora, não se pode atribuir apenas ao fato de as mulheres viverem mais que os homens. Outro estudo, conduzido por Aguera-Ortiz et al.<sup>(53)</sup> dizem que a DA é mais prevalente em mulheres e, ainda que justificada pela idade, a diferença persiste ajustada pela idade. Segundo Kalaria et al.<sup>(4)</sup>, quase todos os

estudos feitos na América Latina, África e Ásia confirmam que as mulheres são mais propensas a desenvolver a doença, particularmente as mulheres muito idosas, enquanto que os homens desenvolveram DV na maior parte dos casos. Essa opinião é corroborada por Nitrini et al.<sup>(14)</sup>;

- d) Depressão: a depressão também está relacionada com declínio cognitivo e DA. Segundo Weisenbach et al.<sup>(54)</sup>, a depressão que incide no envelhecimento pode ser o primeiro sintoma de doença neurodegenerativa<sup>(55)</sup>. Um estudo chinês<sup>(56)</sup> abrangendo 321 idosos que viviam em comunidade, seguidos por dois anos, demonstrou que apenas a depressão, comparado a outros sintomas neuropsicológicos, como apatia, ansiedade, comportamento motor aberrante noturno, seria fator de risco para progressão para a demência. Outro estudo, com 6.376 mulheres na menopausa sem déficit cognitivo na primeira avaliação, apresentou após um período de 5,5 anos de seguimento duas vezes mais risco de apresentar CCL e demência, depois do ajuste para variáveis demográficas, estilo de vida, fatores de risco vasculares, cognição na linha de base e terapia com antidepressivos<sup>(57)</sup>;
- e) Tabagismo: metanálise mostra que o tabagismo está implicado no aumento da incidência de DA<sup>(58)</sup>. Durazzo et al.<sup>(59)</sup> afirmam em um estudo, que o hábito de fumar, tanto em fumantes ativos como em ex-fumantes, aumenta significativamente o risco para DA e é um significativo e modificável fator de risco para DA.
- f)  $APOE_{\epsilon 4}$ : A maior parte dos casos de DA é de natureza esporádica e apresenta considerável heterogeneidade no que se refere à perfil de fatores de risco e quadros neuropatológicos. Os parentes de primeiro grau de pessoas com DA possuem maior risco de desenvolver a doença durante a vida em relação aos parentes de pessoas sem esse tipo de demência<sup>(60)</sup>. Fatores genéticos e ambientais contribuem para o elemento de agregação familiar. A  $APOE_{\epsilon 4}$  não é fator necessário nem suficiente para se adquirir DA; no entanto, é o mais forte fator genético envolvido com a DA na fase tardia da doença<sup>(47)</sup>. Aproximadamente 15 a 20% dos casos de DA são atribuídos à  $APOE$ , embora o efeito do risco relacionado à  $APOE$  diminua com o aumento da idade<sup>(60,61)</sup>.



## Gene da apolipoproteína E (APOE)

As lipoproteínas são compostas por triglicérides e ésteres de colesterol, além de uma camada externa de fosfolípidos, colesterol livre e proteínas. Estas partículas são encontradas na circulação sanguínea e têm como principal função o transporte de lípidos no plasma, principalmente o colesterol<sup>(62)</sup>.

Os componentes da fração proteica das lipoproteínas são conhecidos como apolipoproteínas (APO) e são representados por cinco tipos principais (A, B, C, D e E). Seu papel inclui a manutenção da integridade das lipoproteínas, ligação aos receptores celulares e atuam como cofatores de reações enzimáticas. São sintetizadas principalmente no fígado, mas também no cérebro, baço, rins, gônadas e suprarrenais.

A função primária da APOE é transportar colesterol para os tecidos periféricos, incluindo os neurônios, por meio dos astrócitos. Sendo o colesterol o principal componente da bainha de mielina e das membranas, a integridade sináptica e função neuronal são mediadas pela APOE.

A APOE age na plasticidade sináptica, no transporte e homeostase do colesterol, que é essencial para o crescimento axonal, formação sináptica e remodelamento, eventos essenciais para memória, aprendizado e reparação neuronal, também regula funções neurovasculares, a neuroinflamação, a agregação e a depuração do complexo A $\beta$  no cérebro, o metabolismo da glicose, a sinalização neuronal e a função mitocondrial. O complexo A $\beta$  é gerado por meio da clivagem da proteína precursora do A $\beta$ .

O gene *APOE* está localizado no cromossomo 19q13.2. O gene estrutural desta apolipoproteína é polimórfico e pode originar isoformas a partir de três alelos:  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 e  $\epsilon$ 4. Há três isoformas da APOE (E2, E3, E4) formadas a partir da expressão dos diferentes alelos. Estas diferem na sequência de aminoácidos em diferentes posições. Há evidências que a *APOE* que contém o alelo  $\epsilon$ 4 seja menos eficiente que outras variantes no transporte de colesterol e regeneração neuronal<sup>(16,17)</sup>.

A APOE3 liga-se à A $\beta$  com maior afinidade do que APOE4, de maneira que o polimorfismo causado pelo  $\epsilon$ 3 elimina a A $\beta$  da superfície da célula com maior eficiência do que o alelo  $\epsilon$ 4<sup>(17)</sup>.

A associação de *APOE*  $\epsilon$ 4 com DA difere nas distintas populações. Em afro-americanos que são carreadores de  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 – OR 5,7; em hispânicos com  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 – OR é 2,2; em japoneses  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 – OR é 33,1. Os homozigotos *APOE*  $\epsilon$ 4 desenvolvem DA em idades mais jovens (91% com média de idade 68 anos; os heterozigotos para *APOE*  $\epsilon$ 4 se associam com

DA em 47% com média de idade 76 anos e 20% de associação com DA aos 84 anos em não carreadores da *APOE*  $\epsilon$ 4). Estima-se a diminuição da idade de manifestação da DA em 8 a 10 anos para cada alelo  $\epsilon$ 4<sup>(47,63)</sup>.

Em um estudo caso-controle realizado em Rotterdam, Holanda, o risco relativo da DA foi de 1,8 para  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4 e 6,2 para homocigotos  $\epsilon$ 4, comparados com o genótipo  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3, enquanto que em Copenhague foi de 3,3 e 10,1, respectivamente<sup>(61,64)</sup>.

Em um estudo sueco<sup>(61)</sup> em que os autores fazem referência aos resultados obtidos em uma população finlandesa, e estudam a associação entre DA e *APOE*  $\epsilon$ 4, afirmam que essa associação foi mais pronunciada em homens que em mulheres. Este mesmo estudo mostrou que o alelo  $\epsilon$ 2 confere proteção contra DA em pessoas com idade menor que 85 anos.

Indivíduos que não têm demência e que são carreadores do alelo  $\epsilon$ 4 têm declínio cognitivo mais rápido que os não carreadores e a presença desse alelo está implicada em angiopatia amiloide no cérebro. Estudo randomizado conduzido por Whitehair et al.<sup>(65)</sup>, em que compara a eficiência em vários testes cognitivos entre pacientes com CCL amnésico (CCLa) carreadores do alelo  $\epsilon$ 4 com os não carreadores, mostra que os pacientes com CCLa evoluem para DA mais rapidamente quando têm um ou dois alelos  $\epsilon$ 4. Já Quintas et al.<sup>(66)</sup>, não encontraram associação entre o alelo  $\epsilon$ 4 e piora cognitiva entre os indivíduos não dementes.

Outros fatores: história de hipertensão arterial sistêmica (HAS) da maturidade é relacionada com maior risco de DA e o seu tratamento diminui risco de DA<sup>(67,68)</sup>. O mesmo pode-se dizer para o *diabetes mellitus* tipo 2 que ocorre antes dos 65 anos<sup>(69)</sup>. Contudo, nem todos autores concordam com a relação entre tratamento da HAS e redução da incidência da DA; Kloppenborg cita essa controvérsia em seu artigo<sup>(67)</sup>. Lopes et al.<sup>(70)</sup>, em estudo feito em Ribeirão Preto, demonstraram a correlação entre demência e alguns fatores de risco, alguns deles bem estabelecidos como trauma cranioencefálico, passado de AVE, depressão e viuvez. Estudo de revisão sistemática conduzido por Fagundes et al.<sup>(71)</sup>, em que analisa 112 artigos, conclui que, embora não reflita a realidade do País, a prevalência de demência varia entre 5,1 e 19,0% e é mais prevalente entre pobres, analfabetos, muito idosos e mulheres. A prevalência de demência, segundo Scazufca et al.<sup>(72)</sup> é próxima a de países desenvolvidos e varia de 3% aos 70 anos a 20 – 30% aos 85 anos de idade. Em outro estudo, com 2.072 pessoas residentes no Bairro Butantã, na cidade de São Paulo, Scazufca et al.<sup>(73)</sup> relatam o papel do analfabetismo, da falta de ocupação e nível socioeconômico baixo e o impacto desses fatores na demência, relatando que o primeiro fator acima descrito incide em 22% dos casos de demência e os outros dois fatores em 38,5% dos casos; em 50% dos pacientes pode haver combinação dos três fatores.

### 1.4 Frequência dos polimorfismos da APOE segundo algumas populações

Embora haja poucos estudos sobre a frequência alélica dos polimorfismos da APOE nas populações brasileiras, a Tabela 1 mostra a frequência desses alelos em alguns estudos brasileiros.

**Tabela 1. Frequências relativas dos alelos do polimorfismo da APOE em diferentes populações**

(Continua)

População Estudada	Tamanho Amostral	Frequências Alélicas		
		ε2	ε3	ε4
Africanos (nigerianos) <sup>I</sup>	176	0,028	0,662	0,310
Afroamericanos <sup>II</sup>	1612	0,131	0,668	0,201
Índios americanos <sup>III</sup>	1838 homens	0,017	0,850	0,133
	2703 mulheres	0,016	0,858	0,126
Caucasianos				
Americanos <sup>IV</sup>	1123 homens	0,083	0,785	0,131
	1135 mulheres	0,077	0,789	0,133
Alemães <sup>V</sup>	1557	0,082	0,782	0,136
Finlandeses <sup>VI</sup>	1577	0,039	0,767	0,194
Franceses <sup>VII</sup>	504	0,081	0,802	0,117

<sup>I</sup> Kamboh MI, Sepelnie B, Ferrell RE. Genetic studies of human apolipoproteins VI. Common polymorphism of apolipoprotein E in blacks. *Dis Markers* 1989;7:49-55.

<sup>II</sup> Howard BV, Gidding SS, Lui K. Association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoproteins in African-American and white young adults: the CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Am J Epidemiol* 1998;148: 859-68.

<sup>III</sup> Kataoka S, Robbins DC, Cowan LD, et al. Apolipoprotein E polymorphism in American Indians and its relation to plasma lipoproteins and diabetes: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:918-25.

<sup>IV</sup> Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Johnson S, et al. Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels: results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994;14:1105-13.

<sup>V</sup> Assman G, Schmitz G, Menzel HJ. Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1984;30:641-3.

<sup>VI</sup> Lehtimäki T, Moilanen T, Viikari J, et al. Apolipoprotein E phenotypes in Finnish youths: a cross-sectional and 6-year follow-up study. *J Lipid Res* 1990;31:487-95.

(Conclusão)

População Estudada	Tamanho Amostral	Frequências Alélicas		
		ε2	ε3	ε4
Italianos <sup>VIII</sup>	260	0,073	0,827	0,100
Chineses <sup>IX</sup>	141 homens	0,074	0,844	0,082
Japoneses <sup>X</sup>	576	0,037	0,846	0,117
Mexicanos-americanos <sup>XI</sup>	963	0,039	0,859	0,102
Brasileiros				
BambuÍ, MG <sup>XII</sup>	1046	0,06	0,80	0,14
GravataÍ, RS <sup>XIII</sup>	252	0,07	0,77	0,16
São José do Rio Preto, SP <sup>XIV</sup>	200	0,04	0,84	0,12
Ouro Preto, MG <sup>XV</sup>	185	0,08	0,72	0,20

Fonte: Lara<sup>(74)</sup>

<sup>VII</sup> Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al. Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction: the ECTIM Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1412-19.

<sup>VIII</sup> Cattin L, Fiscaro M, Tonizzo M, et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by ultrasonography in asymptomatic adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:91-4.

<sup>IX</sup> Evans AE, Zhang W, Moreel JFR, et al. Polymorphisms of the apolipoprotein B and E genes and their relationship to plasma lipid variables in healthy Chinese men. *Hum Genet* 1993;92: 191-7.

<sup>X</sup> Eto M, Watanabe K, Makino I. Increased frequencies of apolipoprotein ε2 and ε4 alleles in patients with ischemic heart disease. *Clin Genet* 1989;36:183-8.

<sup>XI</sup> Hanis CL, Hewett-Emmett D, Douglas TC, et al. Effects of the apolipoprotein E polymorphism on levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins among Mexican-Americans in Starr County, Texas. *Arterioscler Thromb* 1991;11:362-70.

<sup>XII</sup> Fuzikawa AK, Peixoto SV, Taufer M, Moriguchi EH, Lima-Costa MF. Association of ApoE polymorphisms with prevalent hypertension in 1406 older adults: the Bambuí Health Aging Study (BHAS). *Braz J Med Biolog Res*, 2008;41:89-94.

<sup>XIII</sup> Gottlieb MG, Schwanke CHA, Santo AFR, Jobim PF, Müssel DP, Da Cruz IBM. Association among oxidized LDL levels, MnSOD, apolipoprotein E polymorphisms, and cardiovascular risk factors in a south Brazilian region population. *Genetic Molec Res*, 2005;4(4):691-703.

<sup>XIV</sup> Souza DRS, Nakachima L, Biagioni RB, Nakazone MA, Pinhel MAS, Trindade DM, et al. Relevance of apolipoprotein E4 for the lipid profile of Brazilian patients with coronary artery disease. *Braz J Med Biolog Res*, 2007;40:189-97.

<sup>XV</sup> Mendes-Lana A, Pena GG, Freitas SN, Lima AA, Nicolato RLC, Nascimento-Neto RM, et al. Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. *Braz J Med Biolog Res*, 2007;40:49-56.

### 1.5 Fatores de proteção

Atividade física regular é associada com atraso na manifestação de demência em idosos cognitivamente saudáveis<sup>(75)</sup>. Um efeito fortemente positivo protetor para o desenvolvimento de DA é a prática regular de atividade física em pacientes com o alelo *APOE*  $\epsilon$ 4<sup>(76)</sup>. Há ainda outros fatores de proteção, como a escolaridade alta<sup>(8,49,50)</sup>, como dieta do mediterrâneo<sup>(8)</sup>, AINE<sup>(8)</sup>, ser portador do alelo *APOE*  $\epsilon$ 2<sup>(56)</sup> em alguns estudos.

### 1.6 Fatores de risco para DCV

Não se pode dizer que a *APOE* influencia no aparecimento do evento isquêmico. Em estudo comparativo entre DA, DV e envelhecimento saudável, não se constatou aumento da incidência do alelo  $\epsilon$ 4 entre pacientes com DV<sup>(77)</sup>. Os fatores de risco para desenvolver DV ou DA+DCV são dislipidemia, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, AVE, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial<sup>(77,78)</sup>. Román<sup>(79)</sup> observou que 1/3 de pacientes que tiveram AVE desenvolveram DV e, entre pacientes internados por insuficiência cardíaca, 1/4 apresentavam sintomas cognitivos atribuídos à disfunção ventricular esquerda e à hipotensão arterial. Além disso, afirmou que êmbolos > 100 mm localizados em regiões intracerebrais acarretaram sinais focais e os êmbolos < 100 mm ocasionaram lesões neuronais difusas.

Bullock et al.<sup>(80)</sup> afirmam que a incidência de aparecimento de demência após um evento isquêmico é de 30%, havendo grande interface em pacientes com diagnóstico clínico de DA e que apresentam lesões isquêmicas nas regiões subcorticais. A Tabela 2 destaca possíveis fatores de risco e proteção de DA.

Tabela 2. Fatores de risco ou proteção para DA e hipóteses etiológicas

Hipóteses etiológicas	Fatores de risco e de proteção	Evidências epidemiológicas
<b>Susceptibilidade genética</b>	FR: APOE $\epsilon$ 4 e agregação familiar	Forte
<b>Hipótese caminho vascular</b>	FR: PA elevada, IMC alto, diabetes mellitus, doença cerebrovascular e tabagismo	Moderada ou suficiente
<b>Hipótese psicossocial</b>	FP: escolaridade elevada, realiza atividades de cunho intelectual, socialmente ativo e atividade física	Moderada ou suficiente
<b>Hipótese nutricional</b>	FR: deficiência de folato, de Vitamina B12 e de Vitamina A, E e C; FP: ômega 3, consumo de vegetais	Insuficiente ou limitada/mista
<b>Outros (Ex: tóxicos ou fatores inflamatórios)</b>	FR: traumatismo craniano, trabalhos em que a pessoa se expõe a fatores tóxicos ou eletromagnéticos, depressão, terapia de reposição hormonal. FP: Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)	Insuficiente ou limitada/mista

**Legenda:** Fator de risco = FR; Fatores de proteção = FP; Pressão arterial = PA; Índice de massa corporal = IMC  
**Fonte:** Qiu et al., modificado<sup>(8)</sup>.

## 1.7 Sobrevida

A sobrevida média de pacientes com demência devida à DA após o diagnóstico foi de 9,9 anos (95% IC 6,8 – 13,0) para pacientes que tinham até 75 anos de idade, de 6,9 anos (95% IC 5,4 – 8,5) para indivíduos com idades entre 75 a 84 anos e de 4,4 anos (95% CI 3,5 – 5,3) para os que tinham mais que 85 anos, de acordo com um estudo<sup>(81)</sup>.

## 1.8 Tratamento da DA

### 1.8.1 Importância do tratamento não farmacológico

O impacto na saúde dos familiares e do cuidador, o manejo do paciente, a evolução da doença e a prevenção de cuidados são assuntos que devem ser discutidos com a família e com os cuidadores, bem como a devida orientação, muitas vezes estando a cargo e organizada por profissionais de saúde que ajudam os médicos na condução do caso, como terapeutas ocupacionais, psicólogos, enfermeiras, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e assistentes sociais.

A importância do tratamento interdisciplinar, a presença de profissionais não médicos, a maioria deles pertencentes à área de saúde, é fundamental no tratamento de pacientes com

demência. Há serviços públicos que já disponibilizam equipe multiprofissional para atendimento, mas quando o paciente recorre à assistência privada e, sempre que os familiares disponham de recursos econômicos, o médico deve atentar para o atendimento global, pois o tratamento de pacientes geriátricos, principalmente com quadros demenciais, é multidisciplinar. Assim, faz-se necessário o auxílio de todos esses profissionais, que têm muito a acrescentar no tratamento dessa doença. É vital que o médico reconheça que a terapia farmacológica tem suas limitações<sup>(82)</sup>.

Graessel et al.<sup>(83)</sup> conduziram na Bavária, Alemanha, um estudo controlado, randomizado, com duplo mascaramento, com 98 pacientes com demência leve e moderada, sendo que a metade deles receberam, além do tratamento farmacológico, exercícios de estimulação motora, ajuda na prática das atividades de vida diária e estimulação cognitiva com duas profissionais treinadas, durante duas horas por dia, por 6 vezes na semana, durante 12 meses; o outro grupo, apenas recebeu tratamento farmacológico. Os autores concluíram que houve diferença significativa na atenuação do declínio cognitivo do primeiro grupo.

A depressão do cuidador, o cansaço físico, a ansiedade, irritabilidade, entre outros sintomas comportamentais, são muito estudados e o médico que atende pacientes com demência deve estar atento para esse tipo de situação. É um trabalho nobre, duro, muitas vezes pouco reconhecido pelos familiares, que passa oculto e que requer, muitas vezes, longo período de dedicação, paciência e constância. Há grupos organizados para os familiares de pacientes com DA, em que se trata do papel do cuidador, sempre de extrema importância.

Amieva et al.<sup>(84)</sup> relatam que os problemas psíquicos e de saúde global do cuidador estão relacionados com a piora do quadro clínico, bem como a incapacidade para melhorar o dia a dia dos pacientes nas diferentes fases da doença.

Neste estágio da doença, em que os sintomas comportamentais aumentam e, em geral, o paciente já faz uso de mais medicações, como memantina e muitas vezes, antipsicóticos, cresce a importância da intervenção da terapia ocupacional como medida de tratamento não farmacológico, podendo protelar, dessa maneira, o uso de mais medicações.

Os terapeutas ocupacionais e todos os que se especializaram em Gerontologia têm destaque no tratamento e acompanhamento dos pacientes com DA e sugerem algumas intervenções, principalmente para pacientes com DA leve e moderada. As atividades cognitivas e de lazer devem ser agradáveis, não devem ser muito difíceis, nem muito fáceis, para não tornar o momento estressante; não se deve tratar o idoso de maneira infantilizada; deve-se criar uma rotina para suas atividades físicas e cognitivas; fornecer pistas, caminhos, mas sem resolver os problemas para o idoso; manter a casa organizada para ajuda-los a se

localizar e a encontrar seus objetos. Também sugerem uso de apoios externos, como agenda, com espaços para colocarem datas de aniversário, almoço em família, ida ao médico, organizar álbuns antigos, com legenda que os ajudem a lembrar dos nomes de familiares e pessoas queridas<sup>(85)</sup>.

A música tem grande importância em todos os estágios da doença, acalma e traz boas recordações, pode promover a intercomunicação e as relações interpessoais, a capacidade de expressar-se. Podem-se selecionar músicas da época de juventude do idoso, em volume adequado<sup>(85)</sup>.

Em se tratando de atividade física, deve-se ter atenção aos seguintes aspectos: reabilitação da função cardiorrespiratória, equilíbrio, amplitude de movimento, que pode estar diminuída, melhora da força muscular e manutenção da capacidade funcional para realização das atividades de vida diária. Para isso, sugerem-se exercícios de alongamentos, exercícios de controle respiratório, puxando o ar pelo nariz e soltando pela boca, manter frequência de caminhadas, exercícios de sentar-se e levantar da cadeira<sup>(86)</sup>.

Alguns cuidados com o ambiente onde o idoso vive – mobílias sem quinas, poltronas devem ter encosto para as costas, evitar tapetes que escorreguem. Deixar todos os utensílios da cozinha ao alcance da mão, mesa de jantar estável, banheiro próximo ao quarto, janelas de correr, densidade correta do colchão, barras de apoio no banheiro, cadeira adequada para o banho, tapete antiderrapante, iluminação natural, escadas bem iluminadas e interruptores perto das portas<sup>(86)</sup>.

É importante o convívio familiar com os pacientes com demência. A organização de reuniões familiares, sempre que não sejam muito barulhentas e causem estresse ao paciente, pode ser de utilidade. A manifestação de afeto entre os parentes pode ajudar os pacientes em todas as fases da enfermidade.

### **1.8.2 Tratamento com drogas inibidoras da colinesterase (IChE)**

Em 1976, dois pesquisadores independentes relataram que a DA era associada com perda de acetilcolina no córtex cerebral. O déficit colinérgico na DA é responsável por muitos sintomas clínicos<sup>(80)</sup>. As drogas que inibem a colinesterase atuam por meio da inibição da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE), que degradam acetilcolina; dessa forma, permitem maior acúmulo dessa substância na fenda sináptica. Três drogas são disponibilizadas hoje no mercado para o tratamento da DA: donepezila e galantamina, que inibem a AChE, e rivastigmina, que inibe a AChE e a BChE.



A tacrina, primeira droga capaz de inibir a ação da acetil colinesterase, sintetizada por Adrien Albert na Universidade de Sydney, foi abandonada posteriormente devido à elevação dos níveis de transaminases em até 49% dos pacientes que faziam seu uso. Em seguida, foi sintetizada a donepezila, droga com perfil de inibição da colinesterase a ser adotada e, após 52 semanas de uso, o declínio era muito menor que placebo<sup>(87)</sup>.

A donepezila pode permanecer até 70 horas na circulação sanguínea, enquanto que a meia-vida das outras duas drogas é menor (Tabela 3). Os IChE não mudam o curso natural da doença, mas atenuam os sintomas. Massoud et al.<sup>(88)</sup> afirmam que podem ser efetivas por dois a cinco anos, o que sugere possível mudança no curso natural da doença.

Os ensaios clínicos controlados, randomizados ou não, consistem em um estudo experimental, desenvolvido em seres humanos, e que visam ao conhecimento do efeito em intervenções de saúde. Os bons estudos, desse teor, minimizam os fatores de confusão sobre causa e efeito, comparados aos outros estudos<sup>(89)</sup>. Já as metanálises utilizam técnicas estatísticas para combinar, em uma medida resumo, os resultados de estudos independentes voltados a uma única questão<sup>(90)</sup>.

Estudos naturalísticos são conduzidos em condições distintas dos estudos randomizados controlados. Nos primeiros, os pacientes são avaliados com suas fragilidades físicas e comorbidades; além disso, os médicos prescrevem os medicamentos levando em conta aqueles que melhor se adaptam ao paciente e cuidador e há espaço para a prescrição de acordo com a experiência pessoal e preferência. Já os estudos controlados são normalmente de curta duração (12 a 24 semanas), os pacientes podem ser mais bem selecionados e, em se tratando de IChE, ainda ficam em aberto questões que não foram respondidas, por exemplo, quanto tempo permanece a eficácia da droga ou qual a segurança dessas medicações.

Um estudo prospectivo com 686 pacientes que fizeram uso de IChE, realizado na França e publicado por Cortes et al.<sup>(91)</sup> afirmam que, após dois anos de seguimento, 349 (50,9%) pacientes concluíram o estudo e, entre eles, 10,8% perderam mais de nove pontos no MEEM, 65,9% perderam entre três a nove pontos e 23,3% permaneceram estáveis ou melhoraram, e a estabilidade também foi considerada se perdiam dois pontos no MEEM. A incidência anual para institucionalização, hospitalização e óbitos foi de 11,8%, 26,1% e 5,9%, respectivamente, para os três grupos. Além disso, houve piora dos sintomas de comportamento, das atividades básicas da vida diária, do aporte nutricional, mostrando, que apesar do tratamento, a doença progride na maioria dos pacientes e em curto período de tempo (dois anos). Contudo, esses resultados confirmam que os IChE têm efeito significativo, porém modesto, porque não abrange a totalidade dos pacientes.

Lopez et al.<sup>(92)</sup>, em um estudo conduzido na Universidade de Pittsburgh, em que foram avaliados 270 pacientes entre 1983 e 2000, compararam pacientes que fizeram uso de IChE com aqueles que fizeram apenas uso de sedativos e antipsicóticos. Com o advento dos IChE, os pacientes que já faziam uso dessa medicação foram envolvidos no estudo e compararam-se os dois grupos, por meio dos resultados dos testes cognitivos e dados de internação em ILPI. Os que não receberam IChE perderam, em média, três pontos no MEEM após um ano de seguimento e maior número destes pacientes foram internados em ILPI.

Raschetti et al.<sup>(93)</sup>, em um estudo naturalístico realizado em vários centros médicos na Itália, avaliaram pacientes com DA que eram tratados com donepezila, galantamina ou rivastigmina. Ao término de nove meses, observaram que 2.853 pacientes (52,2%) concluíram o estudo. Houve, em média, melhora no MEEM de 0,5 pontos ( $\pm 3,0$ ); nas atividades de vida diárias básicas (AVDB –  $0,1 \pm 0,9$ ); nas atividades de vida diárias instrumentais (AVDI –  $0,2 \pm 1,5$ ). A taxa de bons respondedores (definida como os que aumentaram em dois pontos o escore no MEEM) foi de 17,8% aos três meses de tratamento e de 15,7% aos nove meses. Entre aqueles 972 que eram respondedores aos três meses, 67,1% ainda respondiam aos nove meses. Nesse estudo não houve diferença estatística entre os três tipos de IChE utilizados em termos de eficácia terapêutica.

Apesar da eficácia dos IChE ser relativamente modesta em relação à duração do tratamento e abrangência, favorecendo apenas uma parte dos pacientes, são as drogas disponíveis para tratamento farmacológico. Ainda assim, boa parte da população brasileira com DA não se beneficia da prescrição<sup>(94)</sup>. Resultados análogos foram publicados em um estudo inglês, em que os autores afirmam que os IChE são usados principalmente por pessoas com nível educacional melhor e com classe social mais elevada<sup>(95)</sup>.

A controvérsia do benefício do uso de IChE não é recente. Já em 2006, discutindo esse ponto de vista, se haveria ou não sentido em se usar esse grupo de medicamentos, Nitrini afirmava que havia sim sentido no seu uso, acrescido ao uso da memantina nos casos de DA moderada<sup>(96)</sup>.

Olazaran et al.<sup>(97)</sup>, após seguimento de quatro anos de pacientes com DA e demência com corpos de Lewy (DCL), concluíram que os que obtiveram melhor resposta cognitiva e comportamental foram aqueles que mantiveram a primeira prescrição de IChE, sem que tenham mudado de medicação nem que a tenham abandonado, e um dos fatores primordiais para que isso acontecesse foi a impressão de melhora pelo cuidador.

A Tabela 3 mostra as propriedades farmacológicas dos IChE em relação ao mecanismo de ação e meia-vida plasmática.

**Tabela 3. Propriedades farmacológicas dos inibidores da colinesterase**

<b>Nome</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Ligação às proteínas</b>	<b>Meia-vida</b>	<b>Metabolismo</b>
<b>Donepezila</b>	Inibidor da AChE	96%	70 horas	Hepático (CYP450 2D6/3A4)
<b>Rivastigma (oral/patch)</b>	Inibidor da AChE e da BChE	40%	1-2 horas	Hidrólise das esterases
<b>Galantamina</b>	Inibidor da AChE Agon. Nicotínico alostérico	18%	7-8 horas	Hepático (CitP450 – 2D6 ou 3A)

**Legenda:** AChE = acetilcolinesterase; BChE = butiril colinesterase; Agon. = agonista; Cit = citocromo.

**Fonte:** Massoud et al., modificado<sup>(90)</sup>

### 1.8.3 Donepezila

#### 1.8.3.1 Dosagem do nível sérico

A donepezila é bem absorvida e atinge o pico de concentração plasmática entre três a quatro horas. Nem a tomada com as refeições, nem o horário em que é administrada, influenciam a taxa de absorção. A meia-vida de eliminação é cerca de 70h; 96% da droga ligam-se a proteínas plasmáticas (75% albumina). A 6-O-desmethyl citocromo (6-ODD) é o metabólito ativo e é encontrada no plasma em proporções de 20%<sup>(98)</sup>.

A dose preconizada capaz de produzir efeito em pacientes com DA varia de 5 a 10 mg. Deve se iniciar com a dose de 5 mg e aumenta-se para 10 mg após um mês, que é considerada a dose plena<sup>(99)</sup>, embora haja alguns estudos<sup>(100)</sup> com doses de até 23 mg/dia, porém apenas em casos específicos.

A donepezila é metabolizada pelo fígado, por meio do citocromo P450, principalmente pelo sistema enzimático CYP3A4 e CYP2D6. Essa última enzima é a via preferencial para metabolização de antipsicóticos e de drogas que atuam no sistema nervoso central e contém polimorfismo em seus alelos<sup>(101)</sup>. O nível terapêutico sérico considerado aceitável situa-se entre 30 e 75 ng/mL para donepezila<sup>(102,103)</sup>. A meia-vida de 70h é dose independente e é a mesma para pacientes mais ou menos jovens<sup>(104)</sup>. Contudo, nem todos os pacientes atingem esse nível, principalmente devido à polifarmácia. Pacientes em uso de antidepressivos e antipsicóticos podem inibir a ação da CYP2D6.

A ação da donepezila pode ser prejudicada pelos medicamentos que inibem ou induzem o funcionamento da CYP2D6<sup>(105)</sup>. Cinquenta por cento da inibição de AChE é conseguida se a concentração de donepezila atinge 15,6 ng/mL e é considerada ótima se o nível sérico plasmático é maior que 50 ng/mL. A concentração sérica adequada é uma ferramenta considerada útil para a eficácia terapêutica no tratamento da DA<sup>(106)</sup>.

#### 1.8.3.2 Polimorfismo genético e nível sérico de donepezila

Analisando as concentrações de donepezila em pacientes com DA em relação à presença dos polimorfismos, verificou-se que a presença destes influencia no metabolismo da donepezila e no resultado terapêutico. De acordo com Gaedigk et al.<sup>(107)</sup>, a troca de um único nucleotídeo na posição 1584, sendo uma citosina (C) substituída por uma guanina (G), leva à menor resposta ao tratamento com donepezila. Zanger et al.<sup>(108)</sup>, embora não cite

especificamente a donepezila, discorrem sobre a importância do polimorfismo genético da CYP2D6, em que descrevem os metabolizadores lentos (PM), intermediários (IM), extensivos (EM) e ultrarrápidos (UM) e o uso de medicação. O polimorfismo genético pode alterar de maneira significativa a metabolização de drogas.

#### **1.8.4 Galantamina**

É um competidor reversível da AChE e também interage alostericamente com os receptores nicotínicos da IChE, como agonista dos receptores e potencializando o efeito colinérgico. Inicia-se com a dose de 8 mg, aumenta-se após quatro semanas para 16mg e, depois de mais quatro semanas, para 24 mg. Essas duas últimas doses são consideradas terapêuticas. A meia-vida situa-se entre cinco a seis horas, a metabolização é hepática e a eliminação quase que inteiramente é renal. Após sete dias sem administração da droga, quase que 100% já foram eliminados do organismo. Os eventos adversos sérios mais importantes são bradiarritmia, perfuração esofágica, hemorragia gastrointestinal, falência cardíaca, trombocitopenia. No entanto, os mais comuns são alterações gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia<sup>(109)</sup>.

Um estudo randomizado, placebo controlado, conduzido por Kavanagh et al.<sup>(110)</sup> classifica os pacientes submetidos ao tratamento que foram considerados respondedores com galantamina em três grupos: bons respondedores, respondedores neutros e os que tiveram um discreto declínio. O tempo de permanência de efeito da medicação foi de 18 meses.

#### **1.8.5 Rivastigmina**

É um IChE que atua inibindo tanto a BChE como a AChE. Promove melhora de vários sintomas comportamentais, como atenção, ansiedade, apatia e agitação entre outros. Promove também melhora funcional e ainda benefícios cognitivos discretos, que podem ser medidos pelo MEEM. Além disso, o estresse do cuidador fica atenuado depois da introdução do IChE.

A metabolização é feita na fenda sináptica e a dose terapêutica situa-se entre 6 a 12mg ao dia, divididos em duas tomadas. Há alguns anos está disponibilizada a via de liberação por meio da pele, em que o paciente coloca um adesivo que é trocado a cada 24h<sup>(111)</sup>.

Entre as maiores causas de descontinuidade da medicação prescrita por via oral estão os eventos adversos, principalmente no início do tratamento e, a falta de suporte de cuidador.

Quando o abandono ocorre após um ano de uso da droga, isso se deve principalmente ao fato de haver piora na cognição, funcionalidade e sintomas de comportamento<sup>(110,112)</sup>.

### **1.9 Resposta à medicação, eventos adversos e falta de resposta**

A intolerância à medicação pode ocorrer no início do tratamento e é dose-dependente. Na maior parte das vezes, os eventos adversos são gastrointestinais, como anorexia, náusea, vômitos e diarreia. Eventos adversos tardios incluem arritmia, especialmente bradicardia, insônia, câimbras e perda de peso<sup>(90)</sup>. A resposta insatisfatória à medicação deve ser dividida em falta de eficácia e perda de eficácia. Em alguns serviços, a resposta cognitiva é medida pela melhora no ADAS-Cog e MEEM e a resposta clínica global pelo CIBIC - impressão de mudança baseada na entrevista clínica e CIBIC plus, que consiste na mesma escala acrescida de informações fornecidas pelos cuidadores. Ensaio clínico mostram melhora cognitiva ou estabilização entre nove a 12 meses de tratamento e de três a seis meses para melhora clínica global. Melhora funcional é vista em seis meses. Se não houver melhora em seis meses, pode-se mudar a medicação na opinião de muitos clínicos, sendo a mudança justificada por falta de eficácia. Se o declínio clínico ocorrer entre seis a 18 meses de tratamento, em um paciente previamente responsivo à medicação, fala-se em perda de eficácia e recomenda-se a mudança do esquema terapêutico<sup>(88)</sup>.

Um interessante estudo conduzido por Mucha et al.<sup>(113)</sup> nos EUA, entre 2001 e 2003, com pacientes que utilizavam IChE, concluiu que 14,5% dos que recebiam donepezila tiveram que mudar de medicação devido a eventos adversos, enquanto 21,5% dos que usavam rivastigmina o fizeram e 15% dos que tomaram galantamina.

Outro estudo prospectivo, com 686 pacientes ambulatoriais com DA leve e moderada, constatou que a mudança de medicação ocorre em 9,2% dos pacientes<sup>(114)</sup>. Nesse estudo, verificou-se que, entre os pacientes cujo tratamento com IChE foi ineficaz, houve rápido declínio cognitivo, hospitalização devido a eventos adversos e elevada frequência de ansiedade. Lanctot et al.<sup>(115)</sup>, em metanálise publicada em 2005, analisa a resposta clínica e cognitiva de pacientes que fizeram uso de IChE e apresenta resultados de melhora modesta com uso dessa medicação; apenas 9% dos pacientes apresentam melhora cognitiva e 10%, melhora global.

### 1.10 Eficácia dos inibidores da colinesterase e manutenção do efeito

Um estudo recente compara, por meio do índice de Barthel (maior pontuação, maior independência e autonomia, portanto, melhor funcionalidade), a funcionalidade dos pacientes que receberam tratamento específico com IChE e memantina, com aqueles que não o receberam, isso é, usam outros tipos de drogas, e concluiu que o tratamento específico apresenta índice de Barthel melhor e diminui a rapidez com que os pacientes costumam ingressar em um sistema asilar<sup>(116)</sup>.

Há consenso em que os IChE melhoram a cognição em até um ano depois de iniciado tratamento em parte dos pacientes que fazem uso desta medicação e que depois ocorre declínio. Contudo, o efeito positivo pode permanecer por até quatro anos e sempre é maior que sem o uso da medicação<sup>(117)</sup>. Raskind et al.<sup>(118)</sup> concluíram que a manutenção do efeito da galantamina permanece, em média, até um ano após o início do tratamento.

Sem o uso de IChE, os pacientes com DA leve e moderada, segundo Stern et al. perdem nove a onze pontos na escala ADAS-Cog por ano<sup>(119)</sup>.

Quanto aos sintomas de comportamento, os IChE promovem melhora dos sintomas comportamentais na maioria dos pacientes com DA. Segundo Cummings et al.<sup>(120)</sup>, apatia é o principal sintoma de comportamento, encontrado em 27 a 70% dos pacientes. Outros sintomas comumente relatados são depressão, agitação, ansiedade, irritabilidade, perambulação e delírio. Esses sintomas, quando não tratados, podem constituir-se em fonte de intensa sobrecarga para os cuidadores. Há melhora em 30% nos sintomas neuropsiquiátricos, de acordo com a aplicação do inventário neuropsiquiátrico (NPI), quando os pacientes são tratados com IChE, e diminuição do uso de antipsicóticos (65% no uso desses medicamentos, antes de o paciente começar o tratamento com IChE, para 39% depois do uso de IChE). Um estudo recente conduzido na Escandinávia, em que os pacientes receberam galantamina, concluiu que essa medicação foi eficaz em reduzir os sintomas comportamentais mensurados através do NPI em pacientes com DA moderada, após seis meses de tratamento, não tendo significância estatística em pacientes com DA leve. O efeito positivo não se comprovou em três meses de tratamento, sugerindo que a melhora nos sintomas de comportamento leva certo tempo a ser alcançado, após o início do tratamento<sup>(121)</sup>.

Já Grimmer e Kurz<sup>(122)</sup>, em um artigo em que analisam 14 estudos de revisão bibliográfica aplicando a escala NPI, constataram que os IChE têm pouca eficácia sobre os sintomas comportamentais. Contudo, os autores fazem a ressalva de que os pacientes não apresentavam sintomas graves.

Rockwood<sup>(123)</sup>, em uma pesquisa conduzida com médicos que trataram pacientes com DA em uso de donepezila, relatou os benefícios obtidos pela medicação e que não são mensuráveis pelas escalas convencionais. Aplicando questionários qualitativos, este autor descreveu os benefícios que não são identificados por ensaios clínicos, como atenção, melhora na apatia, na função executiva, nas atividades de lazer (como jogar cartas, costurar, escrever uma carta, seguir um programa de televisão), lembrar-se de novas informações (como nome de um vizinho, lembrar-se de comprar leite no supermercado, desligar o forno), entre outras atividades.

Estudo conduzido por Gauthier<sup>(124)</sup>, que analisou um grupo de pacientes com DA leve e moderada medicados com donepezila e outro grupo controle (sem medicação), mostrou que o grupo que foi medicado teve menor taxa de internação em ILPI e o declínio global foi 38% menor no grupo em uso de donepezila.

### **1.11 Memantina**

A memantina é uma droga com poucos eventos adversos, que ocupa reversivelmente os receptores n-metil D aspartato (NMDA) e que inibe a ação excitatória do glutamato, neurotransmissor cujos níveis aumentam à medida que a doença avança, melhorando os sintomas cognitivos desses pacientes. É utilizada para os pacientes com DA moderada e grave. Quando há declínio cognitivo ou funcional no paciente que previamente havia respondido aos IChE, advoga-se o uso dessa medicação, que tem sido de grande auxílio no manuseio da doença<sup>(125)</sup>. O declínio é medido pela piora do desempenho cognitivo, funcional ou comportamental.

Estudo conduzido por Lopez et al.<sup>(126)</sup>, comparando pacientes com DA moderada e grave em uso apenas de IChE e pacientes em uso de memantina e IChE, mostrou que os pacientes que associaram as duas medicações apresentaram risco três vezes menor de ser internados em ILPI em comparação com aqueles que só usavam IChE. A internação em ILPI é um fator preditivo de morte desses pacientes. Os autores atribuem à memantina a melhora nas habilidades de linguagem e funções visuais-espaciais e o atraso na institucionalização.

### **1.12 Fatores preditivos de resposta aos IChE**

Estudos naturalísticos que avaliam os fatores preditivos de resposta aos IChE são raros. Uma das pesquisadoras que também corrobora essa ideia é Wattmo et al.<sup>(127)</sup>, que tem



publicado estudos nessa linha de pesquisa. Um dos seus artigos traduz o resultado de trabalhos conduzidos em 14 centros de atendimentos geriátricos na Suécia, onde foram atendidos 790 pacientes fazendo uso de donepezila, galantamina e rivastigmina, cujos objetivos foram o estudo dos fatores que seriam preditivos de resposta aos IChE e por quanto tempo essa medicação poderia sustentar a funcionalidade e cognição dos pacientes sem a introdução da memantina. A autora mostra que a continuidade da manutenção do tratamento por três anos foi rara. Dentre todos os pacientes tratados, 57% não completaram o estudo nesse período por motivos muito variados: a maior parte dos pacientes progredia na gravidade da doença, de modo que precisavam ser internados em ILPI (14%); em outros, a taxa de abandono para cada um desses itens relacionados a seguir não ultrapassava 5% como: a não adesão ao tratamento, eventos adversos, perda de eficácia, óbito, entre outras causas<sup>(127)</sup>.

Além disso, Wattmo et al.<sup>(127)</sup> mostraram que pacientes que exibem maior declínio funcional são os que apresentam MEEM mais baixo no início do tratamento, os mais idosos, com melhor nível educacional e também aqueles que viviam sozinhos. Já aqueles que, entre as doses terapêuticas faziam uso de dose maior de IChE, apresentavam declínio mais lento.

Os mesmos autores, em outro estudo observacional, prospectivo, aberto, em que os pacientes com DA usaram galantamina, donepezila e rivastigmina, puderam concluir que sexo masculino, idade, ausência de APOE $\epsilon$ 4 e doses terapêuticas mais elevadas foram considerados fatores preditivos de boa resposta. Além disso, pacientes com quadro clínico mais avançado beneficiavam-se mais do uso da medicação, sugerindo que esse grupo não poderia ser excluído do tratamento. Escolaridade menor foi um pressuposto de melhor resposta, aventando a possibilidade que pessoas com nível educacional mais alto tinham reserva cognitiva maior e, portanto, quando manifestavam a doença, apresentavam-se em estágio patológico mais avançado<sup>(128)</sup>.

Tsolaki et al.<sup>(129)</sup> avaliando pouco mais de 100 pacientes, os dividiram em três grupos, de acordo com o padrão de resposta cognitiva (melhoravam, estabilizavam ou pioravam) e analisaram os fatores demográficos que poderiam influenciar a resposta clínica, como idade, sexo, score no MEEM na primeira consulta, depressão, anos de educação formal, preexistência de algum fator estressor e concluíram que nenhum desses fatores influenciava na resposta.

Segundo Connelly et al.<sup>(130)</sup>, 42% dos pacientes que iniciaram tratamento com donepezila, galantamina ou rivastigmina foram considerados bons respondedores (melhora do MEEM, das AVDI, entre outros instrumentos de avaliação).

Van der Putt et al.<sup>(131)</sup>, em estudo conduzido entre 2001 a 2005, em que avaliaram pacientes com demência com DCL, demência secundária à doença de Parkinson, DA+DCV e DA, concluíram que os pacientes com DA moderada tinham desempenho melhor na resposta aos IChE em relação aos pacientes com DA leve.

Já Cacabelos<sup>(132)</sup>, em um artigo de revisão de farmacogenética, estudou a distribuição dos genes da enzima CYP2D6 do citocromo P450, que é a principal enzima que metaboliza os IChE, e verificaram, em uma amostra de pacientes da população espanhola, comparando pacientes com DA e controles saudáveis, observaram que os EM e os UM são mais numerosos entre os pacientes com DA, enquanto que os MI são mais frequentes no grupo controle. A prevalência de PM é semelhante nos dois grupos. Os EM e IM, que são maioria na população e também nos pacientes com DA, apresentam melhor resposta cognitiva durante o período de tratamento, sustentando a resposta em 12 meses. Também constataram que os EM e IM que têm APOE $\epsilon$ 4 passam a ser maus respondedores<sup>(132)</sup>.

Os mesmos autores, em outro artigo, na sua conclusão, sugerem que os médicos sejam orientados a aprimorar o conhecimento na farmacogenética e farmacogenômica para a aplicação na prática clínica diária<sup>(133)</sup>.

Zhong et al.<sup>(134)</sup>, em estudo realizado na China com 110 participantes com diagnóstico de DA fazendo uso de donepezila, analisaram os polimorfismos genéticos da CYP2D6 e concluíram que, entre os pacientes com genótipos CYP2D6\*1/\*10 e \*10/\*10, a maior parte deles foi considerada como bons respondedores. Além disso, os pacientes com esses genótipos tinham concentração maior de donepezila e melhora nos testes de cognição com relação aos pacientes com CYP2D6\*1/\*1. Constatou ainda, que não houve associação entre APOE e eficácia da donepezila.

Um artigo recente considera a perda de peso de 4% ou mais no primeiro ano de tratamento, entre os fatores que predizem má resposta<sup>(135)</sup>.

O potencial papel protetor da educação para o desenvolvimento da demência é uma das áreas de grande interesse. Um dos pontos a ser estudado neste trabalho e que ainda não se tem clareza de sua total influência como fator preditor de resposta clínica é a educação formal, em termos de anos de estudo. Sabe-se que a escolaridade dos idosos em nosso País é baixa<sup>(1)</sup>. Contudo, como foi parcialmente dito, há estudos que apontam na direção de que as pessoas mais escolarizadas, caso adquiram demência, sem um fator genético evidente – como história familiar ou presença de APOE $\epsilon$ 4 – a apresentarão em idade mais tardia e isso se deve à maior reserva cognitiva. No entanto, após iniciarem o processo demencial, o declínio

cognitivo é mais significativo em pessoas com nível de escolaridade maior e principalmente mais em homens que em mulheres<sup>(136)</sup>.

Brayne et al.<sup>(137)</sup>, em colaboração com membros do estudo Eclipse, estudando a correlação entre dano cerebral, demência e anos de estudo em um banco de cérebros (indivíduos com e sem demência), testaram a hipótese de que maior educação reduz o risco de demência. No fim do estudo, os autores concluíram que menor nível educacional não acarreta maior risco de desenvolver patologia vascular, nem em um nível maior de patologia degenerativa. No entanto, aqueles que tiveram mais anos de estudo, apresentaram volume cerebral maior e preservaram a cognição, mesmo diante de maior dano cerebral, comparado àqueles que tiveram menor educação formal. A educação atenua o risco de desenvolver demência, mas não mitiga os efeitos da doença, quando o paciente a manifesta.

Raschetti et al.<sup>(93)</sup> concluíram que, entre os vários fatores analisados, os únicos preditores significativos de boa resposta, eram aqueles que apresentavam boa resposta aos três meses (OR = 20,6; 95% IC 17,2–24,6) e os que não tinham doenças concomitantes (OR 2,1; 95% IC 1,5–2,9). Outros fatores analisados, como idade, sexo, tipo de IChE, escore no MEEM, uso de outras drogas neurolépticas ou psicotrópicas, não tiveram efeito.

Segundo Gorus et al.<sup>(138)</sup>, pacientes com DA vão a óbito, em média, 8,5 anos desde o diagnóstico e demoram 57 meses para serem institucionalizados. Contudo, alguns pacientes têm progressão mais rápida e outros, progressão intermediária, levando entre 3 a 3,5 anos para serem institucionalizados.

Em estudo conduzido por Rountree et al.<sup>(139)</sup>, os autores mostraram que a sobrevida de DA é influenciada pela idade, sexo e pela velocidade de declínio. Idade mais avançada, homens e pacientes que pioram rapidamente têm sobrevida menor. A gravidade da doença, os fatores de risco para acidentes vasculares isquêmicos, como *diabetes mellitus* e hipertensão arterial sistêmica, além do grau de escolaridade, não influenciam a sobrevida dos pacientes. O uso e a dependência de antipsicóticos, o aparecimento de sintomas psicóticos, o uso de IChE e a pontuação no MEEM também não são fatores preditivos de sobrevida.

### **1.13 Farmacogenética, citocromo P 450, CYP2D6 e respectivos alelos polimórficos**

Farmacogenética é o ramo da Farmacologia Clínica que estuda as variabilidades de resposta às drogas em função das variações genéticas na população. Daí ganha importância o polimorfismo genético. Quando presente poderia interferir na metabolização de algumas drogas, aumentando ou diminuindo a velocidade do metabolismo, aumentar o risco de

toxicidade. Almeida et al.<sup>(140)</sup> em um estudo em pacientes que usaram warfarina, observaram que alguns deles necessitavam até 70 mg por semana para obter níveis de INR considerados adequados para se manterem anticoagulados e observaram que a diminuição da absorção intestinal ou o aumento da excreção de warfarin, devia-se ao genótipo T3435T.

Um dos aspectos do nosso estudo seria avaliar o polimorfismo genético da CYP2D6, enzima de grande importância no metabolismo da donepezila.

No fim dos anos 50, um pigmento com perfil específico de absorção foi identificado nos microsomas de ratos e porcos. Esse pigmento foi caracterizado com uma heme-proteína de absorção 450nm. Os citocromo P450 são heme-proteínas envolvidas nas biotransformações de vários compostos de origem endógena e exógena. Biologicamente estas enzimas promovem a modificação química de várias moléculas exógenas lipofílicas, que após isso se tornam mais solúveis e de fácil excreção pelo organismo humano. Situam-se no retículo endoplasmático de vários órgãos, sendo o principal deles, o fígado<sup>(141,142)</sup>.

Segundo Zhou<sup>(143)</sup> e Shah e Breslin<sup>(144)</sup> pertencem à família do citocromo P450 (CYP) várias enzimas de importância para o metabolismo de drogas. O sistema do CYP450 é encontrado principalmente no fígado e, em menor proporção, no intestino delgado, rins e suprarrenais<sup>(145)</sup>. As duas principais enzimas do CYP450 são a CYP3A4 (50% da oxidação) e CYP2D6 (30% da oxidação).

Aproximadamente 70% do CYP hepático é constituído pelas isoformas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A. Entre estes o CYP3A (CYP3A4 e CYP3A5) e o CYP2C (principalmente o 2C9 e 2C19) são as subfamílias mais abundantes, responsáveis por 30% e 20% respectivamente do CYP total. As outras isoformas apresentam a seguinte contribuição para o CYP total: CYP1A2 em 13%, CYP2E1 em 7%, CYP2A6 em 4% e CYP2D6 em 2%<sup>(146)</sup>.

A principal função da CYP2D6 é a oxidação das drogas. Na eliminação das drogas, a mais importante é a CYP3A4 (50%), seguida da CYP2D6 (20%). Esta última enzima apresenta várias isoformas e a expressão do seu gene pode ser afetada por polimorfismos genéticos<sup>(146)</sup>.

Dentre as principais drogas metabolizadas pela CYP2D6 estão IChE (donepezila e galantamina), antidepressivos, opioides, alguns  $\beta$ -bloqueadores e analgésicos<sup>(133)</sup>.

O *locus* da CYP2D6 é altamente polimórfico, com vários alelos que podem aumentar, atenuar, tornar nula ou mesmo manter normalmente a função da proteína. Com isso, é possível inferir que os polimorfismos no gene da CYP2D6 podem influenciar a resposta do indivíduo ao tratamento com donepezila<sup>(108,147)</sup>.

Os alelos são diferentes versões de uma sequência de DNA em um *locus* gênico. A existência de múltiplos alelos, com frequência na população maior que 1% em um *locus* é chamada de polimorfismo genético<sup>(148)</sup>. É diferente das mutações que ocorrem em menos de 1% da população.

De acordo com Blonk et al.<sup>(149)</sup> e outros autores<sup>(108,109,149,150)</sup>, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genes que codificam as enzimas do CYP450 podem resultar em uma menor atividade enzimática, levando a uma diminuição do metabolismo de drogas que são substratos para estas enzimas específicas.

Os alelos nulos do gene CYP2D6 não codificam uma proteína funcional e, dessa maneira, a enzima não apresenta atividade residual. Dentre outros, os alelos \*3,\*4,\*5 e \*6, que são os mais frequentes na população caucasiana, codificam uma proteína sem atividade residual, sendo responsáveis pelo fenótipo dos metabolizadores pobres ou lentos (PM)<sup>(108,143)</sup>, como descrito na tabela 4.

Os alelos CYP2D6\*3, CYP2D6\*4 e CYP2D6\*6 apresentam deleções em pontos específicos do gene, levando à interrupção da fase de leitura e resultando em uma proteína não funcional<sup>(108,146)</sup>. O alelo CYP2D6\*3 contém a deleção de uma adenina (A) na posição 2549 no éxon 5, levando à interrupção da fase de leitura e resultando em uma proteína não funcional. Já no alelo CYP2D6\*4 ocorre uma troca de guanina (G) para adenina (A), na posição 1846 do éxon 4. O alelo CYP2D6\*6 contém uma deleção de timina (T) na posição 1707 do éxon 3. O alelo CYP2D6\*5 apresenta deleção completa do gene e a proteína também não é funcional. O alelo CYP2D6\*10, que é muito encontrado entre os orientais, leva a uma diminuição significativa da atividade enzimática da CYP2D6, uma vez que corresponde à substituição de uma citosina por timina na posição 100 do gene.

Estudos dos polimorfismos da CYP2D6 na população brasileira são escassos. Jardim et al.<sup>(151)</sup>, estudando a frequência dos polimorfismos dessa enzima em uma população de 30 mulheres com câncer de mama, em tratamento com tamoxifeno, encontrou a seguinte proporção: alelo \*4 (18%), \*5 (1,7%), \*6 (1,7%), \*10 (19%) e encontrou frequência zero para o alelo \*3. Antunes et al.<sup>(152)</sup>, em um estudo composto por 97 mulheres com câncer de mama, concluíram que a frequência dos polimorfismos eram: 2% para o polimorfismo CYP2D6\*3, 18,5% para o polimorfismo CYP2D6\*4 e 1% para o polimorfismo CYP2D6\*6. Um terceiro estudo<sup>(153)</sup> realizado em Ribeirão Preto, com 300 pacientes, selecionados em hospital universitário público, e que apresentavam infecções comuns, obesidade, *diabetes mellitus*, anemia e disfunções hormonais, revelou frequência de 5,3% para o polimorfismo CYP2D6\*3 e de 22,3% para o polimorfismo \*4. O alelo \*6 não foi investigado por estes autores.

Existe grande variabilidade na distribuição dos alelos no gene CYP2D6 entre os diferentes grupos étnicos, o que resulta em diferentes proporções de (PM), (IM), (EM) e (UM) em uma determinada população<sup>(143)</sup>.

Dessa forma, um paciente pode ser PM, isto é, os níveis séricos permanecem elevados, sem atingir o efeito desejado – nesse caso, há dois alelos nulos; UM, a metabolização ocorre muito rapidamente, também sem atingir o efeito esperado – nessa circunstância, há várias cópias do gene; os pacientes EM apresentam metabolização da medicação dentro do esperado e estão associados com a presença de dois alelos com a função normal<sup>(154)</sup>. Nos IM, é normalmente encontrado um alelo nulo (não funcional) e outro alelo com diminuição da função. De acordo com Zanger<sup>(108)</sup>, alguns estudos farmacocinéticos mostram que a capacidade de oxidação de drogas pelo fenótipo dos IM é consideravelmente reduzida, podendo ser próxima da dos PM (Tabela 4).

A descoberta do citocromo P450 conduz ao entendimento de que há diferenças individuais no metabolismo de certas drogas. Embora a maior parte dos indivíduos seja EM, 5 a 10% dos caucasianos e 1 a 4% de outros grupos étnicos têm a atividade da CYP2D6 diminuída (PM) e apresentam risco de toxicidade se usam a dose habitual da medicação. No entanto, de 1 a 7% dos caucasianos e até 20% dos que são provenientes do leste europeu têm atividade enzimática elevada (20%) – UM, e podem não alcançar a concentração terapêutica plasmática sob o mesmo tratamento<sup>(155)</sup>. Entre esses alelos, os mais frequentes na população caucasiana são \*3,\*4,\*5,\*6, sendo responsáveis por aproximadamente 97% do fenótipo PM nessa população<sup>(143)</sup>. Na população oriental, merece destaque a importância do polimorfismo da CYP2D6 \*10, favorecendo a boa resposta aos pacientes com os genótipos CYP2D6\*1/\*10 e\*10/\*10<sup>(134)</sup>.

Entre os alelos da CYP2D6 tem especial importância entre os caucasianos o 2D6\*4, responsável por até 20 a 25% entre as frequências dos alelos “defeituosos” e por até 70% dos casos de PM. Portanto, um paciente que seja PM em uso de donepezila terá mais problemas com eventos adversos<sup>(108)</sup>.

A Tabela 4 descreve o que ocorre com os polimorfismos em termos de efeito molecular no gene e atividade enzimática da proteína.

**Tabela 4. CYP2D6 com os respectivos alelos e seu efeito na atividade enzimática**

CYP2D6					
Alelo	*3	*4	*5	*6	*10
Genótipo EM	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	CC
IM	wt/*3	wt/*4	wt/*5	wt/*6/*	CT
PM	*3/*3	*4/*4	*5/*5	6*6	TT
Efeito no gene	deleção	deleção	deleção	deleção	substituição
Atividade enzimática	nula	nula	nula	nula	diminuída
Concentração de donepezila					
EM	normal				
IM	aumentada				
PM	aumentada				

### 1.14 Programa de assistência aos portadores de DA

No Brasil, o Programa de Assistência aos Portadores de DA, em 2002, propôs fornecer gratuitamente os IChE à população com o diagnóstico da doença. Estabeleceu-se como meta, a abrangência de 50% dos pacientes com demência. O número estimado de idosos com esse diagnóstico, por unidade da federação, foi baseado no primeiro estudo epidemiológico brasileiro (prevalência de 7,1% entre indivíduos com 65 anos ou mais). Projetou-se que 60% destes pacientes tivessem DA provável ou possível e, para isso, foram utilizados dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SUS), da Superintendência de Assistência Farmacêutica/SES/MG e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatístico (IBGE). O número de indivíduos com síndromes demenciais foi estimado em 1.332.034. Destes, 799.220 pacientes seriam casos de DA. Em 2008, o Ministério da Saúde dispensou IChEs para 47.886 pacientes, com custo anual de R\$ 99.747.356,53. Assim, a cobertura do programa foi de apenas 12% dos pacientes com indicação para uso de IChEs (DA leve a moderada). Esta taxa variou de 1-2% no Amazonas a 22,3% em São Paulo. A cobertura em Minas Gerais foi de 18,4%. O IChE mais prescrito foi a rivastigmina (71,4%). A cobertura do programa em 2008 foi baixa e extremamente variável, possivelmente devido às diferenças regionais no acesso ao programa<sup>(94)</sup>.

## 2 JUSTIFICATIVA

Dentro desse tema, algumas questões importantes ainda estão em aberto: quais os pacientes com DA que podem ser considerados bons respondedores ao tratamento medicamentoso? Por quanto tempo a resposta clínica se sustenta? Quais os fatores preditivos de uma boa resposta clínica com os medicamentos que temos no mercado para tratamento de DA, como os IChE? Quanto tempo se deve manter a medicação em pacientes com DA? Quais seriam as razões da descontinuidade? A Associação Americana de Psiquiatria, em suas diretrizes para tratamento de DA de 2007<sup>(156)</sup> sugere que a decisão de permanecer em uso de IChE é individual, embora as causas de suspensão da medicação sugiram baixa tolerabilidade, falta de motivação, custo e falta de percepção de eficácia. O consenso francês sobre tratamento de DA grave recomenda que o tratamento deva ser mantido se houver benefício<sup>(157)</sup>. Já a diretriz canadense enfoca outro matiz – o tratamento deve persistir até que o benefício não possa mais ser demonstrado e/ou que o paciente atinja um estágio muito grave da doença<sup>(158)</sup>. As poucas informações que obtemos nesse sentido, devem-se ao pequeno número de estudos randomizados e controlados em situações específicas, e poucos estudos naturalísticos<sup>(159)</sup>.

Pretendemos, com o presente estudo, investigar potenciais fatores clínicos e laboratoriais preditores de resposta ao tratamento com IChE e verificar quais pacientes poderiam ser considerados bons respondedores para uma população de pacientes atendidos em ambulatórios médicos especializados. Para isso, fizemos estudo naturalístico com pacientes com DA e DA+DCV, com queixa cognitiva, que compareceram aos ambulatórios de Geriatria e Neurologia, com queixa cognitiva e que foram convidados a participar do estudo.

Não vimos até o presente momento estudos naturalísticos desse teor no nosso meio e pensamos que seja necessário, tanto para o paciente e sua família, bem como para os cuidadores, médicos e demais profissionais de saúde, que atendem direta ou indiretamente os pacientes com demência, alcançarem um conhecimento mais preciso do tratamento, das suas limitações, bem como da sua eficácia e do tempo em que a medicação ainda possa ter efeito benéfico.

Entre os três IChE, embora não tenhamos tido nenhuma influência na escolha da medicação, a donepezila foi objeto particular de nosso estudo, pois analisamos a metabolização da droga e mensuramos seu nível sérico nos pacientes que a usaram.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Investigar fatores preditivos sociodemográficos, clínicos e farmacogenéticos de resposta aos IChE em uma população de pacientes com DA ou DA+ DCV leve a moderada.

#### 3.2 Objetivos específicos

- a) Estabelecer o perfil de resposta dos pacientes tratados, dividindo-os em bons, neutros e maus respondedores, de acordo com a pontuação em teste de avaliação cognitiva global;
- b) Avaliar a influência de idade, sexo, escolaridade, estágio da doença, estado conjugal, diagnóstico (DA ou DA+DCV), presença de depressão prévia associada, comorbidades, uso de outras medicações, presença de APOE $\epsilon$ 4, tipo de IChE (donepezila, galantamina ou rivastigmina) e, finalmente, da resposta rápida (três meses de tratamento) aos IChE na resposta cognitiva e clínica global;
- c) Quantificar a concentração sérica de donepezila, correlacionando com a dose da medicação (5 ou 10 mg), os genótipos da APOE (alelos  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 4), os polimorfismos da CYP2D6 (\*3,\*4,\*5,\*6 e \*10) com a resposta clínica.

## 4 POPULAÇÃO E MÉTODOS

### 4.1 Cálculo amostral

Dentre os pacientes que fizeram uso de IChE, 60% são considerados lentos na progressão da doença<sup>(92)</sup>. O tamanho mínimo da amostra (considerando dois grupos) seria de 66 pacientes, levando-se em consideração uma proporção de resposta de 35% (má resposta), contra 60% (bom e neutro).

O cálculo se baseou no teste de análise de variância para medidas repetidas. Uma forma de “aproximar” os resultados é utilizar o teste de duas proporções para medidas repetidas.

Foi utilizado o programa PASS (*Power Analysis & Sample Size*).

A Tabela 5 é uma simulação dos resultados do cálculo amostral.

**Tabela 5. Resultados obtidos com o uso do programa PASS para a obtenção do tamanho suficiente da amostra.**

<b>Poder do teste</b>	Grupo 1 Tam. da amostra (N1)	Grupo 2 Tam. da amostra (N2)	Número de atend. (M)	Prop. Grupo 1 (P1)	Prop. Grupo 2 (P2)	Odds Ratio (OR1)	Auto Corr. (Rô)	Alfa	Beta
0,90038	33	33	4	0,35	0,60	0,359	0,2	0,05	0,09962

**Legenda:** Tam. = tamanho; atend = atendimentos; Prop. = Proporção; corr. = correlação.

A tabela completa com a simulação dos resultados encontra-se no APÊNDICE C.

A título de exemplo, considere-se uma amostra de tamanho 66 (2 grupos de 33). Seria possível obter um poder de teste de 90% para proporções do grupo 1 de 35% (resposta do grupo 1) e do grupo 2 de 60% (resposta do grupo 2). Também se deve considerar que há uma baixa correlação, cerca de 0,20 (mesmo que os grupos sejam muito semelhantes no que diz respeito à doença). Tudo isso, levando-se em consideração a observação de quatro eventos (tempos, isto é, primeira consulta, três meses, seis meses ou 12 meses).

### 4.2 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo observacional, naturalístico, longitudinal, com amostra de conveniência e com intervenção. A intervenção não foi feita pelo pesquisador do estudo, mas pela equipe de médicos dos Ambulatórios de Geriatria e de Neurologia do Hospital das

Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), que, no momento do diagnóstico, em se tratando de DA ou DA+DCV, prescreveram medicação indicada para o tratamento (donepezila, galantamina ou rivastigmina).

O serviço de Geriatria é um serviço de referência em Belo Horizonte, Minas Gerais, que tem inserção na rede pública de atendimento e o serviço de Neurologia, abrange o ambulatório de Neurologia cognitiva, também referência no diagnóstico e tratamento das demências.

Os pacientes elegíveis foram aqueles que procuraram espontaneamente as unidades ambulatoriais e apresentavam déficit cognitivo, funcional e, em muitos casos, sintomas comportamentais. São pacientes de nível socioeconômico pouco mais baixo, com nível de escolaridade que, na maioria dos casos, não supera os oito anos e usuários do Sistema de Saúde Único, não tendo, em geral, outro plano de saúde privado.

A maior parte dos pacientes foi avaliada no Ambulatório de Geriatria da Faculdade de Medicina da UFMG, que se situa no Instituto Jenny de Andrade Faria e é constituído como Centro de Referência para o Idoso em Belo Horizonte, Minas Gerais. O maior fluxo de pacientes provenientes do ambulatório de Geriatria se deve ao fato da pesquisa ter sido iniciada neste serviço. Os pacientes que procuram o Serviço de Geriatria são avaliados integralmente, tanto no aspecto clínico como cognitivo, os casos discutidos com os preceptores, que são médicos com experiência no atendimento e tratamento de pacientes com demência. Os demais pacientes foram atendidos no ambulatório de Neurologia Cognitiva, que se atém aos pacientes com comprometimento cognitivo ou alterações comportamentais de origem neurológica. Os preceptores são neurologistas titulados, com ampla experiência na área.

Os pacientes que após terem sido atendidos pelos médicos dos serviços e, que preencheram os critérios de inclusão, foram convidados a participar do estudo. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo paciente ou cuidador, no caso de incapacidade do primeiro, agendava-se a consulta com LFJRM com um intervalo de uma semana (ANEXOS A, B e C).

O diagnóstico foi feito por dois médicos independentes (um dos médicos pertencentes às equipes de Geriatria ou Neurologia do HC-UFMG) e por LFJRM, pesquisador principal, geriatra titulado pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). O diagnóstico só foi considerado válido se apresentasse concordância das duas opiniões. Não houve concordância em 42 pacientes.

Foram entrevistados no total 171 pacientes na primeira consulta, isto é, antes de iniciarem o tratamento medicamentoso, e os que tiveram diagnóstico firmado de DA ou DA+DCV foram reavaliados aos 3 ( $\pm 1$  mês), 6 ( $\pm 1$  mês) e 12 ( $\pm 1$  mês) meses de tratamento. Os pacientes sempre vieram acompanhados de seus parentes, muitos dos quais eram os próprios cuidadores.

O protocolo de avaliação em cada uma das entrevistas foi administrado a todos os pacientes e se constituía de um questionário em que foram obtidas as seguintes informações: nome, sexo, idade, escolaridade, profissão, cor, estado conjugal, data de nascimento, profissão, naturalidade, endereço, telefone, nome, idade e grau de parentesco do cuidador; em seguida, a anamnese foi colhida e detalhada a queixa e, por fim, foram aplicadas também escalas de avaliação cognitiva, funcional, de humor e comportamento e de gravidade da doença (CDR – *Clinical Dementia Rating*)<sup>(160,161)</sup>.

Alguns pacientes apresentavam as seguintes comorbidades: hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, dislipidemia, AVE, insuficiência cardíaca e osteoporose (Figura 3).

Parte dos pacientes fez uso das seguintes medicações do Sistema Nervoso Central: antipsicóticos, benzodiazepínicos e antidepressivos de todas as classes.

Todas as Escalas foram aplicadas pelo pesquisador principal, LFJRM, auxiliado por alunos de iniciação científica (acadêmicos do curso de Medicina) que foram devidamente treinados. A Escala Mattis foi a única aplicada pela equipe de Neuropsicologia.

Os pacientes foram atendidos entre junho de 2009 a março de 2013.

O critério de resposta foi baseado na mudança do MEEM, após 12 meses de tratamento: 1) bons respondedores ( $\geq 2$  pontos); 2) neutros (-1 e +1 pontos); 3) maus respondedores ( $\leq 2$  pontos). Os muito bons respondedores são um subgrupo dos bons respondedores, que ganharam três pontos ou mais aos três, seis ou 12 meses de tratamento.

A concentração de donepezila e análise do polimorfismo da CYP2D6 foram realizadas em 51 pacientes.

### 4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com o diagnóstico de demência da DA provável, de forma típica, com apresentação amnésica, segundo os critérios do NIA-AA<sup>(27)</sup>, com sintomatologia leve (DA leve – CDR 1) a moderada (DA moderada – CDR 2), de acordo com a escala CDR.

Pacientes com CDR 0,5 não entraram no estudo. Não foram utilizados biomarcadores como critérios diagnósticos.

Também foram incluídos os pacientes com DA+DCV concomitante segundo os critérios do NINDS-AIREN<sup>(162)</sup>. Pacientes com processo de acometimento de substância branca extensa – leucoaraiose – escala de Fazekas 3<sup>(163)</sup> também foram classificados com o diagnóstico de DA+DCV.

#### **4.4 Critérios de exclusão**

Foram excluídos pacientes com diagnóstico de CCL<sup>(27,164)</sup>, pacientes com outras demências degenerativas, pacientes em que não houve concordância diagnóstica entre os dois avaliadores (LFJRM e outro médico vinculado aos Serviços de Geriatria ou Neurologia, que firmou o diagnóstico de demência), pacientes com DA grave (CDR 3) e aqueles que já haviam iniciado o uso de IChE.

#### **4.5 Protocolo de avaliação clínica**

Inclui escalas de avaliação de funcionalidade, escalas cognitivas, escalas de avaliação de humor e comportamento e, por fim, escala de estadiamento da demência.

##### **4.5.1 Escalas de avaliação de funcionalidade**

- a) atividades da Escala de Katz para avaliação de atividades de vida diárias básicas<sup>(165)</sup> (ANEXO D);
- b) questionário de Pfeffer para avaliação de atividades de vida diárias instrumentais<sup>(166)</sup> (ANEXO E).

##### **4.5.2 Escalas cognitivas aplicadas**

- a) Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)<sup>(167)</sup> (ANEXO F);
- b) Teste de lista de palavras do CERAD<sup>(168-170)</sup> (ANEXO G);
- c) Teste de reconhecimento de Boston<sup>(171)</sup> (ANEXO H);
- d) Praxias construtivas e Memória das praxias construtivas<sup>(169)</sup> (ANEXOS I e J);
- e) Bateria de avaliação frontal (FAB)<sup>(172-174)</sup> (ANEXO K);

- f) Teste do Relógio (score de Schulman<sup>(175)</sup>) (ANEXO L);
- g) Teste de memória de figuras<sup>(176)</sup> (ANEXO M);
- h) Fluência de animais<sup>(177)</sup> e frutas<sup>(178)</sup> (ANEXO N);
- i) Escala de demência de Mattis<sup>(179,180)</sup> (ANEXO Y).

A escala de demência de Mattis só foi aplicada em 27 pacientes nas quatro avaliações (primeira consulta, 3, 6 e 12 meses); 29 não vieram às avaliações devido às dificuldades dos familiares ao trazer o paciente ou por motivos financeiros; em 20 pacientes, não foi possível a aplicação dessa escala, pois ficamos alguns meses sem a avaliação do Neuropsicólogo (a); em 12 casos eram analfabetos e sem capacidade de responder às questões; em sete, devido a outros motivos e, finalmente, dois pacientes tiveram piora clínica e não puderam comparecer. Trinta e dois pacientes abandonaram o acompanhamento do nosso estudo desde a primeira avaliação. Outro fator complicador da pouca adesão a essa escala é que os pacientes deveriam comparecer três vezes ao Hospital das Clínicas perto de cada atendimento – a primeira vez para serem atendidos pela equipe médica da Geriatria do Hospital das Clínicas, a segunda, para aplicação do nosso protocolo, e, a terceira, para responder ao questionário da escala Mattis com o neuropsicólogo (a).

#### **4.5.3 Escalas de avaliação do humor e comportamento**

- a) aplicação da escala de Humor do DSM-IV<sup>(181)</sup> (ANEXO O);
- b) aplicação da Escala de Depressão Geriátrica GDS 5/15<sup>(182)</sup> (ANEXO P);
- c) Inventário neuropsiquiátrico NPI<sup>(183)</sup> (ANEXO Q);
- d) escala de depressão de Cornell<sup>(184,185)</sup> (ANEXO X);
- e) a escala de comportamento aplicada foi o NPI, que é constituído por 12 itens – delírio, alucinação, agitação, tristeza, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritação, perambulação, alterações alimentares e alterações de sono e, em cada um desses sintomas, é verificado a intensidade (1-3) e frequência (1-4) com que cada um deles se manifesta. A pontuação geral do NPI de cada paciente é feita pela multiplicação da intensidade e frequência de cada sintoma, somando-se a pontuação de todos os sintomas. Não consideramos na pontuação geral, a multiplicação da intensidade e frequência de alterações alimentares e de sono, por nos parecer muito difícil quantificar a magnitude desses dois sintomas; portanto, com relação a esses

dois itens, a pontuação foi de apenas um ponto em cada item, no caso de haver alteração em cada um deles.

#### **4.5.4 Escala da avaliação do estadiamento da demência – CDR**

Foi feita a avaliação do estadiamento da demência, por meio da aplicação da escala de CDR (Clinical Dementia Rating)<sup>(160,161)</sup> (ANEXO R).

Foram listadas as comorbidades (ANEXO S) e as medicações em uso (ANEXO T).

No ANEXO U foi incluída a informação dos números de médicos procurados desde o início do declínio cognitivo até estabelecido o diagnóstico; também foi inserida a descrição da neuroimagem.

Verificação da renda (ANEXO V).

Eventos adversos UKU<sup>(186)</sup> (ANEXO W).

Escala Cibic e Cibic plus - Impressão de melhora clínica e Impressão de melhora clínica baseada na entrevista com o Cuidador (ANEXO Y).

Obs: Os ANEXOS X e Z não estão na ordem, pois seguem a ordem do protocolo usado.

#### **4.6 Protocolo de avaliação laboratorial e de imagem**

O tratamento medicamentoso dos pacientes foi feito ou com donepezila, ou galantamina, ou rivastigmina, drogas que inibem a colinesterase. A medicação foi escolhida pela equipe de médicos da Geriatria ou Neurologia da Faculdade de Medicina da UFMG.

Em cada um dos pacientes, foi coletada amostra de 5mL de sangue em tubo a vácuo contendo Diaminoethane Tetraacetic acid (EDTA), para extração de DNA e genotipagem apenas na primeira consulta. Nos pacientes em que a droga de escolha para tratamento foi donepezila, também foi coletado sangue (10 mL) para separação em plasma nas consultas de três meses, seis meses e 12 meses e posterior análise de nível sérico de donepezila. O tubo da coleta continha heparina. Em seguida, o sangue foi enviado ao Laboratório de Bioquímica Clínica do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da UFMG, em intervalo inferior a 2 horas e armazenado em freezer a – 70 graus Celsius, até que fosse realizada a medição de nível sérico de donepezila, cuja dosagem foi medida por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)<sup>(93,187)</sup>.

A genotipagem, separação de plasma e armazenamento em freezer foi feita no Laboratório de Bioquímica Clínica do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, da Faculdade de Farmácia da UFMG aos cuidados de Professores da Farmácia da UFMG.

Os pacientes fizeram exames de tomografia ou ressonância magnética de crânio, cujas imagens foram avaliadas por médico radiologista, que conferiu o laudo, e por um segundo radiologista, Professor de Radiologia da Faculdade de Medicina da UFMG.

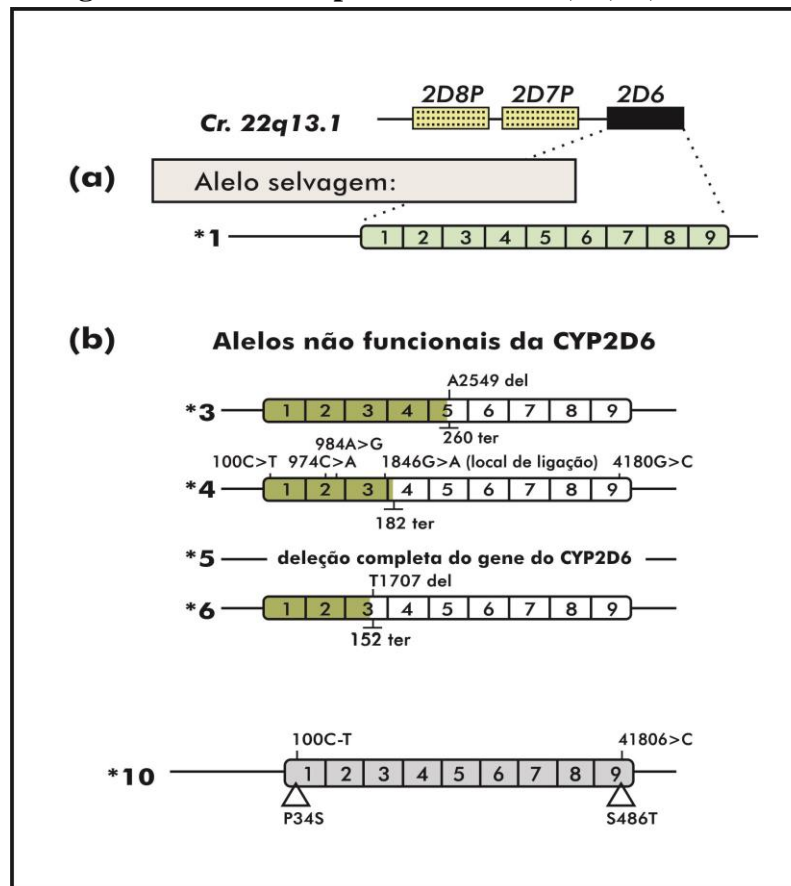
Houve concordância diagnóstica entre os médicos acima mencionados e laudo condizente segundo a escala de Fazekas, nos pacientes com diagnóstico de DA+DCV<sup>(163)</sup>.

#### **4.7 Processo de extração de DNA a partir de sangue total colhido em EDTA**

Foram coletados 5mL de sangue total em tubo contendo EDTA. A um volume (187) mL de 900µL de solução de lise de hemácias em um tubo tipo *ependorf* de 1,5mL foram adicionados 300µL do sangue (Reagente 1) e incubado por 10 minutos à temperatura ambiente, invertendo-se o tubo de 5 a 6 vezes durante a incubação. Após a lise das hemácias, a mistura foi centrifugada a 14.000 rpm (13.000/16.000 g) por 2 minutos à temperatura ambiente. O sobrenadante foi desprezado e o *pellet* foi solubilizado com 300µL de solução de lise nuclear (Reagente 2) e homogeneizado cuidadosamente com ponteira 5 a 6 vezes. Nesta etapa foram adicionados 150µL de solução de precipitação de proteínas (Reagente 3), sendo a solução misturada no vórtex por 20 a 30 segundos e centrifugada a 14000 rpm por 3 minutos. O sobrenadante foi transferido para outro tubo tipo *ependorf* contendo 300µL de isopropanol (Reagente 6) e homogeneizado para que ocorresse a precipitação do DNA. Posteriormente, essa solução foi centrifugada a 14000 rpm por 3 minutos, e o sobrenadante foi descartado. Logo após, foram adicionados 300µL de etanol a 70% (Reagente 5), invertendo-se o tubo várias vezes. Novamente a mistura foi centrifugada a 14000 rpm por 3 minutos e o sobrenadante desprezado. O *pellet* foi seco e inverte-se o tubo sobre um papel absorvente e mantém-se por 10 a 15 minutos em temperatura ambiente. Finalmente, foram adicionados 50µL de solução de hidratação (Reagente 4). Os tubos foram fechados e mantidos à temperatura ambiente por cerca de 12 horas ou incubados por 1 hora à 65°C. Por fim, foram estocados em geladeira ou no freezer a - 80 graus Celsius<sup>(188)</sup>.



**Figura 1. CYP2D6 e polimorfismos \*3,\*4,\*5,\*6 e \*10**



Fonte: Zanger, Raimundo, Eichelbaum<sup>(108)</sup>

### Reagente 1 a 6 (APÊNDICE A)

Realizou-se a PCR (Reação em cadeia da polimerase) utilizando o termociclador Veriti 96 well Thermal Cycler da Applied Biosystems, no intuito de amplificar o DNA. Como foram analisados os polimorfismos para o gene da CYP2D6, a segunda etapa e as demais serão descritas separadamente para cada polimorfismo;

#### a) Processo de detecção da CYP2D6\*3

Para determinação do polimorfismo CYP2D6\*3, as amostras foram submetidas a uma PCR tetra-primer, que é uma técnica de amplificação de DNA que utiliza 4 primers em uma única PCR. É um método utilizado para genotipagem de polimorfismos de cadeia única (SNP) e é seguido por gel de eletroforese<sup>(189)</sup>. Foram utilizados os oligonucleotídeos 3, 6, Awt e 4 new (APÊNDICE B - Tabela 42). O protocolo com as quantidades dos reagentes e o programa utilizado para amplificação (APÊNDICE B - Tabela 43 e Tabela 44) foram adaptados segundo os experimentos de Hersberger<sup>(155)</sup>.

Os produtos da PCR foram separados por eletroforese em gel de poliacrilamida a 6% e, em seguida foi corado com solução de nitrato de prata. Os fragmentos originados foram de 1106 pares de bases (pb) para o controle, 553pb para o alelo selvagem e 580 pb para o alelo mutante;

**b) Processo de detecção da CYP2D6\*4**

A análise deste polimorfismo foi realizada por meio de uma PCR alelo específica, seguida de uma digestão com a enzima de restrição *BstNI*<sup>(101)</sup> – as enzimas de restrição ou endonucleases de restrição são enzimas que cortam a molécula de DNA através do reconhecimento de sequências nucleotídicas específicas. Os primers utilizados foram 1 new e 2 new (APÊNDICE B - Tabela 45). O protocolo com as quantidades dos reagentes (Tabela 46.), programa usado na realização da PCR (APÊNDICE B - Tabela 47), o protocolo para digestão (APÊNDICE B - Tabela 53) e as condições para realização da mesma estão descritos a seguir.

A reação de digestão enzimática foi mantida em temperatura de 60°C por no mínimo 6 horas. O fragmento inicialmente amplificado na PCR possui 750pb, após a digestão utilizando a enzima *BstNI*, vários fragmentos são originados, no entanto os de interesse são 161pb e 205pb para o alelo selvagem, e 366pb para o alelo mutante. Para separação dos fragmentos acima foi usada a eletroforese em gel de poliacrilamida a 12% e, em seguida o gel foi corado com solução de nitrato de prata;

**c) Processo de detecção da CYP2D6\*5**

A análise das amostras em relação ao polimorfismo da CYP2D6\*5 foi realizada por meio de uma PCR tetra-primer, em que foram utilizados os primers Dup, Dlow, DPKup e DPKlow (APÊNDICE B - Tabela 48). Tanto o protocolo com as quantidades dos reagentes quanto o programa usado para a realização da PCR (APÊNDICE B - Tabela 48 e Tabela 49) foram adaptados segundo os experimentos descritos por Hersberger<sup>(155)</sup>.

Os fragmentos obtidos após a amplificação possuem 3,2kb e 5,1kb. Quando o primeiro fragmento está presente, indica a deleção da CYP2D6, e o segundo fragmento indica a presença do alelo selvagem da CYP2D6<sup>(155)</sup>.

Devido ao tamanho dos fragmentos obtidos, eles foram separados em gel de agarose 1% corado com brometo de etídio e revelados com auxílio do transiluminador;

#### **d) Processo de detecção da CYP2D6\*6**

Para detecção do polimorfismo CYP2D6\*6, as amostras também foram submetidas a uma PCR tetra primer, no entanto os primers usados foram 1 new, 2 new, Tmut e 11 (APÊNDICE B - Tabela 42). Assim como nos polimorfismos da CYP2D6\*3 e CYP2D6\*5, o protocolo com as quantidades dos reagentes (APÊNDICE B - Tabela 50) e o programa usado para a realização da PCR também foram adaptados<sup>(155)</sup>. O programa da PCR utilizado para detecção deste polimorfismo é o mesmo utilizado para detectar o polimorfismo do alelo 3 (APÊNDICE B - Tabela 43).

Após a realização da PCR, foram obtidos os fragmentos correspondentes ao controle, alelo selvagem e alelo mutante. Cada fragmento apresentou, respectivamente, 750pb, 421pb e 356pb. A separação por eletroforese em gel de poliacrilamida a 6%, sendo este corado com solução de nitrato de prata;

#### **e) Processo de detecção de CYP2D6\*10**

A reação de PCR foi feita seguindo a metodologia de Baclig et al.<sup>(190)</sup>. O fragmento inicialmente amplificado na PCR possui 325pb. Após a digestão utilizando a enzima *HphI* (37°C overnight), vários fragmentos são originados; no entanto, os de interesse são 62pb, 80pb, 183pb e 263pb. Os fragmentos 62pb e 263pb correspondem ao genótipo homozigoto selvagem C/C, os fragmentos 62pb, 80pb, 183pb e 263pb correspondem ao genótipo heterozigoto C/T, e os fragmentos 62pb, 80pb e 183pb correspondem ao genótipo homozigoto variante T/T. Para separação dos fragmentos acima foi usada a eletroforese em gel de poliacrilamida a 6% e, em seguida o gel foi corado com solução de nitrato de prata<sup>(190)</sup>. O programa da PCR utilizado para detecção deste polimorfismo está citado no APÊNDICE B entre a Tabela 51 e a Tabela 54.

A Figura 1 se refere ao processo de deleção e substituição dos polimorfismos da CYP2D6.

### **4.8 Método bionalítico para quantificação de donepezila em plasma por LC/MS/MS**

A dosagem de donepezila em plasma humano para o monitoramento terapêutico de pacientes com uso deste fármaco foi realizada por metodologia de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC, do inglês High Performace Liquid Chromatography) acoplada a um detector de massas (MS). O método foi desenvolvido e validado seguindo as recomendações

do guia para validações de métodos bioanalíticos do Food and Drug Administration (FDA)<sup>(191)</sup>.

A fase móvel utilizada no método foi uma mistura a 38;62 v/v de tampão acetato de amônio 2mM, ácido fórmico 0,025% e metanol. A análise cromatográfica foi realizada em um HPLC modular Waters com coluna analítica ACE (100mm × 4,6mm, 5µm), mantida a 30°C, fluxo de 1 mL/min com splitting (9:1). O amostrador automático foi mantido a 8°C, e o volume de injeção foi de 20µL. O tempo total de corrida foi fixado em 2,8 minutos. O fármaco foi extraído das amostras de plasma coletadas dos voluntários por um processo de precipitação de proteínas utilizando-se metanol como agente precipitante. Para a detecção, foi utilizado o espectrômetro de massas Quattro LC (MS/MS), operando em modo de ionização eletronspray positivo (ESI+). Indapamida foi utilizada como padrão interno e a faixa de detecção para a donepezila foi de 0,5 a 250 ng/mL. Esse padrão foi testado entre vários outros e foi a que melhor se aproximou da donepezila analiticamente. A escolha do padrão interno foi justificada por meio de um processo de validação, e isso, foi feito para esse método de análise de donepezila.

Esse processo acima descrito foi realizado no CEDAFAR - Centro de Desenvolvimento Analítico e Farmacêutico, Faculdade de Farmácia da UFMG.

#### **4.9 Análise estatística**

Na análise dos dados, o teste do qui quadrado e qui quadrado de tendência linear (ou o teste exato de Fisher, quando apropriado) foram utilizados nas comparações envolvendo variáveis categóricas.

Para variáveis contínuas, foram feitos testes paramétricos, como ANOVA ou teste T de Student (para comparar médias), e Kruskal-Wallis ou Jonckheere-Terpstra ou Mann-Whitney para comparar medianas, adotando um nível de significância de 5%.

Para comparações pareadas, quando houve mais de dois grupos, utilizou-se a ANOVA medidas repetidas quando a suposição de normalidade da distribuição dos dados foi satisfeita. Quando tal suposição não é satisfeita, utilizou-se o teste de Friedman. Para as comparações múltiplas (3-6 meses; 3-12 meses; 6-12 meses) foram aplicados os testes t-student e Wilcoxon pareados, respectivamente.

Os dados foram analisados pelo programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 18 - Statistical Package for Social Sciences – SPSS 18. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas como médias e as outras foram mostradas como

medianas. O valor fixado de alfa foi 0,05 e o teste de normalidade usado foi o de Shapiro Wilk.

O objetivo geral, neste estudo, foi modelar a probabilidade do sucesso, o que corresponde à proporção de pacientes que são bons respondedores ao tratamento, em função das variáveis explicativas incluídas no estudo. Utilizamos para a análise estatística do nosso estudo três modelos:

A utilização do Modelo Longitudinal para os dados dos bons e maus Respondedores –, abaixo, descrevemos alguns aspectos para a compreensão da utilização desse método e alguns termos que aparecem na Tabela 42.

Intercepto é o nível ou o coeficiente linear do modelo. Imaginando um modelo de regressão sem covariáveis, o modelo seria só o beta 0, a média dos dados. O exponencial do coeficiente seria a chance de ser um bom respondedor, independente de qualquer característica ou covariável. Em outras palavras, o exponencial do coeficiente seria a chance de ser um bom respondedor, independentemente de qualquer característica ou covariável, portanto, é a razão simples entre as proporções de bons e maus respondedores nos dados.

Para a análise dos dados, utilizou-se a metodologia de modelos marginais proposta por Liang e Zeger<sup>(192)</sup>, que se baseia no método de estimação das Equações de Estimação Generalizadas (EEGs). As EEGs são empregadas a fim de obter estimativas confiáveis para os parâmetros, levando-se em conta uma estrutura de correlação.

O termo marginal, neste contexto, significa que o modelo para a resposta média depende apenas das covariáveis de interesse e não de qualquer efeito aleatório ou respostas anteriores<sup>(193)</sup>. Dessa maneira, o termo marginal é usado para enfatizar que o modelo para a resposta média em cada ocasião não incorpora dependência de qualquer efeito aleatório ou valores anteriores da resposta.

A estimação dos parâmetros é feita usando a abordagem das EEGs, que possibilita uma forma de analisar dados correlacionados que podem ser discretos ou contínuos. As EEGs, com algumas particularidades, seguem a mesma ideia do estimador de mínimos quadrados generalizados para modelos lineares, tanto que o último pode ser visto como um caso particular do primeiro.

Os modelos marginais não requerem nenhuma suposição de distribuição para as observações, apenas um modelo regressão para a resposta média. Isto é, os modelos marginais possibilitam um método unificado para analisar diversos tipos de respostas longitudinais, que evita fazer suposições sobre a distribuição dos dados<sup>(193)</sup>.

Temos 289 (99,31%) respostas de 291 possíveis de 97 indivíduos, pois temos dados ausentes. Como na primeira análise usando modelos de regressão logística, no instante  $t = 12$  temos 97 indivíduos dos quais 36 são maus respondedores e 61 bons e neutros. Assumimos que o processo de geração de dados ausentes é completamente aleatório (*missing at random*).

Primeiro ajustaram-se modelos univariados com as variáveis do estudo, individualmente com a resposta ao tratamento bom respondedor + neutro versus mau respondedor, que a denominamos Bom Respondedor. Após a análise univariada, todas as variáveis significativas ao nível de 0,20 de significância foram consideradas candidatas ao modelo multivariado. As variáveis com os maiores valores-p foram retiradas uma a uma até que todas as variáveis foram significativas ao nível de 0,05. Os pacotes *gee* e *geepack* do software estatístico R versão 2.14.0 (R Development Core Team, 2013) foram usados para a análise dos dados e ajuste dos modelos.

Variáveis selecionadas na análise univariada: CDR, APOE, Cor, Idade, Escolaridade, tipo de inibidor de colinesterase, Atividades de vida diária básicas e instrumentais, NPI-Delírio, NPI-depressão, NPI-Perambulação, Escore total NPI, Cornell-cuidador, História progressa de depressão, tempo de sintomas, Inibidor de recaptção de serotonina, Mirtazapina, Dislipidemia, Acidente vascular encefálico, história progressa de etilismo, escore de doenças e outros diagnósticos.

De acordo com a Tabela 39, as variáveis CDR, renda, escolaridade são significativas ao nível de 5% e 10% de significância. A variável escore de doenças é significativa ao nível de 10%. Já o efeito fixo da covariável tempo não é significativo, assim como as demais covariáveis candidatas ao modelo multivariado. As covariáveis APOE, uso de IChE e tempo de sintomas não foram significativas na análise multivariada.

Foram usados, além disso, para as análises, os modelos de regressão logística ordinal, sendo as variáveis de desfecho: bons, neutros e maus respondedores, e o modelo de regressão logística binária quando as variáveis de desfecho foram muito bons respondedores e não muito bons respondedores.

Para todos os polimorfismos, a população estava sobre o equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0,025$ ).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP (PARECER PROCESSO nº CAAE 0172 / 2010, ANEXO Z). Registrado sob o registro de Clinical trials.gov NCT 02187276.

Anteriormente havia sido iniciado com o PARECER PROCESSO 334/06.

## 5 RESULTADOS

De um total de 171 pacientes submetidos à avaliação inicial, 129 (75,4%) preencheram os critérios de inclusão pré-definidos. As causas de exclusão dos mesmos estão descritas na Figura 2 e Tabela 6.

Os pacientes que concluíram o tratamento foram 97 (Tabela 10) e o perfil sociodemográfico desse grupo de pacientes guarda características semelhantes com os 129 (Tabela 9) que iniciaram tratamento. A maior parte deles tiveram o diagnóstico de DA, eram mulheres, faixa etária entre 71-80 anos, eram viúvos (as), apresentavam escolaridade entre 1-4 anos, pouco mais da metade deles tinham APOE  $\epsilon$ 4 e, por fim, foram classificados como tendo demência leve (CDR 1). Donepezila foi o IChE mais prescrito (52,6%), o uso de antidepressivos se manteve constante ao longo do tratamento e o uso de benzodiazepínicos diminuiu em 12 meses. Apatia foi o sintoma mais predominante em todas as consultas e o valor de MEEM na primeira consulta não influenciou na resposta dos pacientes. Com relação aos genótipos estudados, há predominância do genótipo APOE  $\epsilon$ 3 $\epsilon$ 3, sem contudo haver associação significativa entre as frequências genotípicas quando comparados os grupos de resposta à donepezila (Tabela 31). Com relação aos polimorfismos do gene CYP2D6, foi observada maior frequência dos alelos selvagens (wt/wt), sendo baixa ou nula a frequência das deleções \*3,\*4,\*5 e \*6 em todos os grupos de resposta estudados.

A taxa de bons respondedores foi de 27,8%. Dentre o total de pacientes, foram considerados muito bons respondedores, quase 18,6%, (MEEM  $\geq$  3 pontos após 12 meses).

A regressão logística ordinal, na análise multivariada, em se considerando o desfecho respondedor (classificados de acordo com a resposta aos 12 meses – Tabela 23), evidencia que, dentre todas as variáveis estudadas, as únicas que tiveram significância ( $p < 0,05$ ) foram ter sido muito bons respondedores aos 3 e 6 meses.

Na regressão logística binária, na análise multivariada, quanto maior a pontuação do NPI na primeira consulta, maior a chance de ser muito bom respondedor aos três meses de tratamento ( $p = 0,001$ ). Aos seis meses de tratamento, no primeiro modelo, quanto menor o MEEM na primeira consulta maior a chance de ser muito bom respondedor; no segundo modelo ( $p < 0,001$ ), os pacientes que não usaram antidepressivos tem maior chance de serem muito bons respondedores ( $p < 0,001$ ). Por fim, os pacientes que foram muito bons respondedores aos 12 meses de tratamento, também o foram aos três meses de tratamento ( $p < 0,017$ ).

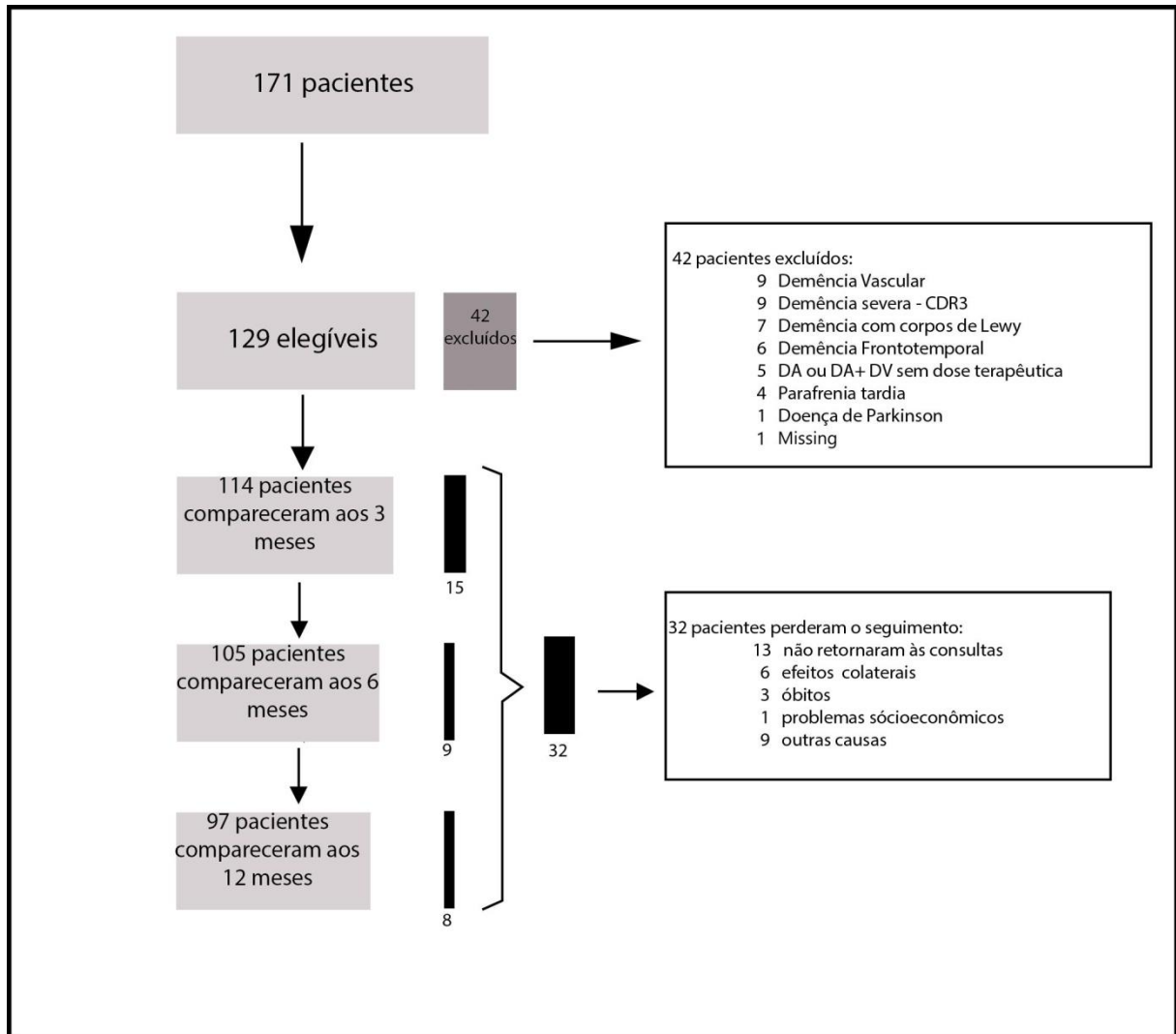
Na análise longitudinal, verificou-se que os pacientes com DA leve foram associados com a boa resposta e os pacientes com renda e escolaridade maior tiveram pior resposta ao MEEM aos 12 meses de tratamento. Esse tipo de análise mostra que há significância estatística entre os pacientes que tiveram boa resposta aos 3 e 6 meses e continuaram a ser bons respondedores aos 12 meses.

A concentração plasmática de donepezila (CPD) é maior no polimorfismo wt/\*3 e \*3\*3 em relação à wt/wt aos três, seis e 12 meses de tratamento e aumenta nos dois grupos com o passar do tempo, atingindo o ápice aos 12 meses.

Quando se compara a CPD dentro dos grupos, verifica-se que entre os bons respondedores, aplica-se o teste de ANOVA para medidas repetitivas ( $p=0,021$ ), o teste de Friedman para neutros respondedores ( $p=0,012$ ), isto é, há diferença estatisticamente significativa com os bons e neutros respondedores; já entre maus respondedores não há necessidade de múltiplas comparações, pois o teste de ANOVA para medidas repetitivas é maior que 0,05 ( $p=0,463$ ).



**Figura 2. Fluxo de pacientes desde a primeira avaliação até o fim do seguimento**



Na figura 2, apresentamos os pacientes que compareceram em cada consulta e seus motivos de exclusão e de falta de comparecimento em cada consulta. Ao fim do estudo, 75% dos pacientes compareceram nas quatro consultas.

Nas Tabelas 6 a 12 e a Figura 3 foram elaboradas as análises descritivas dos pacientes, tanto dos 129 que começaram o estudo como dos 97 que o concluíram. Foram, portanto, incluídos 129 pacientes na primeira consulta, com diagnóstico de DA ou DA+DCV; 114 completaram três meses de tratamento (88,4%); 105 (81,4%) completaram seis meses de tratamento e 97 (75,2%) concluíram os 12 meses de tratamento (Tabela 7). Os motivos de abandono daqueles que iniciaram tratamento foi variado (Figura 2 e Tabela 8). Foram 32 os que perderam o seguimento e os motivos estão descritos na Figura 2. Dentre os 129 indivíduos que iniciaram o tratamento, apenas seis tiveram eventos adversos (4,7%) com a medicação, a maioria deles com sintomas gastrointestinais e interromperam o tratamento. Não

houve predomínio de nenhum dos três IChE (donepezila, galantamina ou rivastigmina) com relação a eventos adversos.

Na Figura 3 apresentamos as comorbidades dos pacientes 129 pacientes incluídos.

**Tabela 6. Total de pacientes avaliados na primeira consulta – pacientes incluídos e excluídos e seus respectivos diagnósticos.**

<b>Pacientes</b>	<b>Número total (%)</b>
Primeira consulta	171 (100,0)
DA e DA+DCV (incluídos)	129 (75,4)
Demência vascular pura	12 (7,0)
Demência grave CDR 3	9 (5,3)
Demência por corpos de Lewy	7 (4,1)
Demência frontotemporal	6 (3,5)
Pacientes com DA ou DA+DCV sem progressão para dose terapêutica	4 (2,4)
Parafrenia tardia	3 (1,7)
Doença de Parkinson	1 (0,6)

Dentre o total de pacientes avaliados na primeira consulta, a grande maioria apresentava diagnóstico de DA+DCV. Quarenta e dois pacientes foram excluídos (a maior parte deles por não haver concordância nos diagnósticos entre o pesquisador principal e os médicos do serviço de Geriatria).

**Tabela 7. Pacientes avaliados na primeira consulta, aos 3, 6 e 12 meses de tratamento com IChE.**

<b>Pacientes</b>	<b>Número total (%)</b>
Primeira consulta	129 (100,0)
3 meses	114 (88,4)
6 meses	105 (81,4)
12 meses	97 (75,2)

Setenta e cinco por cento dos pacientes concluíram o protocolo de atendimento (12 meses), comparecendo ao ambulatório nas quatro consultas previstas.

**Tabela 8. Motivos de descontinuidade dos pacientes em 12 meses de tratamento dentre o total dos pacientes que iniciaram tratamento.**

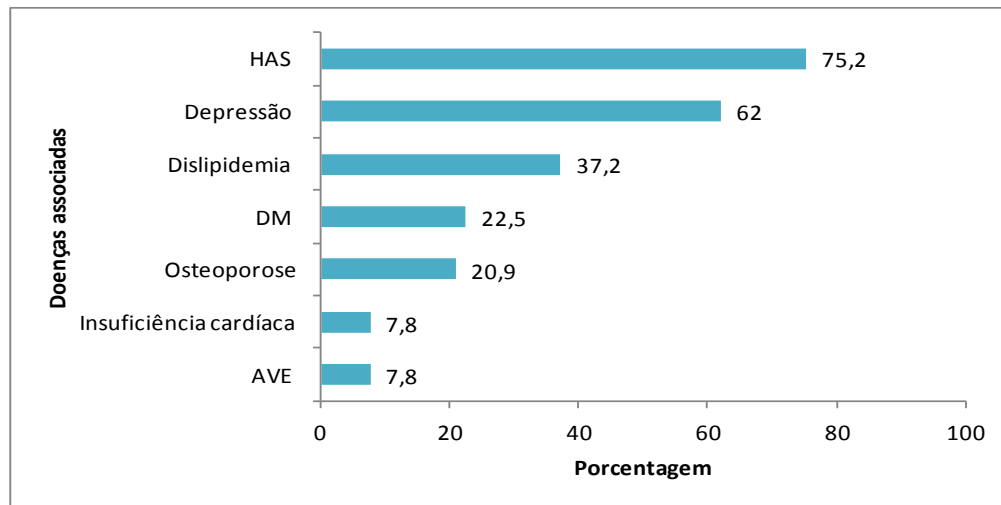
<b>Motivos</b>	<b>n (%)</b>
Total de pacientes que descontinuaram tratamento	32/129 (24,8%)
Família ou paciente não quiseram continuar	13/129 (10,0%)
Motivos variados	9/129 (7,0%)
Efeitos adversos	6/129 (4,7%)
Óbito	3/129 (2,3%)
Problemas socioeconômicos	1/129 (0,8%)

Não houve predominância franca de algum motivo de descontinuidade. O principal motivo – os pacientes ou a família não quiseram continuar o tratamento.

**Tabela 9. Variáveis demográficas e clínicas dos pacientes com DA e DA+DCV (129 pacientes).**

<b>Variáveis</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Diagnóstico</b>	DA	112 (86,8)
	DA+ DCV	17 (13,2)
<b>Sexo</b>	Masculino	42 (32,6)
	Feminino	87 (67,4)
<b>Faixa etária</b>	≤70 anos	15 (11,6)
	71-80 anos	62 (48,1)
	≥81 anos	52 (40,3)
<b>Estado conjugal</b>	Casado	48 (37,2)
	Solteiro	15 (11,6)
	Viúvo	59 (45,7)
	Separado	7 (5,4)
<b>Cor</b>	Branca	67 (51,9)
	Parda	44 (34,1)
	Negra	17 (13,2)
	Sem dados	1 (0,8)
<b>Escolaridade</b>	Analfabetos	32 (24,8)
	1 a 4 anos	76 (58,9)
	5 a 8 anos	10 (7,8)
	≥ 9 anos	11 (8,5)
<b>Salário total</b>	Até 1 SM (678,00)	19 (14,7)
	>1SM e < 2SM (1.356,00)	44 (34,1)
	≥2SM	54 (41,9)
	Sem dados	12 (9,3)
<b>APOE Presença ε4</b>	Sim	61 (47,3)
	Não	57 (44,2)
	Sem análise	11 (8,5)
<b>CDR</b>	1	80 (62,0)
	2	49 (38,0)

A maior parte dos pacientes foi diagnosticada como DA, eram mulheres, tinham entre 71-80 anos de idade, viúvos (as), de cor branca, tinham até quatro anos de escolaridade e a renda familiar era até de dois salários mínimos, quase a metade deles tinham APOE ε4 presente e perto de 2/3 deles foram classificados como DA leve (CDR 1), antes de iniciarem tratamento.

**Figura 3. Frequência de comorbidades nos pacientes incluídos – n= 129 (%)**

A comorbidade mais frequente foi a hipertensão arterial sistêmica, seguido por depressão, dislipidemia e *diabetes mellitus*.

Descrição das variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com DA e DCV que completaram o tratamento após 12 meses.

**Tabela 10. Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com DA e DA+DCV que completaram o tratamento após 12 meses de uso de IChE (97 pacientes).**

Variáveis		n (%)
<b>Diagnóstico</b>	DA	82 (84,5)
	DA+ DCV	15 (15,5)
<b>Sexo</b>	Masculino	30 (30,9)
	Feminino	67 (69,1)
<b>Faixa etária</b>	≤70 anos	12 (12,4)
	71-80 anos	44 (45,4)
	≥81 anos	41 (42,2)
<b>Estado conjugal</b>	Casado	38 (39,2)
	Solteiro	9 (9,3)
	Viúvo	46 (47,4)
	Divorciado	4 (4,1)
<b>Escolaridade</b>	Analfabetos	21 (21,6)
	1 a 4 anos	60 (61,9)
	5 a 8 anos	7 (7,2)
	≥ 9 anos	9 (9,3)
<b>APOE Presença ε4</b>	Sim	52 (53,6)
	Não	42 (43,3)
	Sem análise	3 (3,1)
<b>CDR</b>	1	65 (67,0)
	2	32 (33,0)

Os pacientes que completaram 12 meses de tratamento com IChE apresentam características semelhantes aos pacientes que iniciaram tratamento (O principal motivo – os pacientes ou a família não quiseram continuar o tratamento - Tabela 9).

As variáveis clínicas e o uso de medicamentos usados pelos pacientes com DA e DA+DCV estão descritas na Tabela 11.

**Tabela 11. Variáveis clínicas dos pacientes com DA e DA+DCV que completaram o tratamento (12 meses) e medicamentos que usaram na primeira consulta, aos 3 meses (95 pacientes – IChE) e aos 12 meses (97 pacientes).**

Variáveis		n (%)	p
<b>História prévia de depressão</b>	Sim	33 (34,0)	
	Não	62 (63,9)	
	Sem dados	2 (2,1)	
<b>Quantidade de médicos procurados até que se fosse feito o diagnóstico</b>	1	27 (27,9)	
	2	47 (48,4)	
	3	15 (15,5)	
	4	3 (3,1)	
	5	4 (4,1)	
	Sem dados	1 (1,0)	
<b>Tipo IChE 3 meses</b>	Donepezila	49 (50,6)	0,753
	Galantamina	27 (27,8)	
	Rivastigmina	21 (21,6)	
<b>Uso de IChE 12 meses</b>	Donepezila	51 (52,6)	
	Galantamina	28 (28,8)	
	Rivastigmina	18 (18,6)	
<b>Uso de Antidepressivo 1C</b>	Sim	50 (51,5)	0,523
	Não	47 (48,5)	
<b>Uso de Antidepressivo 12m</b>	Sim	54 (55,7)	
	Não	43 (44,3)	
<b>Uso de Antipsicótico 1C</b>	Sim	13 (13,4)	0,134
	Não	84 (86,6)	
<b>Uso de Antipsicótico 12m</b>	Sim	21 (21,6)	
	Não	76 (78,4)	
<b>Uso de Benzodiazepínico 1C</b>	Sim	8 (8,2)	0,125
	Não	89 (91,8)	
<b>Uso de Benzodiazepínico 12m</b>	Sim	3 (3,1)	
	Não	94 (96,9)	

**Legenda:** 1C = primeira consulta; 12m = 12 meses.

Dos 97 pacientes que completaram o tratamento, 33 (34%) história prévia de depressão relatada pela família. No momento da primeira consulta, pouco mais da metade deles fazia uso de antidepressivo. Quase 50% deles chegaram ao diagnóstico de demência após a consulta do segundo médico. Donepezila foi o IChE mais usado (cerca de metade dos

casos). O uso de antidepressivos, tanto na primeira consulta quanto aos 12 meses foi semelhante. Houve aumento do uso dos antipsicóticos e diminuição dos benzodiazepínicos aos 12 meses em relação à primeira consulta.

Os antidepressivos usados pelos pacientes foram: tricíclicos – 3; inibidores de recombinação da serotonina (IRSS) – 36 pacientes; Inibidores da recombinação da serotonina e adrenalina (IRSN) – 1 paciente e 7 pacientes usaram mirtazapina. Em 3 pacientes não obtivemos informação do antidepressivo usado.

As respostas dos pacientes em termos de bons, neutros e maus respondedores (completaram o tratamento após 12 meses – 97 pacientes) e dos muito bons respondedores aos três, seis e 12 meses, (que são um subgrupo dos bons respondedores), estão descritas na Tabela 12. 27,8% dos pacientes foram bons respondedores e um subgrupo considerável dos bons respondedores ganhou três pontos ou mais ao final de 12 meses de tratamento.

**Tabela 12. Resposta dos pacientes que completaram o tratamento após 12 meses.**

<b>Respondedor</b>	<b>Número (%)</b>
<b>Bom</b>	27/97 (27,8)
<b>Muito bom respondedor aos 3 meses</b>	17/95 (17,5)
<b>Muito bom respondedor aos 6 meses</b>	23/97 (23,7)
<b>Muito bom respondedor aos 12 meses</b>	18/97 (18,6)
<b>Neutro</b>	34/97 (35,1)
<b>Mau</b>	36/97 (37,1)

Bom respondedor: pontuaram  $\geq 2$  pontos no MEEM após 12 meses de tratamento.

Muito bons respondedores (MBR): pontuaram  $> 2$  pontos no MEEM após 12 meses de tratamento.

Neutros: apresentaram variação no escore do MEEM entre -1 e +1 ao longo de 12 meses de tratamento.

Maus respondedores: pontuaram  $\leq 2$  pontos no MEEM em 12 meses de tratamento.

Do total de pacientes avaliados, 27 (27,8%) foram bons respondedores.

Houve frequência de MBR próxima a 20% tanto aos três como aos doze meses de tratamento e a proporção de neutros e maus respondedores foi próxima.

Aos três meses dois pacientes não compareceram à consulta.

A Tabela 13 refere-se ao escore de NPI que os pacientes apresentaram ao longo do tratamento.

**Tabela 13. Escore NPI e principais sintomas de comportamento entre os 97 pacientes que foram acompanhados durante 12 meses de tratamento em 4 consultas.**

<b>Consulta</b>	<b>Score NPI</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
	Mediana (dp)	Principal Sintoma	Sintoma secundário	Sintoma terciário
<b>1C</b>	13 (0-84)	Depressão 66 (68%)	Ansiedade 63 (64,9%)	Apatia 60 (61,9%)
<b>3 meses</b>	12 (0-72)	Apatia 59 (59%)	Depressão 54 (54%)	Irritabilidade 47 (47%)
<b>6 meses</b>	12,5 (0-79)	Apatia 62 (63,9%)	Depressão 57 (58,8%)	Irritabilidade 54 (55,7%)
<b>12 meses</b>	14 (0-82)	Apatia 60 (61,9%)	Depressão 49 (50,5%)	Irritabilidade 42 (23,3%)

**Legenda:** 1C = primeira consulta.

Os relatos dos sintomas das tabelas estão relatados em ordem decrescente.

Os sintomas que menos incidiram nos pacientes em todas as consultas, em ordem decrescente, foram – euforia, alucinação e delírio.

A Tabela 14 e as Figuras 4 a 6 referem-se ao perfil dos pacientes de DA e leve e moderada em relação à escolaridade e padrão de MEEM nos respectivos meses de consulta.



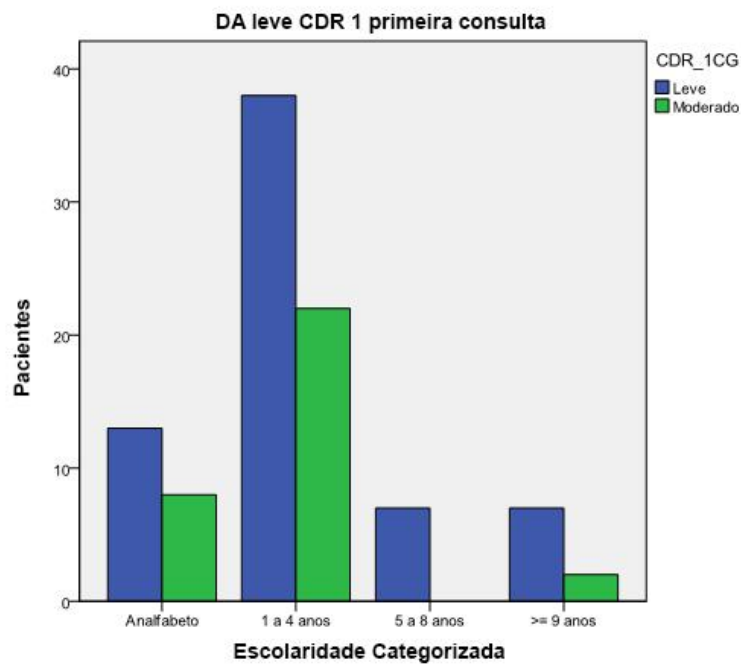
**Tabela 14. MEEM de 97 pacientes que completaram 12 meses de tratamento ao longo dos meses versus escolaridade entre pacientes com DA leve e moderada.**

	DA LEVE – CDR 1 ( $\mu \pm dp$ )				p	DA MODERADA – CDR2 ( $\mu \pm dp$ )				p
	Analfabeto	1 a 4 anos	5 a 8 anos	$\geq 9$ anos		Analfabeto	1- 4 anos	5 - 8 anos	$\geq 9$ anos	
<b>MEEM1C</b>	15,9(3,3)	17,7(3,9)	19,7(3,5)	23,3(3,7)	0,001	11,1(3,0)	11,4(2,8)	-	13,5(3,5)	0,582
<b>MEEM3m</b>	16,3(5,5)	17,7(3,8)	20,5(3,7)	21,7(6,1)	0,045	11,5(2,6)	11,9(3,1)	-	13,5(5,0)	0,713
<b>MEEM6m</b>	17,5(4,7)	17,8(4,9)	19,6(3,2)	19,1(4,8)	0,728	11,7(4,0)	14,0(5,5)	-	15,0(1,4)	0,520
<b>MEEM12m</b>	16,5(4,2)	17,1(4,8)	20,6(3,9)	21,3(4,7)	0,047	11,4(2,8)	10,2(3,4)	-	7,0(1,4)	0,236

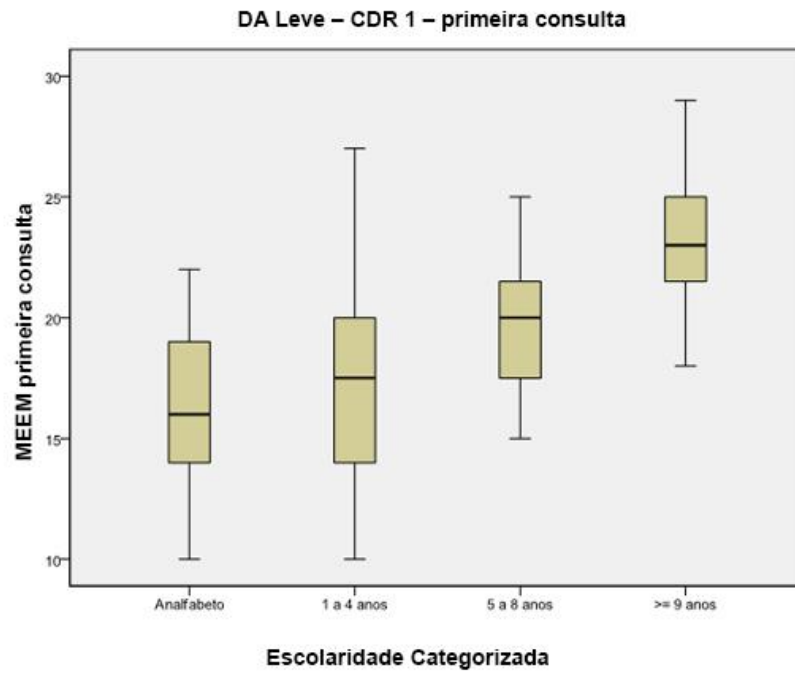
**Legenda:** 1C = primeira consulta.

Houve diferença estatística nos pacientes com DA leve na primeira consulta, aos três e doze meses, mas não houve aos seis meses. Entre os pacientes com DA moderada, não houve diferença significativa em todos os grupos.

**Figura 4. 97 Pacientes com DA leve e moderada versus escolaridade (completaram tratamento).**

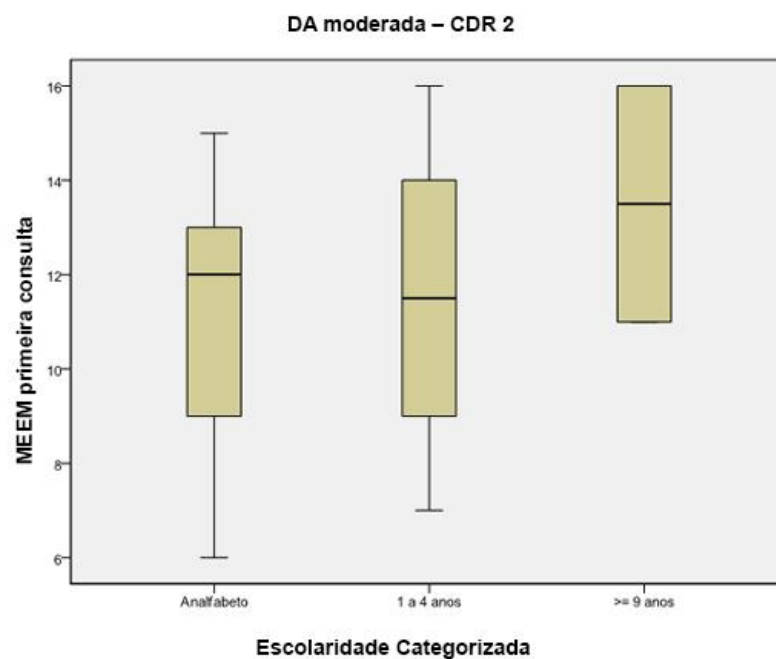


**Figura 5. Média de MEEM na primeira consulta versus escolaridade de 97 pacientes com DA leve que completaram o tratamento ao longo dos meses.**



O MEEM inicial (primeira consulta) é maior de acordo com a escolaridade dos pacientes.

**Figura 6. Média de MEEM na primeira consulta versus escolaridade de 97 pacientes com DA moderada que completaram o tratamento ao longo dos meses.**



O MEEM inicial dos analfabetos é muito próximo do MEEM de escolaridade entre 1-4 anos e também é próximo dos que tem escolaridade  $\geq 9$  anos.

Entre as Tabelas 15 a 22, foram mostradas as tabelas comparativas entre bons, neutros e maus respondedores e entre os muito bons respondedores aos 3, 6 e 12 meses de tratamento – as variáveis categóricas e contínuas foram apresentadas com os respectivos valores de p e testes. A Tabela 15 refere-se às variáveis categóricas – sociodemográficas e clínicas dos respondedores – 97 pacientes após 12 meses.

**Tabela 15. Verificação da associação das variáveis categóricas – demográficas e clínicas com os respondedores – 97 pacientes – 12 meses de tratamento – Análise univariada.**

(Continua)

Variáveis categóricas		Respondedor – n (%)			p	teste
		Bom	Neutro	Mau		
<b>Idade</b>	$\leq 70$	2 (16,7)	5 (41,7)	5 (41,6)	0,897	$\chi^2$ tendência linear
	71-81	13 (29,6)	17 (38,6)	14 (31,8)		
	$\geq 81$	12 (29,3)	12 (29,3)	17 (41,5)		
	Total	27 (27,8)	34 (35,1)	36 (37,1)		
<b>Sexo</b>	Masculino	8 (26,6)	8 (26,7)	14 (46,7)	0,380	$\chi^2$
	Feminino	19 (28,4)	26 (38,8)	22 (32,8)		
	Total	27 (27,8)	34 (35,1)	36 (37,1)		
<b>Escolaridade</b>	Analfabeto	6 (28,6)	11 (52,4)	4 (19,0)	0,07*	$\chi^2$ tendência linear
	1 – 4 anos	17 (28,3)	19 (31,7)	24 (40,0)		
	5 – 8 anos	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,2)		
	$\geq 9$ anos	1 (11,1)	1 (11,1)	7 (77,8)		
	Total	27 (27,8)	34 (35,1)	36 (37,1)		
<b>Estado conjugal</b>	Casado	14 (36,8)	9 (23,7)	15 (39,5)	0,412	$\chi^2$
	Solteiro	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)		
	Viúvo	10 (21,7)	17(37,0)	19 (41,3)		
	Divorciado	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)		
	Total	27 (27,8)	34 (35,1)	36 (37,1)		
<b>Diagnóstico</b>	DA	25 (30,5)	29 (35,4)	28 (34,1)	0,108*	$\chi^2$
	DA+DCV	2 (13,4)	5 (33,3)	8 (53,3)		
	Total	27 (27,8)	34 (35,1)	36 (37,1)		
<b>CDR primeira consulta</b>	Leve	20 (30,8)	23 (35,4)	22 (33,8)	0,279	$\chi^2$
	Moderado	7 (21,9)	11 (34,4)	14 (43,7)		
	Total	27 (27,8)	34 (35,1)	36 (37,1)		
<b>História pregressa de depressão</b>	Não	18 (29,0)	18 (29,0)	26 (42,0)	0,693	$\chi^2$
	Sim	8 (24,2)	15 (45,5)	10 (30,3)		
	Total	26 (27,4)	33 (34,7)	36 (37,9)		
	Sem dados	1	1	---		
<b>Tipo IChE aos 3 meses</b>	Donepezila	13 (26,5)	20 (40,8)	16 (32,7)	0,763	$\chi^2$
	Galantamina	7 (26,0)	10 (37,0)	10 (37,0)		
	Rivastigmine	7 (33,3)	4 (19,0)	10 (47,7)		
	Total	27	34	36		

Variáveis categóricas		Respondedor – n (%)			(Conclusão)	
		Bom	Neutro	Mau	p	teste
<b>Quantidade de médicos</b>	1	6 (22,3)	11 (40,7)	10 (37,0)	0,844	$\chi^2$ tendência linear
	2	15 (31,9)	15 (31,9)	17 (36,2)		
	3	5 (33,3)	5 (33,3)	5 (33,3)		
	4	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)		
	5	0 (0)	2 (50,0)	2 (50,0)		
	Total	27 (28,1)	34 (35,4)	35 (36,5)		
	Sem dados	---	---	1		
<b>Relógio primeira consulta</b>	0	7 (17,9)	15 (38,5)	17 (43,6)	0,389	$\chi^2$ tendência linear
	1	7 (35,0)	8 (40,0)	5 (25,0)		
	2	5 (35,7)	2 (14,3)	7 (50,0)		
	3	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)		
	4	5 (50,0)	3 (30,0)	2 (20,0)		
	5	1 (12,5)	3 (37,5)	4 (50,0)		
	Total	27 (28,1)	33 (34,4)	36 (37,5)		
Sem dados	---	1	---			
<b>Antidepressivo primeira consulta</b>	Não	12 (25,5)	18 (38,3)	17 (36,2)	0,872	$\chi^2$
	Sim	15 (30,0)	16 (32,0)	19 (38,0)		
	Total	27 (27,8)	34 (35,1)	36 (37,1)		
<b>Antipsicótico primeira consulta</b>	Não	20 (23,8)	32 (38,1)	32 (38,1)	0,119*	$\chi^2$
	Sim	7 (53,8)	2 (15,4)	4 (30,8)		
	Total	27 (27,8)	34 (35,1)	36 (37,1)		
<b>Benzodiazepínico primeira consulta</b>	Não	24 (27,0)	31 (34,8)	34 (38,2)	0,424	$\chi^2$
	Sim	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)		
	Total	27 (27,8)	34 (35,1)	36 (37,1)		
<b>APOE categorizada</b>	$\epsilon 4$ presente	10 (19,2)	20 (38,5)	22 (42,3)	0,416	$\chi^2$
	$\epsilon 4$ ausente	16 (38,1)	14 (33,3)	12 (28,6)		
	Total	26 (27,6)	34 (36,2)	34 (36,2)		
	Sem dados	1	---	2		
<b>APOE</b>	$\epsilon 4\epsilon 4$	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,8)	0,049*	$\chi^2$ tendência linear
	$\epsilon 3\epsilon 4$	8 (19,5)	16 (39,0)	17 (41,5)		
	$\epsilon 3\epsilon 3$	16 (41,0)	11 (28,2)	12 (30,8)		
	$\epsilon 2\epsilon 3$	0 (0)	2 (50,0)	2 (50,0)		
	$\epsilon 2\epsilon 4$	0 (0)	3 (100,0)	0 (0)		
	Total	26 (27,6)	34 (36,2)	34 (36,2)		
	Sem dados	1	---	2		
<b>Dose donepezila (mg)</b>	5	3 (37,5)	3(37,5)	2(25,0)	0,416	$\chi^2$
	10	10 (23,3)	18(41,9)	15(34,8)		

**Legenda:** \* = variáveis selecionadas em que  $p < 0,2$ .

A variável quantidade de médicos procurados representa o número de médicos que os pacientes procuraram até que fosse estabelecido o diagnóstico. Não se colocou intervalo de confiança (IC), pois na análise univariada, não é necessário nível de detalhamento tão preciso neste momento da análise. O IC está presente na análise multivariada.

As variáveis escolaridade, diagnóstico, uso de antipsicóticos na primeira consulta e APOE foram as variáveis que tiveram  $p < 0,2$  e que, portanto, compuseram a análise multivariada. São representadas nas tabelas com \*.

A Tabela 16 refere-se às variáveis contínuas dos bons respondedores, que poderiam influenciar no desfecho em termos de resposta.

**Tabela 16. Verificação da associação das variáveis contínuas com bons respondedores (97 pacientes – 12 meses de tratamento).**

Variáveis contínuas	Respondedor – n (%)			p	Teste
	Bom	Neutro	Mau		
MEEM 1C	15,11 ± 4,86	15,68 ± 4,75	16,86 ± 5,06	0,347	An
Mattis (3m – 1C)	-3,0 (-31 – 36)	2,0 (-5 – 34)	4,0 (-22 – 20)	0,259	Kw
Mattis (6m – 1C)	3,14 ± 12,20	-0,610 ± 27,91	-0,22 ± 17,99	0,661	An
MBR aos três meses	2,0 (-9 – 7)	0,0 (-6 – 6)	-1,5 (-12 – 4)	$p < 0,001^*$	Kw
MBR aos seis meses	2,0 (-9 – 13)	1,0 (-4 – 14)	-2 (-18 – 15)	$p < 0,001^*$	Kw
N. At. Básicas	1,0 (0 – 6)	0,0 (0 – 5)	0,0 (0 – 5)	0,801	Kw
N. At. Instrumentais	13,0 (2 – 16)	11,5(1 – 16)	10,5 (0 – 16)	0,127*	Kw
Escala de Pfeffer	24,0 (7 – 30)	20,0 (2 – 30)	22,0 (2 – 30)	0,367	Kw
Escore de NPI 1C	24 (0 – 79)	13,5 (0 – 44)	6,5 (0 – 84)	0,265	Kw
Cornell paciente	6 (0 – 22)	7 (0 – 25)	5,5 (0 – 24)	0,707	Kw
Cornell cuidador	8 (0 – 24)	9 (0 – 29)	7,5 (0 – 29)	0,409	Kw
Escolaridade cuidador (anos)	9 (0 – 15)	8 (0 – 17)	9 (0 – 17)	0,814	Kw
Escore doenças 1C	5,63±2,45	5,09±1,75	4,69±2,41	0,257	An
Escore medicam 1C	4 (1 – 8)	3 (0 – 10)	3,5 (0 – 10)	0,659	Jt
C.donepezila (ng/dL)	63,69 ± 29,51	59,72 ± 40,34	50,19 ± 27,72	0,526	An
T. sintomas (anos)	1,8 (0,2 – 9,8)	2,15 (0,3 – 10)	2 (0,5 – 8)	1	Kw
T. diagnóstico (anos)	0,3 (0 – 3)	0,4 (0 – 8)	1 (0 – 4)	0,153*	Kw
Renda (R\$)	1200 (545 – 6000)	1200 (540-4000)	1356 (540 – 3135)	0,423	Kw

**Legenda:** t. = tendência; 1C = primeira consulta; An = Anova; Kw = Kruskal Wallis; Jt= Jurckheere Terpstra; N. = número; At. = Atividades; MBR = muito bom respondedor; T. = Tempo; C. = Concentração; medicam = medicamentos.

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão ou como mediana (valores mínimos e máximos).

Aventamos a hipótese que essas variáveis poderiam ter influência no desfecho aos 12 meses de tratamento. As variáveis – muito bom respondedor aos 3 e 6 meses, número de atividades instrumentais e tempo de diagnóstico são as variáveis com  $p < 0,2$  na análise univariada e que, por essa razão, vão compor a análise multivariada.

As Tabelas 17 a 22 referem-se às variáveis categóricas – sociodemográficas e clínicas dos muito bons respondedores aos 3, 6 e 12 meses e às variáveis contínuas dos muito bons respondedores aos 3, 6 e 12 meses de tratamento.

**Tabela 17. Verificação da associação das variáveis categóricas – demográficas e clínicas com os muito bons respondedores – 95 pacientes aos 3 meses – ganho de três pontos ou mais no MEEM.**

(Continua)

Variáveis categóricas		Outros Respondedores (< 3 MEEM) – n (%)	Muito Bom Respondedor ( $\geq 3$ MEEM) – n (%)	p	Teste estatístico
<b>Idade</b>	$\leq 70$	9 (75,0)	3 (25,0)	0,642	$\chi^2$ tendência linear
	71-81	35 (83,3)	7 (16,7)		
	$\geq 81$	34 (82,9)	7 (17,1)		
	Total	78 (82,1)	17 (17,9)		
<b>Sexo</b>	Masculino	24 (80,0)	6 (20,0)	0,716	$\chi^2$
	Feminino	54 (83,1)	11 (16,9)		
	Total	78 (82,1)	17 (17,9)		
<b>Escolaridade</b>	Analfabeto	16 (76,2)	5 (23,8)	0,615	$\chi^2$ tendência linear
	1 – 4 anos	50 (84,7)	9 (15,3)		
	5 – 8 anos	4 (66,7)	2 (33,3)		
	$\geq 9$ anos	8 (88,9)	1 (11,1)		
	Total	78 (82,1)	17 (17,9)		
<b>Estado conjugal</b>	Casado	30 (78,9)	8 (21,1)	0,372	$\chi^2$ tendência linear
	Solteiro	6 (66,7)	3 (33,3)		
	Viúvo	38 (86,4)	6 (13,6)		
	Divorciado	4 (100,0)	0 (0)		
	Total	78 (82,1)	17 (17,9)		
<b>Diagnóstico</b>	DA	65 (81,2)	15 (18,8)	1	$\chi^2$
	DA+ DCV	13 (83,7)	2 (13,3)		
	Total	78 (82,1)	17 (17,9)		
<b>CDR primeira consulta</b>	Leve	52 (82,5)	11 (17,5)	0,877	Fisher
	Moderado	26 (81,2)	6 (18,8)		
	Total	78 (82,1)	17 (17,9)		
<b>História pregressa de depressão</b>	Não	49 (81,7)	11 (18,3)	0,986	$\chi^2$
	Sim	27 (81,8)	6 (18,2)		
	Total	76 (81,7)	17 (18,3)		
	Sem dados	2	---		

					(Conclusão)
Variáveis categóricas		Outros Respondedores (< 3 MEEM) – n (%)	Muito Bom Respondedor (≥ 3 MEEM) – n (%)	p	Teste estatístico
<b>Quantidade de médicos procurados até que fosse feito o diagnóstico</b>	1	22 (84,6)	4 (15,4)	0,250	$\chi^2$ tendência linear
	2	40 (85,1)	7 (14,9)		
	3	11 (73,3)	4 (26,7)		
	4	1 (50,0)	1 (50,0)		
	5	3 (75,0)	1 (25,0)		
	Total	77 (81,9)	17 (18,1)		
	Sem dados	1	---		
<b>Relógio primeira consulta</b>	0	35 (92,1)	3 (7,9)	0,250	$\chi^2$ tendência linear
	1	16 (80,0)	4 (20,0)		
	2	9 (69,2)	4 (30,8)		
	3	3 (60,0)	2 (40,0)		
	4	8 (80,0)	2 (20,0)		
	5	7 (87,5)	1 (12,5)		
	Total	78 (83,0)	16 (17,0)		
	Sem dados	---	1		
<b>Antidepressivo primeira consulta</b>	Não	38 (82,6)	8 (17,4)	0,901	$\chi^2$
	Sim	40 (81,6)	9 (18,4)		
	Total	78 (82,1)	17 (17,9)		
<b>Antipsicóticos primeira consulta</b>	Não	66 (80,5)	1 (19,5)	0,452	$\chi^2$
	Sim	12 (92,3)	1 (7,7)		
	Total	78 (82,1)	17 (17,9)		
<b>Benzodiazepínico primeira consulta</b>	Não	72 (82,8)	15 (17,2)	0,631	Fisher
	Sim	6 (75,0)	2 (25,0)		
	Total	78 (82,1)	17 (17,9)		
<b>APOE categorizada</b>	$\epsilon 4$ presente	44 (88,0)	6 (12,0)	0,706	Fisher
	$\epsilon 4$ ausente	42 (73,8)	11 (26,2)		
	Total	75 (81,5)	17 (18,5)		
	Sem dados	3	---		
<b>APOE</b>	$\epsilon 4\epsilon 4$	5 (83,3)	1 (16,7)	0,081*	$\chi^2$ tendência linear
	$\epsilon 3\epsilon 4$	36 (87,8)	5 (12,2)		
	$\epsilon 3\epsilon 3$	28 (71,8)	11 (28,2)		
	$\epsilon 2\epsilon 3$	3 (100)	0 (0)		
	$\epsilon 2\epsilon 4$	3 (100)	0 (0)		
	Total	75 (81,5)	17 (18,5)		
	Sem dados	3	---		
<b>Dose donepezila (mg)</b>	5	7 (87,5)	1 (12,5)	0,666	Fisher
	10	32 (76,2)	10 (23,8)		

Dois pacientes não compareceram à consulta de três meses. Apenas APOE apresenta-se com  $p < 0,2$ .

**Tabela 18. Verificação de associação das variáveis contínuas com muito bons respondedores (95 pacientes – 3 meses de tratamento).**

Variáveis contínuas	Muito Bom Respondedor – n (%)		p	Teste
	< 3 MEEM	≥ 3 MEEM		
MEEM 1C	16,15 ± 4,95	15,06 ± 4,81	0,409	T
Número de atividades básicas	0 (0 – 5)	1 (0 – 6)	0,345	Mw
Número de atividades instrumentais	11 (0 – 16)	12 (3 – 16)	0,337	Mw
Escala de Pfeffer	23 (2 – 30)	23 (10 – 30)	0,370	Mw
Escore de NPI 1C	8,5 (0 – 72)	32 (0 – 84)	0,004*	Mw
Cornell paciente	6 (0 – 25)	6 (1 – 16)	0,872	Mw
Cornell cuidador	8 (0 – 29)	9 (0 – 23)	0,644	Mw
Escolaridade do cuidador (anos)	8 (0 – 17)	8 (0 – 13)	0,313	Mw
Escore de doenças 1C	5 (0 – 10)	5 (2 – 12)	0,546	Mw
Escore de medicamentos 1C	4 (0 – 10)	3 (1 – 7)	0,956	Mw
Concentração de donepezila (ng/dL)	59,32 ± 36,60	53,13 ± 23,41	0,598	T
T. sintomas (anos)	2 (0,2 – 10)	3 (0,3 – 9,8)	0,237	Mw
Renda (R\$)	1300 (540 – 4000)	1200 (540 – 6000)	0,561	Mw
T. diagnóstico (anos)	0,36 (0 – 8)	0,45 (0 – 4)	0,685	Mw

**Legenda:** An = Anova; Kw= Kruskaw Wallis; Mw =Man Wittney; MEEM=Mini exame do Estado Mental; T. = Tempo.

Dois pacientes não compareceram na consulta de três meses.

Apenas a variável score NPI tem  $p < 0,2$  na análise univariada e poderá, portanto, compor a análise multivariada.



**Tabela 19. Verificação da associação das variáveis categóricas – demográficas e clínicas com os muito bons respondedores – 97 pacientes aos 6 meses – ganho de 3 pontos ou mais no MEEM.**

(Continua)

Variáveis categóricas		Outros Respondedores < 3 MEEM ) – n(%)	Muito Bom Respondedor (≥ 3 MEEM) – n(%)	p	Teste estatístico
<b>Idade</b>	≤ 70	9 (75,0)	3 (25,0)	0,965	x <sup>2</sup> tendência linear
	71-81	34 (77,3)	10 (22,7)		
	≥ 81	31 (75,6)	10 (24,4)		
	Total	74 (76,3)	23 (23,7)		
<b>Sexo</b>	Masculino	22 (73,3)	8 (26,7)	0,647	x <sup>2</sup> tendência linear
	Feminino	52 (77,6)	15 (22,4)		
	Total	74 (76,3)	23 (23,7)		
<b>Escolaridade</b>	Analfabeto	16 (76,2)	5 (23,8)	0,388	x <sup>2</sup>
	1 – 4 anos	44 (73,3)	16 (26,7)		
	5 – 8 anos	6 (85,7)	1 (14,3)		
	≥ 9 anos	8 (88,9)	1 (11,1)		
	Total	74 (76,3)	23 (23,7)		
<b>Estado conjugal</b>	Casado	29 (76,3)	9 (23,7)	0,197*	x <sup>2</sup> tendência linear
	Solteiro	5 (55,6)	4 (44,4)		
	Viúvo	38 (82,6)	8 (17,4)		
	Divorciado	2 (50,0)	2 (50,0)		
	Total	74 (76,3)	23 (23,7)		
<b>Diagnóstico</b>	DA	63 (76,8)	19 (23,2)	0,749	x <sup>2</sup>
	DA+DCV	11 (73,3)	4 (26,7)		
	Total	74 (76,3)	23 (23,7)		
<b>CDR primeira consulta</b>	Leve	53 (81,5)	12 (18,5)	0,083*	Fisher
	Moderado	21 (65,6)	11 (34,4)		
	Total	74 (76,3)	23 (23,7)		
<b>História progressa de depressão</b>	Não	47 (75,8)	15 (24,2)	0,743	x <sup>2</sup>
	Sim	26 (78,8)	7 (21,2)		
	Total	73 (76,8)	22 (23,2)		
	Sem dados	1	1		
<b>Tipo IChE aos 3 meses</b>	Donepezila	35 (71,4)	14 (28,6)	0,426	x <sup>2</sup>
	Galantamina	21 (77,7)	6 (22,3)		
	Rivastigmina	18 (85,7)	3 (14,3)		
	Total	74	23		
<b>Quantidade de médicos procurados até que fosse feito o diagnóstico procurados até que fosse feito o diagnóstico</b>	1	22 (81,5)	5 (18,5)	0,890	x <sup>2</sup> tendência linear
	2	35 (74,5)	12 (25,5)		
	3	10 (66,7)	5 (33,3)		
	4	2 (66,7)	1 (33,3)		
	5	4 (100,0)	0 (0)		
	Total	73 (76,0)	23 (24,0)		
	Sem dados	1	---		

Variáveis categóricas		(Conclusão)			
		Outros Respondedores < 3 MEEM ) – n(%)	Muito Bom Respondedor (≥ 3 MEEM) – n(%)	p	Teste estatístico
<b>Relógio primeira consulta</b>	0	29 (74,4)	10 (25,6)	0,158*	x <sup>2</sup> tendência linear
	1	13 (65,0)	7 (35,0)		
	2	12 (85,7)	2 (14,3)		
	3	4 (80,0)	1 (20,0)		
	4	9 (90,0)	1 (10,0)		
	5	7 (87,5)	1 (12,5)		
	Total	74 (77,1)	22 (22,9)		
	Sem dados	---	1		
<b>Antidepressivo primeira consulta</b>	Não	32 (68,1)	15 (31,9)	0,066*	x <sup>2</sup>
	Sim	42 (84,0)	8 (16,0)		
	Total	74 (76,3)	23 (23,7)		
<b>Antipsicótico primeira consulta</b>	Não	67 (79,8)	17 (20,2)	0,073*	x <sup>2</sup>
	Sim	7 (53,8)	6 (46,2)		
	Total	74 (76,3)	23 (23,7)		
<b>Benzodiazepínico primeira consulta</b>	Não	72 (80,9)	17 (19,1)	0,639	Fisher
	Sim	2 (25,0)	6 (75,0)		
	Total	74 (76,3)	23 (23,7)		
<b>APOE categorizada</b>	ε4ε4	40 (76,9)	12 (23,1)	0,665	Fisher
	ε4 ausente	32 (76,2)	10 (23,8)		
	Total	72 (76,6)	22 (23,4)		
	Sem dados	2	1		
<b>APOE</b>	ε4ε4	5 (71,4)	2 (28,6)	0,934	x <sup>2</sup> tendência linear
	ε3ε4	32 (78,0)	9 (22,0)		
	ε3ε3	29 (74,4)	10 (25,6)		
	ε2ε3	3 (75,0)	1 (25,0)		
	ε2ε4	3 (100,0)	0 (0)		
	Total	72 (76,6)	22 (23,4)		
	Sem dados	2	1		
<b>Dose donepezila (mg)</b>	5	6 (75,0)	2 (25,0)	1	Fisher
	10	31(72,1)	12 (27,9)		

Estado conjugal, CDR, relógio, antidepressivo e antipsicótico na primeira consulta, tem  $p < 0,2$  e, portanto, vão compor a análise multivariada.

**Tabela 20. Verificação de associação das variáveis contínuas com muito bons respondedores (97 pacientes – 6 meses de tratamento).**

Variáveis contínuas	Muito Bom Respondedor – n (%)		p	Teste
	< 3 pontos MEEM	≥ 3 pontos MEEM		
MEEM 1C	16,68 ± 4,97	13,65 ± 3,96	0,009*	T
Mattis três meses	2,5 (-31 – 36)	0 (-5 – 32)	0,816	Mw
MBR aos três meses	0 (-12 – 6)	0 (-9 – 7)	0,295	Mw
Número de atividades básicas	0 (0 – 5)	1 (0 – 6)	0,040*	Mw
Número de atividades instrumentais	11,5 (0 – 16)	10 (3 – 16)	0,788	Mw
Escala de Pfeffer	22 (2 – 30)	23 (10 – 30)	0,245	Mw
Escore de NPI 1C	13,5 (0 – 84)	3 (0 – 72)	0,206*	Mw
Cornell paciente	6 (0 – 24)	5,5 (0 – 25)	0,748	Mw
Cornell cuidador	8 (0 – 29)	10 (0 – 21)	0,753	Mw
Escolaridade do cuidador (anos)	9 (0 – 17)	8 (0 – 17)	0,359	Mw
Escore de Doenças 1C	5 (0 – 12)	5 (2 – 7)	0,125	Mw
Escore de medicamentos 1C	4 (0 – 10)	3 (1 – 10)	0,633	Mw
Concentração de donepezila (ng/dL)	56,65 ± 31,40	60,17 ± 40,98	0,743	T
Tempo de sintomas	1,8 (0,2 – 10)	2,0 (0,5 – 9,8)	0,636	Mw
Renda (R\$)	1224 (540 – 4000)	1300 (545 – 6000)	0,930	Mw
Tempo de diagnóstico (anos)	0,4 (0 – 8)	0,5 (0 – 4)	0,359	Mw

**Legenda:** An = Anova; Kw = Kruskaw Wallis; Mw = Man Wittney.

As variáveis MEEM, número de atividades básicas e escore NPI na primeira consulta tiveram  $p < 0,2$  na análise univariada e, portanto, poderão compor a análise multivariada.

**Tabela 21. Verificação da associação das variáveis categóricas – demográficas e clínicas com os muito bons respondedores – 97 pacientes aos 12 meses – ganho de 3 pontos ou mais no MEEM.**

(Continua)

Variáveis categóricas		Outros Respondedores (< 3 pontos no MEEM) – n (%)	Muito Bom Respondedor (≥ 3 pontos no MEEM) – n (%)	p	Teste estatístico
<b>Idade</b>	≤ 70	10 (83,3)	2 (16,7)	0,595	$\chi^2$ tendência linear
	71-81	34 (77,3)	10 (22,7)		
	≥ 81	35 (85,4)	6 (14,6)		
	Total	79 (81,4)	18 (18,6)		
<b>Sexo</b>	Masculino	26 (86,7)	4 (13,3)	0,376	$\chi^2$
	Feminino	53 (79,1)	14 (20,9)		
	Total	79 (81,4)	18 (18,6)		
<b>Escolaridade</b>	Analfabeto	17 (81,0)	4 (19,0)	1	$\chi^2$
	1 – 4 anos	48 (80,0)	12 (20,0)		
	5 – 8 anos	6 (85,7)	1 (14,3)		
	≥ 9 anos	8 (88,9)	1 (11,1)		
	Total	79 (81,4)	18 (18,6)		
<b>Estado conjugal</b>	Casado	31 (81,6)	7 (18,4)	0,972	$\chi^2$ tendência linear
	Solteiro	7 (77,8)	2 (22,2)		
	Viúvo	38 (82,6)	8 (17,4)		
	Divorciado	3 (75,0)	1 (25,0)		
	Total	79 (81,4)	18 (18,6)		
<b>Diagnóstico</b>	DA	65 (79,3)	17 (20,7)	0,290	$\chi^2$
	DA+DCV	14 (93,3)	1 (6,7)		
	Total	79 (81,4)	18 (18,6)		
<b>CDR primeira consulta</b>	Leve	52 (80,0)	13 (20,0)	0,602	Fisher
	Moderado	27 (84,4)	5 (15,6)		
	Total	79 (81,4)	18 (18,6)		
<b>História progressa de depressão</b>	Não	52 (83,9)	10 (16,1)	0,538	$\chi^2$
	Sim	26 (78,8)	7 (21,2)		
	Total	78 (82,1)	17 (17,9)		
	Sem dados	1	1		
<b>Tipo IChE aos 6 meses</b>	Donepezila	41 (83,7)	8 (16,3)	0,849	$\chi^2$
	Galantamina	23 (79,3)	6 (20,7)		
	Rivastigmina	15 (78,9)	4 (21,1)		
	Total	79	18		
<b>Quantidade de médicos procurados até que fosse feito o diagnóstico</b>	1	23 (85,2)	4 (14,8)	0,814	$\chi^2$
	2	38 (80,9)	9 (19,1)		
	3	11 (73,3)	4 (26,7)		
	4	2 (66,7)	1 (33,3)		
	5	4 (100,0)	0 (0)		
	Total	78 (81,2)	18 (18,8)		
	Sem dados	1	---		

(Conclusão)					
Variáveis categóricas		Outros Respondedores ( < 3 pontos no MEEM ) – n (%)	Muito Bom Respondedor ( ≥ 3 pontos no MEEM ) – n (%)	p	Teste estatístico
<b>Relógio primeira consulta</b>	0	34 (87,2)	5 (12,8)	0,899	$\chi^2$ tendência linear
	1	13 (65,0)	7 (35,0)		
	2	12 (85,7)	2 (14,3)		
	3	4 (80,0)	1 (20,0)		
	4	7 (70,0)	3 (30,0)		
	5	8 (100,0)	0 (0)		
	Total	78 (81,2)	18 (18,8)		
	Sem dados	1	---		
<b>Antidepressivo primeira consulta</b>	Não	38 (80,9)	9 (19,1)	0,844	$\chi^2$
	Sim	41 (82,0)	9 (18,0)		
	Total	79 (81,4)	18 (18,6)		
<b>Antipsicótico primeira consulta</b>	Não	70 (83,3)	14 (16,7)	0,224	$\chi^2$
	Sim	9 (69,2)	4 (30,8)		
	Total	79 (81,4)	18 (18,6)		
<b>Benzodiazepíni co primeira consulta</b>	Não	73 (82,0)	16 (18,0)	0,639	Fisher
	Sim	6 (75,0)	2 (25,0)		
	Total	79 (81,4)	18 (18,6)		
<b>APOE categorizada</b>	ε4 presente	46 (88,5)	6 (11,5)	0,608	Fisher
	ε4 ausente	30 (71,4)	12 (28,6)		
	Total	76 (80,9)	18 (19,1)		
	Sem dados	3	---		
<b>APOE</b>	ε4ε4	6 (85,7)	1 (14,3)	0,037*	$\chi^2$ tendência linear
	ε3 ε4	36 (87,8)	5 (12,2)		
	ε3ε3	27 (69,2)	12 (30,8)		
	ε2 ε3	4 (100,0)	0 (0)		
	ε2 ε4	3 (100,0)	0 (0)		
	Total	76 (80,9)	18 (19,1)		
	Sem dados	3	---		
<b>Dose donepezila (mg)</b>	5	6 (75,0)	2 (25,0)	0,596	Fisher
	10	37 (86,0)	6 (14,0)		

**Legenda:** \* Somente a APOE tem  $p < 0,2$  e, portanto, irá compor a análise multivariada.

**Tabela 22. Verificação de associação das variáveis contínuas com muito bons respondedores (97 pacientes – 12 meses de tratamento).**

Variáveis contínuas	Muito Bom Respondedor – n (%)		p	Teste
	< 3 MEEM	≥ 3 MEEM		
MEEM 1C	16,24 ± 5,05	14,72 ± 4,09	0,238	T
Mattis três meses	2 (-22 – 34)	-2 (-31 – 36)	0,411	Mw
Mattis seis meses	1 (-76 – 29)	4 (-21 – 15)	0,579	Mw
MBR aos três meses	0 (-12 – 6)	2,5 (-9 – 7)	0,006*	Mw
MBR aos seis meses	0 (-18 – 15)	3 (-9 – 13)	0,008*	Mw
Número de atividades básicas	0 (0 – 5)	0,5 (0 – 6)	0,648	Mw
Número de atividades instrumentais	11 (0 – 16)	12 (3 – 16)	0,389	Mw
Escala de Pfeffer	22,5 (2 – 30)	22 (10 – 30)	0,840	Mw
Escore de NPI 1C	12 (0 – 84)	25,5 (0 – 79)	0,391	Mw
Cornell paciente	6 (0 – 25)	5,5 (0 – 16)	0,895	Mw
Cornell cuidador	8 (0 – 29)	9,5 (0 – 19)	0,552	Mw
Escolaridade do cuidador (anos)	8,5 (0 – 17)	9 (0 – 15)	0,879	Mw
Escore de Doenças 1C	5 (0 – 11)	5 (2 – 12)	0,460	Mw
Escore de medicamentos 1C	4 (0 – 10)	4 (1 – 8)	0,465	Mw
Concentração de donepezila (ng/dL)	57,87 ± 35,61	56,11 ± 23,54	0,894	T
Tempo de sintomas	2 (0,2 – 10)	1,87 (0,3 – 9,8)	0,825	Mw
Renda (R\$)	1300 (540 – 4000)	1090 (545 – 6000)	0,265	Mw
Tempo de diagnóstico (anos)	0,5 (0 – 8)	0,31 (0 – 3)	0,437	Mw

**Legenda:** An = Anova; Kw = Kruskaw Wallis; Mw = Man Wittney; MBR = muito bom respondedor.

No grupo de respondedores, para as variáveis categóricas e contínuas utilizou-se o modelo de regressão logística ordinal por serem três os grupos e no grupo dos muito bons respondedores utilizou-se o modelo de regressão logística, pois são dois grupos. Dentre as variáveis analisadas pela análise univariada, as que tinham  $p < 0,2$  compuseram o modelo multivariado. Seleccionamos as variáveis que pareciam ter relação com o desfecho, isto é, com a resposta.

As variáveis muito bom respondedor aos três e seis meses tiveram  $p < 0,2$  na análise univariada e, portanto, poderão compor a análise multivariada para o desfecho de bom respondedor aos 12 meses.

Análise multivariada – 97 pacientes.

Na análise univariada, que funciona como uma triagem, selecionamos as variáveis independentes que irão compor em um primeiro momento, o modelo multivariado. Cada uma destas variáveis teve um  $p < 0,2$  (Tabelas 15 a 22) e são:

- a) variáveis categóricas independentes para a variável dependente respondedores aos 12 meses de tratamento (Tabela 15)
  - ✓ *APOE* categorizada
  - ✓ Escolaridade categorizada
  - ✓ Diagnóstico
  - ✓ Uso de antipsicóticos na primeira consulta;
- b) variável categórica independente para a variável dependente muito bom respondedor aos três meses de tratamento (Tabela 17)
  - ✓ *APOE*;
- c) variáveis categóricas independentes para a variável dependente muito bom respondedor aos seis meses de tratamento (Tabela 19)
  - ✓ CDR primeira consulta
  - ✓ Estado conjugal
  - ✓ Antidepressivo na primeira consulta
  - ✓ Antipsicótico na primeira consulta
  - ✓ Relógio na primeira consulta;
- d) variáveis categóricas independentes para a variável dependente muito bom respondedor aos 12 meses de tratamento (Tabela 21)
  - ✓ *APOE*;
- e) variáveis contínuas independentes para a variável dependente respondedor aos 12 meses de tratamento (Tabela 16)
  - ✓ Número de atividades instrumentais
  - ✓ Ser muito bom respondedor aos três meses
  - ✓ Ser muito bom respondedor aos seis meses
  - ✓ Tempo de diagnóstico na primeira consulta (anos);
- f) variáveis contínuas independentes para a variável dependente muito bom respondedor aos 3 meses de tratamento (Tabela 18)
  - ✓ Escore do NPI;
- g) variáveis contínuas independentes para a variável dependente muito bom respondedor aos 6 meses de tratamento (Tabela 20)

- ✓ MEEM na primeira consulta
  - ✓ Número de atividades básicas
  - ✓ Escore NPI na primeira consulta;
- h) variáveis contínuas independentes para a variável dependente muito bom respondedor aos 12 meses de tratamento (Tabela 22)
- ✓ Ser muito bom respondedor aos três meses
  - ✓ Ser muito bom respondedor aos seis meses.

O modelo de regressão logística ordinal compara mau x neutro+bom e mau+neutro x bom:

- a) Aos 3 meses:
- ✓ Interpretação 1: Os indivíduos que fazem mais de 2 pontos no MEEM aos 3 meses (ou seja, são MBR) possuem 1,28 vezes mais chance (28% a mais de chance) de serem bons respondedores aos 12 meses se comparados aos que foram neutros e maus respondedores aos 3 meses.
  - ✓ Interpretação 2: Os indivíduos que fazem mais de 2 pontos no MEEM aos 3 meses (ou seja, são MBR) possuem 1,28 vezes mais chance (28% a mais de chance) de serem bons e neutros respondedores aos 12 meses se comparados aos que foram maus respondedores aos três meses;
- b) Aos 6 meses:
- ✓ Interpretação 1: Os indivíduos que fazem mais de 2 pontos no MEEM aos 6 meses (ou seja, são MBR) possuem 1,12 vezes mais chance (12% a mais de chance) de serem bons respondedores aos 12 meses se comparados aos que foram neutros e maus respondedores aos seis meses.
  - ✓ Interpretação 2: Os indivíduos que fazem mais de 2 pontos no MEEM aos 6 meses (ou seja, são MBR) possuem 1,12 vezes mais chance (12% a mais de chance) de serem bons e neutros respondedores aos 12 meses se comparados aos que foram maus respondedores aos 6 meses.



A Tabela 23 apresenta a análise multivariada de regressão logística ordinal para variável dependente respondedor.

**Tabela 23. Análise multivariada – regressão logística ordinal para variável dependente respondedor (12 meses de tratamento).**

Variável	Bom x Neutro + Mau respondedor			Bom + Neutro x Mau respondedor	
	OR	B	p	OR	p
<b>MBR aos três meses</b>	1,28 (1,10 – 1,47)	0,247	0,001	1,28 (1,10-1,47)	0,001
<b>MBR aos seis meses</b>	1,12 (1,02 – 1,28)	0,113	0,013	1,12 (1,02-1,23)	0,013

**Legenda:** MBR = muito bom respondedor; B= coeficiente de regressão.

Dentre todas as variáveis independentes estudadas, algumas delas foram para análise univariada (Cfr. texto acima, contudo apenas ser muito bom respondedor aos três e seis meses foram significativas na análise multivariada).

As Tabelas 24 a 27 são os modelos de análise multivariada de regressão logística para os muito bons respondedores nos períodos de 3, 6 e 12 meses (dois modelos).

Nessas mesmas tabelas estão descritas quais as variáveis responsáveis pelos desfechos em termos de resposta ao tratamento.

Análise multivariada - regressão logística.

**Tabela 24. Análise multivariada - regressão logística para variável dependente muito bom respondedor aos 3 meses.**

Variável	B	p	OR (IC 95%)
<b>Score NPI 1 C</b>	0,040	0,001	1,04 (1,016; 1,065)

**Legenda:** B= coeficiente de regressão; 1C = primeira consulta.

Interpretação: os indivíduos com aumento de um ponto do NPI na primeira consulta possuem 1,04 vezes mais chance (4% a mais de chance) de serem muito bons respondedores aos três meses se comparados com os que possuem um ponto a menos na primeira consulta.

Dois modelos para explicar o desfecho aos seis meses:

**Tabela 25. Modelo 1 - Análise multivariada - regressão logística para variável dependente muito bom respondedor aos 6 meses.**

Variável	B	p	OR (IC 95%)
MEEM 1 C	-0,081	<0,001	1,08 (1,05- 1,12)

Interpretação: o paciente que tem um ponto a menos no MEEM na primeira consulta (1C) tem aumento de 8% da chance de se tornar muito bom respondedor aos seis meses.

**Tabela 26. Modelo 2 - Análise multivariada - regressão logística para variável dependente muito bom respondedor aos 6 meses.**

Variável	B	p	OR (IC 95%)
Antidepressivo (não usou) na 1 C	1,658	0,001	5,26 (2,46-11,23)

Interpretação: quem não fez uso de antidepressivo na primeira consulta (1C) tem 5x mais chance de se tornar muito bom respondedor aos seis meses.

**Tabela 27. Análise multivariada - regressão logística para variável dependente Muito Bom Respondedor aos 12 meses.**

Variável	B	p	OR (IC 95%)
Muito Bom respondedor aos três meses	0,243	0,017	1,28 (1,046;1,568)

Interpretação: Os indivíduos que são “muito bons” respondedores aos três meses possuem 1,28 vezes mais chance (28% a mais de chance) de serem “muito bons” respondedores aos 12 meses se comparado com aqueles que não o são aos três meses.

A partir das Tabelas 28 a 39 apresentamos os resultados dos pacientes que usaram donepezila<sup>(51)</sup>. Estão descritas tanto as variáveis categóricas desses pacientes, bem como a análise dos seus genótipos e as respectivas concentrações de donepezila.

Foi feita a extração de DNA e genotipagem de APOE em 118 pacientes (Tabela 7). Os pacientes que fizeram uso de donepezila foram 51 e nestes pacientes, verificou-se o polimorfismo genético da CYP2D6. Com relação aos polimorfismos da CYP2D6 e respectivos números de pacientes nos quais foram feitas as extrações de DNA para genotipagem – CYP2D6\*3 (n=49), CYP2D6\*4 (n=46), CYP2D6\*5 (n=24), CYP2D6\*6

(n=48) e CYP2D6\*10 (n=42). Os demais pacientes não tiveram amplificação em seu DNA (Tabela 28).

As Tabelas 28 a 33 referem-se aos 51 pacientes que fizeram uso de donepezila. Nestas tabelas estão definidos os genótipos dos pacientes, a resposta em função da dose de cinco ou dez mg e os possíveis fatores que poderiam ter relação com o desfecho, isto é, com a resposta à donepezila.

A Tabela 28 representa as variáveis demográficas, clínicas e farmacológicas (acrescidas de genotipagem de APOE e CYP 2D6 \*3,\*4,\*5,\*6 e \*10) em função da resposta à donepezila aos 12 meses de tratamento.

**Tabela 28. Verificação da associação das variáveis demográficas, clínicas e farmacológicas (acrescidas de genotipagem de APOE e CYP 2D6 \*3,\*4,\*5,\*6 e \*10) com a variável resposta respondedor aos 12 meses de tratamento com IChE (51 pacientes que fizeram uso da medicação).**

Variáveis categóricas		Respondedor – n (%)			(Continua)
		Bom	Neutro	Mau	p (x <sup>2</sup> t.linear)
Sexo	Masculino	3 (21,4)	6 (28,6)	6 (37,5)	0,338
	Feminino	11 (78,6)	15 (71,4)	10 (62,5)	
	Total	14	21	16	
Idade	≤ 70	0 (0,0)	3 (14,2)	2 (12,5)	0,829
	71 – 80	7 (50,0)	9 (42,9)	5 (31,2)	
	≥ 81	7 (50,0)	9 (42,9)	9 (56,3)	
	Total	14	21	16	
Escolaridade	Analfabeto	4 (28,6)	4 (19,0)	1 (6,2)	0,032*
	1 – 4 anos	9 (64,3)	14 (66,7)	11 (68,8)	
	5 – 8 anos	1 (7,1)	2 (9,5)	1 (6,2)	
	≥ 9 anos	0 (0,0)	1 (4,8)	3 (18,8)	
	Total	14	21	16	
Estado conjugal	Casado	8 (57,2)	8 (38,1)	7 (43,8)	0,640
	Solteiro	1 (7,1)	4 (19,0)	0 (0,0)	
	Viúvo	4 (28,6)	8 (38,1)	9 (56,2)	
	Divorciado	1 (7,1)	1 (4,8)	0 (0)	
	Total	14	21	16	
Diagnóstico	DA	14 (100,0)	18 (85,7)	14 (87,5)	0,272
	DA+DCV	0 (0,0)	3 (14,3)	2 (12,5)	
	Total	14	21	16	

Variáveis categóricas		Respondedor – n (%)			(Conclusão)
		Bom	Neutro	Mau	p (x <sup>2</sup> t.linear)
CDR primeira consulta	Leve	10 (71,4)	14 (66,7)	10 (62,5)	0,609
	Moderado	4 (28,6)	7 (33,3)	6 (37,5)	
	Total	14	21	16	
Dose donepezila 12m em mg)	5	3 (30,0)	4 (40,0)	3 (30,0)	0,858
	10	11 (26,8)	17 (41,5)	13 (31,7)	
	Total	14	21	16	
APOE	ε2ε3	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0,506
	ε3ε3	9 (64,3)	7 (33,3)	8 (50,0)	
	ε4ε4 ε3ε4	5 (35,7)	12 (57,1)	8 (50,0)	
	Total	14	21	16	
CYP2D6*3	wt/wt	11 (84,6)	18 (90,0)	16 (100,0)	0,153*
	*3/*3	1 (7,7)	1 (5,0)	0 (0,0)	
	*3/wt	1 (7,7)	1 (5,0)	0 (0,0)	
	Total	13	20	16	
	Sem dados	1	1	0	
CYP2D6*4	wt/wt	10 (76,9)	14 (73,7)	12 (85,7)	0,574
	*4/wt	3 (23,1)	5 (26,3)	2 (14,3)	
	Total	13	19	14	
	Sem dados	1	2	2	
CYP2D6*5	wt/wt	3 (75,0)	7 (70,0)	10 (100,0)	0,137*
	*5/wt	1 (25,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	
	Total	4	10	10	
	Sem dados	10	11	6	
CYP2D6*6	wt/wt	13	19	16	1
	Total	13	19	16	
	Sem dados	1	2	0	
CYP2D6*10	CC	6 (54,5)	10 (58,8)	10 (71,5)	0,327
	CT	4 (36,4)	7 (41,2)	3 (21,4)	
	TT	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (7,1)	
	Total	11	17	14	
	Sem dados	3	4	2	

Há predominância do genótipo APOE ε3ε3, sem contudo haver associação significativa entre as frequências genótípicas quando comparados os grupos de resposta à donepezila.

Com relação aos polimorfismos do gene CYP2D6, foi observada maior frequência dos alelos selvagens (wt/wt), sendo baixa ou nula a frequência das deleções \*3,\*4,\*5 e \*6 em todos os grupos de resposta estudados. Já para o polimorfismo\*10, embora não tenha mostrado associação significativa em relação à frequência genotípica entre os vários grupos estudados, observou-se uma maior frequência do genótipo CC no grupo de maus respondedores quando comparado aos demais grupos.

Não foi possível verificar a possível influência das medicações usadas pelos pacientes e os polimorfismos da CYP2D6 com a resposta em termos de bons, neutros e maus respondedores, pois os grupos são muito pequenos.

Com relação à CYP 2D6\*4, em cinco pacientes não houve amplificação do DNA, com relação à CYP2D6\*5, em 27 pacientes não houve amplificação do DNA, com relação à CYP2D6\*6 em três pacientes não houve amplificação do DNA e, finalmente, com relação à CYP 2D6\*10, em cinco pacientes não houve amplificação do DNA.

A análise de resíduos não foi realizada na etapa univariada, uma vez que se trata de uma triagem das variáveis que compõem a análise multivariada, não sendo necessário um maior nível de detalhamento.

A Tabela 29 refere-se à dose de donepezila em função da resposta à medicação aos 12 meses de tratamento.

**Tabela 29. Variáveis categóricas – verificação da associação da dose de donepezila aos 3 e 6 meses com a variável resposta (respondedor) – Análise univariada.**

Variáveis categóricas	Respondedor – n(%)				p (teste)
	Dose	Bom	Neutro	Mau	
Dose donepezila 3 meses (mg) (n=38)	5	10 (38,5)	9 (34,6)	7 (26,9)	0,180* Fisher
	10	3 (13,6)	11 (50,0)	8 (36,4)	
Dose donepezila 6 meses (mg) (n=37)	5	6 (33,3)	6 (33,3)	6 (33,3)	0,749 Fisher
	10	7 (24,1)	13 (44,9)	9 (31,0)	

**Legenda:** 3m = três meses; 6m = seis meses.

Não houve significância estatística quando comparados pacientes em uso das doses de 5 e 10 mg de donepezila nos tempos de três e seis meses. Desta forma, a frequência de bons respondedores aos 12 meses possivelmente não sofreu influência desta frequência nos tempos referidos.

Embora todos os pacientes (n=51) tenham feito uso da medicação, não há informação da dose de donepezila de três pacientes aos três meses e de quatro pacientes aos seis meses, devido à perda das amostras.

A Tabela 30 refere-se às variáveis clínicas e farmacológicas em função da resposta à donepezila aos 12 meses de tratamento.

**Tabela 30. Verificação da associação das variáveis clínicas e farmacológicas com a variável resposta (respondedor) aos 12 meses de tratamento com donepezila (51 pacientes fizeram uso da medicação em todo o período de tratamento) – variáveis contínuas – Análise univariada.**

Variáveis contínuas	Respondedor – n (%)			p	Teste
	Bom	Neutro	Mau		
Escore Doenças 1C	5,0 (2 – 7)	5 (2 – 9)	4 (2 – 11)	0,267	Jonckheere - Terpstra
Escore de Medicamentos 1C	4,07±1,86	3,57±1,78	3,44±1,90	0,614	ANOVA
Concentração de donepezila 3m	29,84 (12,9 – 69,7)	28,13 (10,9 – 87,0)	36,79 (8,0–107,9)	0,973	Jonckheere - Terpstra
Concentração de donepezila 6m	43,85±14,33	48,44±18,9	41,02±25,0 0	0,582	ANOVA
MEEM 1C	14,79 ±4,44	15,57±4,25	17,56±4,84	0,218	ANOVA

**Legenda:** 1C = primeira consulta; C = concentração.

Foram mensuradas as concentrações de donepezila de 46 pacientes, pelo mesmo motivo descrito na tabela anterior.

Após a seleção das variáveis que constam na Tabela 31, analisando possível influência no desfecho, observa-se que nenhuma delas apresentou significância. A concentração de donepezila aos 6 meses é proporcionalmente maior que aos três meses nos três grupos (bons, neutros e maus).

Não há associação entre concentração de donepezila e resposta. Todos atingiram concentração acima de 15,6 ng/mL.

Os tubos de heparina que contém a donepezila e que foram usados para análise foram, aos 3 meses, 43, aos 6 meses, 44 e aos 12 meses, 43 tubos.

A Tabela 31 refere-se à frequência dos genótipos e dos alelos em 51 pacientes em uso de donepezila (12 meses de tratamento).

As Tabelas 32 a 37 referem-se respectivamente à concentração de donepezila em relação à APOE e CYP2D6 e correspondentes polimorfismos\*3,\*4,\*5,\*6 e 10. Procurou-se verificar se a concentração de donepezila sofreu influência da APOE e dos polimorfismos da CYP2D6.

As Figuras 7 a 12 contêm as representações gráficas dos dados contidos nas tabelas 32 a 37.

**Tabela 31. Frequência dos genótipos e dos alelos em 51 pacientes em uso de donepezila (12 meses de tratamento).**

(Continua)

	<b>Genótipos e alelos</b>	<b>Dose 5 mg n (%)</b>	<b>Dose 10 mg n (%)</b>	<b>Total</b>	<b>Teste</b>
<b>APOE</b>	<b>Genótipo</b>				
	ε2ε2	0 (0,0)	0 (0,0)		
	ε3ε3	7 (70,0)	17 (41,5)	24	
	ε4ε4	1 (10,0)	4 (9,7)	5	0,576
	ε2ε3	0 (0,0)	2 (4,9)	2	(Fisher)
	ε2ε4	0 (0,0)	1 (2,4)	1	
	ε3ε4	2 (20,0)	17 (41,5)	19	
	<b>Total</b>	10	41	51	
	<b>Alelo**</b>				
	ε2	0 (0,0)	3 (3,7)	3	
ε3	16 (71,8)	53 (64,6)	64	0,470	
ε4	4 (18,2)	26 (31,7)	25	(Fisher)	
<b>Total</b>	20	82	102		
<b>CYP2D6*3</b>	<b>Genótipo</b>				
	wt/wt	10 (100,0)	35 (89,8)	45	1
	*3/wt	0 (0,0)	2 (5,1)	2	(Fisher)
	*3/*3	0 (0,0)	2 (5,1)	2	
	<b>Total</b>	10	39	49	
	<b>Alelo</b>				
wt	20 (100,0)	72 (92,3)	92	0,339	
*3	0 (0,0)	6 (7,7)	6	$\chi^2$ (tend.linear)	
<b>Total</b>	20	78	98		
<b>CYPD6*4</b>	<b>Genótipo</b>				
	wt/wt	8 (80,0)	28 (78,8)	36	1,0
	*4/wt	2 (20,0)	8 (22,2)	10	(Fisher)
	*4/*4	0 (0,0)	0 (0,0)	0	
	<b>Total</b>	9	36	46	
	<b>Alelo</b>				
wt	18 (90,0)	64 (88,9)	82	1,0	
*4	2 (10,0)	8 (11,1)	10	(Fisher)	
<b>Total</b>	20	72	82		

(Conclusão)

	<b>Genótipos e alelos</b>	<b>Dose 5mg n (%)</b>	<b>Dose 10mg n (%)</b>	<b>Total</b>	<b>Teste</b>
<b>CYPD6*5</b>	<b>Genótipo</b>				
	wt/wt	3 (75,0)	17 (85,0)	20	0,544 (Fisher)
	*5/wt	1 (25,0)	3 (15,0)	4	
	*5/*5	0 (0,0)	0 (0,0)	0	
	<b>Total</b>	4	20	24	
<b>Alelo</b>					
	wt	7 (87,5)	37 (92,5)	44	0,530 (Fisher)
	*5	1 (12,5)	3 (7,5)	4	
	<b>Total</b>	8	40	48	
<b>CYPD6*6</b>	<b>Genótipo</b>				
	wt/wt	9 (100,0)	39 (100,0)	48	1 (Fisher)
	*6/wt	0 (0,0)	0 (0,0)	0	
	*6/*6	0 (0,0)	0 (0,0)	0	
	<b>Total</b>	9	39	48	
<b>Alelo</b>					
	wt	18 (100,0)	78 (100,0)	96	1 (Fisher)
	*6	0	0	0	
	<b>Total</b>	18	78	96	
<b>CYPD6*10</b>	<b>Genótipo</b>				
	CC	5 (71,4)	21 (60,0)	26	1,0 (Fisher)
	CT	2 (28,6)	12 (34,3)	14	
	TT	0	2 (5,7)	2	
	<b>Total</b>	7	35	42	
<b>Alelo</b>					
	C	12 (85,7)	54 (87,0)	61	0,724 (Fisher)
	T	2 (14,3)	16 (13,0)	15	
	<b>Total</b>	14	62		

No grupo dos polimorfismos em que ocorreram deleções (CYP2D \*3,\*4,\*5 e \*6), houve predomínio da CYP2D\*4 e com relação à CYP2D6\*10, há predominância dos alelos CT.

Na análise multivariada, com a variável dependente respondedor aos 3, 6 e 12 meses e levando-se em conta todas as variáveis categóricas e contínuas dos 51 pacientes que fizeram uso de donepezila, nenhuma das variáveis obteve significância. No entanto, entre os pacientes com polimorfismos da CYP2D6 \*3,\*4,\*5,\*6 e \*10, predominam os bons e neutros respondedores (Tabela 28).

Também podemos concluir que há resposta clínica entre bons e neutros respondedores em vários pacientes com a dose de 5 mg de donepezila (Tabela 29).

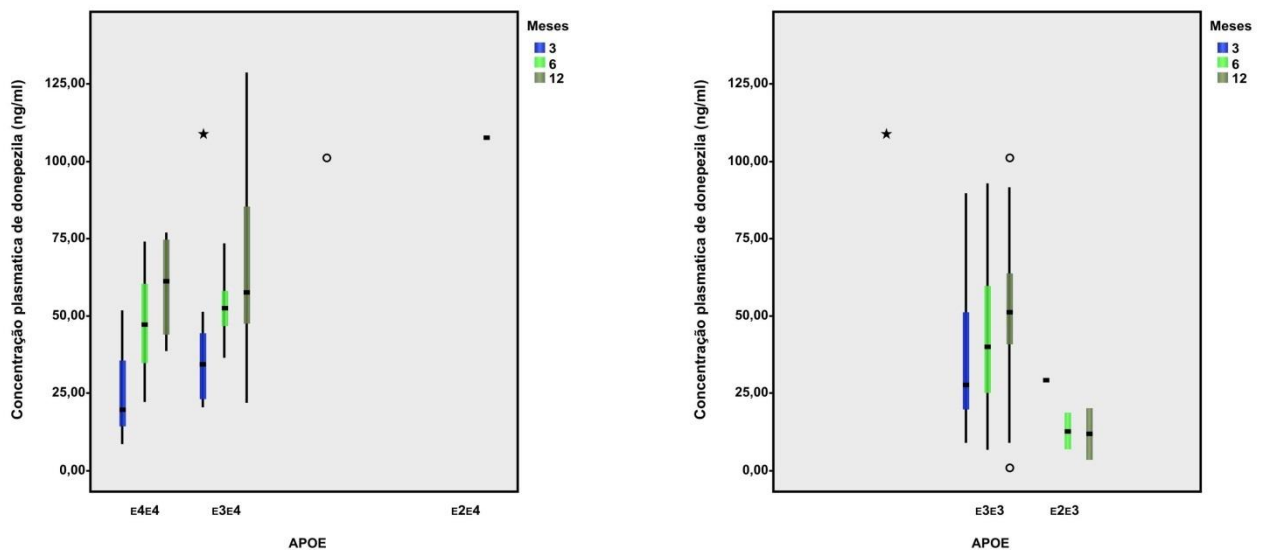


**Tabela 32. Verificação da associação da concentração sérica de donepezila com APOE nos períodos de 3, 6 e 12 meses – Análise Univariada.**

		$\epsilon 2\epsilon 3$ (n=2)	$\epsilon 3\epsilon 3$ (n=24)	$\epsilon 4\epsilon 4$ e $\epsilon 3/\epsilon 4$ (n=25)	p	Teste
<b>Concentração sérica donepezila (ng/mL)</b>	3 meses	---	36,59 $\pm$ 25,20	35,23 $\pm$ 20,37	---	---
	6 meses	11,94 $\pm$ 8,40	41,60 $\pm$ 21,75	51,43 $\pm$ 13,52	---	---
	12 meses	10,96 $\pm$ 12,10	52,34 $\pm$ 24,32	67,03 $\pm$ 31,26	---	---

Não é possível aplicar um teste estatístico, pois um dos grupos é muito pequeno e não se pode compará-los, portanto esta tabela é só descritiva. A concentração de donepezila é menor no grupo que possui  $\epsilon 2\epsilon 3$ , tanto aos 6 quanto aos 12 meses, conforme demonstrado também nos gráficos da Figura 2.

**Figura 7. Concentração de donepezila em cada um dos genótipos de APOE aos 3, 6 e 12 meses de tratamento.**

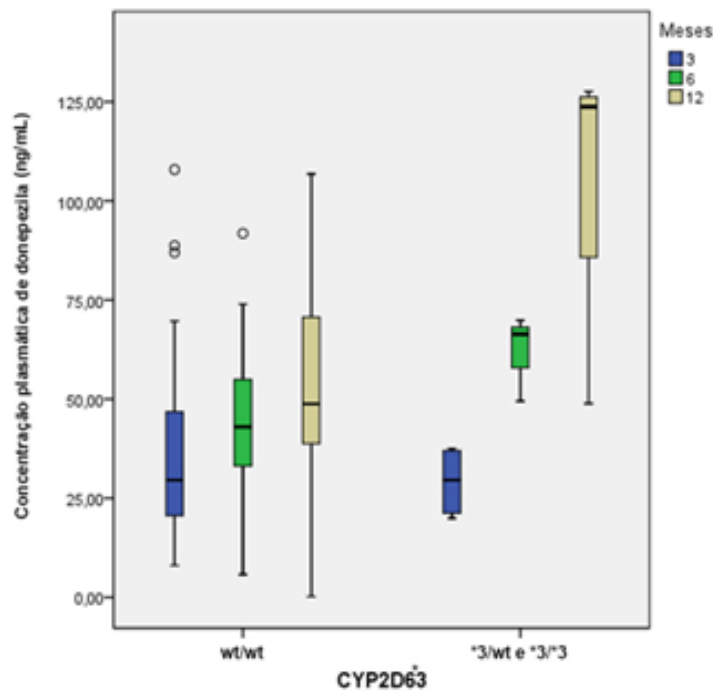


**Tabela 33. Verificação da associação da concentração sérica de donepezila com CYP 2D6\*3 (selvagem – wt/wt e polimorfismo wt/\*3) aos 3, 6 e 12 meses – Análise Univariada.**

		wt/wt	wt/*3 e *3/*3	p	Teste
<b>Concentração sérica donepezila (ng /mL)</b>	3 meses (n=37; n=4)	37,27±23,62	29,12±9,18	---	---
	6 meses (n=39; n=3)	43,57±19,83	61,90±10,93	---	---
	12 meses (n=39; n=4)	52,79±25,20	105,99±38,13	---	---

A concentração sérica de donepezila do polimorfismo wt/\*3 e \*3/\*3 é superior à do alelo wt/wt aos 6 e 12 meses de tratamento, contudo, o grupo do polimorfismo é muito pequeno e não se pode comparar. Esta tabela é apenas descritiva.

**Figura 8. Concentração sérica de donepezila em cada um dos genótipos de CYP2D6\*3 aos 3, 6 e 12 meses de tratamento.**

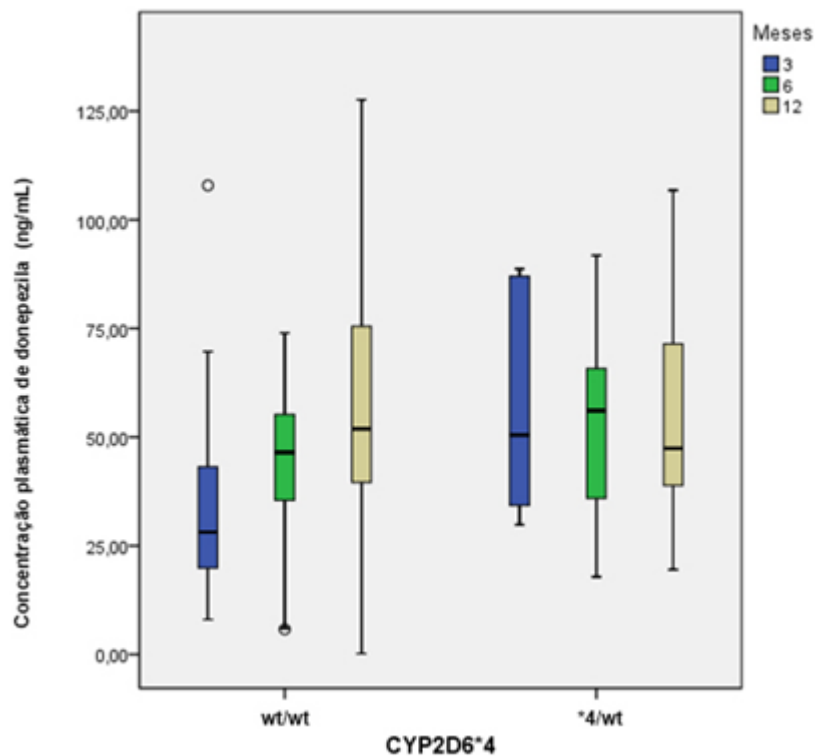


**Tabela 34. Verificação da associação da concentração sérica de donepezila com CYP 2D6\*4 (alelos selvagem - wt/wt e polimorfismo wt/\*4) aos 3, 6 e 12 meses Análise Univariada.**

		wt/wt	wt/*4	p	Teste
<b>Concentração sérica donepezila (ng /mL)</b>	3 meses (n=33; n=5)	28,13 (8,0 – 107,9)	50,5 (29,8 – 88,7)	0,031	Mann-Whitney
	6 meses (n=33; n=6)	46,47±18,92	53,94±25,39	0,853	T-student
	12 meses (n=33; n=8)	58,53±32,11	55,22±28,04	0,883	T-student

Houve diferença estatisticamente significativa aos três meses entre os dois grupos e não houve aos seis e doze meses.

**Figura 9. Concentração de donepezila em cada um dos genótipos de CYP2D6\*4 aos 3, 6 e 12 meses.**

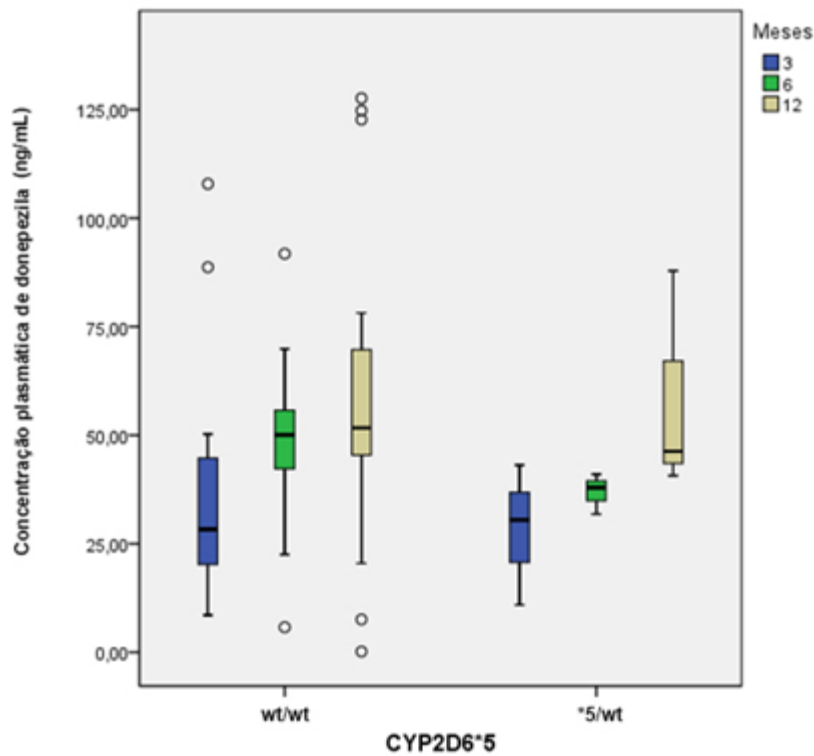


**Tabela 35. Verificação da associação da concentração sérica de donepezila com CYP 2D6\*5 (alelos selvagem - wt/wt e polimorfismo wt/\*5) aos 3, 6 e 12 meses de tratamento - Análise Univariada.**

		wt/wt	wt/*5	p	Teste
<b>Concentração sérica donepezila (ng /mL)</b>	3 meses (n=16; n=3)	28,32(8,6 – 107,9)	30,5 (10,9 – 43,2)	0,737	Mann-Whitney
	6 meses (n=15; n=3)	49,00±19,88	36,92±4,66	0,316	T Student
	12 meses (n=18;n=3)	51,70 (0,2-127,6)	46,28(40,70 – 87,90)	0,688	Mann-Whitney

Não houve diferença significativa nos dois grupos nos três períodos de avaliação.

**Figura 10. Concentração de donepezila em cada um dos genótipos de CYP2D6\*5 aos 3, 6 e 12 meses de tratamento.**

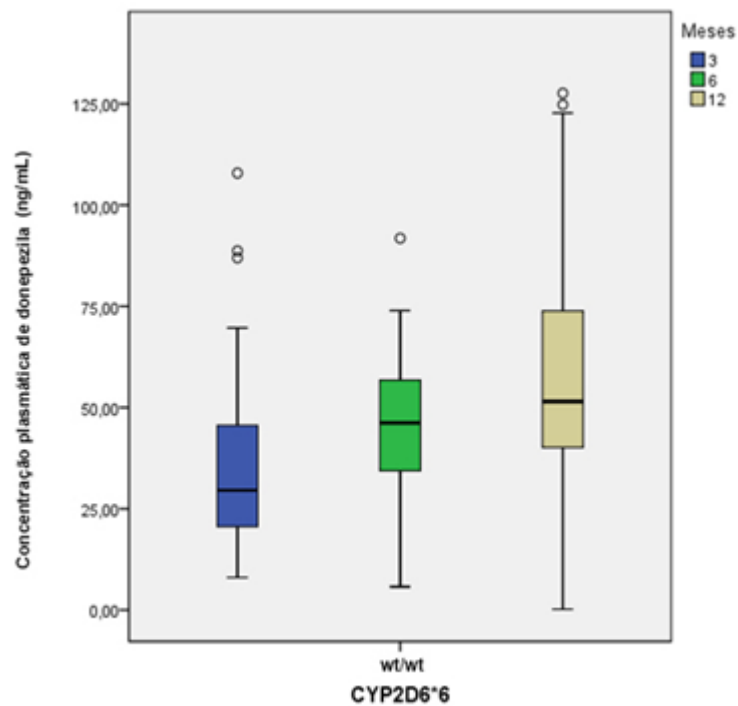


**Tabela 36. Verificação da associação da concentração sérica de donepezila com CYP 2D6\*6 (alelos selvagem - wt/wt e polimorfismo wt/\*6) aos 3, 6 e 12 meses de tratamento – Análise Univariada.**

		wt/wt	wt/*6	p	Teste
<b>Concentração sérica donepezila (ng /mL)</b>	3 meses (n=41)	36,48±22,94	---	---	---
	6 meses (n=42)	44,88±19,83	---	---	---
	12 meses (n=43)	57,74±30,38	---	---	---

Esta tabela é descritiva.

**Figura 11. Concentração de donepezila no único genótipo de CYP2D6\*6 aos 3, 6 e 12 meses**

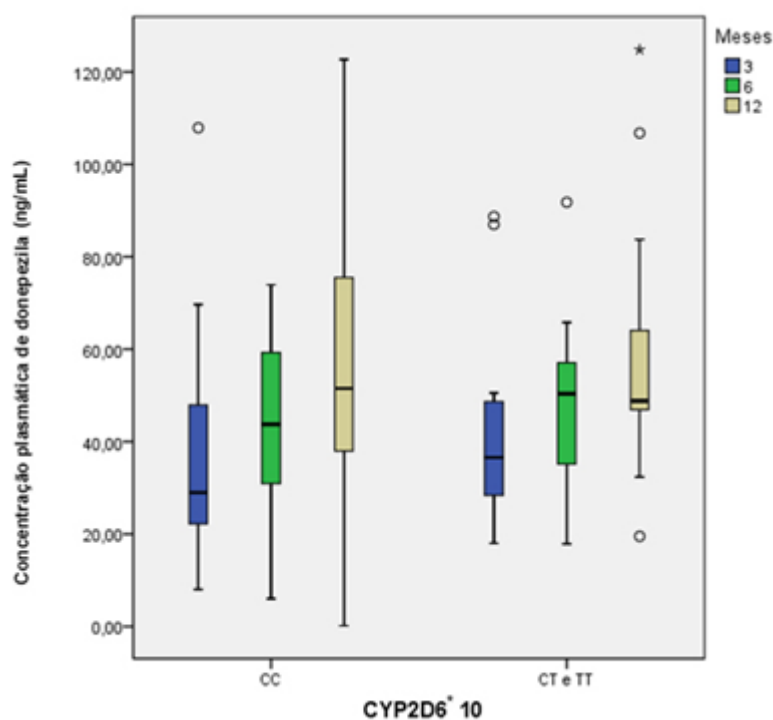


**Tabela 37. Verificação da associação da concentração sérica de donepezila com CYP 2D6\*10 (alelos selvagem - CC e polimorfismos CT e TT) ao longo dos meses – Análise Univariada.**

		CC	CT e TT	p	Teste
<b>Concentração sérica donepezila (ng /mL)</b>	3 meses (n=24;11)	28,99 (8,0 – 107,9)	36,56 (18,0 – 88,7)	0,346	Mann-Whitney
	6 meses (n=24;12)	43,29±19,93	46,41±19,98	0,473	T-student
	12 meses (n=25;13)	56,29±29,50	59,99±29,19	0,715	T-student

Não houve significância nos três grupos, embora aos 12 meses a concentração sérica de donepezila seja maior, conforme demonstrado também nos gráficos da Figura 7.

**Figura 12. Concentração de donepezila em cada um dos genótipos de CYP2D6\*10 aos 3,6 e 12 meses.**



A Tabela 38 representa a concentração plasmática de donepezila (10mg), nos alelos selvagens e nos polimorfismos da APOE e da CYP 2D6 aos três, seis e doze meses dos pacientes que usaram essa medicação.

**Tabela 38. Concentração plasmática de donepezila (10 mg), nos alelos selvagens e nos polimorfismos da APOE e da CYP2D6 ao longo dos meses (42 pacientes).**

	3m	6m	12m	p Geral	p-valor Comparações múltiplas	
<b>Concentração plasmática de Donepezila(CPD)</b>	29,7 (8,0-107,9)	49,4 (6,0 -91,8)	56,9 (0,2-127,6)	<0,001 <sup>1</sup>	3-6m	0,003
					3-12m	0,000
					6-12m	0,003
<b>Concentração APOE<math>\epsilon</math>3/<math>\epsilon</math>3</b>	28,1 (10,9-88,7)	41,6 (16,8-91,8)	55,5(0,2- 100,3)	0,001 <sup>1</sup>	3-6m	0,107
					3-12m	0,053
					6-12m	0,07
<b>Concentração APOE-<math>\epsilon</math>3/<math>\epsilon</math>4 ou <math>\epsilon</math>4/<math>\epsilon</math>4</b>	33,5(8,0-107,9)	41,7(36,9-46,5)	51,5(36,4-127,6)	0,001 <sup>1</sup>	3-6m	0,006
					3-12m	0,003
					6-12m	0,056
<b>CYP 2D6 3wt/wt</b>	30,2(8,0-107,9)	46,7 (6,0-91,8)	51,7 (0,2-106,8)	<0,001 <sup>1</sup>	3-6m	0,021
					3-12m	0,005
					6-12m	0,013
<b>CYP 2D6 3wt/*3/*3*3</b>	29,56 (19,9-37,5)	66,35 (49,4-69,9)	123,75 (48,9-127,6)	0,097 <sup>1</sup>		
<b>CYP 2D6 4wt/wt</b>	36,14±20,89	48,61±17,11	63,79±31,76	<0,001 <sup>2</sup>	3-6m	0,004
					3-12m	0,000
					6-12m	0,002
<b>CYP 2D6 3wt/*4</b>	59,94±32,26	54,08±28,39	54,65±30,23	0,779 <sup>2</sup>		
<b>CYP 2D6 5wt/wt</b>	33,06(18,0-107,9)	52,08 (22,5-91,8)	54,42 (0,2-127,6)	0,004 <sup>1</sup>	3-6m	0,028
					3-12m	0,048
					6-12m	0,075
<b>CYP 2D6 5wt/*5</b>	30,50 (10,9-43,2)	37,94 (31,8-41,0)	46,28 (40,7-87,9)	0,097 <sup>1</sup>		
<b>CYP 2D6 6wt/wt</b>	30,17(8,0-107,9)	49,44(6,0-91,8)	54,42 (0,2-127,6)	<0,001 <sup>1</sup>	3-6m	0,006
					3-12m	0,001
					6-12m	0,004
<b>CYP 2D6 10 CC</b>	30,03(8,0-107,9)	47,67 (6,0-73,9)	60,45(0,2-122,7)	0,001 <sup>1</sup>	3-6m	0,100
					3-12m	0,003
					6-12m	0,008
<b>CYP 2D6 10 CT/TT</b>	35,41(18,0-88,7)	47,46(17,9-91,8)	48,68 (19,5-124,8)	0,197 <sup>1</sup>		
<b>CPD bons respondedores<sup>3</sup></b>	37,44±16,31	45,51±14,31	68,36±24,76	0,021 <sup>2</sup>	3-6m	0,070
					3-12m	0,008
					6-12m	0,015
<b>CPD respondedores neutros<sup>4</sup></b>	28,26 (10,9-87,0)	55,2(6,0 -73,9)	60,46 (2,4-127,6)	0,012 <sup>1</sup>	3-6m	0,022
					3-12m	0,016
					6-12m	0,084
<b>CPD maus repondedores<sup>5</sup></b>	42,5±30,93	46,55±22,29	50,42±21,00	0,463 <sup>2</sup>		

<sup>1</sup>Teste Friedman; <sup>2</sup>ANOVA medidas repetidas; <sup>3</sup> (n=10,10,9); <sup>4</sup>(n=14,15,15); <sup>5</sup>(n=12,12,13)

**Legenda:** CPD=Concentração plasmática de donepezila

CPD bons respondedores - n=10 (3 meses); n=10 (6meses); n=9 (12 meses)

CPD respondedores neutros - n=14 (3 meses); n=15 (6meses); n=15 (12 meses)

CPD maus repondedores - n=12 (3 meses); n=12 (6meses); n=13 (12 meses)

Quando foi usado teste de Friedman – medidas não paramétricas – as comparações múltiplas foram feitas com teste Wilcoxon pareado (3-6 meses; 3-12 meses; 6-12 meses).

Quando foi usado o teste de ANOVA medidas repetidas – medidas paramétricas – as comparações múltiplas foram feitas com teste T de Student pareados (3-6 meses; 3-12 meses; 6-12 meses).

Ao se comparar a concentração plasmática de donepezila (CPD), quando o paciente faz uso de 10 mg, ao longo dos meses, percebe-se que a concentração aos 12 meses é maior que aos 6 meses e maior que aos 3 meses. O mesmo ocorre com a concentração de APOE  $\epsilon 3/\epsilon 4$  ou  $\epsilon 4/\epsilon 4$  quando se compara a concentração de 12 meses em relação a 3 meses e aos 6 meses em relação aos 3 meses. Com relação à CYP2D6 4 wt/wt e com CYP2D6 6 wt/wt, a CPD é maior nos três níveis de comparação e, por fim, a CPD é maior no grupo CYP2D6 10 (CC) aos 12 m em relação aos 3 meses.

Quando se compara a CPD dentro dos grupos, verifica-se que entre os bons respondedores, aplica-se o teste de ANOVA para medidas repetitivas ( $p=0,021$ ), o teste de Friedman para neutros ( $p=0,012$ ) respondedores, isto é, há diferença estatisticamente com os bons e neutros respondedores, sugerindo que a melhor resposta ocorre com concentração plasmática maior da droga. Já entre maus respondedores não há necessidade de múltiplas comparações, pois o teste de ANOVA para medidas repetitivas é maior que 0,05 ( $p=0,463$ ). Bons respondedores – 3-12meses ( $p=0,008$ ); 6-12 meses ( $p=0,015$ ). Neutros respondedores – 3-12meses ( $p=0,016$ ).

A Tabela 39 é a análise longitudinal dos dados, que se referem aos resultados da análise multivariada das variáveis do estudo e resposta ao tratamento durante os 12 meses de acompanhamento de 129 pacientes e 387 medidas.

**Tabela 39. Análise longitudinal de 97 pacientes e 291 medidas. Estimativas dos coeficientes.**

Variáveis	Coefficiente	EP	IC* 90%	OR	p-valor
Intercepto	-2,933	0,534	[-3,089; -2,057]	0,053	0,000
Renda	0,001	0,0005	[0,0002; 0,002]	1,001	0,015
Escolaridade	0,129	0,052	[0,044; 0,214]	1,136	0,012
CDR 1-Moderada 0 - Leve	1,545	0,375	[0,930; 2,160]	4,688	0,000

**Legenda:** OR = Odds Ratio.



Bom Respondedor ( $>-2$ ) e Mau Respondedor ( $\leq-2$ ):

- a) os indivíduos com CDR 2 possuem 4 vezes mais chance de serem maus respondedores se comparados com os pacientes com CDR 1. Em uma análise exploratória dos dados, via tabelas de contingência (dupla entrada), observamos essa relação entre as variáveis CDR e Bom Respondedor. A maioria dos bons respondedores possuem CDR 1, enquanto que os maus respondedores, CDR 2;
- b) analisando a variável renda, os indivíduos com o acréscimo de uma unidade possuem 1,001 vezes mais chance de ser um mau respondedor se comparado com os que possuem uma unidade a menos. Os coeficientes negativos e significativos das covariáveis Escolaridade e Renda são corroborados com uma análise de associação entre o escore original da resposta (do MEEM) e as mesmas, que revelam coeficientes de correlação negativos e significativos ao nível de 5% de significância. Os indivíduos com o acréscimo de um ano de estudo possuem 1,29 vezes mais chance de serem maus respondedores se comparados com os que possuem um ano a menos.

A Tabela 40 Resposta aos IChE em três períodos de tratamento – Análise Longitudinal. refere-se à resposta dos pacientes aos IChE aos três, seis e 12 meses de tratamento – Análise Longitudinal.

**Tabela 40. Resposta aos IChE em três períodos de tratamento – Análise Longitudinal.**

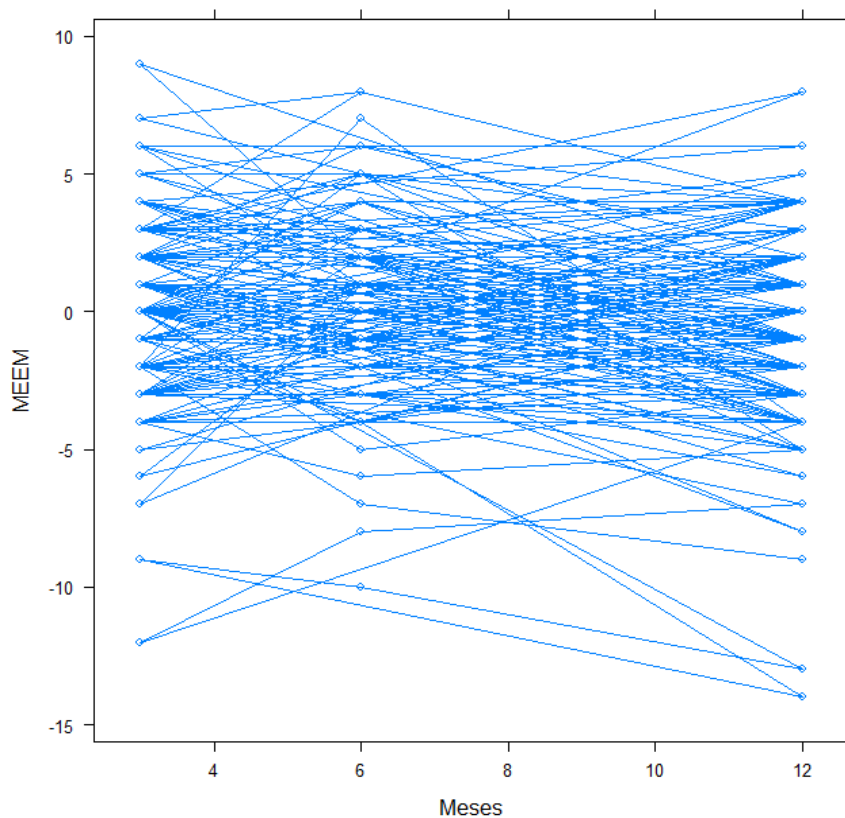
<b>Resposta de 3 meses</b>	<b>n (%)</b>
<b><math>\leq -2</math> pontos (Mau Respondedor)</b>	26 (27,0)
<b><math>&gt; -2</math> pontos (Bom Respondedor)</b>	69 (73,0)
<b>Resposta de 6 meses</b>	
<b><math>\leq -2</math> pontos (Mau Respondedor)</b>	21 (22,0)
<b><math>&gt; -2</math> pontos (Bom Respondedor)</b>	76 (88,0)
<b>Resposta de 12 meses</b>	
<b><math>\leq -2</math> pontos (Mau Respondedor)</b>	36 (37,0)
<b><math>&gt; -2</math> pontos (Bom Respondedor)</b>	61 (63,0)

A divisão entre bons e maus respondedores neste tipo de análise é um pouco diferente das que fizemos até este momento, admitindo-se como bons respondedores também os

neutros (score no MEEM -1 a +1 em 12 meses de tratamento). Portanto, criamos um novo grupo de bons respondedores que são os neutros somados aos bons respondedores propriamente ditos (ganhavam dois pontos ou mais). Os maus respondedores permaneceram sendo aqueles que perderem dois pontos ou mais no MEEM. Esse critério foi também estabelecido para os três, seis e doze meses de tratamento. Usamos essa nova divisão por obtermos mais fatores preditivos significativos se comparado com a divisão habitual, anterior.

A Figura 13 representa a pontuação do MEEM de cada paciente e sua variação ao longo dos meses de acompanhamento. Análise longitudinal.

**Figura 13. Dados dos escores de cada paciente ao longo dos meses de acompanhamento.**



**Legenda:** MEEM = mini exame do estado mental.

A linha representa o paciente e o círculo, o valor do seu escore observado.

Cada círculo representa o valor do MEEM em cada período observado – aos 3, 6 e 12 meses de tratamento com IChE. O valor negativo ou positivo representa a diferença com a linha de base, isto é, o escore do MEEM na primeira consulta.

A Tabela 41 é uma tabela de dupla entrada e refere-se aos pacientes que tiveram boa resposta (resposta rápida) aos IChE aos 3 meses de tratamento e a correlação da resposta aos 6 e 12 meses.

**Tabela 41. Pacientes que tiveram resposta rápida aos 3 meses e a correlação da resposta aos 6 e 12 meses**

<b>Tempo</b>	<b>Respondedor</b>	<b>Dados</b>	<b>T6</b>		<b>p</b>	<b>Teste</b>
T3	Mau	N	12	14	0,000	X <sup>2</sup>
		% dentro de T3	46,2	53,8		
		% dentro de T6	60,0	18,7		
	Bom	N	8	61		
		% dentro de T3	11,6	88,4		
		% dentro de T6	40,0	81,3		
<b>T12</b>						
T3	Mau	N	18	8	0,000	
		% dentro de T3	69,2	30,8		
		% dentro de T12	52,9	13,1		
	Bom	N	16	53		
		% dentro de T3	23,2	76,8		
		% dentro de T12	47,1	86,9		
<b>T12</b>						
T6	Mau	N	17	4	0,000	
		% dentro de T6	81,0	19,0		
		% dentro de T12	47,2	6,6		
	Bom	N	19	57		
		% dentro de T6	25,0	75,0		
		% dentro de T12	52,8	93,4		

Respondedores rápidos: pacientes que serão bons respondedores aos 12 meses, mas que já tiveram boa resposta (MEEM > -2 pontos aos 3 meses).

Há evidências de associação entre os que tiveram boa resposta aos 3 meses com os que tiveram boa resposta aos 6 e 12 meses (valor de  $p = 0,000$ , teste Qui quadrado). Avaliando as tabelas cruzadas, observamos que 88,4% e 76,8% dos que tiveram boa resposta aos 3 meses, também a terão aos 6 e 12 meses, respectivamente. Além disso, 75,0% dos bons respondedores aos seis meses são também aos 12 meses. Considerando o grupo dos bons respondedores aos 12 meses, 86,9% e 93,4% deles são bons respondedores aos 3 e 6 meses, respectivamente.

## 6 DISCUSSÃO

Os principais resultados observados foram: uma taxa de bons respondedores de 27/97 (27,8%) e muito bons respondedores 18/97 (18,6%); os principais fatores preditivos de boa resposta aos IChE foram: gravidade leve da DA (CDR 1) e apresentar resposta aos IChE aos 3 meses (resposta rápida) e, por fim, observou-se que não houve influência dos polimorfismos da APOE e da CYP2D6 na resposta terapêutica.

Este estudo teve três objetivos principais: com o primeiro procurou-se verificar quais os bons respondedores aos IChE ( $\geq 2$  pontos no MEEM aos 12 meses); o segundo consistiu em estudar os fatores preditivos de resposta aos IChE; e no terceiro, procurou-se associar a concentração plasmática de donepezila (CPD) com a dose, polimorfismos da APOE e da CYP2D6 e resposta clínica global dos pacientes. Os resultados deste estudo estão atrelados a estes objetivos.

Nesse sentido, há um aspecto de originalidade, pois não vimos até o presente momento um estudo naturalístico conduzido em países em desenvolvimento que conciliem estes elementos, levando-se em conta o perfil dos pacientes, a farmacogenética e a correspondente adesão ao tratamento e resposta clínica.

Os resultados do primeiro objetivo nos proporcionaram aferir a real eficácia da medicação com relação à resposta cognitiva. Obtivemos uma taxa elevada de bons respondedores (27/97 – 27,8%) e de muito bons respondedores (18/97 – 18,6%). Se considerarmos os que foram neutros (34/97 – 35,1%), mais de 70% dos pacientes tiveram resposta satisfatória aos IChE e, por fim, os maus respondedores (36/97 – 37,1%) (Tabela 12). Se considerarmos os respondedores neutros como progressores lentos, obtivemos mais de 60% dos pacientes com resposta favorável. A variável bom respondedor leva em conta a resposta aos 12 meses de tratamento com IChE.

Com relação aos resultados do segundo objetivo: a gravidade da DA no início do tratamento influenciou significativamente a resposta terapêutica aos IChE, sendo que os pacientes com DA moderada (CDR2) tiveram quase 5 vezes mais chance de serem maus respondedores se comparados aos pacientes com DA leve (CDR1). Ademais, ser bom respondedor aos 3 meses tem significativamente mais chance de ser bom respondedor aos 6 e 12 meses.

Por fim, com relação ao resultado do terceiro objetivo, observou-se que a farmacogenética e farmacogenômica tiveram pouca influência na resposta dos pacientes.

Uma possível explicação para a taxa de bons respondedores ter sido de 27,8% foi o fato de os pacientes terem sido acompanhados do ponto de vista cognitivo e clínico, com suas comorbidades tratadas pela equipe multidisciplinar que atende os ambulatórios de Geriatria e Neurologia. Pimenta<sup>(194)</sup> também ressalta em sua tese de Doutorado a importância do atendimento global dos pacientes com demência, colocando em evidência que a avaliação e diagnóstico de comorbidades pode passar despercebida nos pacientes dementados. Uma ressalva deve ser feita, pois nos países em desenvolvimento, a melhora clínica global pode parecer mais evidente, pois nos países em desenvolvimento, os pacientes tem mais acesso aos serviços de saúde, e tratam de suas comorbidades. Portanto, quando comparecem aos serviços de Geriatria ou Neurologia cognitiva para tratamento de quadro demencial, só fica em evidência a melhora ou piora cognitiva, sem grande influência do tratamento de outras comorbidades. Outro aspecto que deve ser levado em conta é que os países desenvolvidos, a média de escolaridade é maior que em países de terceiro mundo e a resposta aos IChE em pacientes mais escolarizados é menor<sup>(51,128,195)</sup>.

Com relação ao segundo objetivo, sabe-se que a DA é a mais prevalente entre as demências, perfazendo um total de 60% dos casos de demência em todo o mundo<sup>4,10,13,14</sup>. No Brasil, a prevalência de DA é parecida, segundo o primeiro e um dos mais consistentes estudos epidemiológicos feitos no Brasil sobre o tema<sup>(13)</sup>. A proporção de mulheres com DA, na grande maioria dos estudos, é maior que de homens e há controvérsia em dizer se as mulheres são mais propensas em adquirir DA, pois, em geral, são mais longevas<sup>(48)</sup>. Haywood e Mukaetova-Ladinska<sup>(196)</sup> não observaram diferença no padrão de resposta aos IChE comparando homens e mulheres e relatam que as diferenças observadas em estudos anteriores podem ser pequenas e sutis. Contudo, são poucos os estudos a respeito da variável sexo como preditora de resposta terapêutica e menos ainda aqueles em que os homens apresentam melhor resultado<sup>(130)</sup>.

A média da escolaridade dos idosos brasileiros é baixa segundo alguns estudos e há predomínio de demência e DA no Brasil e na América Latina entre os pouco letrados ou analfabetos<sup>(7,70,197)</sup>. A média de idade dos pacientes que compareceram ao ambulatório para tratamento foi de  $78,4 \pm 6,9$  anos e a maioria deles compareceu ainda na fase de demência leve. Este perfil reflete em parte o que se relata em outros estudos nacionais. Scazufca et al.<sup>(7)</sup> e Fagundes et al.<sup>(71)</sup>, em um estudo sobre a prevalência de demência entre idosos de São Paulo, afirmam que a maioria deles apresentava escolaridade entre 1 e 3 anos e eram mulheres.

Ao contrário dos estudos controlados e randomizados (RCT), em que os pacientes são selecionados, apresentam poucas comorbidades, são mais jovens e o tratamento com IChE são de curta duração (em torno de 12 a 24 semanas), os estudos naturalísticos abrangem um período de tempo mais longo e, assim, podem indicar se a eficácia da medicação é real ou não, qual o período de tempo em que o IChE é útil ao paciente, a dimensão dos efeitos adversos que ocorrem em médio e em longo prazos, além de outras conclusões acerca do cuidador e os familiares do paciente, encarregados de dar suporte ao mesmo e responsáveis pelo seu cuidado. Além disso, estudos de metanálise de RCT tendem a compilar os resultados positivos. A essa conclusão chegam Lanctôt et al.<sup>(115)</sup>, após estudo de metanálise de 16 RCT. Portanto, entre as vantagens desse tipo de estudo podemos citar: critérios de inclusão não restritivos e boa fonte de informação complementar<sup>(93,128)</sup>.

Raschetti et al.<sup>(93)</sup>, após estudo naturalístico realizado na Itália, em que pouco mais de 5.462 pacientes que iniciaram o estudo, sem terem iniciado previamente IChE, observaram que apenas 52% concluíram nove meses de tratamento com IChE. Alguns dos motivos de descontinuidade enumerados pelos autores foram: dificuldade de retornar ao serviço (64,1%), efeitos adversos (7,8%), falha terapêutica (6,8%), demência grave (4,7%). Esses mesmos autores concluíram que, entre os diversos fatores preditivos de resposta ao tratamento com IChE estudados (idade, sexo, MEEM na primeira consulta, comorbidades, outras drogas do SNC que os pacientes usaram), tipo de IChE (donepezila, rivastigmine ou galantamina), dosagem baixa ou elevada de IChE e se os pacientes já apresentavam resposta ao tratamento aos três meses de uso de IChE), os únicos fatores preditivos de boa resposta aos nove meses de tratamento foram a ausência de doenças associadas e a boa resposta aos três meses de tratamento. Além disso, apenas 17,8% dos pacientes responderam favoravelmente aos três meses, e 15,7% o fizeram aos nove meses. Esses autores consideraram boa resposta o ganho de dois ou mais pontos no MEEM após nove meses de uso de IChE.

Wattmo et al.<sup>(128)</sup> em outro estudo naturalístico, prospectivo, multicêntrico, realizado na Suécia, no qual foram avaliados 843 pacientes com DA, a cada seis meses com tempo total de tratamento de três anos, apresentaram alguns fatores preditivos de boa resposta cognitiva. Os IChE foram escolhidos de acordo com a preferência do médico que os tratava. Os fatores preditivos investigados foram: idade, sexo, escolaridade, serem portadores do alelo  $\epsilon 4$  da APOE, viver sozinho(a), funcionalidade, número de medicamentos usados (avaliada a medicação anti-hipertensiva, terapia cardiovascular, antidiabéticos orais, medicamentos para dislipidemias, estrógenos, antiinflamatórios não esteroidais (AINE) ou ácido acetilsalicílico, antidepressivos, antipsicóticos e ansiolíticos. Entre alguns dos fatores de descontinuidade

desses autores estavam piora do estado clínico (n=110; 13%), óbito (n=44; 5%), falta de aderência ao tratamento (n=37; 4%), efeitos adversos (n=37; 4%). Esses autores concluem que entre os fatores preditivos de boa resposta ao tratamento com IChE estão os não portadores de APOE $\epsilon$ 4, pacientes que receberam AINE, sexo masculino, idade, menor escolaridade e altas doses de IChE.

Na análise de regressão logística binária, no modelo multivariado, quando consideramos os muito bons respondedores aos três meses de tratamento com IChE, aqueles que tem NPI maior na primeira consulta tiveram mais chance de serem muito bons respondedores aos três meses (ganho > 2 pontos no MEEM; - Tabela 18 e 24). Russ et al. (2012)<sup>(198)</sup> concluem que os pacientes com mais sintomas psicóticos apresentam pior prognóstico em termos de sobrevida, mas não discutem melhora ou piora cognitiva.

Os sintomas comportamentais da DA são descritos desde que Alois Alzheimer descreveu o primeiro caso (Auguste D.) e constituem uma pesada carga para a família e cuidadores. Lyketsos et al.<sup>(199)</sup> atentam para os sintomas neuropsiquiátricos da DA, aventando que os mais frequentes, em ordem decrescente, seriam apatia (36%), depressão (32%) e, em terceiro lugar, a agitação/agressividade (30%). Esses mesmos autores relatam que os sintomas podem persistir por até 18 meses. A hipótese de déficit colinérgico na DA como sendo responsável pelos sintomas de comportamento é consistente e a melhora em 30% dos sintomas com uso de IChE corrobora essa teoria<sup>(122,200,201)</sup>. Em nosso estudo, a mediana dos sintomas de NPI variou pouco ao longo dos meses e houve queda da frequência dos principais sintomas relatados na primeira consulta para a última consulta. O sintoma predominante na primeira consulta foi depressão; contudo, apatia seguiu sendo o principal sintoma relatado a partir dos três meses (Tabela 13). Spalletta et al.<sup>(200)</sup> também relatam a melhora da depressão como parte dos sintomas comportamentais, medindo-os por meio do NPI e da mudança do IChE oral para adesivo transdérmico (*patch*); no entanto, não relatam melhora da apatia. Lanctôt et al.<sup>(201)</sup> afirmam que os cuidadores dos pacientes com DA relatam melhora dos sintomas de comportamento em até em 41% dos pacientes com uso de donepezila.

Na análise multivariada aos seis meses de tratamento, em se tratando de muito bons respondedores, o primeiro modelo refere-se aos pacientes que têm MEEM menor na primeira consulta e têm mais chance de serem muito bons respondedores neste período do tratamento (Tabela 25). Dentre os pacientes com DA leve, aqueles que tinham maior escolaridade ( $\geq 9$  anos) apresentaram maior média na queda do MEEM em 12 meses de tratamento. Já os pacientes com DA leve e escolaridade até oito anos, subdividindo-os em três grupos (analfabetos, 0-4 anos de estudo e 5-8 anos de estudo), tiveram o MEEM praticamente



constante ao longo dos meses (Tabela 14 e Figura 5). O declínio do MEEM para pacientes mais escolarizados com DA moderada é mais acentuado (Tabela 14 e Figura 6). Esses resultados apontam para a mesma direção que a literatura, ou seja, de que pacientes mais escolarizados tem resposta pior ao tratamento.

A associação entre baixa escolaridade e o risco de contrair demência é um fato. Estudo feito na Finlândia, em que os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o nível educacional – até 5 anos, 6 a 8 anos e 9 anos ou mais –, mostrou que os pacientes mais escolarizados têm menos propensão a ter diagnóstico de demência e de DA e, quando há a ausência da Apo $\epsilon$ 4, esse risco é menor ainda<sup>(195)</sup>.

Vários estudos envolvendo educação, DA e resposta aos IChE devem ser considerados. Schweizer et al.<sup>(202)</sup>, em um estudo sobre bilinguismo e atrofia cerebral, no qual compararam cérebros de pacientes que só falavam uma língua com aqueles que eram bilíngues, ambos com DA, observaram que aqueles que compunham o segundo grupo tinham maior grau de atrofia cerebral, embora conseguissem os mesmos resultados em termos de performance cognitiva que o primeiro grupo. Portanto, concluem que os bilíngues apresentavam maior reserva cognitiva que os pacientes que dominavam apenas uma língua.

Ainda em relação à escolaridade, Liu et al.<sup>(203)</sup>, em um estudo de neuroimagem, compararam a espessura cortical de pessoas de grupo controle com maior e menor nível educacional e chegaram à conclusão que a espessura cortical de pessoas do primeiro grupo era maior que as do segundo grupo. Esses mesmos autores, mostraram que pacientes com DA com nível educacional elevado apresentavam áreas do córtex cerebral com menor espessura (giro temporal médio e superior, córtex parietal inferior e córtex occipital lateral) em relação aos pacientes com DA com escolaridade menor. A explicação para esse achado é que os pacientes com maior educação formal tem habilidade maior para compensar os efeitos da atrofia cortical, o que reforça o conceito de aumento da reserva cognitiva em pacientes com escolaridade mais elevada.

Stern foi o primeiro autor a cunhar o termo reserva cognitiva. Em seu artigo intitulado *What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept*, o autor discutiu amplamente o conceito de reserva cognitiva e afirmava que, entre as pessoas com maior escolaridade, seria necessário maior dano cerebral para que houvesse declínio clínico; contudo, uma vez que os pacientes eram diagnosticados com DA, apresentavam declínio de memória mais acentuado e faleciam mais rapidamente. Esse mesmo autor concluiu que o déficit do fluxo sanguíneo parieto-temporal em pacientes com a mesma gravidade da demência era maior nos pacientes com maior nível educacional<sup>(51)</sup>.

Wattmo et al.<sup>(127)</sup> também relatam em seus estudos que os pacientes mais escolarizados têm pior resposta ao tratamento com IChE. Nesse estudo, foi mensurada a funcionalidade e esses autores sugerem que os pacientes com melhor desempenho cognitivo inicial podem retardar o diagnóstico e fazer com que a progressão pareça mais rápida; a própria questão da reserva cognitiva, já discutida anteriormente e; por fim, pacientes com menos escolaridade apresentam testes ruins, mas funcionalidade poupada, portanto, não há espaço suficiente para que se observe uma piora robusta na cognição. Já Atri et al.<sup>(204)</sup> em uma análise multivariada não acharam a mesma correlação.

No presente estudo, a análise multivariada de seis meses para os muito bons respondedores mostra que os pacientes que não usaram antidepressivo têm cinco vezes mais chance de responder bem aos IChE. Cunha et al.<sup>(205)</sup> em um estudo em uso de venlafaxina em pacientes dementes com depressão maior, mostraram que esse antidepressivo falhou em promover melhora clínica nos pacientes com demência. Banerjee et al.<sup>(206)</sup> em estudo sobre mirtazapina e DA, também chegam a mesma conclusão, que este antidepressivo não promove melhora dos pacientes. Em nosso trabalho, de todos os pacientes que completaram os 12 meses de tratamento, 33 tinham depressão prévia, mas 50 deles já usavam antidepressivo (Tabela 11).

Uma possível explicação é que antidepressivos e IChE são metabolizados preferencialmente pela CYP2D6 e pode haver inibição desta enzima por parte de alguns antidepressivos. Isso ocorre com a fluoxetina e alguns outros IRSS, como paroxetina e sertralina em altas doses. Nenhum dos nossos pacientes usava fluoxetina, mas sim outros tipos de IRSS, embora não haja especificação do tipo de IRSS usado por cada paciente.

Entre os pacientes do nosso estudo que usavam antidepressivos, 36 usavam IRSS, um usava IRSN e sete usavam mirtazapina; em três deles não obtivemos registro do tipo de antidepressivo (Tabela 11). Não encontramos, na literatura, estudos que comparem uso de antidepressivo e piora na resposta cognitiva aos IChE. Steenland et al.<sup>(207)</sup>, em um recente estudo prospectivo, relatam que pacientes que tinham depressão na primeira consulta e melhoravam com tratamento não evoluíram para CCL na mesma proporção que pacientes deprimidos, e aventam para a possibilidade de diminuição da conversão para CCL em pacientes que são tratados corretamente com antidepressivos. Portanto, a depressão tardia é um forte fator de risco para DA. Outras hipóteses que podem elucidar o uso de antidepressivos e piora cognitiva: mirtazapina causa sonolência diurna e a depressão, mesmo tratada, tem uma porcentagem de falha terapêutica, o que pode levar a uma progressão da piora cognitiva (mais apatia, isolamento social e menor atenção).

Por fim, aqueles que foram muito bons respondedores aos três meses de tratamento, também o serão muito bons respondedores aos 12 meses. Como mencionado, Raschetti et al.<sup>(93)</sup> também encontraram os mesmos resultados. Já de Rui et al.<sup>(208)</sup>, em um recente estudo na Itália, afirmam que os pacientes que continuam responsivos aos nove meses de tratamento com IChE são realmente os que serão beneficiados pelos IChE, em longo prazo.

Em nosso estudo fizemos três tipos de análises estatísticas, o que particularmente pareceu-nos conferir força ao trabalho. As análises de regressão logística ordinal e binária (acima mencionadas) constituem análise transversal, ou seja, são de natureza pontual (por exemplo, aos três, seis ou aos 12 meses de tratamento com IChE). Já a análise longitudinal, que leva em conta o tempo transcorrido, infere as medidas perdidas ao longo do tempo (pacientes que faltaram à consulta), leva em conta se a avaliação não ocorreu em intervalos de tempos semelhantes (nossa avaliação ocorreu na primeira consulta, aos três, seis e doze meses de tratamento, portanto a última avaliação teve intervalo de tempo diferente das três primeiras).

Nessa última análise, como se disse acima, os fatores preditivos de boa resposta foram apresentar DA ou DA+DCV leve (Tabela 39) e apresentar resposta rápida, isto é, ter resposta positiva aos IChE aos três meses de tratamento (Tabela 40). Já os pacientes que tiveram renda maior e nível educacional maior apresentaram resposta pior.

Nossos resultados assemelham-se aos da literatura no que se refere à pior resposta ao tratamento com IChE e escolaridade mais alta. Entretanto, apontam em outra direção com relação à gravidade da doença e resposta ao tratamento. Van der Putt et al.<sup>(131)</sup> avaliaram pacientes com demência com DCL, demência devido à doença de Parkinson (DDP) e DA e concluíram que os pacientes que foram diagnosticados como DCL e DDP apresentavam melhor resposta ao tratamento com IChE. Também observaram que os pacientes com DA moderada tiveram melhor resposta ao tratamento que pacientes com DA leve. Os autores deste estudo explicam que como os pacientes com demência moderada tem mais sintomas de comportamento e melhor resposta aos IChE, os médicos foram mais lenientes com os testes cognitivos aplicados. Wattmo et al.<sup>(128)</sup> também concluíram que os pacientes com DA moderada têm melhor resposta aos IChE. Nossos resultados apontam na direção oposta: pacientes com DA leve apresentaram 4,7 chances de ter melhor resposta ao tratamento em relação ao grupo com DA moderada (Tabela 39). No entanto, são raros os trabalhos que fazem comparação formal entre DA leve e moderada em relação à resposta ao tratamento com IChE.

Embora os IChE sejam praticamente os únicos medicamentos para o tratamento da DA, na fase leve e moderada da doença, os efeitos terapêuticos são modestos<sup>(93)</sup>. Lanctôt et al.<sup>(115)</sup> encontraram melhora de 9% na resposta clínica global e 10% na melhora cognitiva. Esses achados de eficácia definida, porém restrita são corroborados por outros autores<sup>(93,127,130)</sup>.

Há poucos trabalhos com mais de dois anos de seguimento. Wattmo et al.<sup>(128)</sup> estão entre aqueles poucos que acompanharam os pacientes por três anos. Tivemos uma boa taxa de adesão ao tratamento quando comparamos com outros estudos; 97 pacientes concluíram o tratamento (75,2%). Os motivos de abandono foram vários (Tabela 8), mas atribuímos como principal causa o fato dos pacientes terem que vir duas vezes ao ambulatório em uma mesma semana (a primeira para tratamento e a segunda para nossa avaliação, para fins de pesquisa). Contudo, é uma taxa de abandono semelhante a outros estudos<sup>(93,97,112,114,209)</sup>.

Com relação ao último objetivo, verificamos a associação entre dose de donepezila, sua concentração, os polimorfismos da APOE e CYP2D6.

Não foi encontrada relação entre o padrão de resposta clínica aos 12 meses com os polimorfismos da APOE e CYP2D6. No entanto, os bons e neutros respondedores apresentaram concentração plasmática de donepezila maior aos seis e 12 meses em relação aos três meses, na dose de 10 mg, sugerindo que há melhor resposta, com concentrações plasmáticas mais elevadas da droga. Wattmo et al.<sup>(128)</sup> também corrobora com esse resultado (Tabela 38).

No presente estudo, os pacientes com APOE $\epsilon$ 2 apresentaram menor nível de donepezila plasmática do que outras formas alélicas de APOE (Tabela 32 e Figura 7). Considerando a presença de CYP2D6\*3 aos seis e aos 12 meses (Tabela 33 e Figura 8), as medidas de CPD foram maiores nos pacientes que possuíam as formas genótípicas selvagens (wt/wt). No entanto, os grupos de APOE $\epsilon$ 2 e CYP2D6\*3 eram muito pequenos, motivo pelo qual não foi possível verificar associação entre os grupos. Finalmente, já foi observada resposta ao tratamento com a dose de 5mg (Tabela 29). No entanto, estes resultados não influenciaram significativamente a resposta clínica.

A concentração plasmática de donepezila (CPD) é maior no polimorfismo wt/\*3 e \*3\*3 em relação à wt/wt aos três, seis e 12 meses de tratamento e aumenta nos dois grupos com o passar do tempo, atingindo o ápice aos 12 meses (Tabela 38).

No entanto, quando se compara a CPD dentro dos grupos, em pacientes que fizeram uso de 10 mg de donepezila, verifica-se que há diferença estatisticamente significativa com os bons e neutros respondedores, o que não ocorre com os maus respondedores (Tabela 38).

Uma possível explicação para esse fato é o acúmulo da dose ou dose residual da droga (donepezila), sugerindo uma melhor resposta clínica com aumento da CPD; A concentração de donepezila aumenta também entre os grupos e ocorre na medida em que o tratamento avança ao longo dos meses (Tabela 38). Um aspecto que não foi realizado, até pela própria descontinuidade dos pacientes, foi a dosagem da concentração de donepezila entre os pacientes que não continuaram o tratamento. Esse dado traria informações importantes sobre a influência da concentração plasmática desta droga e possíveis efeitos adversos ou em termos de resposta cognitiva e clínica. Também não temos a informação do grupo a que pertenciam os pacientes ( se eram bons, neutros ou maus respondedores) que não continuaram no estudo.

Uma vez que foi possível medir a concentração de donepezila por um método de HPLC e determinar o genótipo das diferentes formas alélicas de APOE ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ) e polimorfismos CYP2D6 (\*3,\*4,\*5,\*6,\*10), fomos capazes de verificar se os pacientes que tinham pelo menos uma deleção (\*3,\*4,\*5,\*6) ou substituição (\*10) na respectiva enzima poderiam ter mudanças na concentração da droga e na resposta clínica, devido ao polimorfismo.

Há muitas controvérsias sobre a relação entre APOE $\epsilon 4$  e um padrão específico de resposta clínica aos IChE. Cacabelos<sup>(132)</sup>, em um estudo de farmacogenética, alega que os pacientes que são portadores de APOE $\epsilon 4$  apresentam resposta cognitiva pior quando comparados aos não portadores. Barnes et al.<sup>(210)</sup> e Bizzarro et al.<sup>(211)</sup> afirmam que a resposta em portadores da APOE $\epsilon 4$  era melhor em relação aos não portadores, em pacientes em uso de donepezila. Por sua vez, Rigaud et al.<sup>(212)</sup> não verificaram qualquer diferença na resposta clínica aos IChE na presença do alelo  $\epsilon 4$ . No nosso estudo também não foi observada nenhuma diferença na resposta clínica, mesmo na presença de APOE $\epsilon 4$  (Tabela 15).

Cacabelos<sup>(132)</sup>, no mesmo estudo citado anteriormente, concluiu que 15% da população diagnosticada como DA pode apresentar metabolismo anormal de IChE, com 50% das pessoas sendo metabolizadores UM e os restantes 50%, PM. Segundo esse autor, até 75% das respostas aos IChE poderiam ser explicados pela farmacogenética e farmacogenômica. Em nosso estudo, no entanto, esses fatores não influenciaram as respostas cognitivas e clínica (Tabelas 31 a 37 e Figuras 7 a 12).

A falta de influência dos polimorfismos da CYP2D6 pode ser explicada pelo fato de esta enzima não ser responsável exclusivamente pelo metabolismo dos IChE. A CYP3A4 também tem a mesma função e pode suprir a função de CYP2D6.

Percebemos que os nossos achados, no que se refere à influência dos polimorfismos, é diferente de outras pesquisas<sup>(17,133,134)</sup>, mas apontam no mesmo sentido dos estudos de Rigaud et al.<sup>(212)</sup> e de Klimkowicz-Mrowiec et al.<sup>(213)</sup>.

Os alelos que mais prevalecem na nossa população estudada são  $\epsilon_3\epsilon_3$  e o polimorfismo da CYP2D6 mais prevalente é CYP2D6\*4 (Tabela 31). A concentração de donepezila não foi diferente com relação à presença ou não dos alelos selvagens (wt/wt) e os diversos polimorfismos (Tabelas 32 a 37 e Figuras 7 a 12), mostrando que, embora alguns pacientes fossem PM, esse fato não se traduziu em pior resposta clínica. Não houve metabolizadores UR entre os nossos pacientes.

Outros estudos populacionais são necessários em diferentes países. Farmacogenética e farmacogenômica são importantes, mas não a única razão para explicar a melhor ou pior resposta clínica e cognitiva.

Algumas limitações do nosso estudo devem ser consideradas. Embora os pacientes tenham sido avaliados em quatro oportunidades, o que confere maior consistência aos dados, somente 97 pacientes concluíram o estudo.

Devemos considerar a possibilidade de não terem sido identificados mais fatores preditivos de resposta ou não ter sido observada significância na associação entre dose, concentração de donepezila, polimorfismos da APOE e da CYP2D6 e resposta clínica devido ao pequeno tamanho da amostra.

A taxa de abandono global dos nossos pacientes foi de 24,8% (32 pacientes no conjunto inicial de 129 pacientes – Figura 2) e não foi maior que outros estudos<sup>(93,97,209,214)</sup>. Os pacientes que descontinuaram o tratamento devido a efeitos adversos foram apenas seis (4,7%): um com arritmia e o restante devido a sintomas gastrointestinais; três deles foram à óbito, um com câncer e os outros dois com causas não identificadas; os demais abandonaram o tratamento por insuficiência familiar ou porque resolveram descontinuar a medicação por conta própria.

Outro problema que observamos no nosso estudo foi a dificuldade da aplicação da escala de demência de Mattis, pois os pacientes já compareciam aos ambulatórios para o tratamento, em seguida vinham à nossa consulta e, muitas vezes, eram agendados para uma terceira consulta para serem submetidos à avaliação neuropsicológica. Além disso, alguns eram analfabetos e houve descontinuidade devido à ausência de neuropsicólogo durante alguns meses (Cfr. Pacientes e Métodos).

Limitações também ocorreram no âmbito laboratorial, pois não foi possível amplificar algumas amostras de DNA e também não foi possível realizar a genotipagem em todos os pacientes (Tabela 31).

No entanto, este estudo abre caminho para outros pesquisadores que queiram investigar quais os fatores preditivos de resposta aos IChE terão influência em nosso meio no tratamento da DA; quais as perspectivas de melhora ou piora de um paciente que começa a ser medicado; como deve ser a abordagem com a família; até quando devemos manter a medicação; qual a influência do polimorfismo genético na nossa população. São questões clínicas que estão em jogo e o momento em que se deve tomar determinadas decisões no âmbito médico, bem como pela equipe de profissionais de saúde e pelos cuidadores.

## 7 CONCLUSÕES

Este estudo identificou ao final de 12 meses de tratamento com IChE, uma taxa de resposta clínica de 27,8% de pacientes bons respondedores e um subgrupo de 18,5% pacientes que foram muito bons respondedores, além de 35% neutros e 37,1% de maus respondedores.

Na análise longitudinal, os pacientes com demência leve e também os que pontuaram  $\geq 2$  no MEEM aos três meses apresentaram maior chance de serem bons respondedores aos 12 meses. Já os pacientes com escolaridade mais elevada e renda maior têm maior risco de ter resposta pior;

Na regressão logística ordinal (análise multivariada) houve correlação positiva com os pacientes que foram muito bons respondedores aos três meses e com os que foram muito bons respondedores aos seis meses de tratamento e a melhor resposta aos 12 meses;

No subgrupo de pacientes muito bons respondedores aos três meses de tratamento: maior intensidade de sintomas neuropsiquiátricos na primeira consulta (isto é, maiores valores de NPI) implica melhor resposta aos três meses de tratamento;

Como fator preditivo de resposta aos muito bons respondedores aos seis meses de tratamento com IChE: escore de MEEM menor na primeira consulta implica melhor resposta aos seis meses de tratamento com IChE, e os pacientes que não usaram antidepressivo na primeira consulta tem 5x mais chance de se tornarem muito bons respondedores aos seis meses de tratamento;

Como fator preditivo de resposta aos muito bons respondedores aos 12 meses de tratamento com IChE: terem sido muito bons respondedores aos três meses de tratamento implica melhor resposta aos 12 meses de tratamento com IChE;

Não houve associação significativa entre concentração de donepezila, polimorfismos da CYP2D6 e da APOE e resposta clínica. Contudo, a concentração de donepezila em relação à APOE $\epsilon_2\epsilon_3$  foi menor aos 6 e 12 meses e maior em relação à CYP2D6 em wt\*3 e \*3\*3. Também já se observou resposta com a dose de 5 mg nos respondedores bons e neutros tanto aos três como aos seis meses de tratamento com IChE. A concentração de donepezila, na maioria dos alelos selvagens e nos polimorfismos da APOE e da CYP2D6, também aumentou ao longo dos meses. A melhor resposta (bons e neutros respondedores) ocorreu com concentração maior da droga (10 mg) e com níveis plasmáticos mais altos – 6 e 12 meses, em relação a 3 meses (Tabela 38).



## REFERÊNCIAS

1. IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2013. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/>.
2. Aprahamian I, Martinelli JE, Yassuda MS. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico Alzheimer's disease: an epidemiology and diagnosis review. *Rev Soc Bras Clín Med*. 2009;7(1):27-35.
3. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9503):2112-7.
4. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):812-26.
5. Prince M. Epidemiology of dementia. *Psychiatry*. 2007;6(12):488-90.
6. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.e2.
7. Scazufca M, Menezes PR, Vallada HP, Crepaldi AL, Pastor-Valero M, Coutinho LM, et al. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in Sao Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2008;20(2):394-405.
8. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):111-28.
9. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;80(19):1778-83.
10. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S10-5.
11. Desai AK, Schwartz L, Grossberg GT. Behavioral disturbance in dementia. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(4):298-309.
12. Papastavrou E, Kalokerinou A, Papacostas SS, Tsangari H, Sourtzi P. Caring for a relative with dementia: family caregiver burden. *J Adv Nurs*. 2007;58(5):446-57.

13. Herrera E, Jr., Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):103-8.
14. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Jr., Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(4):241-6.
15. Lopes MA, Bottino CM. [Prevalence of dementia in several regions of the world: analysis of epidemiologic studies from 1994 to 2000]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(1):61-9.
16. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(5):333-44.
17. Assini AG. Avaliação da frequência dos polimorfismos no gene da apolipoproteína e em indivíduos com a doença de alzheimer. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2012. p. 55.
18. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-44.
19. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377(9770):1019-31.
20. Caramelli P. *Neuropsiquiatria Geriátrica*: Editora Atheneu; 2000.
21. Ventura ALM, Abreu PA, Freitas RCC, Sathler PC, Loureiro N, Castro HC. Cholinergic system: revisiting receptors, regulation and the relationship with Alzheimer disease, schizophrenia, epilepsy and smoking. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2010;37:66-72.
22. Quick MW, Lester RA. Desensitization of neuronal nicotinic receptors. *J Neurobiol*. 2002;53(4):457-78.
23. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *Jama*. 2004;292(23):2901-8.
24. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*. 357. England2001. p. 169-75.
25. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 58. United States2001. p. 397-405.
26. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2227-34.

27. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. 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*. 2011;7(3):270-9.
28. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, De Carli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 66. United States 2009. p. 1151-7.
29. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 9. England: Copyright (c) 2010 Elsevier Ltd. All Rights Reserved; 2010. p. 1118-27.
30. 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):263-9.
31. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R. [Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: cognitive and functional evaluation. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3a):720-7.
32. Moraes EN. *Princípios Básicos de Geriatria e Gerontologia*: Coopmed Editora Médica; 2008. 330 p.
33. Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2003;138(11):927-37.
34. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):708-14.
35. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(2):115-26.
36. Chow TW, Binns MA, Cummings JL, Lam I, Black SE, Miller BL, et al. Apathy symptom profile and behavioral associations in frontotemporal dementia vs dementia of Alzheimer type. *Arch Neurol*. 2009;66(7):888-93.
37. Khachiyants N, Trinkle D, Son SJ, Kim KY. Sundown syndrome in persons with dementia: an update. *Psychiatry Investig*. 2011;8(4):275-87.

38. Bassiony MM, Lyketsos CG. Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: review of the brain decade. *Psychosomatics*. 2003;44(5):388-401.
39. Mohamed S, Rosenheck R, Lyketsos CG, Schneider LS. Caregiver burden in Alzheimer disease: cross-sectional and longitudinal patient correlates. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(10):917-27.
40. Chung JC, Lai CK. Elopement among community-dwelling older adults with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(1):65-72.
41. Fonseca SR, Santos APB, Almeida MAd, Guimarães HC, Corrêa TAF, Beato RG, et al. Neuropsychiatric profile in Alzheimer's disease and in mixed dementia. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2008;57:117-21.
42. Erkinjuntti T. Treatment options: the latest evidence with galantamine (Reminyl). *J Neurol Sci*. 2002;203-204:125-30.
43. de Souza LC, Lamari F, Belliard S, Jardel C, Houillier C, De Paz R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(3):240-6.
44. Rockwood K, Bouchard RW, Camicioli R, Leger G. Toward a revision of criteria for the dementias. *Alzheimers Dement*. 2007;3(4):428-40.
45. Wu L, Rosa-Neto P, Hsiung GY, Sadovnick AD, Masellis M, Black SE, et al. Early-onset familial Alzheimer's disease (EOFAD). *Can J Neurol Sci*. 39. Canada2012. p. 436-45.
46. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368(9533):387-403.
47. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(2):106-18.
48. Borenstein AR, Copenhagen CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(1):63-72.
49. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology*. 2007;69(14):1442-50.
50. Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *Jama*. 2002;287(6):742-8.
51. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2002;8(3):448-60.

52. Carter CL, Resnick EM, Mallampalli M, Kalbarczyk A. Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(10):1018-23.
53. Aguera-Ortiz L, Frank-Garcia A, Gil P, Moreno A. Clinical progression of moderate-to-severe Alzheimer's disease and caregiver burden: a 12-month multicenter prospective observational study. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(8):1265-79.
54. Weisenbach SL, Boore LA, Kales HC. Depression and cognitive impairment in older adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(4):280-8.
55. Wright SL, Persad C. Distinguishing between depression and dementia in older persons: neuropsychological and neuropathological correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007;20(4):189-98.
56. Chan WC, Lam LC, Tam CW, Lui VW, Leung GT, Lee AT, 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;40(1):30-5.
57. Goveas JS, Hogan PE, Kotchen JM, Smoller JW, Denburg NL, Manson JE, et al. Depressive symptoms, antidepressant use, and future cognitive health in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(8):1252-64.
58. Aggarwal NT, Bienias JL, Bennett DA, Wilson RS, Morris MC, Schneider JA, et al. The relation of cigarette smoking to incident Alzheimer's disease in a biracial urban community population. *Neuroepidemiology*. 2006;26(3):140-6.
59. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement*. 2014;10(3 Suppl):S122-45.
60. Green RC, Cupples LA, Go R, Benke KS, Edeki T, Griffith PA, et al. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *Jama*. 2002;287(3):329-36.
61. Qiu C, Kivipelto M, Aguero-Torres H, Winblad B, Fratiglioni L. Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen project: variation by age and sex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):828-33.
62. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2002;155(6):487-95.

63. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *Jama*. 1997;278(16):1349-56.
64. Slooter AJ, Cruys M, Kalmijn S, Hofman A, Breteler MM, Van Broeckhoven C, et al. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. *Arch Neurol*. 1998;55(7):964-8.
65. Whitehair DC, Sherzai A, Emond J, Raman R, Aisen PS, Petersen RC, et al. Influence of apolipoprotein E varepsilon4 on rates of cognitive and functional decline in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010;6(5):412-9.
66. Quintas JL, Souza VC, Henriques AD, Machado-Silva W, Toledo JO, Cordova C, et al. Lack of association between apolipoprotein E genotypes and cognitive performance in the non-demented elderly. *Psychogeriatrics*. 2014;14(1):11-6.
67. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(1):97-108.
68. Takeda S, Sato N, Ogihara T, Morishita R. The renin-angiotensin system, hypertension and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease: new therapeutic potential. *Front Biosci*. 2008;13:2253-65.
69. Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes*. 2009;58(1):71-7.
70. Lopes MA, Hototian SR, Bustamante SE, Azevedo D, Tatsch M, Bazzarella MC, et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in a community sample in Ribeirao Preto, Braz Int J Geriatr Psychiatry. 2007;22(8):770-6.
71. Fagundes SD, Silva MT, Thees MF, Pereira MG. Prevalence of dementia among elderly Brazilians: a systematic review. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(1):46-50.
72. Scazufca M, Cerqueira AT, Menezes PR, Prince M, Vallada HP, Miyazaki MC, et al. [Epidemiological research on dementia in developing countries]. *Rev Saude Publica*. 2002;36(6):773-8.
73. Scazufca M, Almeida OP, Menezes PR. The role of literacy, occupation and income in dementia prevention: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Int Psychogeriatr*. 2010;22(8):1209-15.

74. Lara VP. Avaliação de fatores de risco associados à demência e comprometimento cognitivo não demência em uma população de idosos da cidade de Caeté - MG (Estudo Pietá). Belo Horizonte: UFMG; 2012.
75. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 2006;144(2):73-81.
76. Rovio S, Kareholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005;4(11):705-11.
77. Frank A, Diez-Tejedor E, Bullido MJ, Valdivieso F, Barreiro P. APOE genotype in cerebrovascular disease and vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2002;203-204:173-6.
78. Rincon F, Wright CB. Vascular cognitive impairment. *Curr Opin Neurol.* 2013;26(1):29-36.
79. Roman GC. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly. *J Neurol Sci.* 2002;203-204:7-10.
80. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(8):1317-27.
81. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Tang MX, Schupf N, Stern Y. Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases. *Neurology.* 2008;71(19):1489-95.
82. Christensen DD, Lin P. Practical treatment strategies for patients with Alzheimer's disease. *J Fam Pract.* 2007;56(12 Suppl New):S17-23.
83. Graessel E, Stemmer R, Eichenseer B, Pickel S, Donath C, Kornhuber J, et al. Non-pharmacological, multicomponent group therapy in patients with degenerative dementia: a 12-month randomized, controlled trial. *BMC Med.* 9. England 2011. p. 129.
84. Amieva H, Rullier L, Bouisson J, Dartigues JF, Dubois O, Salamon R. [Needs and expectations of Alzheimer's disease family caregivers]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 60. France: 2012. Published by Elsevier Masson SAS.; 2012. p. 231-8.
85. Souza FS. Exercícios de estimulação cognitiva na Doença de Alzheimer. In: *Você não está sozinho... nós continuamos com você - Caovilla, V. P.; Canineu, P. R. São Paulo: Novo Século; 2013. 50-62 p.*

86. Arantes MBF. Atividade física para o paciente e para o cuidador. In: Você não está sozinho... nós continuamos com você - Caovilla, V. P.; Canineu, P. R. São Paulo: Novo Século, Editora; 2013. 15 p.
87. Stahl SM. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Hosp Pract* (1995). 1998;33(11):131-6.
88. Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(3):372-8.
89. Souza RF. What is a randomized clinical trial? : Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP Universidade de São Paulo. ISSN 2176-7262 (versão on-line) / ISSN 0076-6046 (versão impressa). 2009.
90. Martinez EZ. Metanálise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos. *Medicina (Ribeirão Preto)*2007, 40(2), 223-235. Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP Universidade de São Paulo. ISSN 2176-7262 (versão on-line) / ISSN 0076-6046 (versão impressa) *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2007. p. 223-35.
91. Cortes F, Nourhashemi F, Guerin O, Cantet C, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, et al. Prognosis of Alzheimer's disease today: a two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR Study. *Alzheimers Dement*. 2008;4(1):22-9.
92. Lopez OL, Becker JT, Saxton J, Sweet RA, Klunk W, DeKosky ST. Alteration of a clinically meaningful outcome in the natural history of Alzheimer's disease by cholinesterase inhibition. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(1):83-7.
93. Raschetti R, Maggini M, Sorrentino GC, Martini N, Caffari B, Vanacore N. A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(5-6):361-8.
94. Moraes EN, Cintra MTG, Belém D, Moraes FL. Avaliação do Programa Público Brasileiro de Tratamento da Doença de Alzheimer no ano de 2008. *Geriatria e Gerontologia*. 2013.
95. Matthews FE, McKeith I, Bond J, Brayne C. Reaching the population with dementia drugs: what are the challenges? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(7):627-31.
96. Nitrini R. Does the use of the current treatment available for Alzheimer's disease make sense? Há sentido em utilizar o tratamento atualmente disponível para a doença de Alzheimer? 2006;33(4):214-7.



97. Olazaran J, Navarro E, Rojo JM. Persistence of cholinesterase inhibitor treatment in dementia: insights from a naturalistic study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013;3(1):48-59.
98. Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(3):303-33.
99. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001;57(4):613-20.
100. Gadiko C, Tippabhotla SK, Thota S, Battula R, Khan SM, Vobalaboina V. A Randomized, Crossover, Single-Dose Bioequivalence Study of Two Extended-Release Tablets of Donepezil 23 mg in Healthy Human Volunteers under Fasting and Fed States. *Sci Pharm*. 2013;81(3):777-91.
101. Varsaldi F, Miglio G, Scordo MG, Dahl ML, Villa LM, Biolcati A, et al. Impact of the CYP2D6 polymorphism on steady-state plasma concentrations and clinical outcome of donepezil in Alzheimer's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(9):721-6.
102. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(6):243-65.
103. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group. *Dementia*. 1996;7(6):293-303.
104. Radwan MA, Abdine HH, Al-Quadeb BT, Aboul-Enein HY, Nakashima K. Stereoselective HPLC assay of donepezil enantiomers with UV detection and its application to pharmacokinetics in rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2006;830(1):114-9.
105. Koeber R, Klauenemann HH, Waimer R, Koestlbacher A, Wittmann M, Brandl R, et al. Implementation of a cost-effective HPLC/UV-approach for medical routine quantification of donepezil in human serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2012;881-882:1-11.
106. Yasui-Furukori N, Furuya R, Takahata T, Tateishi T. Determination of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet absorbance detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002;768(2):261-5.

107. Gaedigk A, Ryder DL, Bradford LD, Leeder JS. CYP2D6 poor metabolizer status can be ruled out by a single genotyping assay for the -1584G promoter polymorphism. *Clin Chem*. 2003;49(6 Pt 1):1008-11.
108. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004;369(1):23-37.
109. Scott LJ, Goa KL. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*. 2000;60(5):1095-122.
110. Kavanagh S, Howe I, Brashear HR, Wang D, van Baelen B, Todd M, et al. Long-term response to galantamine in relation to short-term efficacy data: pooled analysis in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(2):175-86.
111. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(5):456-67.
112. Frankfort SV, Appels BA, de Boer A, Tulner LR, van Campen JP, Koks CH, et al. Discontinuation of rivastigmine in routine clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(12):1167-71.
113. Mucha L, Shaohung S, Cuffel B, McRae T, Mark TL, Del Valle M. Comparison of cholinesterase inhibitor utilization patterns and associated health care costs in Alzheimer's disease. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(5):451-61.
114. Gardette V, Andrieu S, Lapeyre-Mestre M, Coley N, Cantet C, Ousset PJ, et al. Predictive factors of discontinuation and switch of cholinesterase inhibitors in community-dwelling patients with Alzheimer's disease: a 2-year prospective, multicentre, cohort study. *CNS Drugs*. 2010;24(5):431-42.
115. Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Cmaj*. 2003;169(6):557-64.
116. Formiga F, Fort I, Robles MJ, Rodriguez D, Regalado P. Lower Barthel Index scores predict less prescription of pharmacological therapy in elderly patients with Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(3):198-203.
117. Winblad B, Jelic V. Long-term treatment of Alzheimer disease: efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18 Suppl 1:S2-8.

118. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology*. 2000;54(12):2261-8.
119. Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, et al. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry*. 1994;151(3):390-6.
120. Cummings JL, McRae T, Zhang R. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(7):605-12.
121. Kavanagh S, Gaudig M, Van Baelen B, Adami M, Delgado A, Guzman C, et al. Galantamine and behavior in Alzheimer disease: analysis of four trials. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(5):302-8.
122. Grimmer T, Kurz A. Effects of cholinesterase inhibitors on behavioural disturbances in Alzheimer's disease: a systematic review. *Drugs Aging*. 2006;23(12):957-67.
123. Rockwood K. Potential treatment effects of donepezil not detected in Alzheimer's disease clinical trials: a physician survey. . In: Black SE, editor.: *International Journal of Geriatric Psychiatry*; 2004. p. 954-60.
124. Gauthier SG. Alzheimer's disease: the benefits of early treatment. *Eur J Neurol*. 2005;12 Suppl 3:11-6.
125. Forstl H, Stamouli SS, Janetzky W, Galanopoulos A, Karageorgiou C, Tzanakaki M. Memantine in everyday clinical practice: a comparison of studies in Germany and Greece. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(4):267-72.
126. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):600-7.
127. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Long-term outcome and prediction models of activities of daily living in Alzheimer disease with cholinesterase inhibitor treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25(1):63-72.
128. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Predictors of long-term cognitive outcome in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2011;3(4):23.
129. Tsolaki M, Gianna V, Mihaelidou K, Iliana, Siapera M, Vlaikidis N. Demographic characteristics in Alzheimer disease patients cannot predict the response in Cholinesterase inhibitors therapy. p. 274.

130. Connelly PJ, Prentice NP, Fowler KG. Predicting the outcome of cholinesterase inhibitor treatment in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(3):320-4.
131. Van Der Putt R, Dineen C, Janes D, Series H, McShane R. Effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors: diagnosis and severity as predictors of response in routine practice. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(8):755-60.
132. Cacabelos R. Pharmacogenetic basis for therapeutic optimization in Alzheimer's disease. *Mol Diagn Ther*. 2007;11(6):385-405.
133. Cacabelos R, Llovo R, Fraile C, Fernandez-Novoa L. Pharmacogenetic aspects of therapy with cholinesterase inhibitors: the role of CYP2D6 in Alzheimer's disease pharmacogenetics. *Curr Alzheimer Res*. 2007;4(4):479-500.
134. Zhong Y, Zheng X, Miao Y, Wan L, Yan H, Wang B. Effect of CYP2D6\*10 and APOE polymorphisms on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Am J Med Sci*. 2013;345(3):222-6.
135. Soto ME, Secher M, Gillette-Guyonnet S, Abellan van Kan G, Andrieu S, Nourhashemi F, et al. Weight loss and rapid cognitive decline in community-dwelling patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;28(3):647-54.
136. Roselli F, Tartaglione B, Federico F, Lepore V, Defazio G, Livrea P. Rate of MMSE score change in Alzheimer's disease: influence of education and vascular risk factors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(4):327-30.
137. Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, Polvikoski T, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain*. 2010;133:2210-6.
138. Gorus E, Van Puyvelde K, Corremans V, Mets T. The use of acetyl cholinesterase inhibitors and memantine in nursing home residents. *Acta Clin Belg*. 2011;66(5):361-6.
139. Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Doody RS. Factors that influence survival in a probable Alzheimer disease cohort. *Alzheimers Res Ther*. 2012;4(3):16.
140. De Oliveira Almeida VC, De Souza Ferreira AC, Ribeiro DD, Gomes Borges KB, Salles Moura Fernandes AP, Brunialti Godard AL. Association of the C3435T polymorphism of the MDR1 gene and therapeutic doses of warfarin in thrombophilic patients. *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):2120-2.
141. Costa EMdMB, Oliveira, Valéria, Pimenta, Fabiana Cristina. Citocromos P450 e Biotransformação microbiana. *Revista de Patologia Tropical*; 2004.

142. Cozza KL, Armstrong S, Oesterheld J. Princípios das Interações Medicamentosas na Prática Clínica. Hales RE, editor. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2003.
143. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. Clin Pharmacokinet. 2009;48(11):689-723.
144. Shah Imtiaz M, Breslin Catherine J, Wittayanarakul Kitiyaporn MSP. Pharmacogenetics of Cytochrome P450 2D6: A Translational Medicine Perspective *The Open Conference Proceedings Journal*. 2010;1.
145. Glue P, Clement RP. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism--basic concepts and methods of assessment. Cell Mol Neurobiol. 1999;19(3):309-23.
146. Cacabelos R, Martinez R, Fernandez-Novoa L, Carril JC, Lombardi V, Carrera I, et al. Genomics of Dementia: APOE- and CYP2D6-Related Pharmacogenetics. Int J Alzheimers Dis. 2012;2012:518901.
147. Noetzli M, Eap CB. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. Clin Pharmacokinet. 2013;52(4):225-41.
148. Thompson. Te. Genética Médica. 6. ed. Rio de Janeiro: S.A., 2002. 387 p. 6 ed: Guanabara Koogan. p. 387.
149. Blonk MI, van der Velde N, van den Bemt PM, van Schaik RH, van der Cammen TJ. CYP2D6\*4, CYP3A5\*3 and ABCB1 3435T polymorphisms and drug-related falls in elderly people. Pharm World Sci. 2010;32(1):26-9.
150. Ribeiro VV. Genotipagem do gene *CYP2D6* como preditora da resposta ao tratamento com donepezila em pacientes com doença de Alzheimer. Trabalho de Conclusão de Curso na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais 2013.
151. Jardim DLF, Calabrich AFdC, Katz A. Determinação da frequência de polimorfismos de *cyp2d6* em mulheres brasileiras e revisão de literatura  
Determination of the frequency of *cyp2d6* polymorphisms in Brazilian women and literature review. Rev bras mastologia. 2010;20(1):15-21.
152. Antunes MV, Linden R, Santos TV, Wallemacq P, Haufroid V, Classen JF, et al. Endoxifen levels and its association with CYP2D6 genotype and phenotype: evaluation of a southern Brazilian population under tamoxifen pharmacotherapy. Ther Drug Monit. 2012;34(4):422-31.

153. Silveira Vda S, Canalle R, Scrideli CA, Queiroz RG, Tone LG. Polymorphisms in genes encoding drugs and xenobiotic metabolizing enzymes in a Brazilian population. *Biomarkers*. 2009;14(2):111-7.
154. He Y, Hoskins JM, McLeod HL. Copy number variants in pharmacogenetic genes. *Trends Mol Med*. 2011;17(5):244-51.
155. Hersberger M, Marti-Jaun J, Rentsch K, Hanseler E. Rapid detection of the CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, and CYP2D6\*6 alleles by tetra-primer PCR and of the CYP2D6\*5 allele by multiplex long PCR. *Clinical Chemistry*. 2000;46(8):1072-7.
156. Hogan DB, Bailey P, Carswell A, Clarke B, Cohen C, Forbes D, et al. Management of mild to moderate Alzheimer's disease and dementia. *Alzheimers Dement*. 2007;3(4):355-84.
157. Vellas B, Gauthier S, Allain H, Andrieu S, Aquino JP, Berrut G, et al. Consensus statement on dementia of Alzheimer type in the severe stage. *J Nutr Health Aging*. 2005;9(5):330-8.
158. Herrmann N. Treatment of moderate to severe Alzheimer's disease: rationale and trial design. *Can J Neurol Sci*. 2007;34 Suppl 1:S103-8.
159. Herrmann N, Black SE, Li A, Lanctot KL. Discontinuing cholinesterase inhibitors: results of a survey of Canadian dementia experts. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(4):539-45.
160. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.
161. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412-4.
162. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250-60.
163. Barkhof F, Kazewinkel M, Binnewijzend M, Smithuis R. Dementia: role of MRI updated version. 2012.
164. Morris JC. Revised criteria for mild cognitive impairment may compromise the diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Arch Neurol*. 2012;69(6):700-8.
165. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. the index of adl: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama*. 1963;185:914-9.
166. 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):323-9.

167. 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):189-98.
168. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1991;41(4):479-86.
169. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59(3-a):532-6.
170. Bertolucci PH. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). In: Okamoto IH, editor.: *Revista de Psiquiatria Clínica*; 1998. p. 80-3.
171. Mansur LL, Radanovic M, Araujo Gde C, Taquemori LY, Greco LL. [Boston Naming Test: performance of Brazilian population from Sao Paulo]. *Pro Fono.* 2006;18(1):13-20.
172. Beato R. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data.
173. Beato RG. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB). In: Nitrini R, editor.: *Dementia & Neuropsychologia*; 2007. p. 59-65.
174. Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimaraes HC, Tumas V, Souza CP, Oliveira GN, et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(4):278-80.
175. Schulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15(6):548-61.
176. Nitrini R, Lefevre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sauer N, et al. [Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52(4):457-65.
177. Fichman HC. Age and educational level effects on the performance of normal elderly on category verbal fluency tasks In: Fernandes CS, editor.: *Dementia & Neuropsychologia*; 2009. p. 49-54.
178. Silva TBL. Fluência Verbal e Variáveis Sociodemográficas no Processo de Envelhecimento: Um Estudo Epidemiológico. In: Yassuda MS, editor.: *Psicologia: Reflexão e Crítica*; 2011. p. 739-46.

179. 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 Neuropsiquiatr*. 2003;61(2b):339-45.
180. Mattis S. *Dementia Rating Scale: Professional Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1988.
181. Association AP. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos mentais* 4<sup>a</sup> ed: Artmed; 2002.
182. Almeida OP, Almeida SA. [Reliability of the Brazilian version of the ++abbreviated form of Geriatric Depression Scale (GDS) short form]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(2b):421-6.
183. 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):2308-14.
184. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry*. 1988;23(3):271-84.
185. Carthery-Goulart MT, Areza-Fegyveres R, Schultz RR, Okamoto I, Caramelli P, Bertolucci PH, et al. [Brazilian version of the Cornell depression scale in dementia]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(3b):912-5.
186. The Tuserssf, Psychotropics Roueo, Manual English version, (UKU). The UKU Side effects rating scale (UKU), 1986.
187. Lu Y, Wen H, Li W, Chi Y, Zhang Z. Determination of donepezil hydrochloride (E2020) in plasma by liquid chromatography-mass spectrometry and its application to pharmacokinetic studies in healthy, young, Chinese subjects. *J Chromatogr Sci*. 2004;42(5):234-7.
188. Sabino AdP. *Eventos trombóticos arteriais: avaliação de fatores genéticos e bioquímicos predisponentes em pacientes atendidos em serviço médico especializado em hematologia*. UFMG2008.
189. Medrano RF, de Oliveira CA. Guidelines for the tetra-primer ARMS-PCR technique development. *Mol Biotechnol*. 2014;56(7):599-608.
190. Baclig MO, Predicala RZ, Mapua CA, Lozano-Kuhne JP, Daroy ML, Natividad FF, et al. Allelic and genotype frequencies of catechol-O-methyltransferase (Val158Met) and CYP2D6\*10 (Pro34Ser) single nucleotide polymorphisms in the Philippines. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2012;3(2):115-21.



191. Food and Drug Administration. 2001. FDA Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 2001.
192. LIANG KY, ZEGER SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. . Biometrika, Cambridge; 1986. p. 13-22.
193. Fitzmaurice G, Laird N, Ware J. Applied Longitudinal Analysis. Wiley Series in probability and Statistics; 2004.
194. Pimenta F. Fatores relacionados ao perfil clínico, funcional, cognitivo, genético e de predição da mortalidade em pacientes idosos com depressão e demência. 2011 Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. Belo Horizonte 2011.
195. Dong MJ, Peng B, Lin XT, Zhao J, Zhou YR, Wang RH. The prevalence of dementia in the People's Republic of China: a systematic analysis of 1980-2004 studies. Age Ageing. 2007;36(6):619-24.
196. Haywood WM, Mukaetova-Ladinska EB. Sex influences on cholinesterase inhibitor treatment in elderly individuals with Alzheimer's disease. Am J Geriatr Pharmacother. 2006;4(3):273-86.
197. Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custodio Capunay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. Int Psychogeriatr. 2009;21(4):622-30.
198. Russ TC, Batty GD, Starr JM. Cognitive and behavioural predictors of survival in Alzheimer disease: results from a sample of treated patients in a tertiary-referral memory clinic. Int J Geriatr Psychiatry. 2012;27(8):844-53.
199. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. Jama. 2002;288(12):1475-83.
200. Spalletta G, Caltagirone C, Padovani A, Sorbi S, Attar M, Colombo D, et al. Cognitive and affective changes in mild to moderate Alzheimer's disease patients undergoing switch of cholinesterase inhibitors: a 6-month observational study. PLoS One. 2014;9(2):e89216.
201. Lanctot KL, Herrmann N, LouLou MM. Correlates of response to acetylcholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. J Psychiatry Neurosci. 2003;28(1):13-26.

- 202.Schweizer TA, Ware J, Fischer CE, Craik FI, Bialystok E. Bilingualism as a contributor to cognitive reserve: evidence from brain atrophy in Alzheimer's disease. *Cortex*. 2012;48(8):991-6.
- 203.Liu YW, Julkunen V, Paajanen T, Westman E, Wahlund LO, Aitken A, et al. Education increases reserve against Alzheimer's disease-evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology*. 2012;54(9):929-38.
- 204.Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(3):209-21.
- 205.de Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, Alves Valle E, de Souza Neto JJ, Mendes Brega R, et al. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):36-41.
- 206.Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9789):403-11.
- 207.Steenland K, Karnes C, Seals R, Carnevale C, Hermida A, Levey A. 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;31(2):265-75.
- 208.De Rui M, Coin A, Granziera S, Girardi A, Catanzaro S, Manzato E, et al. Short- and long-term efficacy of cholinesterase inhibitors in older adults with Alzheimer's disease and mixed dementia: results of a 21-month observational study. *Panminerva Med*. 2014.
- 209.Gauthier S, Juby A, Rehel B, Schecter R. EXACT: rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*. 2007;61(6):886-95.
- 210.Barnes DE, Yaffe K. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 353. United States 2005. p. 951-2; author reply -2.
- 211.Bizzarro A, Marra C, Acciarri A, Valenza A, Tiziano FD, Brahe C, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(4):254-61.
- 212.Rigaud AS, Traykov L, Latour F, Couderc R, Moulin F, Forette F. Presence or absence of at least one epsilon 4 allele and gender are not predictive for the response to donepezil treatment in Alzheimer's disease. *Pharmacogenetics*. 2002;12(5):415-20.

- 213.Klimkowicz-Mrowiec A, Wolkow P, Sado M, Dziubek A, Pera J, Dzedzic T, et al. Influence of rs1080985 single nucleotide polymorphism of the CYP2D6 gene on response to treatment with donepezil in patients with alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1029-33.
- 214.Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3(3):137-48.

## APÊNDICE A - Protocolo de reagentes

### Reagente 1 - Solução de Lise de Hemácias

#### *Matérias primas*

Tris-base ( $C_4H_{11}NO_3$ ); 17 mM; PM = 121,14

Cloreto de Amônio ( $NH_4Cl$ ); 144 mM; PM = 53,49

Preparo do reagente

Tris-base .....0,205g

Cloreto de Amônio ..... 0,77g

Água mili-Q estéril .....qsp 100 mL

Pesar cada reagente separadamente, transferir para um béquer, dissolver a mistura em um pouco de água mili-Q previamente autoclavada. Transferir quantitativamente para um balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água mili-Q previamente autoclavada. Se necessário, acertar o pH da solução com gotas de HCl, utilizando pHmetro, até o valor de 7,3. Aliquotar uma quantidade para uso em tubos falcon de 15 mL.

#### *Acondicionamento e armazenamento*

Conservar a temperatura ambiente no próprio balão volumétrico (solução estoque). Solução de uso: tubos falcon de 15 mL também armazenados a temperatura ambiente.

### Reagente 2 - Solução de Lise de Leucócitos

#### *Matérias primas*

Hidróxido de sódio (NaOH); 0,2 M; PM = 40,0

Sulfato de Sódio Dodecyl (SDS) 10% P/V; PM = 288,38

#### *Preparo do reagente*

Hidróxido de sódio .....0,8g

SDS.....1,0g

Água mili-Q estéril.....qsp 100 MI

Pesar cada reagente separadamente, transferir para um béquer, dissolver a mistura em um pouco de água mili-Q previamente autoclavada. Aquecer a mistura em banho-maria a 68°C para dissolver o SDS, transferir quantitativamente para um balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água mili-Q estéril previamente autoclavada. Aliquotar uma quantidade para uso em tubos falcon de 15 mL.

Deve-se usar máscara para manuseio do reagente.

#### *Acondicionamento e armazenamento*

Conservar a temperatura ambiente no próprio balão volumétrico (solução estoque). Solução de uso: tubos falcon de 15 mL também armazenados a temperatura ambiente. Quando se utilizar a solução, aquecer em banho-maria a 68°C para dissolver o precipitado.

**Reagente 3 - Solução de Precipitação de Proteínas***Matérias primas*

Acetato de Amônio ( $\text{CH}_3\text{-CO}_2\text{NH}_4$ ); 7,5 M; PM = 53,49

## Preparo dos reagentes

Acetato de Amônio.....28,75g  
 Água mili-Q estéril.....qsp 50 mL

Pesar 28,75g de Acetato de Amônio, transferir para um tubo falcon e completar com água mili-Q previamente auto clavada para o volume de 50 mL. Esterilizar por filtração. Não autoclavar.

Deve-se usar máscara para manuseio dos reagentes.

Como o Acetato de Amônio é higroscópico, deixar uma quantidade do mesmo em um frasco com tampa no dessecador dois dias antes do preparo do reagente.

*Acondicionamento e armazenamento*

Conservar em temperatura ambiente a solução estoque e a de uso, que é acondicionada em tubos falcon de 15 mL.

**Reagente 4 - Solução de Hidratação ou Telow***Matérias primas*

Tris HCl; 1M

EDTA; 0,5 M; pH = 8,0

## Preparo dos reagentes

1) Tris HCl; 1M

Tris base ( $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3$ ) PM = 121,14

Tris base.....6,055g  
 Água estéril.....qsp 50mL

Ajustar pH com HCl até pH = 8,0

Autoclavar

2) EDTA 0,5 M pH 8,0

Diaminoethane Tetraacetic acid (EDTA); PM = 372,24

EDTA.....9,305g  
 Água mili-Q.....qsp 50mL

Se necessário, ajustar o pH = 8,0

Conservar em geladeira

### 3) Solução de Hidratação

Tris HCl.....0,5mL  
EDTA.....0,1mL  
Água mili-Q estéril.....qsp 50mL

A solução estoque deve ser conservada em geladeira.

#### **Reagente 5** - Álcool 70%

*Matérias primas*

Álcool etílico absoluto 99,5% ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ); PM = 46,07  
Preparo dos reagentes

Álcool etílico absoluto.....70mL  
Água mili-Q estéril.....qsp 100mL

Conservar em geladeira.

#### **Reagente 6** - Isopropanol

*Matérias primas*

Álcool isopropílico ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$ ); PM = 60,10  
Preparo dos reagentes

Fazer alíquota do frasco estoque de álcool isopropílico e conservá-la em geladeira.

Usar máscaras para manuseio

## APÊNDICE B - Protocolo de PCR

Por fim, as tabelas 42 a 54 referem-se aos protocolos utilizados para determinação dos polimorfismos da CYP2D6.

**Tabela 42. Oligonucleotídeos utilizados na detecção dos polimorfismos da CYP2D6.**

Primer	Sequência
3	5' GCGGAGCGAGAGACCGAGGA 3'
6	5' GCTAACTGAGCACG 3'
Awt	5' TCCCAGGTCATCCT 3'
4 new	5' GGTCCGGCCCTGACACTCCTTCT 3'
Dlow	5' CAGGCATGAGCTAAGGCACCCAGAC 3'
Dup	5' CACACCGGGCACCTGTACTCCTCA 3'
DPKup	5' GTTATCCCAGAAGGCTTTGCAGGCTTCA 3'
DPKlow	5' GCCGACTGAGCCCTGGGAGGTAGGTA 3'
1 new	5' TCCCAGCTGGAATCCGGTGTCG 3'
2 new	5' GGAGCTCGCCCTGCAGAGACTCCT 3'
11	5' TCCTCGGTCACCCA 3'
Tmut	5' GTCGCTGGAGCAGG 3'

**Fonte:** Hersberger et al.<sup>(155)</sup>

A mistura de reagentes para realização da PCR foi acrescentada 1,0µL de DNA de cada paciente.

**Tabela 43. Protocolo com as quantidades de reagentes usados na realização da PCR da CYP2D6\*3.**

Reagente	Volume ( $\mu\text{L}$ )
Água mili-Q	5.30
Tampão 10X (Fermentas)	1.50
dNTP (Fermentas)	1.50
Primer 3 (SIGMA)	0.65
Primer 4 new (SIGMA)	0.65
Primer 6 (SIGMA)	1.10
Primer Awt (SIGMA)	1.10
Taq (ThermoScientific)	0.20
<b>VOLUME FINAL</b>	<b>12.00</b>

**Tabela 44. Programa utilizado para realização do alelo CYP2D6\*3.**

Desnaturação inicial	94°C	10 minutos	
Desnaturação	94°C	30 segundos	20 ciclos
Anelamento	70°C	60 segundos	
Extensão	72°C	60 segundos	
Desnaturação	94°C	30 segundos	27 ciclos
Anelamento	53°C	30 segundos	
Extensão	72°C	60 segundos	
Extensão final	72°C	7 minutos	



**Tabela 45. Protocolo com as quantidades de reagentes usados na realização da PCR da CYP2D6\*4.**

<b>Reagente</b>	<b>Volume (µL)</b>
Água mili-Q	18,25
Tampão 10X (Fermentas)	2,50
dNTP (Fermentas)	2,50
Primer 1 new (SIGMA)	0,50
Primer 2 new (SIGMA)	0,50
Taq (ThermoScientific)	0,25
<b>VOLUME FINAL</b>	<b>24,50</b>

**Tabela 46. Programa utilizado para realização do alelo CYP2D6\*4.**

<b>Desnaturação inicial</b>	94°C	10 minutos	
<b>Desnaturação</b>	94°C	30 segundos	30 ciclos
<b>Anelamento</b>	63°C	30 segundos	
<b>Extensão</b>	72°C	60 segundos	
<b>Extensão final</b>	72°C	7 minutos	

**Tabela 47. Protocolo para digestão.**

<b>Reagente</b>	<b>Volume (µL)</b>
Água mili-Q	7,00
Tampão 10X (New England)	1,40
Produto da PCR	7,00
Enzima <i>Bst</i> MI (New England)	0,70
<b>VOLUME FINAL</b>	<b>16,10</b>

**Tabela 48. Protocolo com as quantidades de reagentes usados na realização da PCR da CYP2D6\*5.**

<b>Reagente</b>	<b>Volume (µL)</b>
Água mili-Q	7.80
Tampão verde	2.00
dNTP	2.00
Primer Dup	1.20
Primer Dlow	1.20
Primer DPKup	1.70
Primer DPKlow	1.70
Taq	0.40
<b>VOLUME FINAL</b>	<b>18.00</b>

**Tabela 49. Programa utilizado no termociclador para realização da PCR da CYP2D6\*5.**

<b>Desnaturação</b>	94°C	1 minuto	
<b>Ciclagem</b>	94°C	60 segundos	35 ciclos
	65°C	30 segundos	
	72°C	5 minutos e 30 segundos	
<b>Extensão</b>	72°C	7 minutos	
<b>Espera</b>	4°C	Até infinito	

**Tabela 50. Protocolo com as quantidades de reagentes usados na realização da PCR da CYP2D6\*6.**

<b>Reagente</b>	<b>Volume (µL)</b>
Água mili-Q	5,30
Tampão 10X (Fermentas)	1,50
dNTP (Fermentas)	1,50
Primer 1 new (SIGMA)	0,65
Primer 2 new (SIGMA)	0,65
Primer Tmut (IDT)	1,10
Primer 11 (IDT)	1,10
Taq (ThermoScientific)	0,20
<b>VOLUME FINAL</b>	<b>12,00</b>

**Tabela 51. Oligonucleotídeos utilizados na detecção do polimorfismo CYP2D6\*10.**

<b>Primer</b>	<b>Sequência</b>
Foward (F)	5' GTG CTG AGA GTG TCC TGC C 3'
Reverse (R)	5' CAC CCA CCA CCC ATG TTT GC 3'

**Fonte:** Baclig et al.<sup>180</sup>

**Tabela 52. Protocolo com as quantidades de reagentes usados na realização da PCR para o alelo CYP2D6\*10.**

<b>Reagente</b>	<b>Volume (µL)</b>
Água mili-Q	8,80
Tampão 10X (Fermentas)	1,50
dNTP (Fermentas)	1,50
Primer F	0,50
Primer R	0,50
Taq (ThermoScientific)	0,30
<b>VOLUME FINAL</b>	<b>13,00</b>

**Tabela 53. Programa utilizado para realização da PCR para o alelo CYP2D6\*10.**

<b>Desnaturação inicial</b>	95°C	5 minutos	1 ciclo
	60°C	2 minutos	
	72°C	20 segundos	
<b>Desnaturação</b>	94°C	30 segundos	30 ciclos
<b>Anelamento</b>	60°C	20 segundos	
<b>Extensão</b>	72°C	20 segundos	
<b>Extensão final</b>	72°C	7 minutos	

**Tabela 54. Protocolo para digestão para o alelo CYP2D6\*10.**

<b>Reagente</b>	<b>Volume (µL)</b>
Água mili-Q	3,30
Tampão B	1,00
Produto da PCR	10,00
Enzima <i>HphI</i>	0,40
<b>VOLUME FINAL</b>	<b>14,70</b>

A reação foi mantida em temperatura de 37°C overnight.

### APÊNDICE C - Simulação do cálculo amostral

Poder do teste	Grupo 1	Tam. da amostra (N2)	Número de atend. (M)	Grupo 2		Odds Ratio (OR1)	Auto Corr. (Rô)	Alfa	Beta
	Tam. da amostra (N1)			Prop. Grupo 1 (P1)	Prop. Grupo 2 (P2)				
0,93095	8	8	4	0,150	0,600	0,118	0,100	0,050	0,06905
0,91012	9	9	4	0,150	0,600	0,118	0,200	0,050	0,08988
0,91715	11	11	4	0,150	0,600	0,118	0,300	0,050	0,08285
0,90226	12	12	4	0,150	0,600	0,118	0,400	0,050	0,09774
0,90901	14	14	4	0,150	0,600	0,118	0,500	0,050	0,09099
0,91209	10	10	4	0,200	0,600	0,167	0,100	0,050	0,08791
0,90561	12	12	4	0,200	0,600	0,167	0,200	0,050	0,09439
0,90093	14	14	4	0,200	0,600	0,167	0,300	0,050	0,09907
0,91323	17	17	4	0,200	0,600	0,167	0,400	0,050	0,08677
0,90904	19	19	4	0,200	0,600	0,167	0,500	0,050	0,09096
0,91837	14	14	4	0,250	0,600	0,222	0,100	0,050	0,08163
0,91505	17	17	4	0,250	0,600	0,222	0,200	0,050	0,08495
0,91270	20	20	4	0,250	0,600	0,222	0,300	0,050	0,08730
0,91096	23	23	4	0,250	0,600	0,222	0,400	0,050	0,08904
0,90961	26	26	4	0,250	0,600	0,222	0,500	0,050	0,09039
0,91053	19	19	4	0,300	0,600	0,286	0,100	0,050	0,08947
0,90616	23	23	4	0,300	0,600	0,286	0,200	0,050	0,09384
0,90306	27	27	4	0,300	0,600	0,286	0,300	0,050	0,09694
0,90075	31	31	4	0,300	0,600	0,286	0,400	0,050	0,09925
0,90663	36	36	4	0,300	0,600	0,286	0,500	0,050	0,09337
0,90231	27	27	4	0,350	0,600	0,359	0,100	0,050	0,09769
<b>0,90038</b>	<b>33</b>	<b>33</b>	<b>4</b>	<b>0,350</b>	<b>0,600</b>	<b>0,359</b>	<b>0,200</b>	<b>0,050</b>	<b>0,09962</b>
0,90600	40	40	4	0,350	0,600	0,359	0,300	0,050	0,09400
0,90415	46	46	4	0,350	0,600	0,359	0,400	0,050	0,09585
0,90271	52	52	4	0,350	0,600	0,359	0,500	0,050	0,09729

## ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Paciente

Nº Registro COEP: \_\_\_\_\_

**Título do Projeto:** Estudo dos fatores preditivos de resposta à terapia colinérgica e dosagem de nível sérico de medicação anticolinesterásica em pacientes com Doença de Alzheimer.

### **Ao paciente que queira participar desse projeto**

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), em uma pesquisa de título: "Estudo dos fatores preditivos de resposta à terapia colinérgica e dosagem de nível sérico de medicação anticolinesterásica em pacientes com Doença de Alzheimer".

O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão de participar deve ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se o (a) senhor (a) não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não lhe causará nenhum prejuízo.

Se o (a) senhor (a) concordar em participar desse projeto, deverá comparecer ao Ambulatório de Geriatria em quatro momentos – antes de iniciar o tratamento, aos 3 meses de início de medicação apropriada à Doença de Alzheimer, aos 6 meses e após 1 ano de uso da medicação. Deverá também preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se o (a) senhor (a) tiver alguma dúvida pode esclarecê-la com o responsável pela pesquisa.

### **Objetivo do estudo**

O objetivo principal deste projeto é acompanhar o paciente durante um ano, verificando a sua resposta à medicação, os fatores genéticos envolvidos na Doença de Alzheimer, dosar os níveis plasmáticos da medicação que se administra para o controle da doença, além de verificar os possíveis eventos adversos da medicação em uso.

Atualmente administra-se a medicação para a grande maioria dos pacientes que apresentam a doença em fase leve ou moderada. Alguns evoluem bem, outros permanecem estáveis e outros não apresentam uma resposta satisfatória.

A importância desse projeto é que por meio da dosagem da medicação, pode-se inferir a melhora clínica, os efeitos adversos e eventualmente suspender a medicação ou trocar o remédio. Além disso, pretende-se verificar se a existência de depressão concomitante com a Doença de Alzheimer piora a doença.

### **Procedimentos**

Podem participar desse projeto as pessoas que livremente o queiram, que tenham assinado o termo de consentimento, que tenham mais de 60 anos e algum grau de esquecimento;

Essas pessoas serão atendidas no Ambulatório de Geriatria do Hospital das Clínicas – Instituto Jenny de Andrade Faria – no primeiro andar e deverão responder às perguntas do protocolo a ser aplicado; esta entrevista será feita antes de se iniciar o tratamento, após 3 meses de iniciado o tratamento, aos 6 meses e após 1 ano e em todas estas ocasiões será coletado em média 20 mL de sangue no Laboratório Central do Hospital por técnicos treinados e levado ao Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da UFMG. Já no Laboratório, parte do material será separado em plasma e será feita a análise da concentração da medicação. Da outra parte do material será extraído o DNA, material usado para se fazer as análises genéticas de cada paciente.

Os únicos inconvenientes aos quais os pacientes serão submetidos serão a coleta de sangue e o tempo gasto na avaliação do idoso. Esta avaliação consiste na realização de testes psicológicos realizados por pessoas qualificadas. O desconforto da coleta de sangue é o habitual de um exame de sangue de rotina. A coleta será realizada com material estéril, descartável e por pessoas treinadas. O material colhido (20 mL de sangue) será devidamente etiquetado e utilizado somente para os propósitos dessa pesquisa, não havendo quaisquer custos para a paciente. As informações obtidas serão objeto de estrita confidencialidade e não envolvem custos ou pagamentos de qualquer espécie.

### **Pesquisadores**

A equipe de pesquisadores é composta pelos seguintes profissionais: Dr. Paulo Caramelli (coordenador da pesquisa), Dr. Edgar Nunes de Moraes, Dr. Luís Felipe José Ravic de Miranda.

### **Confidencialidade**

Todos os dados gerados nessa pesquisa serão mantidos em sigilo e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Os dados de cada participante receberão um código e não terão nenhuma identificação que permita associá-lo a um participante em particular. Caso o (a) senhor (a) queira poderá ter acesso aos resultados individuais.

### **Benefícios e riscos**

Esta pesquisa não oferece risco ao participante, uma vez que consiste apenas de coleta de sangue. Os benefícios podem ser muitos ao término do projeto, por exemplo: evitar uso de medicamentos a pessoas que tem facilidade de desenvolver eventos adversos, verificar se o



fato de possuir determinados genes pode levar a uma melhora ou piora na evolução do quadro clínico.

Não haverá qualquer tipo de despesa para o paciente, no que se refere a materiais ou testes. Ao assinar esse termo de consentimento o (a) senhor (a) não está abrindo mão de seus direitos legais.

### **Desligamento**

A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Por meio deste documento fica assegurado o direito ao (à) Sr (a) \_\_\_\_\_ de ter todos os esclarecimentos relativos à pesquisa, garantidos, incluindo os métodos utilizados. A partir do momento que o (a) cuidador (a) ou responsável pelo paciente participante da pesquisa não desejar mais fazer parte da pesquisa, tem todo 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, Dr. Paulo Caramelli, no tel. 3409-9540 (UFMG), ou Dr. Luís Felipe José Ravic de Miranda, no telefone 3281-4866 ou 8833-2523. Caso seja necessário, o (a) senhor (a) poderá entrar em contato com o COEP/UFMG, situado à Av. Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, segundo andar, sala 2005 – Belo Horizonte – 31270-901, Telefax 3409-4592, e-mail [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br), onde maiores esclarecimentos poderão ser obtidos.

Eu, \_\_\_\_\_, paciente (a) ou responsável pelo paciente participante da pesquisa, dou consentimento livre e esclarecido, autorizo a retirada de 20 mL de sangue antes de iniciar o tratamento, aos 3 meses, aos 6 meses e após 1 ano de tratamento para que se façam os testes necessários a esta pesquisa e posterior uso e publicação dos dados nos relatórios finais e conclusivos, a fim de que estes sirvam para beneficiar a ciência e a humanidade.

Declaro, ainda, que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

Assinatura do participante

---

Assinatura do pesquisador:

---

Nome do pesquisador:

---

## **ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do cuidador**

**Nº Registro COEP: nº 0172/ 010**

**Título do Projeto:** Estudo dos fatores preditivos de resposta à terapia colinérgica e dosagem de nível sérico de medicação anticolinesterásica em pacientes com Doença de Alzheimer.

### **Ao cuidador ou responsável pelo paciente que queira participar desse projeto**

O conteúdo dessas informações está escrito em outro Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o paciente que queira participar desse projeto de pesquisa. É importante que o (a) senhor (a) leia com atenção, pois o nível de compreensão do paciente pode estar comprometido pela doença e muitas vezes, o mesmo, não terá a capacidade de exercer autonomia plena.

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), em uma pesquisa de título: "Estudo dos fatores preditivos de resposta à terapia colinérgica e dosagem de nível sérico de medicação anticolinesterásica em pacientes com Doença de Alzheimer".

O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão de participar deve ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se o (a) senhor (a) não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não lhe causará nenhum prejuízo. Se o (a) senhor (a) concordar em participar desse projeto, deverá comparecer ao Ambulatório de Geriatria em quatro momentos – antes de iniciar o tratamento, aos 3 meses de início de medicação apropriada à Doença de Alzheimer, aos 6 meses e após 1 ano de uso da medicação. Deverá também preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se o (a) senhor (a) tiver alguma dúvida pode esclarecê-la com o responsável pela pesquisa.

As demais informações são iguais neste termo de consentimento como no outro relativo ao paciente.

Obrigado.

### **Objetivo do estudo**

O objetivo principal deste projeto é acompanhar o paciente durante um ano, verificando a sua resposta à medicação, os fatores genéticos envolvidos na Doença de Alzheimer, dosar os níveis plasmáticos da medicação que se administra para o controle da doença, além de verificar os possíveis efeitos adversos da medicação em uso.

Atualmente administra-se a medicação para a grande maioria dos pacientes que apresentam a doença em fase leve ou moderada. Alguns evoluem bem, outros permanecem estáveis e outros não apresentam uma resposta satisfatória.

A importância desse projeto é que por meio da dosagem da medicação, pode-se inferir a melhora clínica, os eventos adversos e eventualmente suspender a medicação ou trocar o remédio. Além disso, pretende-se verificar se a existência de depressão concomitante com a Doença de Alzheimer piora a doença.

### **Procedimentos**

Podem participar desse projeto as pessoas que livremente o queiram, que tenham assinado o termo de consentimento, que tenham mais de 60 anos e algum grau de esquecimento;

Essas pessoas serão atendidas no Ambulatório de Geriatria do Hospital das Clínicas - Instituto Jenny de Andrade Faria – no primeiro andar e deverão responder às perguntas do protocolo a ser aplicado; essa entrevista será feita antes de se iniciar o tratamento, após 3 meses de iniciado o tratamento, aos 6 meses e após 1 ano e em todas essas ocasiões será coletado em média 20 ml de sangue no Laboratório Central do Hospital por técnicos treinados e levado ao Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da UFMG. Já no Laboratório, parte do material será separado em plasma e será feita a análise da concentração da medicação. Da outra parte do material será extraído o DNA, material usado para se fazer as análises genéticas de cada paciente.

Os únicos inconvenientes aos quais os pacientes serão submetidos serão a coleta de sangue e o tempo gasto na avaliação do idoso. Essa avaliação consiste na realização de testes psicológicos realizados por pessoas qualificadas. O desconforto da coleta de sangue é o habitual de um exame de sangue de rotina. A coleta será realizada com material estéril, descartável e por pessoas treinadas. O material colhido (20 mL de sangue) será devidamente etiquetado e utilizado somente para os propósitos dessa pesquisa, não havendo quaisquer custos para a paciente. As informações obtidas serão objeto de estrita confidencialidade e não envolvem custos ou pagamentos de qualquer espécie.

### **Pesquisadores**

A equipe de pesquisadores é composta pelos seguintes profissionais: Dr. Paulo Caramelli (coordenador da pesquisa), Dr. Edgar Nunes de Moraes, Dr. Luís Felipe José Ravic de Miranda.

**Confidencialidade**

Todos os dados gerados nessa pesquisa serão mantidos em sigilo e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Os dados de cada participante receberão um código e não terão nenhuma identificação que permita associá-lo a um participante em particular. Caso o (a) senhor/senhora queira, poderá ter acesso aos resultados individuais.

**Benefícios e riscos**

Esta pesquisa não oferece risco ao participante, uma vez que consiste apenas de coleta de sangue. Os benefícios podem ser muitos ao término do projeto, por exemplo: evitar uso de medicamentos a pessoas que tem facilidade de desenvolver efeitos adversos, verificar se o fato de possuir determinados genes pode levar a uma melhora ou piora na evolução do quadro clínico. Não haverá qualquer tipo de despesa para o paciente, no que se refere a materiais ou testes. Ao assinar esse termo de consentimento o (a) senhor (a) não está abrindo mão de seus direitos legais.

**Desligamento**

A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Por meio deste documento fica assegurado o direito ao (à) Sr (a) \_\_\_\_\_ de ter todos os esclarecimentos relativos à pesquisa, garantidos, incluindo os métodos utilizados. A partir do momento que o (a) cuidador (a) ou responsável pelo paciente participante da pesquisa não desejar mais fazer parte da pesquisa, tem todo 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, Dr. Paulo Caramelli, no tel. 3409-9540 (UFMG), ou Dr. Luís Felipe José Ravic de Miranda, no telefone 3281-4866 ou 8833-2523. Caso seja necessário, o (a) senhor (a) poderá entrar em contato com o COEP/UFMG, situado à Av. Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, segundo andar, sala 2005 – Belo Horizonte – 31270-901, Telefax 3409-4592, e-mail [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br), onde maiores esclarecimentos poderão ser obtidos.

Eu, \_\_\_\_\_, cuidador (a) ou responsável pelo paciente participante da pesquisa, dou consentimento livre e esclarecido, autorizo a retirada de 20 mL de sangue antes de iniciar o tratamento, aos 3 meses, aos 6 meses e após 1

ano de tratamento para que se façam os testes necessários a esta pesquisa e posterior uso e publicação dos dados nos relatórios finais e conclusivos, a fim de que estes sirvam para beneficiar a ciência e a humanidade.

Declaro, ainda, que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

Assinatura do participante

---

Assinatura do pesquisador:

---

Nome do pesquisador:

---

**ANEXO C - Protocolo utilizado na avaliação dos pacientes**

	1ª consulta	3 meses	6 meses	12 meses
<b>Data</b>				
<b>Avaliador</b>				

Identificação

Nome:				Sexo:	
Nº de Registro:					
Profiss				Aposentado:	
Idades:				Data Nascimento:	
Naturalidade:					
Estado conjugal:					
Cor:					
Escolaridade(emanos):					
Endereço:					
Telefones:					
Informante:				Parentesco:	
Cuidador:			Idade:	Sexo:	
Parentesco:			Escolaridade (em anos):		

Queixa Principal Detalhada:

1ª Consulta

3 meses

6meses

12meses

**ANEXO D - Atividade de Vida Diária Básicas: Auto-cuidado (Katz)**

	Independência (=0)	Dependência (=1)	1ª consulta	3 meses	6 meses	12 meses
TOMAR BANHO (leito, chuveiro ou banheira)	Requer ajuda somente para lavar uma única parte do corpo ou toma banho sozinho	Requer ajuda para lavar mais de uma parte do corpo ou para entrar ou sair da banheira, ou não toma banho sozinho				
VESTIR-SE	Pega roupas nos armários e gavetas, veste-as, coloca órteses ou próteses, manuseia fechos. Exclui-se o ato de amarrar sapatos	Veste-se apenas parcialmente ou não se veste sozinho				
USO DO VASO SANITÁRIO	Vai ao vaso sanitário, senta-se e levanta-se do vaso; ajeita as roupas, faz higiene íntima (pode usar comadre ou similar somente à noite e pode ou não usar suportes mecânicos)	Usa comadre ou similar, controlado por terceiros, ou recebe ajuda para ir até o vaso sanitário e usá-lo				
TRANSFERÊNCIA	Deita-se e sai da cama sozinho, senta e se levanta da cadeira sozinho (pode usar objeto de apoio)	Requer ajuda para deitar-se na cama ou sentar na cadeira, ou para levantar-se; não faz uma ou mais transferências				
CONTINÊNCIA	Micção e evacuação inteiramente autocontrolados	Incontinência parcial ou total para micção ou evacuação; controle parcial ou total por enemase/ou cateteres; uso de urinóis ou comadre controlado por terceiros. Acidentes "ocasionais"				
ALIMENTAR-SE	Leva a comida do prato (ou de seu equivalente) à boca. Corte prévio da carne e o preparo do alimento, como passar manteiga no pão, são excluídos da avaliação	Requer ajuda para levar a comida do prato (ou de equivalente) à boca; não come nada ou recebe alimentação parenteral				



## ANEXO E - Questionário de Pfeffer

Avaliação das Atividades de Vida Diária, segundo Pfeffer

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| 1. Normal               | 0. Nunca o fez, mas poderia fazê-lo      |
| 2. Faz, com dificuldade | 1. Nunca o fez e agora teria dificuldade |
| 3. Necessita de ajuda   |  |
| 4. Não é capaz          |  |

	1 <sup>a</sup> consulta	3 meses	6 meses	12 meses
Ele (Ela) é capaz de preparar uma <b>comida</b> ?				
Ele (Ela) manuseia seu próprio <b>dinheiro</b> ?				
Ele (Ela) é capaz de manusear seus próprios <b>remédios</b> ?				
Ele (Ela) é capaz de <b>comprar</b> roupas, comida, coisas para casa sozinho?				
Ele (Ela) é capaz de <b>esquentar a água</b> para o café e <b>apagar</b> o fogo?				
Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as <b>atualidades</b> , com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?				
Ele (Ela) é capaz de prestar <b>atenção, entender e discutir</b> um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?				
Ele (Ela) é capaz de <b>lembrar-se de compromissos</b> , acontecimentos, familiares, feriados?				
Ele (Ela) é capaz de <b>passear pela vizinhança</b> e encontrar o caminho de volta				

Ele (Ela) é pode ser deixado(a) em <b>casa sozinho(a)</b> de forma segura?  1. Normal                    0. Nunca ficou, mas poderia ficar agora  2. Sim, com precauções 1. Nunca ficou e agora teria dificuldade  3. Sim, por curtos períodos  4. Não poderia					
	<b>PFEFFER</b>	PONTUAÇÃO	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Cognição**

	1 <sup>a</sup> Consulta	3 meses	6 meses	12 meses
Presença de esquecimento?				
Duração da sintomatologia				
O esquecimento é confirmado pelos familiares?				
O esquecimento vem piorando progressivamente?				
Estado Mental: 1. Orientado e obedece a instruções simples; 2. Desorientado, mas pode obedecer a instruções simples 3. Desorientado, não obedece a instruções				

**Caracterização do esquecimento:**

1<sup>a</sup> consulta

3 meses

6 meses

12 meses

## ANEXO F - MEEM

## Mini-Exame do Estado Mental de Folstein (1975), adaptado por Brucki et al. (2003)

		1ª consulta	3 meses	6 meses	12 meses		
<b>Orientação Temporal</b> (05 pontos) <i>Dê um ponto para cada item</i>	Ano						
	Mês						
	Dia do mês						
	Dia da semana						
	Semestre/hora						
<b>Orientação Espacial</b> (05 pontos) <i>Dê um ponto para cada item</i>	Estado						
	Cidade						
	Bairro ou nome de rua						
	Local geral: que local é este aqui (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa)						
	Andar ou local específico: em que local nós estamos (consultório, dormitório, sala, apontando para o chão)						
<b>Registro</b> (3 pontos)	Repetir: GELO, LEÃO e PLANTA						
<b>Atenção e Cálculo</b> (5 pontos) <i>Dê 1 ponto para cada acerto. Considere a tarefa com melhor aproveitamento.</i>	Subtrair $100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=$						
	Solettrar inversamente a palavra MUNDO = ODNUM						
<b>Memória de Evocação</b> (3 pontos)	Quais os três objetos perguntados anteriormente?						
<b>Nomear dois objetos</b> (2 pontos)	Relógio e caneta						
<b>Repetir</b> (1 ponto)	“NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ”						
<b>Comando de Estágios</b> (3 pontos) <i>Dê 1 pto para Cada ação correta</i>	"Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão."						
<b>Escrever uma frase completa</b> (1 pto)	“Escreva alguma frase que tenha começo, meio e fim”						
<b>Ler e executar</b> (1 pto)	FECHE SEUS OLHOS						
<b>Copiar diagrama</b> (1 pto)	Copiar dois pentágonos com interseção						
<b>MEEM-MENTAL</b>		<b>PONTUAÇÃO</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

## ANEXO G - Teste de Lista de Palavras CERAD

(MORRIS et al., 1989; BERTOLUCCI et al., 1998)

Lista de Palavras para Fixação e Recordação					
1ª tentativa		2ª tentativa		3ª tentativa	
Manteiga		Praia		Cabana	
Braço		Braço		Bilhete	
Praia		Cabana		Poste	
Carta		Manteiga		Rainha	
Rainha		Poste		Motor	
Cabana		Motor		Carta	
Poste		Erva		Erva	
Bilhete		Rainha		Braço	
Erva		Bilhete		Manteiga	
Motor		Carta		Praia	

### Lista de Reconhecimento de Palavras

Igreja	Rainha	Café
Cabana	Manteiga	Chinelo
Dólar	Poste	Braço
Aldeia	Praia	Corde
Cinco	Bilhete	Carta
Tropa	Hotel	Erva
Montanha	Motor	

### Lista de Palavras do CERAD

	1ª consulta	3 meses	6 meses	12 meses
Tentativa 1				
Tentativa 2				
Tentativa 3				
Evocação de 5min				
Reconhecimento de Palavras				

#### Ponto de corte

Evocação = 3

Reconhecimento de palavras = 17

## ANEXO H - Teste de Reconhecimento de Boston

“Agora vou mostrar-lhe alguns desenhos e quero que me diga o nome de cada um dos objetos representados nestas figuras”

O tempo máximo de apresentação de cada figura é de 10 segundos

0=incorreto      1=correto

Árvore		Canoa		Gaita	
Cama		Escova de dentes		Pinça	
Apito		Vulcão		Rede	
Flor		Máscara		Funil	
Casa		Camelo		Dominó	

### Teste de Reconhecimento de Boston

	1ª consulta	3 meses	6 meses	12 meses
TOTAL				

**Ponto de corte = 12**

## ANEXO I - Praxias Construtivas

0 = incorreto      1 = correto

Copiar figuras (Dois minutos é o tempo máximo para cada figura)

		1 <sup>a</sup> consulta	3 meses	6 meses	12 meses
<b>CÍRCULO</b> (2ptos)	Círculo fechado (c/3 cm aproximadamente)				
	Forma circular				
<b>LOSANGO</b> (3ptos)	Desenha os 4 lados				
	Fecha o 4 ângulos da figura (aprox. 3cm)				
	Os lados têm aprox. o mesmo comprimento				
<b>RETÂNGULOS</b> (2ptos)	Duas figuras com 4 lados cada uma				
	Sobreposição semelhante à do original				
<b>CUBO</b> (4ptos)	Figura em 3 dimensões				
	Face frontal corretamente orientada (para a direita ou para a esquerda)				
	Linhas internas corretamente desenhadas				
	Lados opostos paralelos				
<b>Praxias Construtivas</b>	<b>PONTUAÇÃO</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Ponto de corte = 9

### ANEXO J - Memória da Praxia Construtiva

**“Eu gostaria que você os desenhasse novamente, só que, agora, usando a sua lembrança”.**

		1 <sup>a</sup> consulta	3 meses	6 meses	12 meses	
<b>CÍRCULO</b> (2 ptos)	Círculo fechado (c /3cm aproximadamente)					
	Forma circular					
<b>LOSANGO</b> (3 ptos)	Desenha os 4 lados					
	Fecha os 4 ângulos da figura (aprox. 3cm)					
	Os lados têm aprox. o mesmo comprimento					
<b>RETÂNGULOS</b> (2 ptos)	Duas figuras, com 4 lados cada uma					
	Sobreposição semelhante à do original					
<b>CUBO</b> (4 ptos)	Figura em 3 dimensões					
	Face frontal corretamente orientada (para a direita ou para a esquerda)					
	Linhas internas corretamente desenhadas					
	Lados opostos paralelos (+/-10graus)					
<b>PENTÁGONOS</b> (3 ptos)	Duas figuras de cinco lados					
	Sobreposição					
	Interseção é figura de 4 lados					
<b>MEMÓRIA DA PRAXIA</b>		<b>PONTUAÇÃO</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Ponto de corte = 4**

## ANEXO K - Frontal Assessment Battery (FAB)

			1 <sup>a</sup> consulta	3 meses	6 meses	12 meses
<b>Similaridades</b> (contextualização)	Banana-Laranja Mesa-Cadeira Tulipa-Rosa- Margarida	3: três corretas 2: duas corretas 1: uma correta 0: nenhuma correta				
<b>Fluência Verbal</b> (flexibilidade mental)	Fluência ortográfica: f	3: mais de 9 palavras 2: 6 a 9 palavras 1: 3 a 5 palavras 0: menos 3 palavras				
<b>Sequências Motoras</b> (programação)	Palma-punho-lado	3: 6 séries sozinho 2: 3 séries sozinho 1: 3 séries imitando 0: não imita 3 séries				
<b>Instruções Conflitantes</b> (sensibilidade a interferências)	1 qd eu bater 2 e bata 2 qd eu bater 1 <b>1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</b>	3: nenhum erro 2: 1 ou 2 erros 1: mais de 2 erros 0: ecopraxia 4 vezes				
<b>Vai-NãoVai</b> (controle inibitório)	Bata q deu bater 1 Não bata q deu bater2 <b>1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</b>	3: nenhum erro 2: 1 ou 2 erros 1: mais de 2 erros 0: ecopraxia 4 vezes				
<b>Preensão</b> (autonomia ambiental)	"Não pegue nas minhas mãos"	3: não pega 2: hesita e pergunta 1: pega s/ hesitação 0: continua pegando c/advertência				

<b>FAB</b>	<b>Total:</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
------------	---------------	----------	----------	----------	----------



## ANEXO L - Teste do Relógio

(SCORE DE SHULMAN)

**“Desenhe um relógio com todos os números e marcando 11:10”**

<b>0</b>	Inabilidade absoluta para representar o relógio
<b>1</b>	O desenho tem algo a ver com o relógio mas com desorganização visuo-espacial grave
<b>2</b>	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
<b>3</b>	Distribuição visuo-espacial correta com marcação errada da hora
<b>4</b>	Pequenos erros espaciais com dígitos e hora corretos
<b>5</b>	Relógio perfeito

	1 <sup>a</sup> consulta	3 meses	6 meses	12 meses
<b>Score</b>				

**ANEXO M - Teste de Reconhecimento de Figuras**

	1 <sup>a</sup> consulta	3 meses	6 meses	12 meses
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 as figuras novamente durante 30 segundos dizendo:“ Olhe bem e procure memorizar esta figuras”</i>				
Evocação de 5 Minutos				
Reconhecimento de Figuras				

## ANEXO N - Fluência Verbal

(1 minuto)

Fluência Verbal	1 <sup>a</sup> consulta	3 meses	6 meses	12 meses
Animais				
Frutas				

## ESCALA ISQUÊMICA DE HACHINSKI

	Original	Modificada por Loeb	1 <sup>a</sup> consulta	3 meses	6 meses	12 meses
Início súbito	2	1				
Antecedentes de AVC	2	2				
Sintomas neurológicos focais	2	2				
Sinais neurológicos focais	2	2				
Áreas hipodensas na neuroimagem	*					
Únicas	*	2				
Múltiplas	*	3				
Deterioração cognitiva em graus	1					
Evolução flutuante	2	*				
Confusão mental noturna	1	*				
Preservação relativa da personalidade	1	*				
Depressão	1	*				
Queixas somáticas	1	*				
Incontinência emocional	1	*				
História de hipertensão	1	*				
Evidência de aterosclerose associada	1	*				
<b>SCORE</b>						
Sugestivo de Demência Vascular = <b>0</b>	≥7	≥5				
Sugestivo de Demência de Alzheimer = <b>1</b>	≤4	≤2				
<b>Resposta acima DV=0 e DA=1</b>						

## ANEXO O - Humor

0=Não 1=Sim

Sintomas Maiores de Depressão:

	1ºconsulta	3meses	6meses	12meses
Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos				
Humor deprimido (sente-se triste ou vazio)				
Perda ou ganhos significativo de peso ou diminuição ou aumento do apetite				
Insônia ou hipersonia				
Agitação ou retardo psicomotor				
Fadiga ou perda de energia				
Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou				
Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se				
Pensamento recorrentes de morte, ideação suicida				
<b>DSM-IV</b>				

Obs: O DSMIV é uma escala diagnóstica e não se mede a gravidade da doença pelo score dos sintomas apresentados.

### ANEXO P - Escala Geriátrica de Depressão (GDS-15eGDS-5)

Validação: Almeida O.P. Arq Neuropsiquiat, v.57, p. 421-426, 1999.

	1 <sup>a</sup> consulta	3 meses	6 meses	12 meses
Você está basicamente satisfeito com sua vida? <b>1 = NÃO</b>				
Você se aborrece com frequência? <b>1 = SIM</b>				
Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias? <b>1 = SIM</b>				
Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas? <b>1 = SIM</b>				
Você sente que sua situação não tem saída? <b>1 = SIM</b>				
Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer? <b>1 = SIM</b>				
Você acha que sua situação é sem esperanças? <b>1 = SIM</b>				
Você acha maravilhoso estar vivo? <b>1 = NÃO</b>				
Você sente que sua vida está vazia? <b>1 = SIM</b>				
Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você? <b>1 = SIM</b>				
Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria? <b>1=SIM</b>				
Você deixou muitos de seus interesses e atividades? <b>1=SIM</b>				
Você se sente de bom humor a maior parte do tempo? <b>1=NÃO</b>				
Você se sente cheio de energia? <b>1=NÃO</b>				
Você se sente feliz a maior parte do tempo? <b>1=NÃO</b>				

PONTUAÇÃO	<b>GDS-5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
	<b>GDS-15</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

## ANEXO Q - Inventário Neuropsiquiátrico

*NPI – CUMMING S et al., 1994*

Alteração: <b>0</b> = Não <b>1</b> = Sim
Intensidade: <b>1</b> = leve <b>2</b> = moderado <b>3</b> = grave
Frequência: <b>1</b> = ocasionalmente, menos de uma vez por semana; <b>2</b> = pouco frequentemente, cerca de uma vez por semana; <b>3</b> = frequentemente, várias vezes por semana, mas não todo dia; <b>4</b> = Muito frequentemente, uma ou mais vezes por dia ou continuamente.

	1 <sup>a</sup> consulta	3 meses	6 meses	12 meses
<b>Delusão:</b> ideias de cunho persecutório, de furto ou infidelidade.				
Intensidade				
Frequência				
<b>Alucinações:</b> visuais/auditivas/táteis/olfativas				
Intensidade				
Frequência				
Agitação, inquietude, agressividade				
Intensidade				
Frequência				
<b>Disforia:</b> baixa de humor, tristeza				
Intensidade				
Frequência				
<b>Ansiedade</b>				
Intensidade				
Frequência				
<b>Euforia</b>				
Intensidade				
Frequência				
<b>Apatia:</b> comportamento passivo, falta de iniciativa,				
Intensidade				
Frequência				
<b>Desinibição</b>				
Intensidade				
Frequência				
<b>Irritabilidade/Labilidade emocional</b>				
Intensidade				
Frequência				
Atividade motora aberrante: <b>perambulação</b>				
Intensidade				
Frequência				
Alterações na <b>Alimentação:</b> bizarrice, quantidade, frequência				
Alterações do <b>Sono:</b> pesadelo, sonambulismo, pernas inquietas				

## ANEXO R - Clinical Dementia Rating

Função	Nenhum 0	Questionável 0,5	Leve 1	Moderado 2	Grave 3
<b>Memória</b>	Não há perda de memória ou esquecimento leve e inconstante	Esquecimento leve mas consistente. Esquecimento “benigno”. Lembrança parcial dos eventos.	Perda moderada da memória para eventos recentes, interferindo com as atividades do cotidiano.	Perda grave da memória. Apenas material altamente conhecido continua preservado. Informações novas são rapidamente perdidas.	Apenas resquícios de memória estão presentes.
<b>Orientação</b>	Completamente orientado	Completamente orientado, exceto pela presença de discretas dificuldades nas relações temporais	Dificuldade moderada nas relações temporais. Orientado no espaço. Pode apresentar desorientação geográfica.	Dificuldade grave nas relações temporais. Usualmente desorientado no tempo e frequentemente no espaço.	Orientado somente quanto à pessoa.
<b>Julgamento e resolução de problemas</b>	Resolve problemas do dia-a-dia e lida bem com negócios e finanças. Julgamento é bom em relação ao seu performance anterior	Comprometimento discreto na capacidade de resolução de problemas, similaridades e diferenças	Dificuldade moderada na resolução de problemas, similaridades e diferenças. Julgamentos social usualmente mantido.	Comprometimento grave na resolução de problemas, similaridades e diferenças. Julgamento social usualmente comprometido.	Completamente incapaz de emitir julgamento e resolver problemas.
<b>AVDI's comunitárias</b>	Independente para os níveis usuais de trabalho, compras e participação em grupos sociais e voluntários	Comprometimento leve	Incapaz de funcionar independente, embora ainda consiga realizar algumas. Apresenta-se normal no contato casual.	Completamente incapaz de funcionar adequadamente fora do domicílio, apesar de não aparentar.	Completamente incapaz de funcionar adequadamente fora do domicílio. Aparenta estar muito comprometido para tais funções.
<b>AVDI's Domiciliares (tarefas domésticas)</b>	Vida doméstica, hobbies e interesses intelectuais preservados	Comprometimento leve	Comprometimento leve mas já estabelecido. Incapaz de realizar tarefas, hobbies ou atividades mais difíceis.	Apenas tarefas simples estão preservadas. Interesses bastante restritos.	Completamente incapaz
<b>AVD's básicas</b>			Necessita de ajuda	Requer assistência para vestir-se, higiene pessoal e cuidado pessoal	Requer assistência completa no cuidado pessoal. Presença de incontinência.

	1 <sup>a</sup> consulta	3 meses	6 meses	12 meses
<b>CDR</b>				

**HISTÓRIA PESSOAL ATUAL E PROGRESSIVA**

0=NÃO 1=SIM

<b>Tabagismo:</b>	<input type="checkbox"/>
-------------------	--------------------------

Cigarros/dia: \_\_\_\_\_

Duração (anos): \_\_\_\_\_

0=NÃO 1=SIM

<b>Etilismo:</b>	<input type="checkbox"/>
------------------	--------------------------

Bebida: \_\_\_\_\_

Dose (por semana): \_\_\_\_\_

Duração (anos): \_\_\_\_\_

Hospitalizações Clínicas (diagnóstico + ano):

(número de hospitalizações)

1	
2	
3	
4	
5	
6	

Cirurgias Prévias:

0=Nenhuma; 1=Alguma

1	
2	
3	
4	
5	
6	

**Diagnósticos Anteriores Relatados:**

0=NÃO 1=SIM



## ANEXO S - Lista de comorbidades

<b>Doenças Cardiovasculares</b>		<b>Orgãos dos Sentidos</b>	
Hipertensão arterial		Catarata	
Insuficiência Cardíaca		Glaucoma	
Insuficiência Coronariana		Degeneração macular	
Arritmia cardíaca		Outras:	
Doença vascular periférica			
Outras:		<b>Sistema Músculo-Esquelético</b>	
		Osteoartrite	
<b>Doenças Respiratórias</b>		Osteoporose	
DPOC		Outras:	
Asma			
Tuberculose		<b>Doenças Hematológicas</b>	
Pneumonia		Anemia	
Outras:		Linfoma/Leucemia/Mielom	
		Discrasia sanguínea	
<b>Doenças Endócrino-Metabólicas</b>		Outras:	
Diabetes mellitus			
Dislipidemia		<b>Doenças do Tubo Digestivo</b>	
Hipotireoidismo		DRGE	
Hipertireoidismo		Úlcera Péptica	
Outras:		Colelitíase	
		Outras:	
<b>Doenças Neuro-Psiquiátricas</b>			
Demência		<b>Doenças Gêrito-urinárias</b>	
Depressão		ITU	
Parkinsonismo		Outras	
AVC			
Confusão mental aguda		<b>Neoplasia Maligna</b>	

**ANEXO T - Medicamentos em Uso**

	1 <sup>a</sup> Consulta	3 meses	6 meses	12 meses
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
11.				
12.				

**ANEXO U - Dados adicionais sobre o diagnóstico**

Número de médicos procurados

Descrição da Neuroimagem

**ANEXO V - Renda**

<b>Renda familiar total (em reais)</b>				
Número de pessoas sustentadas pela renda				
<b>Renda por pessoa</b>				

## ANEXO W - UKU Eventos adversos

0=NÃO 1=SIM

	1ª consulta	3 meses	6 meses	12 meses
Dificuldade de concentração				
Astenia/lassidão/cansaço				
Sonolência/sedação				
Dificuldade de memória				
Depressão				
Tensão/inquietação				
Aumento da duração do sono				
Diminuição da duração do sono				
Aumento da atividade onírica				
Indiferença emocional				
Distonia				
Rigidez				
Hipocinesia/acinesia				
Hipercinesia				
Tremor				
Acatisia				
Convulsões epiléticas				
Parestesias				
Alteração da acomodação visual				
Aumento da salivação				
Diminuição da salivação				
Náuseas/vômitos				
Diarréia				
Constipação				
Distúrbios da micção				
Poliúria/polidipsia				
Tontura ortostática				
Palpitações/taquicardia				
Aumento da tendência para suar				
Eritema				
Eritema morbiliforme				
Eritema petequial				
Eritema urticariforme				
Eritema psoriático				
Eritema não classificado				
Prurido				
Fotossensibilidade				
Aumento de pigmentação				
Ganho de peso				

Perda de peso				
Menorragia				
Amenorréia				
Galactorréia				
Ginecomastia				
Aumento do desejo sexual				
Diminuição do desejo sexual				
Disfunção erétil				
Disfunção ejaculatória				
Disfunção orgástica				
Secura vaginal				
Cefaléia				
Tipo tensão				
Enxaqueca				
Outras formas				
Dependência física				
Dependência psíquica				
<b>OUTROS</b>				

## ANEXO X - Escada de CORNELL

### Escala de Cornell de Depressão na Demência (CSDD)

Grave = **2 pontos**;

Moderado ou intermitente = **1 ponto**;

Outras respostas = **0 ponto**.

#### A. Sintomas relativos ao Humor

	1 <sup>a</sup> Cons.		3 meses		6 meses		12 meses	
	Pcte	Cuid	Pcte	Cuid	Pcte	Cuid	Pcte	Cuid
1. Ansiedade, expressão ansiosa, ruminações, preocupações								
2. Tristeza, expressão triste, voz triste, choro								
3. Ausência de reação aos eventos agradáveis								
4. Irritabilidade, facilidade em ficar contrariado, humor, lábil								

#### B. Distúrbios do Comportamento

5. Agitação, não consegue ficar no lugar, se contorce, puxa cabelos								
6. Lentidão psicomotora: dos movimentos, da fala, das reações								
7. Numerosas queixas somáticas (anotar ausentes e apenas sintomas gastrintestinais)								
8. Perda de interesse, menor implicação nas atividades habituais (anotar apenas se a mudança ocorreu de forma rápida, em menos de 1 mês)								

#### C. Sintomas Somáticos

9. Perda de apetite, come menos do que usualmente								
10. Perda de peso (anotar severas e superior à 2,5kg em 1 mês)								
11. Falta de energia, se cansa facilmente, incapaz de sustentar uma atividade (anotar apenas se a mudança ocorreu de forma rápida, em menos de 1 mês)								

#### D. Funções Cíclicas

12. Variações de humor durante o dia, sintomas mais acentuados pela manhã								
13. Dificuldades para dormir, dorme mais tarde do que usualmente								
14. Despertar noturno frequente								
15. Despertar matinal precoce, mais cedo do que usualmente								

**E. Distúrbios Ideatórios**

16. Idéias de suicídio, pensa que a vida não vale a pena de ser vivida, deseja morrer								
17. Auto-depreciação, se queixa dele próprio, pouca estima de si, sentimento de fracasso								
18. Pessimismo, antecipação do pior								
19. Idéias delirantes congruentes ao humor, ideias delirantes de pobreza, de doença ou de perda								
<b>Cornell (Total)</b>								
	Pcte	Cuid	Pcte	Cuid	Pcte	Cuid	Pcte	Cuid
	<b>1ª consulta</b>		<b>3 meses</b>		<b>6 meses</b>		<b>12 meses</b>	



## ANEXO Y - Escala Mattis

**MATTIS****ESCALA DE AVALIAÇÃO PARA  
CASOS DE DEMENCIA****Nome:****Data de Nascimento:****Idade:****Escolaridade:****Data do Exame:****Examinador:**

Escala de Avaliação de Demência\*  
(Adaptada)\*\*

\* Coblenz, Mattis, Zingesser, Kasoff, Wisniewski e Katzman, Archives of Neurology, 29; 299-308, 1973.

\*\* Weintraub, Beth Israel Hospital

Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento -

Departamento de Neurologia - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo

# 1-ATENÇÃO

## A- Número (de retenção)

(Abaixo, limites do teste; o número máximo de pontos, no entanto, é somente 4 O.D.,4 0.1.).

25	2	14	2		
71	2	72	2		
316	3	539	3		
614	3	415	3		
4792	4	8593	4		
6439	4	3279	4		
42731	5	15286	5	Dígitos O.D.	(máx.4)
75836	5	61843	5	Dígitos 0.1.	(máx.4)
619473	6	539418	6	(máximo O.D. 0.1. = 8)	
392487	6	724856	6		
5917423	7	8129365	7		
4179386	7	4738128	7		
58192647	8	94376258	8		
38295175	8	72819653	8		Pontos____/8

## B- Respostas a duas ordens consecutivas:

1- Por favor, abra a boca e feche os olhos

2- Mostre-me a língua e levante a mão

(marque um ponto para cada reação correta. Pontuação máxima = 2. Se o paciente conseguir obedecer as duas ordens duplas, omita as etapas C e D, atribuindo-lhe a pontuação máxima)

Pontos\_\_\_\_/2

C- Respostas a ordens verbais

1- Abra a boca

2- Mostre a língua

3- Feche os olhos

4- Levante a mão direita

Pontos\_\_\_\_/4

D- Imitação

1- Abrir a boca

2- Virar a cabeça

3- Fechar os olhos

4- Erguer a mão

Pontos\_\_\_\_/4

## II. INICIATIVA E PERSEVERAÇÃO

### A- Verbal

A 1. Gostaria que você me desse o nome de todas as coisas que se pode comprar em um supermercado. Nomeie o maior número de coisas que você puder. (marque o número de itens mencionados no prazo de um minuto; o resultado máximo é 20. Se 14 itens ou mais forem citados, omita as etapas A2, A3 e A4, atribuindo ao paciente a contagem máxima de pontos).

1	6	11	16
2	7	12	17
3	8	13	18
4	9	14	19
5	10	15	20

Pontos \_\_\_\_/20

A2. Olhe para mim e veja o que estou vestindo; também o que você está vestindo. Gostaria que você citasse todas as peças de roupa que está vendo. Diga o nome de tudo o que nós estamos usando. (marque o número de itens mencionados no prazo de um minuto. Pontuação máxima = 8).

1 _____	4 _____	7 _____	10 _____
2 _____	5 _____	8 _____	11 _____
3 _____	6 _____	9 _____	12 _____

Pontos \_\_\_\_/8

A3. Diga PA ... diga KA ... diga LA. .. Agora diga PA,KA, LA, quatro vezes. (\*)

(marque o número máximo de itens no prazo de um minuto. Pontuação máxima = 1).

Pontos \_\_\_\_/1

(\*Nota do tradutor: Bee... key ... gee ... são monossílabos mas o som da vogal é mantido, mudando-se a consoante. A tradução literal seria: abelha ... chave ... puxa! Como neste caso a aliteração tem razão de ser sob o ponto de vista mnemônico, os termos foram traduzido por palavras monossilábicas, que, muito embora não tenham conotação com as palavras originais em inglês, mantém a vogal, trocando a consoante)

A4. Diga BE ... diga BA. .. diga BO ... (\*)Em seguida, faça com que o paciente repita as sílabas 4 vezes, mesmo tendo que receber ajuda. Pontuação máxima = 1).

Pontos \_\_\_\_/1

(\*Nota do tradutor: BE ... BA ... BO ... , no original em inglês têm idêntica consoante e vogais diferentes.)

## B- Motor

## B1 . Movimentos duplos, alternados.

(a) Demonstre: palma da mão esquerda para cima, palma da mão direita para baixo. Em seguida, troque a posição das mãos simultaneamente 5 vezes.

Tempo gasto com 5 alterações

(marque 1 ponto no caso do correto posicionamento das mãos durante 5 alterações consecutivas.

Pontuação máxima= 1)

Consecutivas: \_\_\_\_\_ Pontos\_\_\_\_/1

(b) Demonstre: mão direita fechada. Com a palma voltada para baixo, dedos da mão E estendidos com a palma voltada para baixo. Alterne a posição das mãos simultaneamente várias vezes.

Tempo gasto com 5 alterações

(marque 1 ponto no caso do correto posicionamento das mãos durante 5 alterações consecutivas.)

Consecutivas: \_\_\_\_\_ Pontos\_\_\_\_/1

(c) Tamborilando os dedos alternadamente (faça uma demonstração, usando o dedo indicador de cada mão): "Basta com dedo da mão esquerda, depois com o da direita, em seguida com o da esquerda de novo, como estou mostrando".

Tempo gasto com 5 alterações

(marque 1 ponto para cada 1 O alterações consecutivas. Pontuação máxima = 1)

Consecutivas: \_\_\_\_\_ Pontos\_\_\_\_/1

B2. Gráfico motor (Se o paciente realizar a etapa B2a, omite as etapas B2b, B2c e B2d, atribuindo-lhe a pontuação máxima nessas etapas, (1 ponto para cada etapa concluída corretamente).

Copie isto:



Copie isto:

Pontos\_\_\_\_/1



Pontos\_\_\_\_/1

Copie isto:



Pontos\_\_\_\_/1

Copie isto:

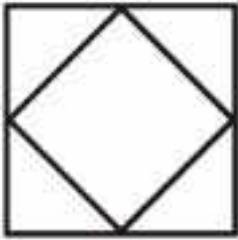


Pontos\_\_\_\_/1

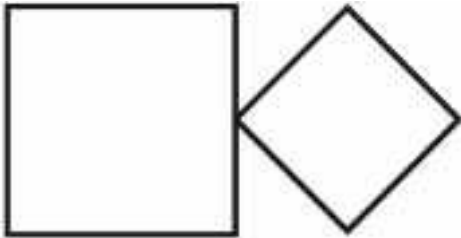
### III - CONSTRUÇÃO

(se o paciente conseguir realizar a etapa IIIA, omite as etapas B,C, D, E e F, atribuindo-lhe a pontuação máxima).

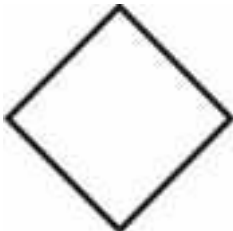
Copie isto:



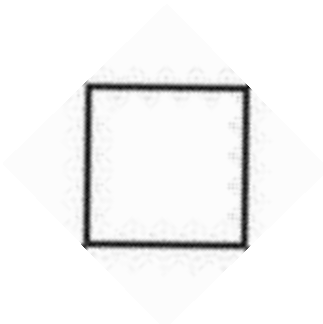
Pontos \_\_\_\_/1



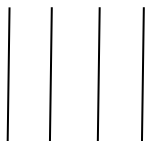
Pontos \_\_\_\_/1



Pontos \_\_\_\_/1



Pontos \_\_\_\_/  
1



Pontos \_\_\_\_/1

Escreva seu nome

Pontos \_\_\_\_/1

## IV - CONCEITUAÇÃO

### A-Semelhanças

De que forma um( a) \_\_\_\_\_ e um (a) \_\_\_\_\_ são parecidos( as), idênticos(as)?

**2 pts (conceito abstrato)      1 pt (conceito concreto)**

- |                    |  |   |
|--------------------|--|---|
| 1 . maçã - banana  | ambas são frutas                       | comer, comida, casca  |
| 2. casaco - camisa | ambos são roupas<br>peças de vestuário | mantém aquecido<br>são feitos de tecido                       |
| 3. barco - navio   | ambos são meio<br>de transporte        | ambos se movem, são feitos de<br>de metal, anda-se em ambos   |
| 4. mesa - cadeira  | mobília                                | tem quatro pernas, ficam na<br>cozinha, são feitos de madeira |

(Se a pontuação do paciente no primeiro item for 0, forneça a resposta correta e continue com os itens seguintes)

Pontos\_\_\_\_/8

SE O PACIENTE OBTIVER 6 PONTOS OU MAIS NO ITEM IV A, OMITA OS ITENS IV.B, C,

### B -Raciocínio indutivo.

"De o nome de 3 coisas que as pessoas comem". (registre a resposta)

"De que forma o(a) \_\_\_\_\_, o(a) \_\_\_\_\_ e o(a) \_\_\_\_\_ são parecidos, idênticos?"

(Se o paciente não conseguir responder ou se a resposta for incorreta, diga: "Bem, o(a)\_, o(a) \_e o(a), são todos para comer. Em seguida, prossiga com o item B.2)

"Dê o nome de 3 coisas que as pessoas vestem" (registre a resposta)

"De que forma o(a) \_\_\_\_\_, o(a) \_\_\_\_\_ e o(a) \_\_\_\_\_ são parecidos, idênticos?"

(Se o paciente não conseguir responder ou se a resposta for incorreta, diga: "Todas elas são coisas que as pessoas vestem". Em seguida, prossiga com o item B.3)

3. "Cite 3 coisas em que as pessoas andam." (registre a resposta)

"De que forma o(a) \_\_\_\_\_, o (a) \_\_\_\_\_ e o (a) \_\_\_\_\_ são parecidos, idênticos?"

(Se a resposta for incorreta, diga: "As pessoas andam em todas elas.")

(Marque 1 ponto para cada afirmação categórica correta. Pontuação máxima =3)

Pontos\_\_\_\_/3

**C - Diferenças**

"Vou nomear 3 coisas. Você vai me dizer qual delas não combina com as demais; qual delas é diferente."

- |             |        |       |
|-------------|--------|-------|
| 1. cachorro | gato   | carro |
| 2. porta    | menino | homem |
| 3. peixe    | carro  | trem  |

(marque 1 ponto para cada resposta certa. Pontuação máxima= 3)

Pontos\_\_\_\_/3

**D. Semelhanças- Múltipla escolha**

1- "Maçã e banana - ambas as coisas são animais, ambas são frutas ou ambas são verdes?" (Pode-se repetir o item o número de vezes que for necessário)

2- "Casaco e camisa-ambas as coisas são roupas, ambas são feitas de lã ou ambas são frutas?"

(Pode-se repetir o item o número de vezes que for necessário)

3- "Mesa e cadeira" ambas são meios de transporte, ambas são de madeira, ambas são peças de mobília?

4- "Barco e carro ambas as coisas se movem, ambas são meios de transporte, ou ambas são peças de roupa?"

(Pode-se repetir o item o número de vezes que for necessário)

(Marque 2 pontos para cada resposta correta de conceito abstrato e 1 ponto para cada resposta correta de conceito concreto. Pontuação máxima= 8)

Pontos\_\_\_\_/8

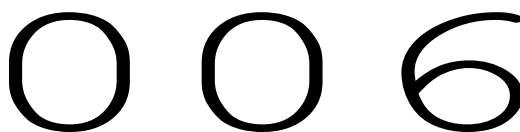
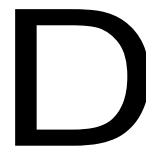
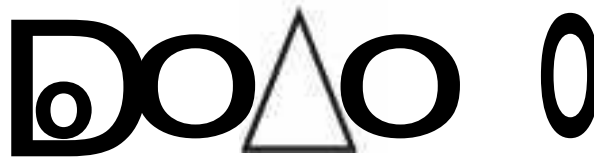
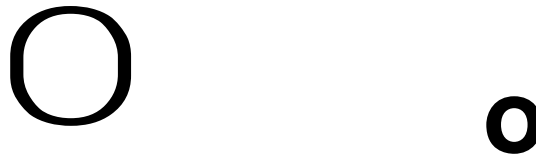
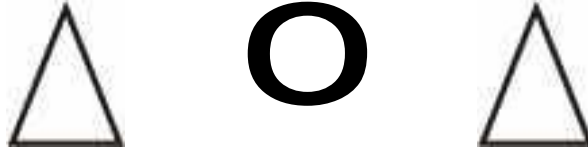


### E. Igualdades e diferenças

1. Quais os dois desenhos que são iguais? **Nº** correto de desenhos iguais

2. Qual o desenho que é diferente? **Nº** correto de desenhos diferentes

(Marque 1 ponto por item Pontuação máxima = 16)



## V- MEMÓRIA

A- Lembrança verbal peça ao paciente para ler a frase abaixo

# O menino tem um cachorro marrom

Pontos por conceito \_\_\_\_\_ /1

"Lembre-se desta frase porque eu vou pedir que você repita mais tarde."

B- "Gostaria que você fizesse uma frase usando as palavras homem e carro".

(Registre a frase. Atribua 1 ponto a uma frase completa. Esta pontuação deve ser levada a crédito do item Conceituação. Vide Resumo de Resultados.)

Pontos por conceito \_\_\_\_\_ /1

"Lembre-se desta frase também, porque eu vou pedir que você repita mais tarde." e. Orientação:

Dia \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_ Mês \_\_\_\_\_  
 Ano \_\_\_\_\_ Presidente \_\_\_\_\_ Governador \_\_\_\_\_  
 Prefeito \_\_\_\_\_ Nome do Hospital \_\_\_\_\_ Cidade \_\_\_\_\_

(1 ponto para cada resposta correta. Pontuação máxima= 9)

Pontos \_\_\_\_\_ /9

Meu nome: \_\_\_\_\_

D.1 . Conte todas as letras A.

(Esta parte do teste visa medir a capacidade do paciente em concentrar a atenção. Marque o número de letras A corretamente identificadas. Some a pontuação aqui obtida com o resultado do item atenção Vide Resumo de Resultados)

**A D F L**  
**E A K A**  
**F p A S**  
**A j T A**

Pontos \_\_\_\_/6

D.2. "Conte todas as letras A. (Marque o número de letras A corretamente identificadas. Some os pontos obtidos aqui com o resultado do item Atenção Vide Resumo de Resultados.)

**A** **G** **E** **F**  
**D** **|:;/** **V**  
**A** **M** **A** **G**

Pontos \_\_\_\_/5

A & B Lembrança de frase peça ao paciente para repetir as frases anteriores.

Marque 4 pontos para cada frase completa ou 1 ponto para cada uma das palavras "menino", "marrom" e "cachorro" que for lembrada.

(Pontuação Máxima= 4)

Pontos\_\_\_\_/4

B. Frase própria- Marque 3 pontos para a frase completa ou 1 ponto para cada uma das palavras "homem" e "carro" que for lembrada.

(Pontuação Máxima= 3)

Pontos\_\_\_\_/3

E.1 Memória de reconhecimento verbal

"Quero que você leia esta lista de palavras quatro vezes para que você se lembre de cada uma delas"

(Marque 1 ponto para cada vez que as 4 palavras forem lidas corretamente. Pontuação máxima= 4. Resultado deve ser somado ao item Atenção).

**TARDE**

**PLANTA**

**ABERTO**

**MÁQUINA**

**FOGO**

Pontos\_\_\_\_/4

E2. "Vou lhe mostrar algumas palavras, duas de cada vez. Em cada par de palavras, você vai escolher aquela que estava na lista que acabou de ler."

(Marque 1 ponto para cada resposta correta. Pontuação máxima =5)

Pontos \_\_\_\_/5

**TARDE**

**CABEÇA**

**METRO**

**PLANTA**

**TERRA**

**ABERTO**

**MÁQUINA**

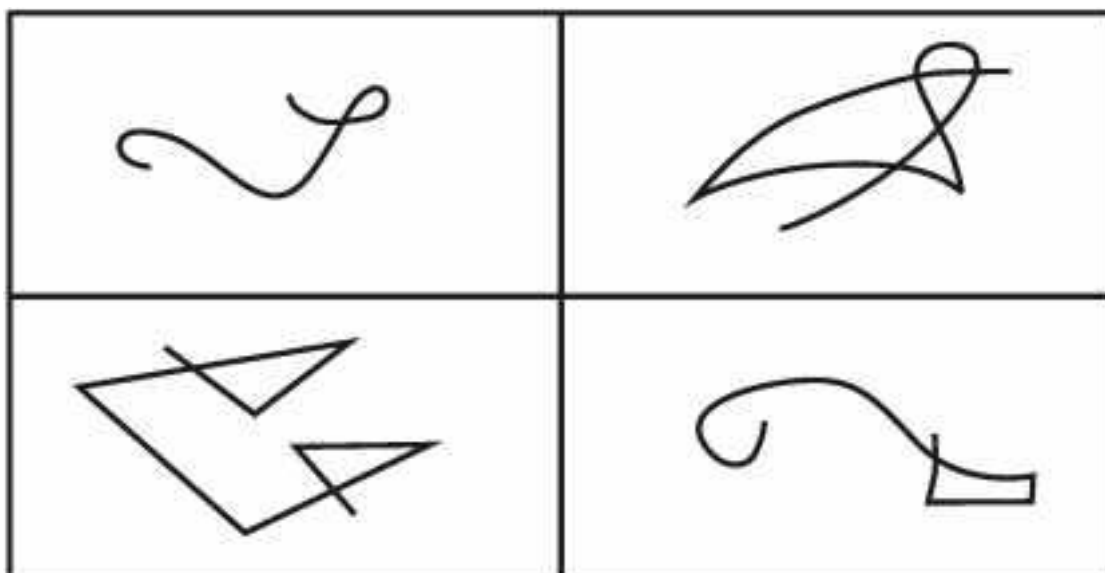
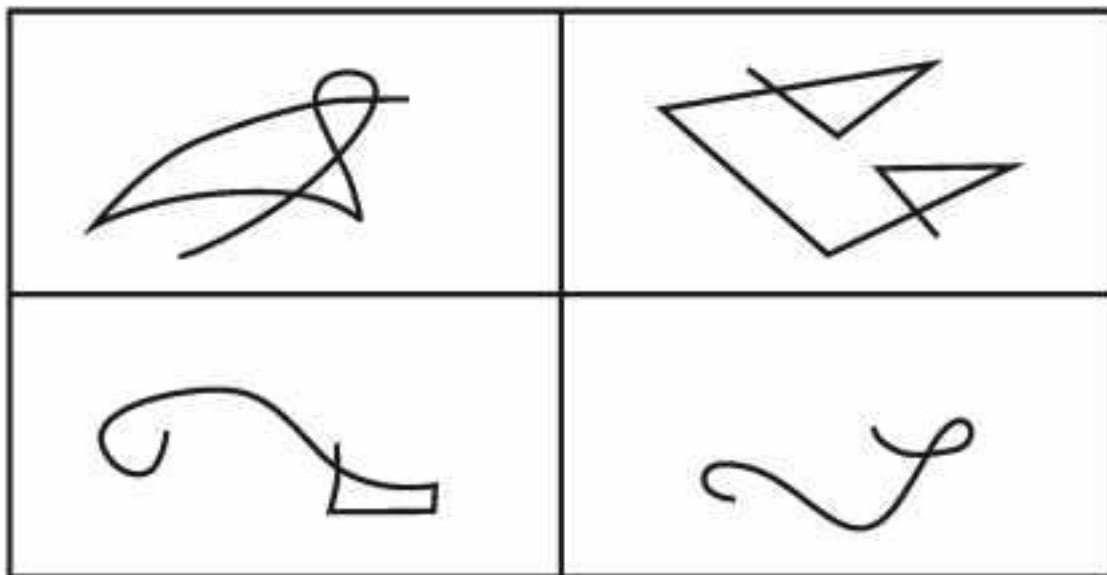
**NOITE**

**FOGO**

**LEITE**

F.1. "Qual destes desenhos (aponte para cada um dos 4 desenhos na parte inferior da folha) se parece com este (aponte para um dos quatro desenhos da parte superior da folha)?"  
Qualquer instrução é aceitável desde que ela capacite o paciente a fazer as combinações dos desenhos. Todos os desenhos devem ser combinados perfazendo um total de 4 combinações.

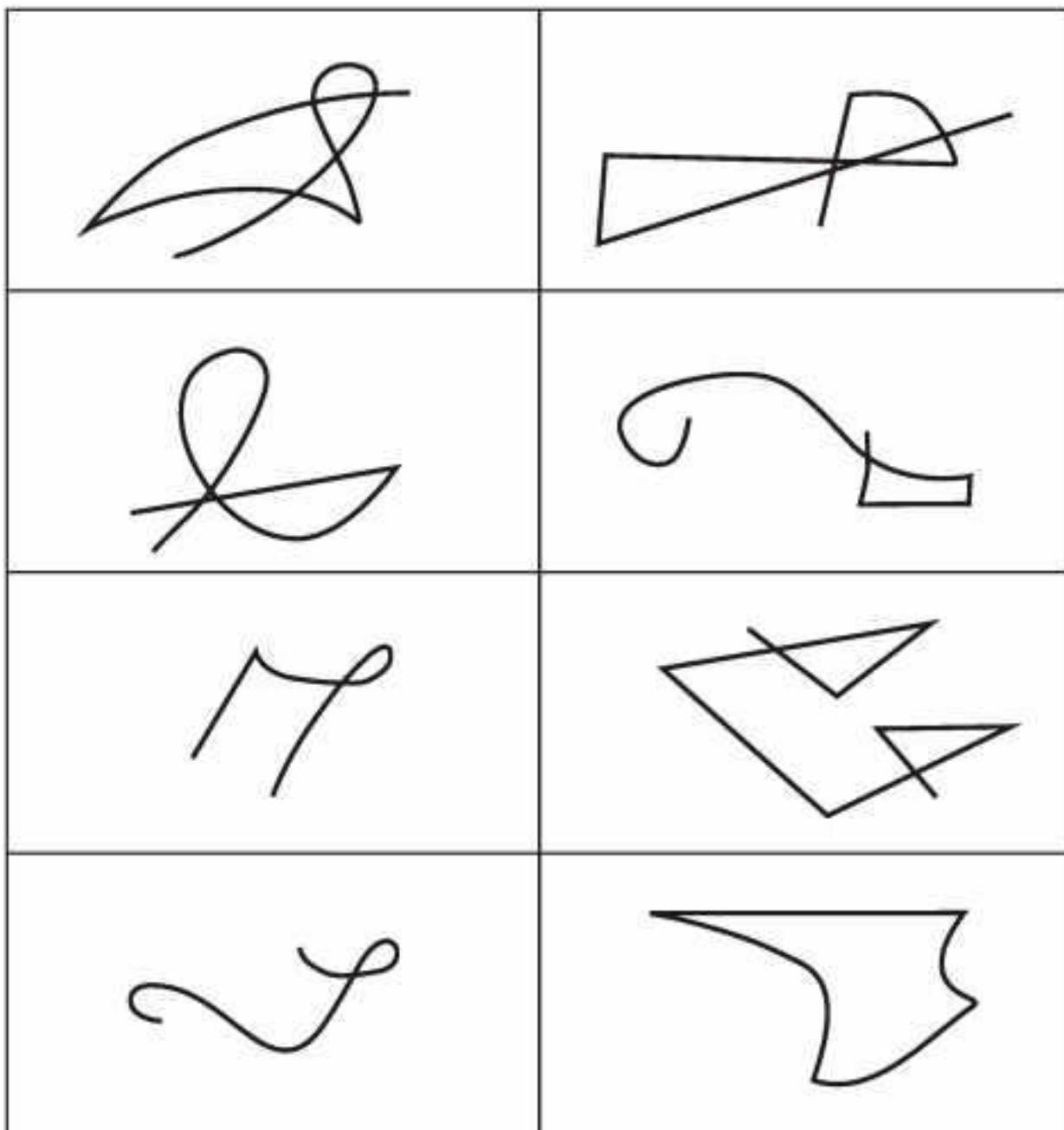
Marque 1 ponto para esta prova completa Pontuação máxima= 4, a ser somada ao item Atenção



Pontos\_\_\_/4

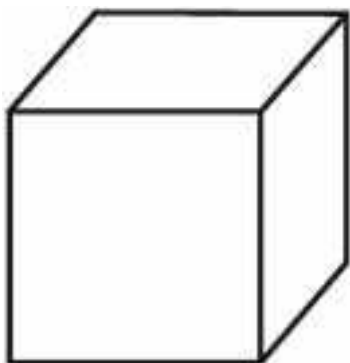
F.2. "Vou lhe mostrar alguns desenhos, de dois em dois. Em cada par, escolha aquele com que trabalhamos agora mesmo aquele que acabou de ver".

(Marque 1 ponto para cada escolha correta. Pontuação máxima= 4)



Pontos\_\_\_/4

"Copie isto":



"Desenhe o mostrador do relógio"



Cálculos

$$\begin{array}{r} 5 \\ +2 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 214 \\ 476 \\ +639 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 8 \\ -4 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} 493 \\ -126 \end{array}$$

$$4 \times 2 =$$

$$\begin{array}{r} 621 \\ \times 36 \end{array}$$

$$9:3 =$$

$$9890:46 =$$

Total \_\_\_\_\_ /8  
 Erros de cálculos \_\_\_\_\_ /8  
 Erros de operação \_\_\_\_\_ /8  
 Erros de espaço \_\_\_\_\_ /8

**E3.** Exercício de repetição de palavras para memorização: "Escolha um número de palavras igual ao número de dígitos menos um" (Faça o paciente repetir a lista de palavras até que ele possa lembrar-se dela corretamente 3 vezes sucessivas). Em seguida, faça o teste de evocação tardia. O paciente repetirá o exercício de memorização somente se deixar de mencionar qualquer uma das palavras nas tentativas de evocação tardia).

	Exercícios 2 3 4 5 6 7 8	Evocação tardia		Múltipla escolha 3 Reconhecimento
		60's/dist.	60'c/dist	
Tarde _____				queijo
Planta _____				laranja tarde mesa planta
Aberto _____				professor aberto limão
Máquina _____				gato máquina
Fogo _____				fogo cachorro carro
Cavalo _____				igreja cavalo
Caminhão _____				livro caminhão
Camisa _____				papel camisa

**Distração / desconcentração:**

1- Contagem de trás para diante:

20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

2- Alfabeto:

Tempo Erros \_\_\_

ABCD E FG H IJ KLM NO PQRTUVWXZ

Tempo Erros \_\_\_

3- Série de 3 em 3:

1 4 7 10 13 16 19 22 25 28 31 34 37 40

Tempo Erros \_\_\_

Total \_\_\_/9

**RESUMO DE RESULTADOS**

Nome: \_\_\_\_\_

**Atenção**

- LA (máximo = 8) \_\_\_\_\_
- B.máximo=2) \_\_\_\_\_
- C.(máximo = 4) \_\_\_\_\_
- D. (máximo= 4) \_\_\_\_\_

**V. D.1. (Contagem de As)**

(máximo de 6) \_\_\_\_\_

**D.2. (Contagem de As)**

(máximo de 5) \_\_\_\_\_

E (leitura da lista:

(máximo= 4) \_\_\_\_\_

F. Combinação de desenhos:

(máximo= 4) \_\_\_\_\_  
Soma \_\_\_\_\_/37

**Iniciativa e Perseveração**

II A.1 (máximo =20) \_\_\_\_\_

A.2 (máximo = 8) \_\_\_\_\_

A3. (máximo = 1) \_\_\_\_\_

A 4. (máximo = 1) \_\_\_\_\_

B la (máximo = 1) \_\_\_\_\_

l.b (máximo = 1) \_\_\_\_\_

l.c (máximo = 1) \_\_\_\_\_

2.a (máximo = 1) \_\_\_\_\_

2.b (máximo = 1) \_\_\_\_\_

2.c (máximo = 1) \_\_\_\_\_

2.d (máximo = 1) \_\_\_\_\_

Soma \_\_\_\_\_ /37

**Construção**

(Pontuação máxima = 6)

Soma \_\_\_\_\_ /6

**Conceituação**

IV A.(núximo = 8) \_\_\_\_\_

B. (máximo = 3) \_\_\_\_\_

C. (máximo = 3) \_\_\_\_\_

D.(máximo = 8) \_\_\_\_\_

E. (máximo= 16) \_\_\_\_\_

**B (Elaboração de**

Frase Máximo = 1)

Soma \_\_\_\_\_/39

**Memória**

V A (máximo = 4) \_\_\_\_\_

B (máximo= 3) \_\_\_\_\_

C (máximo = 9) \_\_\_\_\_

E. (máximo = 5) \_\_\_\_\_

F (máximo = 4) \_\_\_\_\_

Soma \_\_\_\_\_/25

**TOTAIS**

**Não Mod.**

**MOD**

Atenção \_\_\_\_\_

Iniciação e \_\_\_\_\_

Perseveração \_\_\_\_\_

Construção \_\_\_\_\_

Conceituação \_\_\_\_\_

Memória \_\_\_\_\_

Soma \_\_\_\_\_/144

**ANEXO Z - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa**

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


**Parecer nº. ETIC 0172.0.203.000-10**

**Interessado(a): Prof. Paulo Caramelli  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 10 de maio de 2011, o projeto de pesquisa intitulado "**Dosagem do nível sérico de medicação anticolinesterásica e polimorfismo genético em pacientes com Doença de Alzheimer**" 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.ª Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**