



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LUCAS LUCHESI BARNES

RELAÇÕES ENTRE SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS E DOMÍNIOS
COGNITIVOS ESPECÍFICOS EM INDIVÍDUOS COM COMPROMETIMENTO
COGNITIVO LEVE

CAMPINAS

2023

LUCAS LUCHESI BARNES

RELAÇÕES ENTRE SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS E DOMÍNIOS
COGNITIVOS ESPECÍFICOS EM INDÍVIDUOS COM COMPROMETIMENTO
COGNITIVO LEVE

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área de Concentração em Saúde Mental.

ORIENTADOR: AMILTON DOS SANTOS JUNIOR
COORIENTADOR: PAULO DALGALARRONDO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
DA DISSERTAÇÃO A SER DEFENDIDA PELO
ALUNO LUCAS LUCHESI BARNES, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. AMILTON DOS SANTOS JUNIOR.

CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B261r Barnes, Lucas Luchesi, 1987-
Relações entre sintomas neuropsiquiátricos e domínios cognitivos específicos em indivíduos com comprometimento cognitivo leve / Lucas Luchesi Barnes. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Amilton dos Santos Junior.
Coorientador: Paulo Dalgalarrodo.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Disfunção cognitiva. 2. Manifestações neurocomportamentais. 3. Testes neuropsicológicos. I. Santos Junior, Amilton dos, 1983-. II. Dalgalarrodo, Paulo, 1960-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Relationships between neuropsychiatric symptoms and specific cognitive domains in individuals with mild cognitive impairment

Palavras-chave em inglês:

Cognitive dysfunction

Neurobehavioral manifestations

Neuropsychological tests

Área de concentração: Saúde Mental

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Amilton dos Santos Junior [Orientador]

Márcio Luiz Figueredo Balthazar

Marcos Hortes Nisihara Chagas

Data de defesa: 21-11-2023

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-1037-6047>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8029729502573300>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LUCAS LUCHESI BARNES

ORIENTADOR: AMILTON DOS SANTOS JUNIOR

COORIENTADOR: PAULO DALGALARRONDO

MEMBROS:

1. **PROF DR AMILTON DOS SANTOS JUNIOR**
2. **PROF. DR. MÁRCIO LUIZ FIGUEREDO BALTHAZAR**
3. **PROF^a. DR. MARCOS HORTES NISIHARA HORTES**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data da Defesa: 21/11/2023

DEDICATÓRIA

Aos meus avós Gregório e Nair,
pelo incentivo e por despertar o interesse em saber mais.

Aos meus avós Hélio e Terezinha,
por pavimentarem como puderam o caminho das próximas gerações.

Aos meus padrinhos, Hermenegildo e Catharina,
pelo carinho e proteção desde sempre.

Aos meus pais, Ricardo e Angélica,
por todo apoio e amor.

À minha esposa e à minha filha, Marina e Catarina,
pela paciência e alívio carinhoso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu colega e amigo Dr Lucas Francisco Botequio Mella por me convidar a participar do programa “Cuide da Sua Memória”, que ele criou e onde foi desenvolvida esta pesquisa, pela confiança e parceria. Agradeço a minha colega e amiga Dr Francisca Daniele Ferreira Lopes, pela parceria alegre e responsável. Também a toda equipe do CECOM pelo apoio com muita organização e empenho, sendo exemplo de local de trabalho onde tanto assistência quanto pesquisa puderam ocorrer de forma harmônica. Da mesma forma, a todos os pacientes e participantes que auxiliaram com seu tempo, paciência e colaboração.

Agradeço aos meus orientadores, Dr Amilton dos Santos Junior e Dr Paulo Dalgalarrodo, pelos ensinamentos, dicas, paciência e cumplicidade na confecção deste trabalho. Da mesma forma à Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pelo auxílio com os ritos, regras e prazos, sempre de forma rápida, prestativa e educada.

EPÍGRAFE

“As reservas excessivas e o desânimo paralisante não ajudaram as ciências a avançar nem as ajudam a avançar, mas um otimismo saudável que busca alegremente novas maneiras de entender, pois está convencido de que será possível encontrá-las.”

Alois Alzheimer

RESUMO

INTRODUÇÃO: No contexto das doenças neurodegenerativas e cerebrovasculares, os sintomas neuropsiquiátricos (SNP) são alterações mentais e comportamentais que incluem vários domínios emocionais e psicopatológicos, como depressão e ansiedade, agitação, apatia, agressividade, irritabilidade, entre outros. Os SNP estão presentes em condições de demência e pré-demência, como comprometimento cognitivo leve (CCL), e são fatores de risco conhecidos para o declínio cognitivo, apesar dessa relação não ser clara. **OBJETIVOS:** avaliar se existe associação, em participantes com CCL, com e sem SNP entre variáveis sociodemográficas, exames de neuroimagem, testes de triagem cognitiva e testes neuropsicológicos; e correlações entre SNP e domínios cognitivos específicos. **MÉTODOS:** foi realizado um estudo transversal para avaliar se havia diferenças quanto ao perfil sociodemográfico, exames de neuroimagem e testes neuropsicológicos entre participantes com CCL com e sem SNP. Foram analisados os dados do programa “Cuide da Sua Memória”, do Ambulatório Comunitário da Universidade Estadual de Campinas (CECOM-UNICAMP). **PARTICIPANTES:** pacientes com CCL, com 55 anos de idade ou mais, foram incluídos neste estudo. **RESULTADOS:** Houve diferenças entre os grupos com e sem SNP quanto à escolaridade, desempenho em testes de atenção e funções executivas. Sintomas psicóticos foram correlacionados com déficits nas funções visuoespaciais; irritabilidade e agitação com desatenção e déficit de controle inibitório; e depressão com desatenção. **CONCLUSÕES:** Foram encontradas correlações entre alguns SNP entre si, resultando em alguns agrupamentos, e estes com domínios cognitivos específicos, especialmente sintomas psicóticos, mas também agitação, irritabilidade, apatia e depressão.

PALAVRAS-CHAVE: disfunção cognitiva; manifestações neurocomportamentais; testes neuropsicológicos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In the context of neurodegenerative and cerebrovascular diseases, neuropsychiatric symptoms (NPS) are mental and behavioral alterations that include several emotional and psychopathological domains, such as depression, anxiety, agitation, apathy, aggressiveness, and irritability, among others. NPS are present in dementia and pre-dementia conditions, such as mild cognitive impairment (MCI), and are known risk factors for cognitive decline, although this relationship is unclear. **OBJECTIVES:** to evaluate whether there is an association between sociodemographic variables, neuroimaging, cognitive screening tests, and neuropsychological tests in participants with MCI, and between SNP and specific cognitive domains. **METHODS:** A cross-sectional study was conducted to assess whether there were differences in sociodemographic profile, neuroimaging, and neuropsychological tests between participants with MCI with and without NPS. Data from the "Take Care of Your Memory" program of the Community Outpatient Clinic of the State University of Campinas (CECOM-UNICAMP) were analyzed. **PARTICIPANTS:** patients with MCI, aged 55 years or older, were included in this study. **RESULTS:** There were differences between the groups with and without NPS in terms of years of education, performance in attention tests, and executive functions. Psychotic symptoms were correlated with deficits in visuospatial functions; irritability and agitation with inattention and deficit of inhibitory control; and depression with inattention. **CONCLUSIONS:** Correlations were found between some SNPs with each other, resulting in some clusters, and these with specific cognitive domains, especially psychotic symptoms, but also agitation, irritability, apathy, and depression.

KEYWORDS: cognitive dysfunction; neurobehavioral manifestations; neuropsychological tests.

LISTA DE FIGURAS

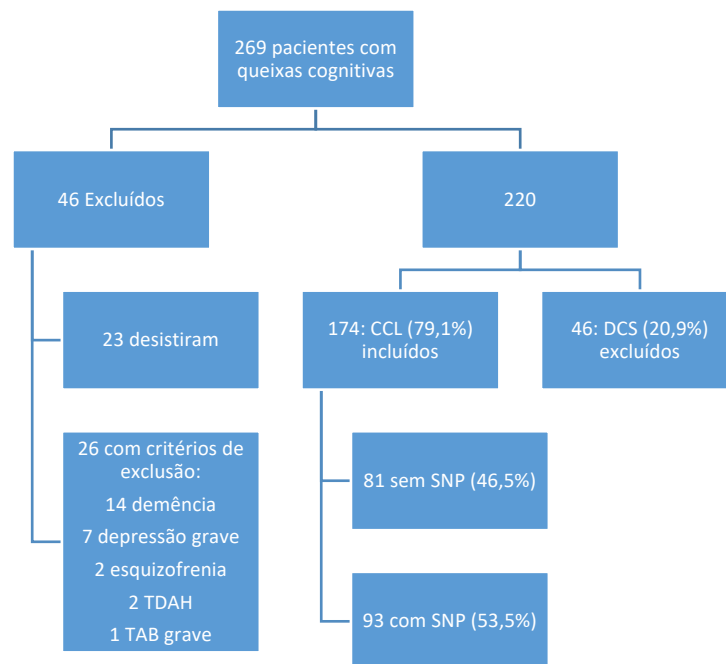


Figura 1. Número de participantes e frequência de diagnósticos de CCL, DCS bem como com e sem SNP

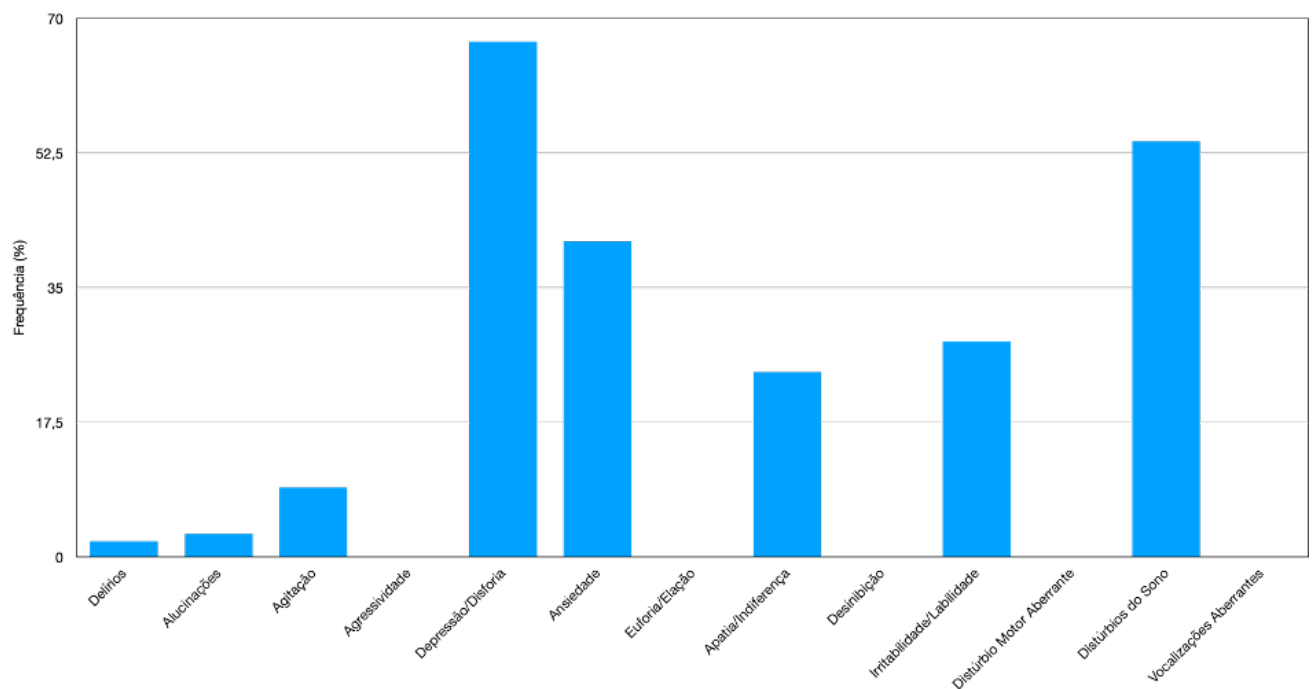


Figura 2. Frequência de SNP específicos.

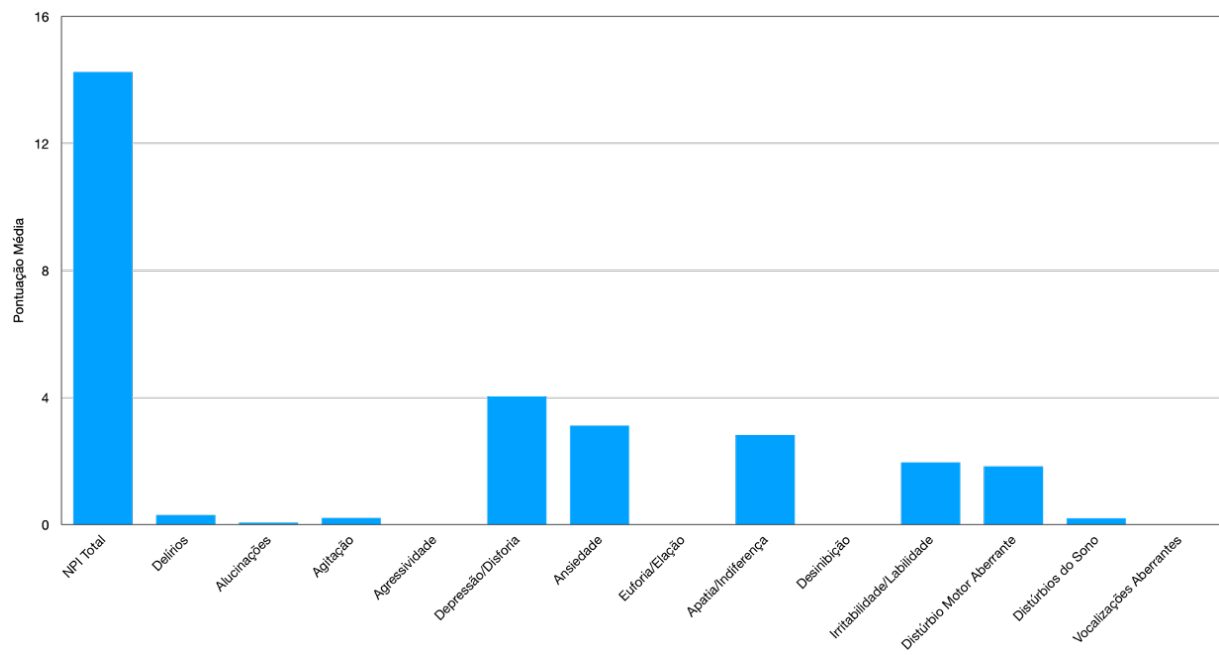


Figura 3. Pontuação média em cada domínio de SNP

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados sociodemográficos, testes de triagem e escalas de neuroimagem

	Sintomas Neuropsiquiátricos		Valor do Teste	p
	Ausentes	Presentes		
Idade (média, DP)	62,33 (7,54)	63,2 (5,83)	4371,5*	0,067
Escolaridade (anos, DP)	11,86 (4,25)	10,31 (4,43)	2917,5*	0,010
Sexo Feminino (%)	65 (80,2%)	74 (79,6%)	0,012(1) ^Ψ	0,912
Tabagismo (%)	12 (14,8%)	24 (25,8%)	3,188(1) ^Ψ	0,074
Hipertensão (%)	42 (51,9%)	49 (52,7%)	0,12(1) ^Ψ	0,912
Diabetes Mellitus (%)	30 (37%)	32 (34,4%)	0,13(1) ^Ψ	0,718
Dislipidemia (%)	34 (42%)	43 (46,2%)	0,319(1) ^Ψ	0,572
Exames neurológico alterado (n, %)	15 (18,5%)	28 (38,1%)	3,591(1) ^Ψ	0,058
Fazekas >0	71 (87,7%)	77 (82,8%)	0,804(1) ^Ψ	0,370
MTA >0	32 (39,5%)	45 (48,4%)	1,384(1) ^Ψ	0,239
MEEM (DP)	26,85 (2,28)	26,94 (2,02)	3783,5*	0,932
MoCA (DP)	23,04 (3,55)	22,45 (4,16)	3539*	0,491

DP: desvio-padrão; MTA: medial temporal lobe atrophy; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; MoCA: Montreal Cognitive Assessment;

* Teste U de Mann-Whitney

^Ψ Teste de Chi-quadrado de Pearson (grau de liberdade)

Tabela 2. Comparação entre grupos com e sem SNP em testes neuropsicológicos específicos.

	Sintomas Neuropsiquiátricos		Teste U de Mann-Whitney	p
	Ausentes	Presentes		
	Média (DP)	Média (DP)		
RAVLT- Aprendizagem	15,59 (6,57)	15,54 (7,15)	3628	0,676
RAVLT- Evocação Tardia	8,69 (3,17)	8,00 (3,00)	3506,5	0,431
RAVLT- Reconhecimento	9,91 (5,28)	10,11 (4,15)	3788,5	0,947
Teste de Dígitos Direto	4,66 (1,07)	4,42 (0,85)	3321,5	0,195
Teste de Dígitos Inverso	3,74 (1,07)	3,48 (1,11)	3234	0,124
Teste de Stroop Congruente(tempo)	43,06 (11,08)	45,96 (11,43)	4350,5	0,055
Teste de Stroop Congruente (erros)	0,14 (0,46)	0,04 (0,243)	3679,5	0,806
Teste de Stroop Incongruente (tempo)	113,03 (45,83)	141,35 (56,58)	4576	0,002
Teste de Stroop Incongruente (erros)	2,29 (3,20)	2,85 (4,13)	3869,5	0,361
Figura Complexa de Rey - Cópia	26,64 (9,52)	25,25 (8,74)	3180,5	0,077
Figura Complexa de Rey - Memória	9,07 (5,56)	9,70 (6,13)	3598	0,892
Fluência Verbal - Semântica	14,99 (3,76)	14,24 (4,20)	3277	0,138
Fluência Verbal - Fonêmica	30,13 (10,83)	27,44 (9,27)	3302,5	0,161
Teste de Figuras de Luria	13,17 (1,65)	12,8 (1,90)	3429	0,300
Teste de Trilhas - A	74,23 (31,0)	89 (45)	4532	0,014
Teste de Trilhas - B	144,23 (74,5)	210 (167,5)	3913	0,012
Teste de Nomeação de Boston	54 (5,3)	53 (5,7)	3383,5	0,247

DP: desvio-padrão; RAVLT: Rey Audioverbal Learning Test

Tabela 3. Pontuação total e específica de domínios psicopatológicos medidos pela escala NPI-C

Domínio	n (%)	Média (DP)
Delírios	2 (2%)	0,3 (0,232)
Aluninações	3 (3%)	0,05 (0,343)
Agitação	9 (10%)	0,21 (0,734)
Agressividade	0	0
Depressão/Disforia	62 (67%)	4,03 (4,323)
Ansiedade	38 (41%)	3,11 (4,614)
Euforia/Elação	0	0
Apatia/Indiferença	24 (26%)	2,82 (5,327)
Desinibição	0	0
Irritabilidade/Labilidade	28 (30%)	1,96 (3,694)
Distúrbio Motor Aberrante	0	0
Distúrbios do sono	54 (59%)	1,83(2,242)
Distúrbios do Apetite e da Alimentação	8 (9%)	0,20 (0,667)
Vocalizações Aberrantes	0	0
NPI-C total	93	14,25 (10,770)

NPI-C: Neuropsychiatric Inventory – Clinician; DP: desvio-padrão

Tabela 4. Correlação de Spearman entre sintomas neuropsiquiátricos, idade, escolaridade, fatores de risco cerebrovasculares e exame neurológico alterado.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1. Idade											
2. Escolaridade	-0,349**										
3. NPI-C total	-0,175	0,005									
4. Delírios	0,015	-0,069	0,185								
5. Alucinações	-0,060	-0,090	0,130	0,817**							
6. Agitação	-0,021	-0,141	0,229*	-0,049	-0,060						
7. Depressão/Disforia	-0,136	0,068	0,547**	0,147	0,050	-0,182					
8. Ansiedade	-0,186	0,044	0,482**	0,034	-0,021	0,365**	-0,011				
9. Apatia/Indiferença	-0,040	-0,029	0,552**	0,235*	0,158	-0,082	0,367**	-0,089			
10. Irritabilidade	0,113	-0,118	0,390**	-0,096	0,004	0,269**	-0,105	0,297**	-0,135		
11. Distúrbios do sono	-0,046	0,012	0,313**	-0,016	0,019	-0,051	0,119	0,033	0,133	0,045	
12. Distúrbios do Appetite e da Alimentação	-0,143	0,046	0,321**	-0,046	-0,57	-0,101	0,215*	0,104	0,284**	0,008	0,146

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$. Classificação do coeficiente de correlação de Spearman: $0,6 < \rho < 1,0$ = forte; $0,4 < \rho < 0,6$ = moderada; $0,2 < \rho < 0,4$ = fraco; NPI-C: *Neuropsychiatric Inventory – Clinician*

Tabela 5. Correlação de Spearman entre sintomas neuropsiquiátricos e testes neuropsicológicos específicos, controlados para idade, sexo e escolaridade

	MEEM	MoCA	RAVLT- Aprendizagem	RAVLT- Evocação Tardia	RAVLT- Reconhecimento	Dígitos Direto	Dígitos Inverso	Trilhas A	Trilhas B	Stroop Congruente (tempo)	Stroop Congruent (erros)	Stroop Incongruente (tempo)	Stroop Incongruent (erros)	FCR - Cópia	FCR - Memória	Figuras de Lúria	Fluência Verbal Semântica	Fluência Verbal Fonêmica	TNB
NPI-C total	-0,017	-0,106	0,072	-0,034	0,142	-0,112	-0,039	-0,018	-0,069	-0,066	-0,066	0,029	0,029	-0,046	-0,131	0,117	0,135	0,012	-0,052
Delírios	-0,202	-0,136	0,063	-0,215	-0,225*	0,025	-0,377**	-0,017	-0,105	-0,067	-0,017	0,062	0,081	-0,196	-0,089	-0,268*	-0,099	0,021	-0,345**
Alucinações	-0,201	-0,152	0,143	-0,158	-0,209	-0,010	-0,386**	-0,019	-0,131	0,005	-0,038	0,010	0,048	-0,232*	-0,076	-0,263*	-0,125	0,068	-0,282*
Agitação	-0,039	-0,073	-0,031	-0,031	-0,119	0,143	-0,069	-0,011	-0,074	-0,025	0,285**	-0,043	-0,015	-0,069	0,043	0,115	0,034	-0,020	0,026
Depressão	-0,151	-0,104	0,153	-0,002	0,043	-0,162	-0,029	0,093	0,043	0,065	-0,133	0,283**	0,034	-0,025	-0,110	0,066	0,093	-0,001	-0,112
Ansiedade	0,004	0,021	0,075	0,064	0,083	0,066	0,186	-0,026	0,007	-0,081	0,135	-0,101	0,060	0,027	0,811	-0,073	0,861	0,073	-0,006
Apatia	-0,010	-0,117	-0,139	0,141	0,019	-0,031	-0,133	-0,090	-0,118	0,038	-0,108	0,019	-0,127	-0,001	-0,096	0,135	0,145	0,003	-0,057
Irritabilidade	0,059	-0,078	-0,043	0,009	0,142	-0,263*	-0,092	0,048	-0,011	-0,129	-0,065	-0,100	0,210	-0,059	-0,039	0,103	0,009	-0,066	0,079
Distúrbios do sono	0,150	0,122	0,091	-0,031	0,173	0,054	0,075	-0,002	0,012	0,013	-0,027	-0,026	-0,051	-0,017	-0,198	0,088	-0,093	-0,028	0,057
Distúrbios do apetite	0,081	-0,072	0,049	-0,059	0,188	0,114	0,047	-0,211	-0,119	-0,110	-0,57	-0,040	-0,130	-0,059	-0,090	0,013	-0,068	0,069	-0,048

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$. Classificação da correlação de Spearman coeficiente $0,6 < p < 1,0$ = forte; $0,4 < p < 0,6$ = moderada; $0,2 < p < 0,4$ = fraco; TNB: Teste de nomeação de Boston; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; NPI-C: *Neuropsychiatric Inventory – Clinician*; FCR: Figura Complexa de Rey

SUMÁRIO

1. Introdução.....	17
2. Objetivos.....	21
3. Material e Métodos.....	22
3.1. Desenho.....	22
3.2. Coleta de dados e perfil sociodemográfico.....	23
3.3. Avaliação de Funcionalidade.....	24
3.4. Avaliação de Sintomas Neuropsiquiátricos	25
3.5. Instrumentos de Avaliação Cognitiva.....	26
3.6. Avaliação de Neuroimagem.....	27
3.7. Critérios para Demência e Comprometimento Cognitivo Leve.....	28
3.8. Considerações Éticas.....	29
3.9. Procedimento de Análise de Resultados.....	29
4. Resultados.....	31
5. Discussão.....	39
6. Conclusão.....	51
7. Referências Bibliográficas.....	52
8. Apêndices.....	60
9. Anexos.....	84

1. INTRODUÇÃO

Demência é um quadro clínico definido a partir da evidência de declínio cognitivo significativo em relação ao nível prévio de desempenho do indivíduo em um ou mais domínios cognitivos (memória, atenção, funções executivas, linguagem, reconhecimento e praxias), com consequente prejuízo funcional, de forma a causar incapacidade na realização de atividades da vida diária de modo independente (1). O diagnóstico de demência implica em um limite claro entre normalidade e déficit cognitivo, evidente ao ponto de impossibilitar o indivíduo para o trabalho, manejo de finanças, compras, viagens independentes, preparo de refeições, cuidado com a casa e até autocuidado(2).

A estimativa de indivíduos vivendo com demência no mundo aponta um aumento de 57,4 milhões de casos em 2019 para 152,8 milhões em 2050, um crescimento de 166% em 30 anos(3). No Brasil, a expectativa é de aumento de 206% indo de 1,8 milhão, em 2019, para 5,6 milhões de pessoas com demência em 2050(3).

Os quadros demenciais são a sétima causa de morte no mundo, registrando um aumento de três vezes entre mulheres nos últimos 20 anos, sendo a causa que mais registrou aumento nesse período(4,5). O número de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (*DALYs*, em inglês) causados pela doença de Alzheimer, principal causa de demência, mais do que dobrou entre 2000 e 2019(4,5). Nesse contexto, há crescente necessidade de políticas de saúde e de fomento a pesquisa para prevenção, identificação precoce e tratamento eficazes dessa condição(1)(2)(6)

As doenças responsáveis pelas alterações cognitivas, no entanto, não se apresentam com quadros demenciais desde seu início. Elas estabelecem-se de forma lenta e progressiva, afetando o sujeito ao longo de um *continuum*, desde quando estão presentes apenas alterações moleculares e celulares do sistema nervoso, sem o aparecimento de sintomas ou declínio cognitivo, até a franca deterioração da cognição,

do comportamento e da funcionalidade, com atrofia cerebral significativa(6). Em determinados estágios desse *continuum*, ocorrem sintomas cognitivos menores prévios ao estabelecimento da demência. A conceptualização desse *continuum* se inicia com o declínio cognitivo subjetivo (DCS), onde o indivíduo tem queixas cognitivas, mas ainda não apresenta déficits mensuráveis por testagem neuropsicológica e tampouco impacto em atividades de vida diária(7). O próximo estágio do declínio cognitivo, e anterior à instalação da demência, é chamado de comprometimento cognitivo leve (CCL). Segundo a quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5, 2013), é definido pela presença de alterações cognitivas em um ou mais domínios, aferidas por meio de testes neuropsicológicos padronizados, geralmente cursando com interferências na funcionalidade do indivíduo nas atividades complexas da vida diária, mas sem causar incapacidade ou dependência .

O sujeito com CCL frequentemente queixa-se de estar mais lento ou de ter que despender maior esforço cognitivo para realizar algumas tarefas relacionadas ao trabalho, ao manejo de suas finanças e à organização de viagens para locais desconhecidos. Embora não ocorra perda funcional, os sintomas cognitivos do CCL podem ser evidentes para os familiares e colegas de trabalho(2).

A prevalência de CCL em idosos é entre 15 e 20% e a incidência entre 1 e 6% ao ano(8,9). No Brasil, um levantamento populacional encontrou 13,2% de prevalência de CCL em pessoas acima de 65 anos(10). A taxa de conversão de CCL para demência é de 10-15% ao ano, enquanto na população geral é de 1-2%(9). Contudo, 22% dos pacientes com CCL recuperaram-se do déficit cognitivo (*backconversion*), segundo estudo longitudinal com seguimento ao longo de um ano(11). Sendo assim, apesar não determinar um prognóstico estável e definitivo, o diagnóstico de CCL representa um fator de risco significativo para evolução para demência, independente da causa de base(8,9,11).

Além das alterações cognitivas, ocorrem alterações comportamentais e psicológicas ao longo do declínio cognitivo (DC), também chamadas de sintomas neuropsiquiátricos (SNP). Estes são alterações comportamentais, emocionais e psicopatológicas, que incluem diversos domínios de sintomas, como depressão, ansiedade, agitação, apatia, agressividade, e irritabilidade entre outros. Estão presentes em todos os estágios do declínio cognitivo e em praticamente todas as etiologias. Nas demências ocorrem em até 97% dos indivíduos e estão associados a declínio cognitivo e funcional mais acelerados, pior qualidade de vida, aumento da sobrecarga do cuidador, institucionalizações e mortalidade precoces(12).

Estudos apontam que os SNP estão presentes de 35 a 85% dos indivíduos com CCL. Eles podem ser preditores de conversão para demência, em especial depressão, apatia e distúrbios do sono(11) e acompanham, paralelamente, em gravidade e frequência, o declínio cognitivo(12). As pesquisas direcionadas a este tema trazem questionamentos sobre a relação entre os SNP e a evolução do declínio cognitivo. Alguns estudos interpretam os SNP como fatores de risco, outros como pródromos ou manifestações precoces e poucos não encontraram relação entre eles(13). A maioria destes trabalhos analisam SNP como um todo na relação com declínio cognitivo ou apenas alguns sintomas específicos (e.g. depressão ou apatia).

O mapeamento dessa relação pode auxiliar na identificação de padrões que se aproximam mais de etiologias e circuitos cerebrais específicos, e na formulação de estratégias individualizadas para tratamento(14,15). Além disso, com as projeções de envelhecimento populacional e aumento de prevalência de demência no mundo(16), formas mais rápidas e baratas de identificação de indivíduos em risco para declínio cognitivo são necessárias através de instrumentos que possam servir de avaliações clínicas cotidianas(17)(18)(19).

A relação entre SNP e domínios cognitivos específicos não é clara e há crescente interesse nessa relação nos últimos anos, ainda com heterogeneidade de

dados a esse respeito. Sabe-se, por exemplo, que depressão e apatia ocorrem mais no início da Doença de Alzheimer, quando memória recente está mais comprometida que outros domínios cognitivos, enquanto sintomas psicóticos tendem a aparecer de forma mais tardia, quando há comprometimento de outros domínios cognitivos. Na Doença por corpos de Lewy, por outro lado, ocorre o contrário, com mais sintomas psicóticos no início, quando há comprometimento de funções executivas e visuoespaciais, com preservação relativa da memória recente. Isto pode indicar que domínios cognitivos específicos guardam relação com SNP particulares em diferentes estágios do declínio cognitivo(14).

Assim, para colaborar com o melhor entendimento sobre a relação entre SNP individuais e domínios cognitivos específicos, este trabalho focou nessa relação em um grupo de pacientes com CCL. Além disso, avaliou-se se é possível diferenciar pacientes com ou sem SNP quanto a medidas comuns na prática clínica e dessa forma facilitar a identificação de sujeitos com maior risco de declínio cognitivo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Avaliar relações existentes entre sintomas neuropsiquiátricos e domínios cognitivos específicos de indivíduos com comprometimento cognitivo leve

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar se há correlação entre SNP e o domínios cognitivos específicos de acordo com o desempenho nos testes neuropsicológicos;
- Avaliar se há diferenças quanto ao perfil sociodemográfico, exames de neuroimagem, e testagem neuropsicológica entre participantes com ou sem SNP e CCL.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Desenho

Trata-se de estudo transversal observacional de participantes do programa de saúde cognitiva, chamado “Cuide da sua Memória”, do Centro de Saúde da Comunidade (CECOM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Os critérios de inclusão desse programa são: (1) ser docente ou funcionário, ativo ou aposentado, da UNICAMP; (2) idade maior ou igual a 55 anos de idade; (3) ter queixa de declínio de memória ou outros domínios cognitivos, em comparação com seu próprio desempenho cognitivo prévio. Os critérios de exclusão são: (1) diagnóstico de demência; (2) ocorrência de outros transtornos mentais graves, que não a demência, ou doenças neurológicas maiores que interfiram substancialmente na cognição (transtorno do desenvolvimento intelectual, esquizofrenia, transtorno bipolar, dependência química, autismo, neoplasia de sistema nervoso central, doenças inflamatórias e infecciosas do sistema nervoso central), exceto as condições neurodegenerativas e cerebrovasculares. Os participantes do estudo foram avaliados quanto ao perfil sociodemográfico, teste de triagem cognitiva e avaliação neuropsicológica, exames de neuroimagem questionário de funcionalidade, o que permitiu avaliar a presença de SNP, CCL ou demência.

Para este trabalho foram selecionados apenas os participantes que tiveram diagnóstico de comprometimento cognitivo Leve (CCL). Posteriormente eles foram divididos em 2 grupos: com e sem sintomas neuropsiquiátricos (SNP), de acordo com a escala *Neuropsychiatric Inventory – Clinician Rating Scale* (NPI-C). Foi considerado ausência de SNP a pontuação de zero nessa escala, e a presença de SNP qualquer pontuação maior do que zero.

3.2. Coleta de Dados e Perfil Sociodemográfico

Os dados foram coletados dos prontuários dos participantes do programa "Cuide da sua memória" do Centro de Saúde da Comunidade (CECOM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) entre janeiro de 2015 e dezembro de 2016. O CECOM é uma instituição de assistência médica geral e especializada que abrange uma população de aproximadamente 53.000 pessoas, sendo 18.500 docentes e funcionários (13.800 ativos e 4.700 aposentados), e 34.500 alunos de graduação e pós-graduação, incluindo os campi de Campinas, Piracicaba e Limeira, e o Hospital Estadual de Sumaré. Oferece atendimento ambulatorial nas áreas de clínica médica, saúde mental, saúde da mulher, odontologia, nutrição e fisioterapia. Conta com outros programas de prevenção e promoção à saúde, voltados para doenças crônicas não-transmissíveis (hipertensão e diabetes), tabagismo e dor crônica.

O programa "Cuide da sua memória" do CECOM, criado em 2015, é um serviço assistencial, voluntário, direcionado a funcionários e docentes com queixa cognitiva, idealizado e implementado por MELLA, L.F.B(20). Conta com ações direcionadas à saúde cognitiva com prevenção primária e secundária, incluindo palestras, panfletos e atendimentos sobre cognição, como DCS, CCL e demência. No ano anterior à existência do programa, apenas 65 pacientes buscaram avaliação clínica por queixas cognitivas, sendo que quase 90% já apresentavam demência instalada. Nos dois primeiros anos do programa, o número de pacientes atendidos com queixas cognitivas aumentou quatro vezes e o diagnóstico de CCL passou de 10% para 83%(20).

Nesse programa, os participantes são submetidos a protocolos específicos de avaliação e seguimento. O protocolo de avaliação inicial engloba consulta médica especializada (com psiquiatra, neurologista ou geriatra), avaliação neuropsicológica com psicólogo treinado, exames laboratoriais e de neuroimagem, e consulta médica de retorno. As consultas médicas englobam um roteiro de anamnese e exame clínico semiestruturados (APÊNDICE 1), instrumentos de rastreio cognitivo, escalas de

avaliação funcional e questionários estruturados de avaliação neuropsiquiátrica. O roteiro de anamnese e exame contempla dados sociodemográficos (anos de escolaridade, idade no momento da avaliação, sexo, antecedente pessoal de tabagismo, de hipertensão arterial sistêmica (HAS), de diabetes mellitus (DM), de dislipidemia, de depressão, uso atual de psicofármaco e antecedente familiar de demência), queixa cognitiva e neuropsiquiátrica atual, antecedentes patológicos pessoais e familiares, medicamentos em uso, exame físico e exame neurológico.

Os indivíduos que, após a avaliação inicial ou durante o acompanhamento, recebem diagnóstico de demência são referenciados ao Ambulatório de Psiquiatria Geriátrica do Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP, que é um serviço de atenção terciária em saúde cognitiva, onde recebem tratamento e seguimento médico e neuropsicológico adequados. Os participantes com alterações médicas gerais (por exemplo, HAS, DM2, dislipidemias, distúrbios tireoidianos, nefropatias, cardiopatias, hepatopatias, distúrbios hematológicos etc.) e sem acompanhamentos específicos são encaminhados para avaliação e tratamento com as especialidades médicas adequadas no CECOM ou em outros serviços de saúde. participantes com sintomas neuropsiquiátricos (como depressão, ansiedade, apatia e distúrbios do sono, por exemplo) e sem acompanhamento psiquiátrico são referenciados para tratamento com o serviço de saúde mental do CECOM.

3.3. Avaliação de Funcionalidade

O instrumento de avaliação funcional é o Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (FAQ em inglês – APÊNDICE 4). Ele avalia as capacidades dos indivíduos em atividades instrumentais da vida diária, tipicamente afetadas nos estágios iniciais das demências. Ele é composto por 10 questões, cada uma com pontuação de 0 (independência) a 3 (dependência), portanto quanto maior a pontuação maior o declínio funcional. As questões são direcionadas a familiares e/ou cuidadores, a fim de se evitar

respostas inverídicas, devido à anosognosia. No entanto, como a maior parte dos participantes desse programa comparece sozinha às consultas, foi necessário adaptar as perguntas, de modo que eles próprios pudessem responder diretamente.

Embora a anosognosia seja frequente na demência, não é um sintoma tão comum em condições pré-demenciais e frequentemente os pacientes percebem mais declínio em seu desempenho cognitivo do que notam seus familiares. Assim, é plausível supor que a adaptação desse instrumento não deve implicar em erros de mensuração, devidos à subestimação dos sintomas e/ou do impacto funcional. Por outro lado, um possível viés tende a ir na direção da sobrevalorização dos sintomas pelos pacientes, em relação a seus familiares(36,37).

3.4. Avaliação dos Sintomas Neuropsiquiátricos (SNP)

O questionário usado neste trabalho para aferição de sintomas neuropsiquiátricos foi o *Neuropsychiatric Inventory – Clinician Rating Scale* (NPI-C em inglês – APÊNDICE 5). A versão original desse instrumento, o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI, em inglês) é mais usada na avaliação dos sintomas neuropsiquiátricos tanto em pesquisa, quanto na prática clínica, com seu preenchimento baseado nas respostas do cuidador ou familiar que convive com o paciente(38). No entanto, o NPI-C leva em consideração a impressão do paciente e do clínico que o avalia. Assim, é mais interessante para a situação dessa pesquisa, onde frequentemente o paciente está desacompanhado. Além disso, a nova versão revisou os domínios neuropsiquiátricos, melhorou a confiabilidade dos domínios separadamente e aprofundou a avaliação de cada domínio.

Os domínios neuropsiquiátricos estabelecidos no NPI-C são: delírios, alucinações, agitação, agressividade, depressão/disforia, ansiedade, euforia, apatia/indiferença, desinibição, irritabilidade/labilidade, distúrbio motor aberrante, distúrbios do sono, distúrbios do apetite e da alimentação, e vocalizações aberrantes. Cada domínio apresenta uma pergunta de triagem referente ao último mês, e em caso

de resposta afirmativa, deve-se solicitar uma nota de frequência para o paciente para cada item dentro desse domínio alterado; os itens variam de 6 a 16 e totalizam 142. A frequência varia de zero a quatro pontos: 0= não ocorre; 1= ocasionalmente (<1 vez por semana); 2= em torno de uma vez por semana; 3=frequentemente (várias vezes na semana, mas não todos os dias); 4=muito frequentemente (uma ou mais vezes por dia). A seguir, o clínico deve dar uma nota sobre sua impressão da gravidade que varia de zero a três: 0=ausente; 1= leve; 2= moderado; 3= grave. A nota do domínio é a soma da gravidade dada a cada item e a pontuação total pela soma de todos os domínios (39,40).

3.5. Instrumentos de Avaliação Cognitiva

Os instrumentos de rastreio cognitivo utilizados foram: Miniexame do Estado Mental (MEEM – APÊNDICE 2), desenvolvido em 1975 por *Folstein et al*(41) é o teste de triagem cognitiva mais utilizado no mundo(42) e avalia orientação, memória, atenção, cálculo, linguagem, funções executivas e visuoespaciais. Sua especificidade e sensibilidade para CCL são baixas(43) e as notas de corte deste teste variam muito conforme idade, escolaridade e população avaliada(21), de forma que, neste trabalho, não se estabeleceu uma nota de corte para diagnóstico de CCL; e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA – APÊNDICE 3), desenvolvido em 2005 por *Nasreddine et al* para detecção de CCL, com alta sensibilidade e especificidade(44), é o segundo instrumento de rastreio cognitivo mais utilizado no mundo(42). Avalia funções executivas, funções visuoespaciais, linguagem, atenção, abstração, memória e orientação. (22–24). A nota de corte para CCL é >25.

A avaliação neuropsicológica consiste numa bateria predefinida de testes cognitivos. A escolha dos testes levou em consideração sua validade e uso tradicional no Brasil, o fato de não serem afetados de maneira substancial por fatores socioculturais e pelo idioma, a facilidade e rapidez de suas aplicações e que, em conjunto, avaliassem

os principais domínios cognitivos. Os testes realizados foram: Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey (RAVLT, em inglês – APÊNDICE 6), que avalia memória e aprendizagem; Teste de dígitos (APÊNDICE 7), relacionado a atenção e memória de trabalho; o *Stroop Color Test* (APÊNDICE 7), que avalia funções executivas e controle inibitório; a cópia e a memória após 30 minutos da Figura Complexa de Rey, que avalia funções executivas, funções visuoespaciais e memória visual (APÊNDICE 8); testes de fluência verbal fonêmica (palavras iniciadas por “F”, “A” e “S”) e semântica (nomes de animais), que avalia funções executivas e linguagem (APÊNDICE 9); o teste de Percepção Visuoespacial de Luria (APÊNDICE 9) que está relacionados a funções visuoespaciais; o teste de trilhas A e B, que estão relacionados funções executivas e velocidade de processamento cognitivo (APÊNDICE 10); e o Teste de Nomeação de Boston (APÊNDICE 11), que avalia linguagem(27-37).

3.6. Avaliação de Neuroimagem

Os exames de neuroimagem (ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada do encéfalo, sem contraste) avaliaram alterações globais grosseiras (como neoplasias, infecções, alterações macrovasculares) e atrofia cortical geral. Houve mais atenção na avaliação de atrofia dos hipocampus e córtex entorrinal devido a relação entre atrofia dessa região e a Doença de Alzheimer(45). A escala de Duara ou MTA (*medial temporal lobe atrophy*)(11,46) foi utilizada para este fim (APÊNDICE 12). Ela é uma escala visual com pontuação de zero a quatro, sendo zero ausência de atrofia hipocampal e quatro atrofia grave. Além disso, foi também dada atenção a presença de hiperintensidades em substância branca, indicativas de microangiopatia, devido a correlação desses achados com declínio cognitivo de origem vascular(47)(48,49). O grau de acometimento cerebral por microangiopatia foi medido através da escala visual de Fazekas. Sua pontuação é de zero a três, sendo 0 (zero) a ausência de microangiopatia, 1 (um) microangiopatia leve (pontos não confluentes), 2 (dois)

microangiopatia moderada (confluências locais) e 3 (três) microangiopatia grave (confluências entre regiões diferentes) (12,50).

3.7. Critérios para Demência e Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)

O programa “Cuide da sua Memória” utilizou os critérios para Transtorno Neurocognitivos Maior da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5, em inglês). Transtorno Neurocognitivos Maior é a nomenclatura utilizada pelo DSM-5 equivalente ao conceito de demência. Sendo assim, o diagnóstico de demência trata de um declínio cognitivo importante, a partir de um nível anterior de desempenho, em um ou mais domínios cognitivos, que interferem na independência em atividades da vida diária(1).

Por outro lado, o diagnóstico de CCL apoia-se no *Revised Mayo Clinic Criteria for MCI* (2003), que estabelece os seguintes critérios: presença de queixa cognitiva do paciente ou de um informante, evidência objetiva de prejuízo cognitivo, preservação da independência nas capacidades funcionais e ausência de demência (47,48). É importante ressaltar que os critérios centrais da *Revised Mayo Clinic Criteria for MCI* (2003) são comuns aos critérios centrais para Transtorno Neurocognitivo Leve do DSM-5 (nomenclatura correlata do CCL)(51). A distinção entre os estágios de CCL e demência fundamenta-se na avaliação da funcionalidade. Em ambas as condições há declínio cognitivo, porém no CCL há pouco ou nenhum impacto em funcionalidade e indivíduo mantém sua independência. Para esta separação, o programa utilizou o FAQ para determinar presença ou não de comprometimento funcional. Pontuação acima de 5 nesse instrumento indica prejuízo funcional e, portanto, demência. Os pacientes com CCL tem desempenho entre 1 a 2 desvios-padrão abaixo da média para sua idade e escolaridade, sendo assim, definiu-se como déficit cognitivo mais de 1,5 desvios-padrão em um ou mais testes neuropsicológicos.

3.8. Considerações Éticas

Este estudo é um braço do projeto de pesquisa inicial de Mella L.F.B.(20) nomeado “Avaliação e seguimento de pacientes com declínio cognitivo sem demência”, que foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, em 31/07/2015, sob o CAAE 45739515.7.0000.5404 e parecer número 1.165.786 (ANEXO 1). O autor desta tese foi incorporado a pesquisa inicial com aprovação CEP em 17/02/2016, sob o parecer número 1.142.170 (ANEXO 2), com modificação do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE – ANEXO 3). Este trabalho utilizou apenas dados dos registros médicos dos participantes acompanhados pelo programa “Cuide da sua Memória” do CECOM – UNICAMP, cujos protocolos de atendimento e avaliação possuem primariamente finalidade assistencial. Os participantes não foram submetidos novamente a entrevistas, avaliações, testes ou exames de laboratório e neuroimagem. Uma nova versão foi submetida ao CEP e aprovada sob o parecer número 3.276.136 em 22/04/2019 (ANEXO 4).

3.9. Procedimentos de Análise de Resultados

Foi realizada análise descritiva, comparativa e transversal dos grupos de participantes com ou sem sintomas neuropsiquiátricos quanto a dados sociodemográficos, testes de triagem cognitiva (MEEM e MoCA), alteração de exame neurológico, escalas visuais de neuroimagem (Fazekas e MTA). Os dados sociodemográficos analisados foram: idade, escolaridade, gênero, antecedentes pessoais de tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, acidente vascular cerebral. O teste de normalidade apontou que essa amostra não segue a distribuição normal, logo utilizou-se testes não-paramétricos para análises de associação. Assim,

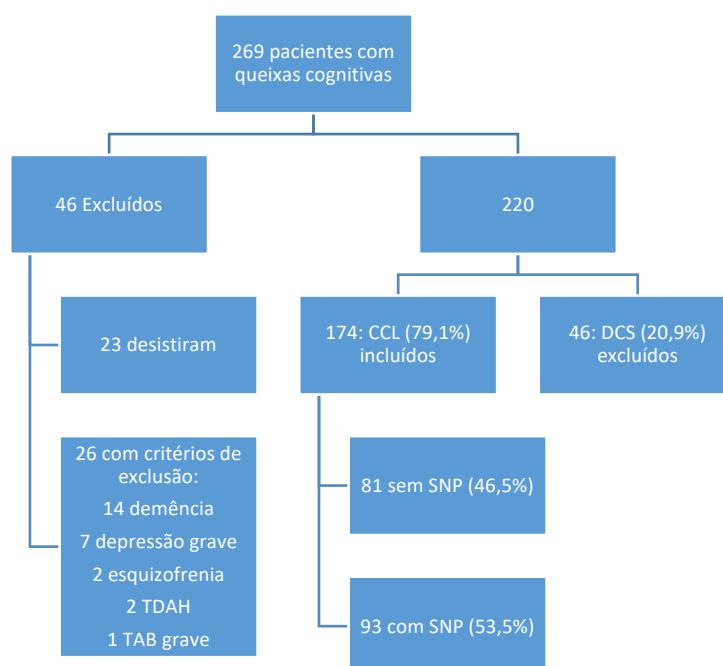
foram utilizados o teste U de Mann-Whitney para avaliar associação entre os grupos quanto a variáveis contínuas e o teste de qui-quadrado (χ^2) de Pearson para variáveis categóricas.

Os testes cognitivos foram comparados individualmente entre os grupos com ou sem SNP. Para esta análise foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, pois todas as variáveis independentes eram contínuas. Posteriormente, foi avaliada a correlação entre os sintomas neuropsiquiátricos e domínios cognitivos utilizando-se o teste de correlação de Spearman. Devido a amostra não seguir distribuição normal e pelo número insuficiente de participantes para o número de variáveis, não foi possível realizar regressão linear múltipla.

Os dados foram analisados utilizando-se o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA*) versão 25. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4. RESULTADOS

Durante o período de coleta, 269 participantes entraram no programa, de acordo com os critérios de inclusão. Ao longo do protocolo de avaliação inicial, 23 desistiram, não concluindo a avaliação. Vinte e seis preencheram os critérios de exclusão, foram desligados do programa e foram encaminhados para serviços apropriados (14 com demência, sete com depressão grave, dois com esquizofrenia, dois com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade - TDAH - e um com transtorno bipolar grave). A amostra analisada foi composta por 220 indivíduos com queixas cognitivas e sem demência. CCL foi diagnosticado em 174 participantes (79,1%) e, destes, 81 (46,5%) não apresentavam SNP contra 93 (53,5%) - Figura 1.



Entre os participantes sem SNP havia 65 indivíduos do sexo feminino (80,2%) e 16 do sexo masculino (19,8%), enquanto no grupo com SNP 74 eram do sexo feminino (79,6%) e 19 eram do sexo masculino (20,4%), de tal forma que houve não diferença entre os dois grupos nesse aspecto ($p=0,912$). A média, em anos, de idade e

escolaridade foi 62,33 e 11,86 no grupo sem SNP e 63,2 e 10,31 no grupo com SNP, respectivamente. Houve uma diferença significativa entre os grupos apenas em relação a escolaridade, sendo menor no grupo com SNP (tabela 1).

Em relação a antecedentes pessoais no grupo sem SNP, 14,8% eram tabagistas, 51,9% hipertensos, 37% diabéticos, 42% dislipidêmicos; já no grupo com SNP 25,8% eram tabagistas, 52,7% hipertensos, 34,4% diabéticos, 46,2% dislipidêmicos. Os participantes com alteração ao exame neurológico eram 18,5% no grupo sem SNP e 38,1% no grupo com SNP. Não houve diferença entre os dois grupos quanto à presença de nenhum destes antecedentes (Tabela 1).

As escalas visuais Fazekas e MTA também não tiveram diferenças entre os grupos. Na primeira, 71 (87,7%) dos indivíduos sem SNP e 77 (82,8%) dos indivíduos com SNP tiveram pontuação acima de zero. Na segunda, 32 (39,5%) dos participantes do grupo sem SNP e 45 (48,4%) dos participantes do grupo com SNP pontuaram mais do que zero (Tabela 1). Em relação aos testes de triagem cognitiva, MEEM e MoCA, os grupos com e sem SNP também não tiveram diferença estaticamente significativa ($p=0,932$; $p=0,941$, respectivamente), apesar de nota total ligeiramente menor no MoCA para o grupo com SNP, sendo 22,45 para o grupo com SNP e 23,04 para o grupo sem SNP (Tabela 1).

Tabela 1. Dados sociodemográficos, testes de triagem e escalas de neuroimagem

	Sintomas Neuropsiquiátricos		Valor do Teste	p
	Ausentes	Presentes		
Idade (média, DP)	62,33 (7,54)	63,2 (5,83)	4371,5*	0,067
Escolaridade (anos, DP)	11,86 (4,25)	10,31 (4,43)	2917,5*	0,010
Sexo Feminino (%)	65 (80,2%)	74 (79,6%)	0,012(1) ^ψ	0,912
Tabagismo (%)	12 (14,8%)	24 (25,8%)	3,188(1) ^ψ	0,074
Hipertensão (%)	42 (51,9%)	49 (52,7%)	0,12(1) ^ψ	0,912
Diabetes Mellitus (%)	30 (37%)	32 (34,4%)	0,13(1) ^ψ	0,718
Dislipidemia (%)	34 (42%)	43 (46,2%)	0,319(1) ^ψ	0,572
Exames neurológico alterado (n, %)	15 (18,5%)	28 (38,1%)	3,591(1) ^ψ	0,058
Fazekas >0	71 (87,7%)	77 (82,8%)	0,804(1) ^ψ	0,370
MTA >0	32 (39,5%)	45 (48,4%)	1,384(1) ^ψ	0,239
MEEM (DP)	26,85 (2,28)	26,94 (2,02)	3783,5*	0,932
MoCA (DP)	23,04 (3,55)	22,45 (4,16)	3539*	0,491
DP: desvio-padrão; MTA: medial temporal lobe atrophy; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; * Teste U de Mann-Whitney ^ψ Teste de Chi-quadrado de Pearson (grau de liberdade)				

A comparação de desempenho nos testes neuropsicológicos entre os dois grupos mostrou que a presença de SNP se associou positivamente a um pior desempenho na medida de tempo do teste de Stroop Congruente, e nos Testes de Trilhas A e B (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação entre grupos com e sem SNP em testes neuropsicológicos específicos.

	Sintomas Neuropsiquiátricos		Teste U de Mann-Whitney	p
	Ausentes	Presentes		
	Média (DP)	Média (DP)		
RAVLT- Aprendizagem	15,59 (6,57)	15,54 (7,15)	3628	0,676
RAVLT- Evocação Tardia	8,69 (3,17)	8,00 (3,00)	3506,5	0,431
RAVLT- Reconhecimento	9,91 (5,28)	10,11 (4,15)	3788,5	0,947
Teste de Dígitos Direto	4,66 (1,07)	4,42 (0,85)	3321,5	0,195
Teste de Dígitos Inverso	3,74 (1,07)	3,48 (1,11)	3234	0,124
Teste de Stroop Congruente(tempo)	43,06 (11,08)	45,96 (11,43)	4350,5	0,055
Teste de Stroop Congruente (erros)	0,14 (0,46)	0,04 (0,243)	3679,5	0,806
Teste de Stroop Incongruente (tempo)	113,03 (45,83)	141,35 (56,58)	4576	0,002
Teste de Stroop Incongruente (erros)	2,29 (3,20)	2,85 (4,13)	3869,5	0,361
Figura Complexa de Rey - Cópia	26,64 (9,52)	25,25 (8,74)	3180,5	0,077
Figura Complexa de Rey - Memória	9,07 (5,56)	9,70 (6,13)	3598	0,892
Fluência Verbal - Semântica	14,99 (3,76)	14,24 (4,20)	3277	0,138
Fluência Verbal - Fonêmica	30,13 (10,83)	27,44 (9,27)	3302,5	0,161
Teste de Figuras de Luria	13,17 (1,65)	12,8 (1,90)	3429	0,300
Teste de Trilhas - A	74,23 (31,0)	89 (45)	4532	0,014
Teste de Trilhas - B	144,23 (74,5)	210 (167,5)	3913	0,012
Teste de Nomeação de Boston	54 (5,3)	53 (5,7)	3383,5	0,247

DP: desvio-padrão; RAVLT: Rey Audioverbal Learning Test

A frequência dos SNP de forma específica e suas médias e desvios-padrão estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Pontuação total e específica de domínios psicopatológicos medidos pela escala NPI-C

Domínio	n (%)	Média (DP)
Delírios	2 (2%)	0,3 (0,232)
Aluninações	3 (3%)	0,05 (0,343)
Agitação	9 (10%)	0,21 (0,734)
Agressividade	0	0
Depressão/Disforia	62 (67%)	4,03 (4,323)
Ansiedade	38 (41%)	3,11 (4,614)
Euforia/Elação	0	0
Apatia/Indiferença	24 (26%)	2,82 (5,327)
Desinibição	0	0
Irritabilidade/Labilidade	28 (30%)	1,96 (3,694)
Distúrbio Motor Aberrante	0	0
Distúrbios do sono	54 (59%)	1,83(2,242)
Distúrbios do Apetite e da Alimentação	8 (9%)	0,20 (0,667)
Vocalizações Aberrantes	0	0
NPI-C total	93	14,25 (10,770)

NPI-C: Neuropsychiatric Inventory – Clinician; DP: desvio-padrão

Os domínios de SNP com as maiores frequências foram em ordem decrescente: depressão/disforia (67%), distúrbios do sono (59%), ansiedade (41%), irritabilidade (30%), apatia (26%), agitação 10%, distúrbios do apetite e da alimentação

(9%), alucinações (3%) e delírios (2%). Já os domínios de SNP com as maiores médias de pontuação foram, em ordem decrescente: depressão/disforia (4,03), ansiedade (3,11), apatia/indiferença (2,82), irritabilidade/labilidade (1,96), distúrbios do sono (1,83), delírios (0,3), agitação (0,21), distúrbios do apetite e da alimentação (0,2) e alucinações (0,05). A média de pontuação total na escala NPI-C foi 14,25. Os domínios agressividade, euforia/elação, desinibição, distúrbio motor aberrante e vocalizações aberrantes não pontuaram (Figuras 2 e 3).

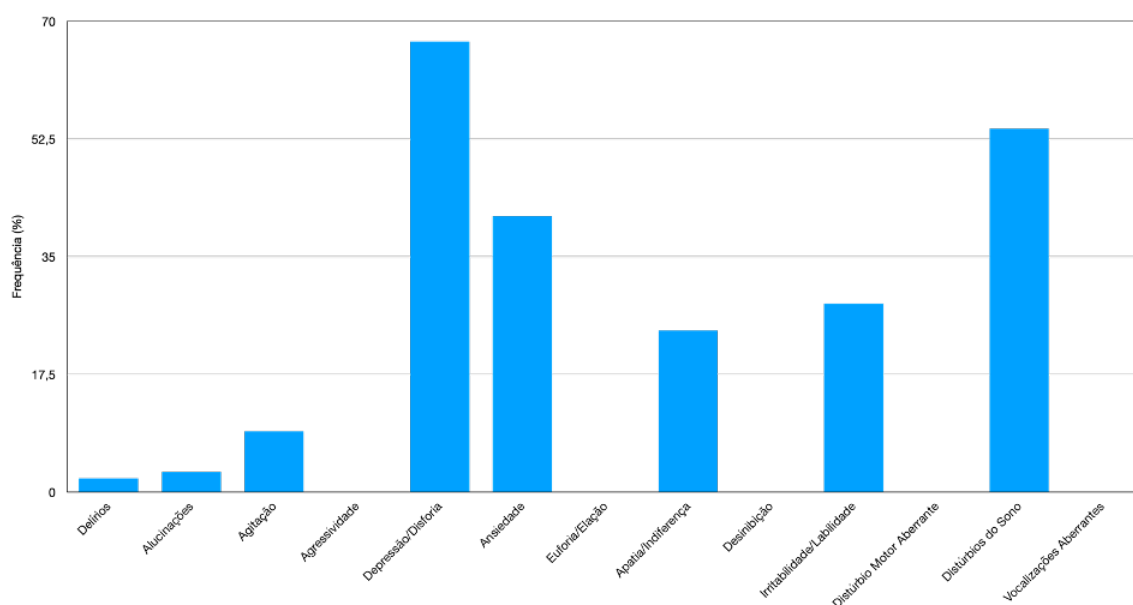


Figura 2. Frequência de SNP específicos.

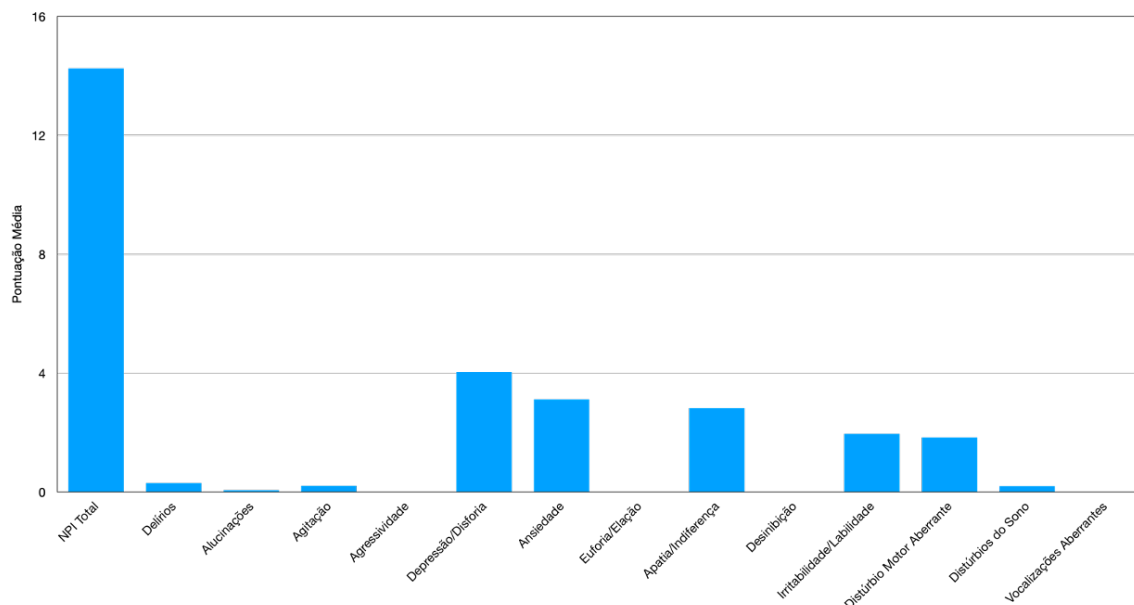


Figura 3. Pontuação média em cada domínio de SNP

Não foi encontrada correlação entre idade e escolaridade com SNP como um todo ou com domínios específicos (tabela 4). No entanto, houve correlação negativa entre idade e escolaridade, indicando que quanto maior a idade menor a escolaridade ($\rho = -0,349$; $p < 0,01$). Alguns domínios de SNP demonstraram correlação entre si: delírios se correlacionaram positivamente com alucinações ($\rho = 0,817$; $p < 0,01$) e apatia ($\rho = 0,235$; $p < 0,05$); agitação se correlacionou de forma positiva com ansiedade ($\rho = 0,365$; $p < 0,01$) e irritabilidade ($\rho = 0,269$; $p < 0,01$); depressão teve correlação positiva com apatia ($\rho = 0,367$; $p < 0,01$) e distúrbios da alimentação e do apetite ($\rho = 0,215$; $p < 0,05$); ansiedade teve correlação positiva com irritabilidade ($\rho = 0,297$; $p < 0,01$); e, apatia se correlacionou positivamente com distúrbios da alimentação e do apetite ($\rho = 0,284$; $p < 0,01$).

Tabela 4. Correlação de Spearman entre sintomas neuropsiquiátricos, idade, escolaridade, fatores de risco cerebrovasculares e exame neurológico alterado.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1. Idade											
2. Escolaridade	-0,349**										
3. NPI-C total	-0,175	0,005									
4. Delírios	0,015	-0,069	0,185								
5. Alucinações	-0,060	-0,090	0,130	0,817**							
6. Agitação	-0,021	-0,141	0,229*	-0,049	-0,060						
7. Depressão/Disforia	-0,136	0,068	0,547**	0,147	0,050	-0,182					
8. Ansiedade	-0,186	0,044	0,482**	0,034	-0,021	0,365**	-0,011				
9. Apatia/Indiferença	-0,040	-0,029	0,552**	0,235*	0,158	-0,082	0,367**	-0,089			
10. Irritabilidade	0,113	-0,118	0,390**	-0,096	0,004	0,269**	-0,105	0,297**	-0,135		
11. Distúrbios do sono	-0,046	0,012	0,313**	-0,016	0,019	-0,051	0,119	0,033	0,133	0,045	
12. Distúrbios do Apetite e da Alimentação	-0,143	0,046	0,321**	-0,046	-0,57	-0,101	0,215*	0,104	0,284**	0,008	0,146

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$. Classificação do coeficiente de correlação de Spearman: $0,6 < \rho < 1,0$ = forte; $0,4 < \rho < 0,6$ = moderada; $0,2 < \rho < 0,4$ = fraco; NPI-C: *Neuropsychiatric Inventory – Clinician*

A correlação entre domínios de SNP específicos e testes neuropsicológicos estão demonstrados na tabela 5. Ela apresenta um modelo controlado para idade, escolaridade e gênero. Não houve correlação entre SNP e a pontuação nos testes de triagem cognitiva, MEEM e MoCA. A correlação entre SNP e o RAVLT, que avalia memória, foi negativa entre a presença de delírios e a pontuação no reconhecimento do RAVLT ($\rho = -0,225$; $p < 0,05$). Entre os testes que avaliam atenção e funções executivas, houve correlação negativa entre irritabilidade e teste de Dígitos Direto ($\rho = -0,263$; $p < 0,01$) e delírios e alucinações com teste de Dígitos Inverso ($\rho = -0,377$; $p < 0,01$; $\rho = -0,386$; $p < 0,01$). Testes que envolvem atenção e controle inibitório encontraram correlação positiva entre agitação e o número de erros no teste de Stroop Congruente ($\rho = 0,285$; $p < 0,01$), e correlação positiva entre depressão e o tempo no teste de Stroop Incongruente ($\rho = 0,283$; $p < 0,01$). Outros testes que avaliam funções visuoespaciais mostraram correlação negativa entre alucinações e cópia da Figura Complexa de Rey ($\rho = -0,232$; $p < 0,05$) e alucinações e delírios com testes com Figuras de Luria ($\rho = -0,263$; $p < 0,05$; $\rho = -0,268$; $p < 0,05$). Por último, delírios e alucinações se correlacionaram de forma negativa em linguagem avaliada no Teste de Nomeação de Boston ($\rho = -0,345$; $p < 0,01$; $\rho = -0,282$; $p < 0,05$).

Tabela 5. Correlação de Spearman entre sintomas neuropsiquiátricos e testes neuropsicológicos específicos, controlados para idade, sexo e escolaridade

	MEEM	MoCA	RAVLT- Aprendizagem	RAVLT- Evocação Tardia	RAVLT- Reconhecimento	Dígitos Direto	Dígitos Inverso	Trilhas A	Trilhas B	Stroop Congruente (tempo)	Stroop Incongruente (erros)	Stroop Incongruente (tempo)	Stroop Incongruente (erros)	FCR - Cópia	FCR - Memória	Figuras de Lúria	Fluência Verbal Semântica	Fluência Verbal Fonêmica	TNB
NPLC total	-0,017	-0,106	0,072	-0,034	0,142	-0,112	-0,039	-0,018	-0,069	-0,066	-0,066	0,029	0,029	-0,046	-0,131	0,117	0,135	0,012	-0,052
Delírios	-0,202	-0,136	0,063	-0,215	-0,225*	0,025	-0,377**	-0,017	-0,105	-0,067	-0,017	0,062	0,081	-0,196	-0,089	-0,268*	-0,099	0,021	-0,345**
Alucinações	-0,201	-0,152	0,143	-0,158	-0,209	-0,010	-0,386**	-0,019	-0,131	0,005	-0,038	0,010	0,048	-0,232*	-0,076	-0,263*	-0,125	0,068	-0,282*
Agitação	-0,039	-0,073	-0,031	-0,031	-0,119	0,143	-0,069	-0,011	-0,074	-0,025	0,285**	-0,043	-0,015	-0,069	0,043	0,115	0,034	-0,020	0,026
Depressão	-0,151	-0,104	0,153	-0,002	0,043	-0,162	-0,029	0,093	0,043	0,065	-0,133	0,283**	0,034	-0,025	-0,110	0,066	0,093	-0,001	-0,112
Ansiedade	0,004	0,021	0,075	0,064	0,083	0,066	0,186	-0,026	0,007	-0,081	0,135	-0,101	0,060	0,027	0,811	-0,073	0,861	0,073	-0,006
Apatia	-0,010	-0,117	-0,139	0,141	0,019	-0,031	-0,133	-0,090	-0,118	0,038	-0,108	0,019	-0,127	-0,001	-0,096	0,135	0,145	0,003	-0,057
Irritabilidade	0,059	-0,078	-0,043	0,009	0,142	-0,263*	-0,092	0,048	-0,011	-0,129	-0,065	-0,100	0,210	-0,059	-0,039	0,103	0,009	-0,066	0,079
Distúrbios do sono	0,150	0,122	0,091	-0,031	0,173	0,054	0,075	-0,002	0,012	0,013	-0,027	-0,026	-0,051	-0,017	-0,198	0,088	-0,093	-0,028	0,057
Distúrbios do apetite	0,081	-0,072	0,049	-0,059	0,188	0,114	0,047	-0,211	-0,119	-0,110	-0,57	-0,040	-0,130	-0,059	-0,090	0,013	-0,068	0,069	-0,048

*p<0,05 **p<0,01. Classificação da correlação de Spearman coeficiente 0,6<p<1,0 = forte; 0,4<p<0,6 = moderada; 0,2<p<0,4 = fraco; TNB: Teste de nomeação de Boston; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; NPLC: Neuropsychiatric Inventory – Clínician; FCR: Figura Complexa de Rey

5. DISCUSSÃO

A prevalência encontrada de SNP nos participantes com CCL foi de 53,5%, o que é compatível com a média encontrada na literatura, que varia entre 35-85%(52,53). Os participantes sem SNP apresentaram menos anos de escolaridade do que os participantes com SNP. Apesar da idade não ter apresentado diferença estatisticamente significativa, a amostra com SNP era um pouco mais velha do que a sem SNP. De fato, houve uma correlação negativa entre escolaridade e idade entre os participantes com SNP, indicando que quanto maior a idade menor a escolaridade. Talvez isso explique, ao menos em parte, porque a amostra com SNP tem menos anos de escolaridade, pois no Brasil a população mais velha tende a ser menos escolarizada(54). O grau de escolaridade é apontado como responsável por até 7%(16) dos fatores de risco modificáveis para demência e ainda com espaço no Brasil para mudança(3).

A escolaridade é um conhecido fator de proteção para declínio cognitivo(16)(55). No entanto, pode existir uma relação entre baixa escolaridade e SNP em quadros com declínio cognitivo como demonstrado numa metanálise que avaliou a prevalência de SNP em pacientes com Doença de Alzheimer. Neste trabalho, apatia foi o SNP mais comum e se associou a maior gravidade de declínio cognitivo e foi influenciada pela baixa escolaridade(56)(35,57). No entanto, na amostra aqui analisada não houve correlação entre escolaridade e a presença de nenhum SNP específico.

Nesse mesmo sentido, os testes de triagem, MEEM e MoCA, não tiveram diferenças entre os dois grupos, e nem com nenhum SNP específico também. O resultado do MEEM foi o mesmo em ambos os grupos, mas o MoCA teve um desempenho pouco menor no grupo com SNP, apesar de não ser estatisticamente significativo. No entanto, em comparação com outro trabalho recente que avaliou novas propostas de notas de corte para CCL no MoCA em indivíduos brasileiros, a amostra desta tese teve um desempenho superior tanto em relação a média de idade quanto a

de escolaridade nos dois grupos (com e sem SNP)(58), indicando que este teste não sofreu impacto dos SNP.

A prevalência de DM, HAS, dislipidemia e tabagismo bem maiores nesta amostra do que na população geral brasileira, sendo o dobro para tabagismo (25,8% x 12,6%) e hipertensão (52,7% x 24,5%), pouco mais de 3x maior para dislipidemia (46,2% x 12,5%) e mais de 4x maior para DM (34,4 x 7,4%) (59–62). Estes são fatores de risco para alterações cerebrovasculares e lesões de substância branca como microangiopatias.

A presença de alterações vasculares cerebrais pode se relacionar a alterações cognitivas, neurológicas e neuropsiquiátricas(47,63). No entanto, não houve diferença estatística entre os grupos com e sem SNP em relação a alteração do exame neurológico ($p=0,058$) e presença de microangiopatia ($p=0,370$). A maioria dos participantes com CCL apresentaram algum grau de alteração de microangiopatia em neuroimagem (mais de 80% em ambos os grupos). Este achado é compatível com revisão sistemática da literatura que apontou que entre 75 e 100% de pacientes com CCL apresentam alguma alteração de microangiopatia(64) e estudo recente com perfil de pacientes comparáveis aos deste trabalho, onde 93% dos pacientes com CCL com ressonâncias magnéticas disponíveis tinham ao menos microangiopatia leve (Fazekas 1) (65).

Entretanto, a presença de alterações de substância branca é comum no envelhecimento com tendência ao aumento em intensidade ao longo dos anos(66). Apesar de poderem impactar negativamente em funções cognitivas como velocidade de processamento e funções executivas, há contradição na literatura sobre a possibilidade de diferenciarem subtipos de CCL (especialmente não-amnésicos) ou predizerem progressão para demência. Sobre sua associação a SNP, há na literatura trabalhos que apontam relação especialmente com depressão e apatia, mas também a sintomas

psicóticos(64,67–69). Porém, nesta amostra estudada, não houve nenhuma diferença entre indivíduos com e sem SNP em relação a fatores de risco cardiovasculares ou alterações de substância branca medidas pela escala de Fazekas.

Uma alternativa para melhor avaliação deste ponto seria a utilização concomitante de outras escalas que pudessem avaliar com maior detalhamento regiões diferentes (periventriculares, núcleos da base e subcorticais anteriores e posteriores), pois dessa forma, poderíamos encontrar relação mais estreita com circuitos cerebrais mais específicos. Um exemplo seria a presença de microangiopatia em circuitos fronto-estriatais e fronto-insulares e sua associação com apatia, depressão ou psicose tanto em Demência Fronto-Temporal quanto Doença de Alzheimer(67).

Ainda em relação as escalas visuais, era esperado que houvesse mais atrofia de hipocampus nos pacientes com SNP devido a conhecida associação com sintomas depressivos principalmente(70,71). Apesar de depressão ser justamente o SNP mais prevalente e com maior média nessa amostra, o uso da escala visual MTA não mostrou diferenças entre os dois grupos. Assim, SNP poderiam identificar melhor, de forma mais rápida e barata, indivíduos com maior risco para declínio cognitivo do que exames de neuroimagem disponíveis na prática clínica em indivíduos com CCL. No entanto, não é possível afirmar que exames de neuroimagem com técnica específica para medição de volumetria não identificariam diferenças entre esses dois grupos.

A frequência e a média de pontuação dos SNP foram compatíveis com outros levantamentos da literatura onde depressão, ansiedade, apatia e distúrbios do sono também foram os mais comumente encontrados(14,52,67,68,72). Quando comparados os grupos com e sem SNP em relação ao desempenho específico em testes neuropsicológicos, houve uma associação entre SNP e lentificação no Teste de Stroop, Trilhas A e B. Estes testes avaliam atenção, velocidade de processamento e funções executivas. Dessa forma, temos uma amostra que parece ter mais alterações cognitivas frequentemente associadas a sintomas ansiosos e depressivos, o que vai de encontro

com os dados da tabela 2. Assim, estes sintomas parecem apontar e explicar melhor diferenças cognitivas entre estes grupos. De certa forma, se apresentam como possíveis alvos terapêuticos(55), mesmo não sendo transtornos maiores, como ansiedade generalizada ou depressão maior.

O agrupamento de SNP é alvo de estudo e avaliação há mais de 20 anos devido a necessidade de definição clara de alvos terapêuticos nas demências. Há alguns anos, foi proposto, por exemplo, um especificador de psicose na Doença de Alzheimer justamente por conta da relevância disso na prática clínica e melhor definição de grupos de pacientes para estudos de tratamentos específicos(73). Ao longo dos anos, alguns agrupamentos foram propostos, com diferenças entre si, mas com aspectos em comum bem claros. Em relação a estes últimos os sintomas de psicose (delírios e alucinações), hiperatividade (agitação e irritabilidade) e euforia/desinibição demonstraram consistência e estabilidade ao longo do tempo e em trabalhos diferentes. Por outro lado, o agrupamento sintomas afetivos (depressão, disforia, ansiedade) teve menos consistência, oscilando em combinações diferentes, e se intercalando com frequência com os outros grupos. Apatia apresenta uma dificuldade de agrupamento, ora aparecendo como sintoma afetivo ora como comportamental, mas frequentemente é um sintoma independente e com maior risco de declínio cognitivo e conversão para demência.

A importância clínica da distinção em grupos de SNP é auxiliar na identificação de circuitos cerebrais específicos, no diagnóstico etiológico, definição da evolução da doença e no tratamento. Por exemplo, sintomas psicóticos em Doença de Alzheimer podem estar mais relacionados a regiões espalhadas pelos lobos temporais, enquanto alucinações visuais em Demência por corpos de Lewy ao córtex occipital; sintomas afetivos podem guardar correlação anatômica com o sistema límbico, córtex frontal e núcleos dopaminérgicos(73). Por outro lado, se há a presença de sintomas alucinatórios num paciente com DA possível, pode-se aventar a comorbidade com DCL. Sintomas afetivos tendem a ocorrer mais no início do declínio cognitivo da maioria das

demências enquanto sintomas psicóticos costumam ocorrer de forma mais tardia e serem marcadores de piora cognitiva. Em relação ao tratamento há evidência de que donepezila pode ajudar em sintomas afetivos e psicóticos, mas não em hiperatividade ou elação, enquanto outro trabalho apontou galantamina como alternativa para psicose, mas não para sintomas afetivos(51,74,75).

De acordo com a tabela 4, nesta amostra os SNP que apresentaram correlação foram: 1) delírios e alucinações com forte correlação; 2) depressão, apatia e distúrbios de alimentação com correlação fraca; 3) ansiedade, agitação e irritabilidade com correlação fraca também. Apatia também demonstrou correlação fraca com delírios. De certa forma, encontrou-se aqui agrupamentos semelhantes aos apresentados na literatura(74,76–78), incluindo um levantamento sobre o perfil de SNP em pacientes com CCL de amostra maior (n=187) e brasileira(77). Porém, devido a limitações metodológicas não realizamos análise fatorial ou por agrupamento como em outros trabalhos e optamos por manter os SNP de forma separada.

O próximo passo foi a análise da relação entre SNP e domínios cognitivos específicos, que é um ponto com menos evidência na literatura em pacientes com CCL. Começando pelo primeiro agrupamento, delírios tiveram correlação negativa com RAVLT-Reconhecimento (memória), Dígitos Inverso (atenção e memória de trabalho), Figuras de Luria (visuoespacialidade) e TNB (linguagem), enquanto alucinações se correlacionaram de forma negativa com a Cópia da FCR (funções executivas e visuoespaciais), Dígitos Inverso (atenção e memória de trabalho), Figuras de Luria (visuoespacialidade) e TNB (linguagem). Estes foram o SNP que tiveram maior número de correlações com domínios cognitivos, e de forma muito semelhante, indicando o perfil de pior desempenho cognitivo.

Delírios estariam associados a um perfil de CCL amnésico e de múltiplos domínios, enquanto alucinações não-amnésico e de múltiplos domínios. O primeiro se aproxima mais de um perfil em que DA pode estar envolvida enquanto o segundo se afasta inicialmente deste diagnóstico, mas ambos podem apresentar mais de uma

causa. Sintomas psicóticos, especialmente alucinações, podem estar presentes de forma prodrômica de algumas doenças neurodegenerativas como Demência por Corpos de Lewy(79) e que de fato se associa mais a desatenção e déficit visuoespacial(80). Além disso, delírios guardam alguma relação com estruturas hipocampais e temporais, e estão associados a maior taxa de conversão de CCL para demência também na Doença de Alzheimer(80)(81).

Em comparação com a literatura, esta tese encontrou maior número de domínios cognitivos afetados por sintomas psicóticos, incluindo memória e funções visuoespaciais em pacientes com CCL. Por exemplo, em trabalho recente, sintomas psicóticos em pacientes com cognição normal se associaram à pior desempenho em funções executivas e velocidade de processamento(15). Em outro estudo atual em pacientes com DA se associaram a déficit em linguagem, atenção e funções executivas, porém mais na fase demencial e nem tanto durante a fase de CCL, indicando avanço do declínio cognitivo e com maior impacto entre os domínios cognitivos(82). Finalmente, em pacientes com demência, sintomas psicóticos se associaram frequentemente a déficit de função executiva e memória de trabalho, sendo que delírios também apresentaram déficit em conhecimento semântico(52). Dessa forma, sintomas psicóticos parecem guardar relação estável com domínios cognitivos (funções executivas, atenção e linguagem) ao longo do *continuum* do declínio cognitivo e serem marcadores mais confiáveis de risco de conversão para demência(83). Entretanto, devido a baixa prevalência destes sintomas em pacientes com CCL, eles podem ser pouco sensíveis em identificar indivíduos em risco de conversão para demência(84).

Um trabalho recente, retrospectivo, de revisão de prontuários de pacientes com autópsia confirmando presença de doença neurodegenerativa, avaliou a associação entre sintomas psicóticos e patologia neurodegenerativa subjacente. Os pacientes foram divididos conforme as patologias encontradas: DA, DA/DCL, DFT-tau (Doença de Pick, Paralisia Supranuclear Progressiva – PSP - e Degeneração Cortico-Basal -DCB) e DFT-TDP (A-C); foram analisados subtipos de sintomas alucinatorios e delirantes. Dos

372 pacientes incluídos, 111 apresentaram sintomas psicóticos ao longo do acompanhamento, sendo que os pacientes com patologias DFT-TDP-A ou -B e DA/DCL tiveram sintomas psicóticos de forma mais consistente ao longo do acompanhamento e mais chance de ter alucinações nos 3 primeiros anos de doença do que DA ou DCB. Delírios ocorreram mais nos 3 primeiros anos das patologias DFT-TDF-A/-B e DA/DCL do que DFT-TDP-C e DA, sendo que nestas últimas delírios ocorreram mais de 3 anos após do início das doenças. Dentre a patologia DFT, delírios foram muito mais associados a proteína TDP do que a proteína tau. Outro dado interessante é que a idade de início da doença DFT-TDP era bem menor do que DA/DCL, 56 e 64 anos, respectivamente. Dessa forma, parece possível separar melhor grupos de pacientes com sintomas psicóticos de acordo com a idade de início dos sintomas e tipo de alucinação e de delírio para associá-los de forma mais precisa a uma etiologia subjacente, aspectos genéticos e circuitos cerebrais envolvidos(85).

Analisando o segundo agrupamento, apenas sintomas depressivos se associaram a lentificação no teste de Stroop Incongruente (funções executivas e controle inibitório), enquanto apatia e distúrbios da alimentação e do apetite não se correlacionaram a nenhum domínio cognitivo nesta amostra. Sintomas depressivos são os mais prevalentes em amostras de pacientes com CCL e frequentemente associados a aumento de risco de conversão de cognição normal para CCL e de CCL para demência, mas também aumentando em frequência e intensidade conforme há piora cognitiva, o que pode indicar uma relação bidirecional entre depressão e declínio cognitivo(52). Nesse sentido há contradições na literatura acerca da associação de depressão e declínio cognitivo, em parte explicado por diferenças metodológicas, e em outra parte, justamente por essa possível relação bidirecional onde podem ser reações ao declínio cognitivo percebido, sintomas de um quadro neurodegenerativo em evolução ou mesmo causa de declínio cognitivo, logo, potencialmente reversível(84,86).

Na amostra de participantes avaliados nesta tese, sintomas depressivos foram os mais prevalentes, e em comparação com outros estudos em relação a suas

associações a domínios cognitivos específicos encontramos divergências que também aparecem na literatura. Um exemplo seria um trabalho com pacientes com cognição normal que não encontrou relação de depressão com nenhum domínio cognitivo específico(15). Outro exemplo, uma amostra de pacientes com CCL na DA tiveram associação apenas com atenção (14) e, por último, uma revisão recente aponta estudos que correlacionam sintomas depressivos em CCL com funções executivas, velocidade de processamento, atenção e memória imediata. A heterogeneidade desses resultados indica a complexidade desse sintoma sobre sua relação com declínio cognitivo, mas também as muitas formas como é medido(87).

Contudo, parte dessa complexidade envolve apatia, pois frequentemente vem associada a depressão e é um indicador de maior risco de conversão para demência de forma independente(88). Há uma metanálise recente que confirma risco 54% maior para conversão de CCL para qualquer causa de demência e DA(89), e outros trabalhos que apontam a ocorrência de apatia como em diversas causas de demência (vascular, DA, DFT), sendo um sintoma estável ao longo do tempo e que piora conforme há avanço do declínio cognitivo(52,84,87). Na realidade, outro trabalho recente apontou que apatia isoladamente e depressão com apatia tem maior risco do que depressão sem apatia(90). Esse mesmo trabalho avaliou o curso longitudinal desses sintomas em relação a outras correlações e encontrou que apatia no início do acompanhamento não se relacionou de forma significativa com cognição, mas foi capaz de prever funcionalidade, estresse do cuidador, gravidade de demência e de outros SNP, enquanto depressão só foi capaz de prever outros SNP.

Na avaliação dos participantes desta tese, apatia foi o quinto SNP mais prevalente (26%) e o terceiro em média de pontuação (2,82), mas não se correlacionou a nenhum domínio cognitivo específico. Esse achado foi encontrado em pacientes sem alterações cognitivas (15), mas em estudo semelhante em pacientes com CCL apatia se correlacionou com déficit em aprendizagem(14), já em demência, especialmente em DA, se associou a deficit global cognitivo, memória, conhecimento semântico, funções

visuoespaciais e memória de trabalho(78). Isso vai de encontro com o que foi descrito anteriormente sobre apatia e sua relação com piora cognitiva ao longo da evolução do declínio cognitivo.

Distúrbios da alimentação do apetite tiveram prevalência de apenas 9% e média de 0,2 pontos na escala NPI-C, um pouco acima da prevalência de outros trabalhos em pacientes com CCL, que variaram entre 5,3 e 7,4%, mas com pontuação média semelhante. Este SNP parece não ter distinção em relação a adultos com cognição normal e não se associaram a incidência de CCL ou sua progressão. No entanto, foi encontrada relação com déficit em linguagem, memória e aprendizagem em pacientes com CCL e com déficit em funções visuoespaciais em pacientes com demência, mas com resultados de poucos estudos(14,78,84). Na amostra aqui analisada não se correlacionaram com nenhum domínio cognitivo em particular.

O terceiro grupo de SNP inclui ansiedade, agitação e irritabilidade. Ansiedade teve prevalência de 41% e pontuação média de 3,1, ambas maiores do que as médias encontradas na literatura em pacientes com CCL. Segundo estes, ansiedade costuma se correlacionar com depressão e apresenta um perfil de déficit cognitivo associado a disfunção executiva, mas também memória e aprendizagem(14,91). Apesar de alguns trabalhos não encontrarem associação entre ansiedade e aumento de risco de conversão para DA ou predizerem desempenho cognitivo(87), outros mais recentes indicam o contrário, e tendem a apontar ansiedade na mesma relação bidirecional da depressão. No entanto, há crescente evidência de que ansiedade emerge das alterações neurológicas provocadas pelos quadros neurodegenerativos, ocorrendo em um segundo momento da evolução deste, após depressão, alterações de sono e irritabilidade terem aparecido(92,93). Porém, na amostra avaliada ansiedade não se correlacionou nem com depressão nem com nenhum domínio cognitivo específico. Entende-se que há um grupo de participantes mais deprimidos/apáticos e outro mais ansioso e irritado e que no conjunto se diferenciam dos participantes sem SNP em funções executivas, mas não de forma específica.

Irritabilidade teve prevalência de 30% e pontuação de 1,96 na escala NPI-C, comparáveis em relação ao primeiro com dados da literatura, mas um pouco maior em relação ao segundo(84). Correlacionou-se negativamente com teste de Dígitos Direto (atenção/memória de trabalho), enquanto outro trabalho indicou déficit em aprendizagem, mas que pode refletir a dificuldade atencional também. Há hipóteses de que irritabilidade possa preceder o declínio cognitivo, indicar maior chance de conversão para CCL e demência, e dessa forma ser um marcador de deterioração cognitiva se aparecer de forma tardia(84,92).

Agitação teve prevalência de 10% e pontuação de 0,21, ambos um pouco menores do que em grupos de pacientes com CCL em outros trabalhos(14,84). Aqui se correlacionou de forma positiva com número de erros no teste de Stroop Incongruente (controle inibitório/funções executivas), enquanto em outros trabalhos se correlacionou com linguagem e funções visuoespaciais. Essa discrepância deve-se, em parte, a dificuldade de classificar e identificar agitação de forma separada em relação a irritabilidade, ansiedade, agressividade, perambulação noturna, entre outros. Além disso, apesar de também ser um marcador de risco de conversão para demência, estaria mais associado a progressão do declínio cognitivo, especialmente já com demência instalada e se associando mais a disfunção executiva.(78,83,84).

O SNP distúrbios do sono foi o segundo mais prevalente (59%), pontuou 1,83 em média, mas não se correlacionou a nenhum outro SNP ou domínio cognitivo; tanto a prevalência como a média nesta amostra foram mais altas do que o encontrado na literatura. No entanto, também não há na literatura associação clara entre este SNP e algum domínio cognitivo específico ao longo do *continuum* do declínio cognitivo, apesar do impacto clínico relevante(14,15,78,84). No entanto, diversos trabalhos apontam que redução (<6h) ou aumento (>9h) de horas de sono e piora de sua qualidade estão relacionados a declínio cognitivo e maior risco de conversão para demência(94–97). Uma possível explicação para esses achados contraditórios seria a comorbidade

frequente entre distúrbios do sono e outros SNP como depressão e apatia, porém esta associação não foi encontrada neste trabalho.

Os SNP euforia/elação, desinibição, distúrbio motor aberrante e vocalizações aberrantes não pontuaram nesta amostra, o que pode ser explicado pelo número de participantes e a baixa prevalência destes em pacientes com CCL, de acordo com revisão recente: 0-1,3% para euforia/elação, 1,9-2,6% para desinibição, 3,7-5,3% para distúrbio motor aberrante. Agressividade e vocalizações aberrantes não foram citados e há um estudo com pouco indivíduos associando distúrbios motores aberrantes a predição de conversão de CCL para DA(84). Vale a pena citar que sintomas maníacos de início tardio, especialmente após os 55 anos ou o diagnóstico de Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), após os 70 anos, estão associados a maior risco de declínio cognitivo e demência(92,98).

As limitações desse estudo incluem o número relativamente pequeno de indivíduos, a impossibilidade de separação de participantes com biomarcadores ou marcadores de risco para Doença de Alzheimer e utilização de exames de medicina nuclear(99), que poderiam auxiliar na identificação regiões com metabolismos alterados e correlacionar estes com SNP. Outra limitação item que pode é a própria utilização da escala NPI, pois ela foi desenvolvida para avaliar SNP em demências e podem não captar alterações mais sutis ou em grau menor do que as que se propõe avaliar. Nesse sentido, existe uma outra escala chamada *Mild Behavioral Impairment – Checklist (MBI-C)*, desenvolvida para avaliar SNP em fases pré-demenciais. MBI é definido por alterações comportamentais ou psicológicas se iniciaram após os 50 anos de idade e estão presentes nos últimos 6 meses, não fecham critério para nenhum transtorno psiquiátrico maior ou demência e pode ocorrer concomitantemente ao conceito de CCL(17,100).

Este conceito tem ganhado espaço e deve ser mais utilizado para avaliação de pacientes com cognição normal ou CCL em relação a riscos de conversão para demência(101–103). Existem estudos que tentaram aproximar e transferir os resultados

da escala NPI para equivalente na escala MBI-C, mas esta tentativa não pode ser realizada neste trabalho; entende-se que isso pode ser realizado no futuro. Os pontos fortes deste trabalho incluem a contribuição sobre associação de SNP com domínios cognitivos, tema pouco explorado de forma detalhada, e numa amostra brasileira.

6. CONCLUSÕES

A análise dos dados apresentados indica que existem diferenças entre os participantes com e sem SNP em relação ao perfil cognitivo, mas que também há diferença entre as relações dos SNP entre si e com domínios cognitivos específicos. Além disso, o objetivo da pesquisa mostrou que alguns SNP se associaram com domínios cognitivos específicos, e que principalmente que sintomas psicóticos se associam a um número maior de déficits. Essa distinção é importante para tentar clarear as relações entre SNP e declínio cognitivo e assim identificar e selecionar melhor indivíduos para estudos sobre etiologia dos transtornos neurodegenerativos e circuitos cerebrais envolvidos e tratamento, circuitos cerebrais envolvidos, que possam contribuir para melhor compreensão fisiopatológica dos quadros demenciais e potenciais alvos de tratamento. No entanto, não foram encontradas diferenças em relação ao perfil sociodemográfico, com exceção do menor grau de escolaridade em pacientes com SNP, e exames de neuroimagem. Uma sugestão para trabalhos futuros seria um estudo longitudinal com a utilização da escala MBI em pacientes com CCL, separando-os por subtipos tanto de grupos de SNP e utilizando-se biomarcadores para doença de Alzheimer, tendo como desfecho piora cognitiva ou conversão para demência e assim avaliar melhor a relação entre SNP individuais e domínios cognitivos específicos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. American Psychiatric Publisher; 2013. 605–610 p.
2. Reisberg B, Jamil IA, Khan S, Monteiro I, Torossian C, Ferris S, et al. Staging Dementia. *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry: Third Edition*. 2010;162–9.
3. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105–25.
4. World Health Organization. Who. 2020. p. 1–9 The Top 10 Causes of Death Globally. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
5. World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/healthy-life-expectancy-\(hale\)](https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/healthy-life-expectancy-(hale)). 2022. p. 2023 World Health Statistics. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
6. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2011;7(3):280–92.
7. Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2014;10(6):844–52.
8. Forlenza O V., Diniz BS, Stella F, Teixeira AL, Gattaz WF. Mild cognitive impairment (part 1): Clinical characteristics and predictors of dementia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35(2):178–85.
9. Geda YE. Mild cognitive impairment in older adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(4):320–7.
10. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and alzheimer disease in southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2009;22(3):181–7.
11. Diniz BS, Nunes PV, Yassuda MS, Forlenza OV. Diagnosis of mild cognitive impairment revisited after one year: Preliminary results of a prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(3):224–31.
12. Leoutsakos J marie S, Forrester SN, Constantine G, Smith GS, Hopkins J. Latent classes of neuropsychiatric symptoms in NACC controls and conversion to MCI or dementia. 2015;48(2):483–93.

13. Geda YE, Schneider LS, Gitlin LN, Miller DS, Smith GS, Bell J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer ' s disease : Past progress and anticipation of the future. 2013;9:602–8.
14. Wenqi L, Duan J, Zhang W, Yang W, Yu W. Relationship between neuropsychiatric symptoms and cognitive functions in patients with cognitive impairment. *Psychogeriatrics*. 2021;21(5):773–82.
15. Liampas I, Siokas V, Lyketsos CG, Dardiotis E. The Relationship between Neuropsychiatric Symptoms and Cognitive Performance in Older Adults with Normal Cognition. *Medicina (Lithuania)*. 2022;58(11):1–12.
16. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;(January):19–21.
17. Zahinoor Ismail, M.D.1,2, Luis Agüera-Ortiz, M.D., PhD3, Henry Brodaty, M.D.4, Alicja Cieslak, M.D.2, Jeffrey Cummings, M.D.5, Corinne E. Fischer, M.D.6, Serge Gauthier, M.D.7, Yonas E. Geda, M.D.8, Nathan Herrmann, M.D.9,10, Jamila Kanji, BSc2, Krista L. MD 17 for the NPIA of the IS of to AAR and T (NPS P of I. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A rating scale for neuropsychiatric symptoms in pre-dementia populations. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;56(3):929–38.
18. Ismail Z, McGirr A, Gill S, Hu S, Forkert ND, Smith EE. Mild Behavioral Impairment and Subjective Cognitive Decline Predict Cognitive and Functional Decline. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(1):459–69.
19. Kantarci K, Weigand SD, Przybelski SA, Preboske GM, Pankratz VS, Vemuri P, et al. MRI and MRS predictors of mild cognitive impairment in a population-based sample. *Neurology*. 2013;81(2):126–33.
20. Francisco Botequiao Mella L. Queixas cognitivas na prática clínica [Internet]. [Campinas, SP]: Universidade Estadual de Campinas; 2018. Available from: <https://repositorio.unicamp.br/Busca/Download?codigoArquivo=456079>
21. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. SUGESTÕES PARA O USO DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL NO BRASIL. 2003;61:777–81.
22. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza O V. Brief screening for mild cognitive impairment : validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. 2012;
23. Cecato JF, Martinelli JE, Izbicki R, Yassuda MS, Aprahamian I. A subtest analysis of the Montreal cognitive assessment (MoCA): Which subtests can best discriminate between healthy controls, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease'. *Int Psychogeriatr*. 2016;28(5):825–32.
24. Nasreddine ZS, Phillips N, Chertkow H. Normative data for the montreal cognitive assessment (MOCA) in a population-based sample. *Neurology*. 2012;78(10):765–6.
25. Luria A. Curso de Psicologia Feral. S.A ECB, editor. Rio de Janeiro; 1991.

26. Rey A. Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas: manual. São Paulo: Casa do Psicólogo;
27. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2004;19(2):203–14.
28. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O V., Dias-Tosta E, da Silva AB, et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer: Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia e Neuropsychologia*. 2011;5(3):146–52.
29. Troyer AK, Leach L, Strauss E. Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2006;13(1):20–35.
30. Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LDSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007;29(4):324–9.
31. Canali F, Brucki SMD, Bueno OFA. Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome (BADS) in healthy elders and Alzheimer's disease patients: preliminary study. *Dement Neuropsychol*. 2007;1(2):154–60.
32. Yassuda MS, Diniz BSO, Flaks MK, Viola LF, Pereira FS, Nunes P V., et al. Neuropsychological profile of brazilian older adults with heterogeneous educational backgrounds. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2009;24(1):71–9.
33. Miotto EC, Sato J, Lucia MCS, Camargo CHP, Scaff M. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2010;32(3):279–82.
34. Salgado JV, Malloy-Diniz LF, Abrantes SSC, Moreira L, Schlottfeldt CG, Guimarães W, et al. Applicability of the Rey Auditory-Verbal Learning Test to an adult sample in Brazil. *Revista de Psiquiatria de Psiquiatria*. 2011;33(3):234–7.
35. de Azeredo Passos VM, Giatti L, Bensenor I, Tiemeier H, Ikram MA, de Figueiredo RC, et al. Education plays a greater role than age in cognitive test performance among participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *BMC Neurol*. 2015;15(1):1–9.
36. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community 1. 1982;37(3):323–9.
37. Vannini P, Amariglio R, Hanseeuw B, Johnson KA, McLaren DG, Chhatwal J, et al. Memory self-awareness in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2017;99:343–9.
38. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997;48(5 SUPPL. 6).
39. Medeiros K De, Robert P, Gauthier S, Stella F, Politis A, Leoutsakos J, et al. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. 2010;(March):984–94.

40. Stella F, Forlenza OV, Laks J, Andrade LP De, Avendaño MAL, Villela E, et al. The Brazilian version of the Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity in dementia. 2013;1503–11.
41. MARSHAL F. FOLSTEIN SEF, And, MCHUGH PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiat Res. 1975;12:189–98.
42. International AD, University M. World Alzheimer Report 2021. Alzheimer’s Disease International [Internet]. 2021;2–314. Available from: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>
43. Salis F, Costaggu D, Mandas A. Mini-Mental State Examination: Optimal Cut-Off Levels for Mild and Severe Cognitive Impairment. Geriatrics (Switzerland). 2023;8(1).
44. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53(4):695–9.
45. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, et al. Brain atrophy in Alzheimer’s Disease and aging. Ageing Res Rev. 2016;30:25–48.
46. Duara R, Loewenstein DA, Shen Q, Barker W, Varon D, Greig MT, et al. The utility of age-specific cut-offs for visual rating of medial temporal atrophy in classifying Alzheimer’s disease, MCI and cognitively normal elderly subjects. Front Aging Neurosci. 2013;5(SEP):1–8.
47. Rodríguez García PL, Rodríguez García D. Diagnosis of vascular cognitive impairment and its main categories. Neurología (English Edition). 2015;30(4):223–39.
48. De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. Arch Gen Psychiatry. 2000;57(11):1071–6.
49. Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. Clin Sci. 2017;131(11):1059–68.
50. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. Stroke. 2001;32(6):1318–22.
51. Vega JN, Newhouse PA. Mild Cognitive Impairment: Diagnosis, Longitudinal Course, and Emerging Treatments. Curr Psychiatry Rep. 2014;16(10):1–18.
52. Gallagher D, Fischer CE, Iaboni A. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: An Update on Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance. Canadian Journal of Psychiatry. 2017;62(3):161–9.
53. Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, Ercolani S CR. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. Journal of Alzheimer’s Disease. 2009;18(1):11–30.
54. BRASIL. Agência de Notícias. 2020. p. 1–11 PNAD Educação 2019: Mais da metade das pessoas de 25 anos ou mais não completaram o ensino médio. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de->

- imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/28285-pnad-educacao-2019-mais-da-metade-das-pessoas-de-25-anos-ou-mais-nao-completaram-o-ensino-medio
55. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(4):323–34.
 56. Zhao QF, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;190:264–71.
 57. IBGE. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2007/2015. 2021.
 58. Cesar KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(11):775–81.
 59. INCA. Dados e números da prevalência do tabagismo. 2021.
 60. UNA-SUS. Diabetes, hipertensão e obesidade avançam entre os brasileiros. 2020.
 61. Fiório CE, Cesar CLG, Alves MCGP, Goldbaum M. Prevalence of hypertension in adults in the City of São Paulo and associated factors. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2020;23:1–13.
 62. Lotufo PA, Santos RD, Sposito AC, Bertolami M, Neto JRF, Izar MC, et al. Self-reported high-cholesterol prevalence in the Brazilian population: Analysis of the 2013 national health survey. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(5):411–6.
 63. Smith EE, O'Donnell M, Dagenais G, Lear SA, Wielgosz A, Sharma M, et al. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Ann Neurol*. 2015;77(2):251–61.
 64. Lam CLM, Yiend J, Lee TMC. Imaging and neuropsychological correlates of white matter lesions in different subtypes of Mild Cognitive Impairment: A systematic review. *NeuroRehabilitation*. 2017;41(1):189–204.
 65. Mojica C V., Yu JMF, Ampil ER, Dy JSH, Torio EF, Pilotin RC, et al. Demographic and Clinical Profile of Patients with Mild Cognitive Impairment Seen at St. Luke's Medical Center-Global City Memory Service. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2021;50(4):387–93.
 66. Wardlaw JM. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: A population based magnetic resonance imaging study: The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(1):2–3.
 67. Ozzoude M, Varriano B, Beaton D, Ramirez J, Adamo S, Holmes MF, et al. White matter hyperintensities and smaller cortical thickness are associated with neuropsychiatric symptoms in neurodegenerative and cerebrovascular diseases. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):1–22.
 68. García-Alberca JM, Mendoza S, Gris E, Royo JL, Cruz-Gamero JM, García-Casares N. White matter lesions and temporal atrophy are associated with cognitive and neuropsychiatric symptoms in patients with hypertension and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020;35(11):1292–300.

69. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Verdelho A, Moleiro C, Ferro JM, et al. Depressive symptoms predict cognitive decline and dementia in older people changes : the LADIS study Depressive symptoms predict cognitive decline and dementia in older people independently of cerebral white matter changes : the LADIS study. 2013;
70. Heijer T Den, Tiemeier H, Luijendijk HJ, Lijn F Van Der, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. A Study of the Bidirectional Association Between Hippocampal Volume on Magnetic Resonance Imaging and Depression in the Elderly. *BPS* [Internet]. 2011;70(2):191–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.014>
71. Steffens DC, Mcquoid DR, Payne ME, Potter GG. Change in hippocampal volume on magnetic resonance imaging and cognitive decline among older depressed and non- depressed subjects in the Neurocognitive Outcomes of Depression in the Elderly study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012;19(1):4–12.
72. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Petersen RC, Christianson TJH, Pankratz VS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: Population-based study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(10):1193–8.
73. Lyketsos CG, Sheppard JME, Steinberg M, Tschanz JAT, Norton MC, Steffens DC, et al. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: The Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(11):1043–53.
74. Van Der Linde RM, Denning T, Matthews FE, Brayne C. Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(6):562–8.
75. Sachs-ericsson N, Ph D, Corsentino E, Moxley J, Jennifer L, Collins N, et al. A longitudinal study of differences in late and early onset geriatric depression: Depressive symptoms and psychosocial, cognitive, and neurological functioning. *Aging Mental Health*. 2014;17(1):1–11.
76. Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, De Gracia Blanco M, Vilarrasa AB. Grouping and trajectories of the neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease, Part I: Symptom clusters. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;22(4):1157–67.
77. Wilson RS, Capuano AW, Sampaio C, Leurgans SE, Barnes LL, Farfel JM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Brazilians with mild cognitive impairment and dementia. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. 2021;13(1):1–7.
78. Sabates J, Chiu WH, Loi S, Lampit A, Gavelin HM, Chong T, et al. The Associations Between Neuropsychiatric Symptoms and Cognition in People with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2023;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11065-023-09608-0>

79. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;94(17):743–55.
80. Dickson DW, Halliday G, Aarsland D, Attems J, Ballard CG, Bayston A, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. - PubMed - NCBI. 2017;0:1–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28592453>
81. Psychiatry AJG. Trajectories of neuropsychiatric symptoms and cognitive decline in mild cognitive impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017;24(1):70–80.
82. Honjo Y, Ide K, Takechi H. Most families tend to realize progress of Alzheimer's disease when behavioural and psychological symptoms are obvious. *Psychogeriatrics*. 2022;22(3):317–23.
83. Dietlin S, Soto M, Kiyasova V, Pueyo M, De Mauleon A, Delrieu J, et al. Neuropsychiatric Symptoms and Risk of Progression to Alzheimer's Disease Among Mild Cognitive Impairment Subjects. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;70(1):25–34.
84. Martin E, Velayudhan L. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: A Literature Review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2020;49(2):146–55.
85. Naasan G, Shdo SM, Rodriguez EM, Spina S, Grinberg L, Lopez L, et al. Psychosis in neurodegenerative disease: Differential patterns of hallucination and delusion symptoms. *Brain*. 2021;144(3):999–1012.
86. Zihl J, Reppermund S, Thum S, Unger K. Neuropsychological profiles in MCI and in depression : Differential cognitive dysfunction patterns or similar final common pathway disorder ? *J Psychiatr Res [Internet]*. 2010;44(10):647–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.12.002>
87. Ma L. Depression, Anxiety, and Apathy in Mild Cognitive Impairment: Current Perspectives. *Front Aging Neurosci*. 2020;12(January):1–8.
88. Richard E. Symptoms of Apathy Are Associated with Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer ' s Disease in Non-Depressed Subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;204–9.
89. Fresnais D, Humble MB, Bejerot S, Meehan AD, Fure B. Apathy as a Predictor for Conversion From Mild Cognitive Impairment to Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2023;36(1):3–17.
90. Velayudhan L. Apathy and Depression as Risk Factors for Dementia Conversion in Mild Cognitive Impairment. *Int Psychogeriatr*. 2023;
91. Petkus AJ, Reynolds CA, Loebach J, Kremen WS, Pedersen NL, Gatz M. Anxiety is associated with increased risk of dementia in older Swedish twins. *Alzheimer's & Dementia [Internet]*. 2015;1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2015.09.008>

92. Ismail Z, Gatchel J, Bateman DR, Barcelos-Ferreira R, Chantillon M, Jaeger J, et al. Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: Exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(2):185–96.
93. Balthazar MLF, Pereira FRS, Lopes TM, da Silva EL, Coan AC, Campos BM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(4):1237–46.
94. Hahn EA, Ph D, Wang H xin, Ph D, Andel R, Ph D, et al. A Change in Sleep Pattern May Predict Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [Internet]. 2013;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2013.04.015>
95. Lovato LC, Wallace RB, Leng X, Phillips S, Robinson JG, Kotchen JM, et al. Sleep duration, cognitive decline, and dementia risk in older women. *Alzheimers Dement*. 2017;12(1):21–33.
96. Potvin O, Lorrain D, Forget H, Dubé M, Grenier S, Prévile M, et al. Sleep Quality and 1-Year Incident Cognitive Impairment in Community-Dwelling Older Adults. 2012;
97. Loerbroks A, Debling D, Amelang M, Stu T. Nocturnal sleep duration and cognitive impairment in a population-based study of older adults. 2010;100–9.
98. Ramakers IHGB, Visser PJ, Aalten P, Kester A, Jolles J, Verhey FRJ. Affective symptoms as predictors of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment: a 10-year follow-up study. 2010;1193–201.
99. Kornak J, Fields J, Kremers W, Farmer S, Heuer HW, Forsberg L, et al. Nonlinear Z-score modeling for improved detection of cognitive abnormality. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. 2019;11:797–808.
100. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's and Dementia*. 2016;12(2):195–202.
101. Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX, Facal D, Lojo-Seoane C, Campos-Magdaleno M, et al. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline. *Int Psychogeriatr*. 2019;31(2):231–9.
102. Collie A, Maruff P, Currie J. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology Behavioral Characterization of Mild Cognitive Impairment Behavioral Characterization of Mild Cognitive Impairment*. 2010;(December 2014):37–41.
103. Lyketsos, C. G., Taragano F. Mild behavioral impairment and risk of dementia. *J Clin Psychiatry*. 2010;70(4):584–92.

8. APÊNDICES

8.1. Anamnese Semiestruturada



PROGRAMA "CUIDE DA SUA MEMÓRIA" – ATENÇÃO À SAÚDE COGNITIVA / CECOM – UNICAMP
AVALIAÇÃO MÉDICA ESTRUTURADA



Paciente: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Idade: _____ Escolaridade (anos): _____ Profissão principal: _____ Estado civil: _____

Natural de: _____ Procedente de: _____ Informante: _____

Data da avaliação: / / Examinador:

QUEIXA PRINCIPAL E HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL

[illegible]

ANTECEDENTES NEUROPSIQUIÁTRICOS

- ☐ Transtornos do humor
- ☐ Transtornos ansiosos
- ☐ Transtornos psicóticos
- ☐ Uso de substâncias psicoativas
- ☐ Tabagismo
- ☐ Transtornos da personalidade
- ☐ Retardo mental
- ☐ Transtornos alimentares
- ☐ Outros:

Discrimine:

[illegible]

FAMILIOGRAMA

ANTECEDENTES MÉDICOS GERAIS

- ☐ HAS
- ☐ Diabetes Mellito
- ☐ Dislipidemias
- ☐ Distúrbios da tireóide
- ☐ Doenças neurológicas
- ☐ Doenças endocrinológicas
- ☐ Doenças cardiovasculares
- ☐ Doenças respiratórias
- ☐ Doenças do TGI
- ☐ Aparelho genitourinário e continência de esfíncteres
- ☐ Doenças osteomusculares e reumatológicas
- ☐ História de quedas e traumas
- ☐ História de TCE
- ☐ Dor crônica

Discrimine:

ANTECEDENTES FAMILIARES

(neuropsiquiátricos e médicos gerais; listar todos)

- ☐ Síndromes cognitivas
- ☐ Transtornos do humor
- ☐ Transtornos psicóticos
- ☐ Doenças neurológicas
- ☐ Uso de substâncias psicoativas
- ☐ Condições médicas gerais

TRATAMENTO
PSICOFÁRMACOS DE USO NO PASSADO
 (detalhar eficácia e efeitos adversos)

MEDICAÇÕES DE USO ATUAL
 (listar todas de uso neuropsiquiátrico e médico geral)

INTERNAÇÕES
 (número, duração, data da última)

AValiação SEMIOLÓGICA

I. EXAME FÍSICO

- ✓ Peso: _____ Estatura: _____
- ✓ Pressão arterial: _____ Frequência cardíaca: _____
- ✓ Sinais de nutrição, hidratação, trofismo e estado geral: _____
- ✓ Ausculta cardíaca e pulmonar: _____
- ✓ Lesões e edemas: _____

- ✓ Tônus (hipertonia, hipotonia) _____
- ✓ Campo visual _____
- ✓ Marcha (atáxica, parkinsoniana, hemiparética) _____
- ✓ Equilíbrio e postura (instabilidade postural, Romberg) _____
- ✓ Reflexos osteotendinosos (aquileu, patelar, braquial) _____
- ✓ Reflexos primitivos (Snout, Grasping) _____
- ✓ Sinais extrapiramidais (tremor, rigidez, bradicinesia, hipomímia, discinesia, acatisia, distonia) _____

II. EXAME NEUROLÓGICO

- ✓ Força muscular (hemiparesia) _____
- ✓ Motricidade fina _____
- ✓ Motricidade facial _____
- ✓ Motricidade ocular (nistagmo, oftalmoparesia) _____

- ✓ Coordenação motora (index-nariz, palma-dorso, bater pés, dedilhado, contar moedas, coordenação de dedos) _____
- ✓ Acuidade visual _____
- ✓ Acuidade auditiva _____
- ✓ Disfagia _____

III. AVALIAÇÃO PSICOPATOLÓGICA

- a) Inventário Neuropsiquiátrico – Escala de Avaliação do Clínico (NPI-C) (anexado)
- b) Escala de depressão e ansiedade de Hamilton (HAM) (anexado)
- c) Impressões do examinador:

IV. COGNIÇÃO

a) MEMÓRIA

➤ Episódica Recente

Notícias, últimas refeições, acontecimentos do final de semana, compromissos, consultas, contas a pagar, perda ou esquecimento de objetos pessoais, programas na TV, nomes de pessoas conhecidas, esquecer panelas no fogão, recontar uma história, repetir frases várias vezes esquecer de dar recados, esquecer o que vai comprar

➤ Episódica Remota

Escolas onde estudou, nomes dos professores, velhos amigos, lua-de-mel, data de casamento, cidade natal, data de nascimento dos filhos, empregos, data do próprio aniversário, antigos chefes, antigos namorados, nomes de cidades onde morou

➤ Semântica

Significado das palavras, significado de objetos e equipamentos, fatos históricos e conhecimentos gerais, comprometimento da linguagem - discurso vazio, uso de palavras genéricas, significado de eventos (aniversário), fluência verbal para categoria ruim

➤ Memória de trabalho

Memória on-line, curta duração, utilizada em atividades de trabalho, testada por meio da repetição de sequências numéricas, lembrança e execução imediata de comandos (apagar a luz)

➤ Memória procedural

Andar de bicicleta, dirigir, utilizar talheres, manusear ferramentas ou utensílios de cozinha, utilizar computador

b) ORIENTAÇÃO

➤ Autopsíquica

nome, profissão, onde mora, idade

➤ Espacial

apartamento, nome do edifício, ponto de referência, bairro, cidade, estado, país, história de perder-se em lugares desconhecidos ou conhecidos

➤ Temporal

hora aproximada, dia da semana, dia do mês, mês, ano, estação do ano

c) LINGUAGEM

➤ Afasia não-fluente

Fala difícil, hesitante ao iniciar a frase, erros fonêmicos e sintáticos de linguagem, parafasia semântica, disprosódia, fluência verbal fonêmica, escrever palavras ditadas, repetir "nem aqui, nem ali, nem lá"

➤ Afasia fluente

Entendimento das conversas da família e da consulta, perda do significado das palavras, seguir instruções como "pegue este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o sobre a mesa" ou "pegue na sua orelha esquerda com a sua mão direita", compreensão de textos e sinais como "feche os olhos", escrever palavras ditadas, discurso com circunlóquios, pobreza de conteúdo, parafasias semânticas

➤ Anomia

Dificuldade para nomear de objetos, lugares, pessoas

d) ATENÇÃO

Calcular séries de 70-7, 40-4, 20-2, 10-1, contar até 20 ou 10, dizer os meses em ordem inversa, repetir ordem direta ou inversa de números, teste de símbolos - digit symbol, repetir associação aleatória de palavras - verbal paired associated, manter-se atento ao conteúdo de programas de televisão, estar atento à conversação com outras pessoas

e) FUNÇÕES EXECUTIVAS

➤ Cálculo(82-57, 31+16, 30+20, 8-4)

➤ Planejamento

➤ Organização de idéias e comportamentos

➤ Monitoramento de idéias e comportamentos

➤ Resolução de Problemas

Fazer compras a partir de uma lista, como encontrar o endereço de algum amigo ou localidade, como lidar com emergências em casa, com o carro, com roubo, teste de trilhas, fazer café

➤ Julgamento

Noções de perigo ao cozinhar ou no banho, noções de convenções e traquejo social como usar o banheiro para urinar ou defecar, não furar a fila no banco, tratar adequadamente uma autoridade, escolher roupas

➤ Pensamento Abstrato

Similaridades e diferenças, manejo de finanças, e conferir o troco, interpretação de provérbios, empobrecido, concreto

➤ Fluência Verbal Semântica

Animais em 1 minuto

f) HABILIDADE VISUOESPACIAL E AGNOSIA VISUAL

Copiar dois pentágonos interceptados ou um cubo, reconhecer objetos e faces de pessoas conhecidas - prosopagnosia, síndrome de Balint - simultanagnosia, ataxia óptica e apraxia óptica, agnosia auditiva (vozes e sons familiares); agnosia tátil (objetos colocadas nas mãos); anosognosia (própria doença, hemisfério, membro)

g) PRAXIA

Habilidade motora fina para escrever uma sentença, desenhar, assinar, dirigir, caminhar, digitar, usar talheres, escovar os dentes. Praxia ideomotora (gestual): como acenar adeus, pentear o cabelo, beber água com um copo, assoprar um palito

h) PSICOMOTRICIDADE

Lentificação, inquietude, agitação

i) MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL + Desenho do relógio(anexado)

j) MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA) (anexado)

k) HACHINSKI (anexado)

g) Impressões do examinador:

8.2 Mini exame do estado mental (MEEM)

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)	
Paciente:	_____
Data da Avaliação:	____/____/____ Avaliador: _____
ORIENTAÇÃO	
• Dia da semana (1 ponto)	()
• Dia do mês (1 ponto)	()
• Mês (1 ponto)	()
• Ano (1 ponto)	()
• Hora aproximada (1 ponto)	()
• Local específico (andar ou setor) (1 ponto)	()
• Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)	()
• Bairro ou rua próxima (1 ponto)	()
• Cidade (1 ponto)	()
• Estado (1 ponto)	()
MEMÓRIA IMEDIATA	
• Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta() Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.	
ATENÇÃO E CÁLCULO	
• (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)() (alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)	
EVOCAÇÃO	
• Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()	
LINGUAGEM	
• Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)	()
• Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)	()
• Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pts)	()
• Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)	()
• Escrever uma frase (1 ponto)	()
• Copiar um desenho (1 ponto)	()
ESCORE: (____/30)	
	

8.3 Montreal cognitive assessment (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
 Versão Experimental Brasileira Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
 Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos																		
				☐ Contorno ☐ Números ☐ Ponteiros		5																		
NOMEAÇÃO																								
						3																		
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Escovar após 5 minutos.		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rosto</th> <th>Veludo</th> <th>Igreja</th> <th>Margarida</th> <th>Vermelho</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	1ª tentativa						2ª tentativa						Sem Pontuação
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																			
1ª tentativa																								
2ª tentativa																								
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo).		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta: ☐ 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta: ☐ 7 4 2		2																		
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		☐ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				1																		
Subtração de 7 começando pelo 100		☐ 93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto		3																		
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.		☐ O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala.		2																		
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto).		☐ _____ (N ≥ 11 palavras)				1																		
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta		☐ trem - bicicleta ☐ relógio - régua		2																		
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rosto</th> <th>Veludo</th> <th>Igreja</th> <th>Margarida</th> <th>Vermelho</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </tbody> </table>			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho		☐	☐	☐	☐	☐	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS						
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																			
	☐	☐	☐	☐	☐																			
OPCIONAL		Pista de categoria Pista de múltipla escolha																						
ORIENTAÇÃO		☐ Dia do mês ☐ Mês ☐ Ano ☐ Dia da semana ☐ Lugar ☐ Cidade				6																		
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luísa Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman		TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade		☐ 30																				

8.4 Questionário de atividades funcionais de Pfeffer (FAQ)

Questionário de Atividades Funcionais (Pfeffer *et al.*, 1982)

Nome: _____ Idade: _____

Data da avaliação: _____ Acompanhante: _____

1) Ele(a) manuseia seu próprio dinheiro?

- 0 = Normal, ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 = Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades
- 2 = Necessita de ajuda
- 3 = Não é capaz

2) Ele (a) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho(a)?

- 0 = Normal, ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 = Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades
- 2 = Necessita de ajuda
- 3 = Não é capaz

3) Ele(a) é capaz de esquentar água para o café e apagar o fogo?

- 0 = Normal, ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 = Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades
- 2 = Necessita de ajuda
- 3 = Não é capaz

4) Ele(a) é capaz de preparar uma comida?

- 0 = Normal, ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 = Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades
- 2 = Necessita de ajuda
- 3 = Não é capaz

5) Ele(a) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?

- 0 = Normal, ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 = Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades
- 2 = Necessita de ajuda
- 3 = Não é capaz

6) Ele (a) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?

- 0 = Normal, ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 = Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades
- 2 = Necessita de ajuda
- 3 = Não é capaz

7) Ele (a) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?

- 0 = Normal, ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 = Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades
- 2 = Necessita de ajuda
- 3 = Não é capaz

8) Ele(a) é capaz de manusear seus próprios remédios?

- 0 = Normal, ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 = Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades
- 2 = Necessita de ajuda
- 3 = Não é capaz

9) Ele(a) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?

- 0 = Normal, ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 = Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades
- 2 = Necessita de ajuda
- 3 = Não é capaz

10) Ele(a) pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?

- 0 = Normal, ou nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 = Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades
- 2 = Necessita de ajuda
- 3 = Não é capaz

Escore: > 5 indicam prejuízo funcional

Pontuação total: _____/30

8.5 Neuropsychiatric Inventory – Clinician Rating Scale (NPI-C)

A. Delírios:

O paciente acredita em acontecimentos que você sabe não serem reais? Por exemplo, insiste que as pessoas estão tentando prejudicá-lo ou roubá-lo? Afirma que membros de sua família ou cuidadores não são quem dizem ser ou que a casa onde mora não é a sua casa? Não estamos nos referindo a meras desconfianças. Estamos interessados em saber se o paciente está convencido de que essas ocorrências estão, de fato, acontecendo com ele. (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador *			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica *
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente acredita estar em perigo, que outras pessoas estão planejando feri-lo ou que já o tenham ferido?						
2. O paciente acredita que os outros o estão roubando?						
3. O paciente acredita que está sendo traído pelo cônjuge?						
4. O paciente acredita que hóspedes não bem-vindos estão morando em sua casa?						
5. O paciente acredita que membros de sua família, seus cuidadores ou outras pessoas não são quem eles alegam ser ou que são mentirosos?						
6. O paciente acredita que sua casa não é a sua casa?						
7. O paciente acredita que sua família planeja abandoná-lo?						
8. O paciente acredita que personagens da televisão ou de revistas estão, de fato, presentes na casa? Ele tenta falar ou interagir com eles?						
Para preencher o NPI original, perguntar ao cuidador sobre o escore global do domínio, referente somente aos itens em destaque (1-8): Frequência (0-4): _____ Gravidade (0-3): _____ Desgaste do Cuidador (0-5): _____ Frequência x Gravidade:						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.						Coluna Total:

B. Alucinações:

O paciente tem alucinações, como falsas visões ou vozes? O paciente parece ver, ouvir ou sentir algo que não está presente? Com estas perguntas, não estamos nos referindo apenas a crenças falsas, como a de afirmar que alguém que morreu ainda vive. Mais exatamente, queremos saber se, realmente, ele tem sensações anormais quanto a sons ou visões. (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador *			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica *
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente refere que ouve vozes ou age como se ouvisse vozes?						
2. O paciente conversa com pessoas que não estão presentes?						
3. O paciente refere que vê objetos que não estão presentes ou age como se visse objetos que não estão presentes (pessoas, animais, luzes, etc.)?						
4. O paciente relata sentir odores não sentidos por outras pessoas?						
5. O paciente refere ter sensações em sua pele ou parece sentir objetos rastejando em sua pele ou tocando-o?						
6. O paciente diz ou age como se experimentasse gostos que não são reais?						
7. O paciente refere algumas outras experiências sensoriais incomuns?						
Para preencher o NPI original, perguntar ao cuidador sobre o escore global do domínio, referente somente aos itens em destaque (1-7): Frequência (0-4): _____ Gravidade (0-3): _____ Desgaste do Cuidador (0-5): _____ Frequência x Gravidade:						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.						Coluna Total:

C. Agitação:

O paciente é ríspido, não-cooperativo ou resiste aos cuidados? (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador*			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica *
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente zanga-se quando as pessoas tentam cuidar dele ou resiste a atividades como trocar de roupas?						
2. O paciente é teimoso, querendo fazer as atividades à sua maneira?						
3. O paciente é não-cooperativo, resistente à ajuda dos outros?						
Para preencher o NPI original, observar que os domínios Agitação e Agressão são integrados. Após perguntar para o cuidador sobre as questões 1-3 no domínio Agitação, prossiga para as questões 1 a 3 no domínio Agressão. Obtenha o escore global do domínio (abrangendo os itens em destaque de ambos os domínios). Frequência (0-4): _____ Gravidade (0-3): _____ Desgaste do Cuidador (0-5): _____ Frequência x Gravidade:						
4. O paciente faz perguntas repetitivas ou tem atitudes repetitivas?						
5. O paciente parece, em geral, inquieto?						
6. O paciente é incapaz de permanecer sentado tranquilo, ele permanece constantemente inquieto?						
7. O paciente frequentemente pergunta ou se queixa de sua saúde, embora sem justificativa?						
8. O paciente recusa-se a tomar remédios?						
9. O paciente caminha nervosamente ou com raiva, diferentemente do vagar comum?						
10. O paciente tenta de maneira agressiva sair de casa ou ir a algum outro lugar (por ex.: ir ao quarto de outra pessoa)?						
11. O paciente tenta inapropriadamente usar o telefone na tentativa de obter ajuda dos outros?						
12. O paciente acumula objetos?						
13. O paciente esconde objetos?						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.					Coluna Total:	

D. Agressão:

O paciente grita raivosamente, bate portas ou tenta ferir os outros? O paciente cai intencionalmente ou tenta se ferir? (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador*			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica *
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente grita ou pragueja raivosamente?						
2. O paciente bate portas, chuta móveis, atira objetos?						
3. O paciente tenta bater nos outros ou feri-los?						
[Veja o domínio anterior, Agitação, para obter o escore global do domínio].						
4. O paciente agarra, empurra ou arranha os outros?						
5. O paciente é argumentativo de maneira não razoável e que não é de sua característica?						
6. O paciente é intrusivo, como pegar objetos dos outros ou entrar inapropriadamente no quarto de outra pessoa?						
7. O paciente dissimula, disfarça ou entra em conflito com os cuidadores ou com outras pessoas?						
8. O paciente procura ter comportamentos perigosos, como acender o fogo ou sair pela janela?						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.					Coluna Total:	

E. Depressão / Disforia

O paciente parece triste ou deprimido? Ele diz sentir-se triste ou deprimido? (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador*			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica*
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente tem períodos de choro ou soluços que parecem indicar tristeza?						
2. O paciente diz que está triste, desanimado, ou age como se estivesse triste ou desanimado?						
3. O paciente desvaloriza-se ou diz que se sente inútil?						
4. O paciente parece muito desencorajado ou diz não ter futuro?						
5. O paciente diz ser um peso para a família e que a família estaria melhor sem ele?						
6. O paciente expressa desejo de morrer ou fala em se matar?						
7. O paciente diz ser uma pessoa má e que merece ser punido?						
Para preencher o NPI original, perguntar ao cuidador sobre o escore global do domínio, referente somente aos itens em destaque (1-7): Frequência (0-4): _____ Gravidade (0-3): _____ Desgaste do Cuidador (0-5): _____ Frequência x Gravidade:						
8. O paciente tem uma expressão de angústia ou de dor?						
9. O paciente é pessimista ou muito negativista, esperando o pior?						
10. O paciente fica repentinamente irritado ou facilmente aborrecido?						
11. O paciente mudou seus hábitos de comer, como querer comer mais / menos ou com maior / menor frequência do que o habitual?						
12. O paciente fala sobre sentimentos de culpa por fatos sobre os quais não é responsável?						
13. O paciente parece demorar mais para gostar de atividades anteriormente agradáveis?						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.					Coluna Total:	

F. Ansiedade:

O paciente é muito ansioso, preocupado ou assustado sem razão aparente? Ele parece muito tenso ou inquieto? Ele recela ficar longe de você ou das pessoas nas quais confia? (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador*			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica*
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente fica muito preocupado com eventos programados, como compromissos ou visitas familiares?						
2. O paciente tem períodos nos quais se sente inquieto, incapaz de relaxar ou sente-se muito tenso?						
3. O paciente tem períodos (ou se queixa) de falta de ar, respiração ofegante ou suspiros sem uma outra razão que não seja o nervosismo?						
4. O paciente queixa-se de aperto no estômago, palpitações ou o coração acelerar por se sentir tenso (sintomas não explicados por alguma doença)?						
5. O paciente evita determinados lugares ou situações que o tornam mais tenso, como encontrar-se com amigos ou participar de atividades em público?						
6. O paciente fica perturbado quando separado de você? Ele segura-se em você para não se separar?						
Para preencher o NPI original, perguntar ao cuidador sobre o escore global do domínio, referente somente aos itens em destaque (1-6): Frequência (0-4): _____ Gravidade (0-3): _____ Desgaste do Cuidador (0-5): _____ Frequência x Gravidade:						
7. O paciente fala que se sente ameaçado ou age como se estivesse amedrontado?						
8. O paciente tem expressão de preocupação?						
9. O paciente repete declarações ou comentários sobre alguma coisa ruim que está para acontecer?						
10. O paciente expressa preocupação ou aflição pela sua própria saúde ou pelas funções do próprio corpo, preocupações não justificadas?						
11. O paciente fica choroso com as preocupações?						
12. O paciente tem medos irracionais de ficar sozinho ou de ser abandonado?						
13. O paciente pergunta repetidamente sobre o que ele deveria fazer ou para onde deveria ir?						
14. O paciente parece excessivamente concentrado ou preocupado com tarefas ou atividades e não consegue facilmente se desligar delas?						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.					Coluna Total:	

G. Euforia / Elação:

O paciente parece excessivamente alegre, eufórico ou feliz sem motivos? Eu não me refiro à felicidade normal de ver amigos, de receber presentes ou de passar o tempo com os membros da família. Eu pergunto se o paciente tem persistentemente uma alegria excessiva, ou anormal, ou se ele demonstra uma alegria excessiva ou anormal, quando os outros não apresentam bom-humor desta forma?

(✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador*			Entrevista com o Paciente	Impres- são Clínica
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente parece sentir-se excessivamente feliz ou age como se estivesse excessivamente feliz?						
2. O paciente acha graça ou ri de assuntos que os outros não acham engraçados?						
3. O paciente parece ter um senso de humor pueril, com tendência a zombar ou rir inapropriadamente (quando algo infeliz acontece com os outros)?						
4. O paciente conta piadas ou diz coisas que não são engraçadas para os outros, mas que parecem engraçadas para ele?						
5. O paciente faz brincadeiras infantis, como beliscar, ou brinca de "esconder-se" por achar engraçado?						
6. O paciente "fala demais" ou alega que tem mais habilidades, dinheiro ou poder do que na verdade tem?						
Para preencher o NPI original, perguntar ao cuidador sobre o escore global do domínio, referente somente aos itens em destaque (1-6): Frequência (0-4): _____ Gravidade (0-3): _____ Desgaste do Cuidador (0-5): _____ Frequência x Gravidade:						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.						Coluna Total:

H. Apatia / Indiferença:

O paciente perdeu ou diminuiu o interesse pelo mundo ao seu redor? Ele perdeu ou diminuiu o interesse em fazer as atividades ou falta-lhe motivação para iniciar novas atividades? Ele tem mais dificuldade para se engajar na conversação ou para efetuar os afazeres cotidianos? Ele está apático ou indiferente? (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador*			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica*
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente parece ser menos espontâneo e ativo do que habitualmente era antes?						
2. O paciente provavelmente inicia menos uma conversação?						
3. O paciente está menos afetivo ou lhe faltam emoções em comparação com sua maneira habitual de ser?						
4. O paciente reduziu a realização de suas atividades cotidianas?						
5. O paciente parece menos interessado nas atividades ou naquilo que as outras pessoas planejam fazer?						
6. O paciente perdeu ou diminuiu o interesse pelos amigos ou pelos membros da família?						
7. O paciente está menos entusiasmado com os interesses que habitualmente tinha antes?						
8. O paciente fica sentado quieto, porém, sem prestar atenção nos acontecimentos que ocorrem ao seu redor?						
Para preencher o NPI original, perguntar ao cuidador sobre o escore global do domínio, referente somente aos itens em destaque (1-8): Frequência (0-4): _____ Gravidade (0-3): _____ Desgaste do Cuidador (0-5): _____ Frequência x Gravidade:						
9. O paciente reduziu sua participação em atividades sociais, mesmo quando estimulado?						
10. O paciente está menos interessado ou menos curioso sobre as atividades rotineiras ou sobre novos acontecimentos ao seu redor?						
11. O paciente expressa menos emoção em resposta a acontecimentos positivos ou negativos?						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.						Coluna Total:

I. Desinibição:

O paciente parece agir impulsivamente, sem pensar? Ele faz ou diz coisas que não são usualmente feitas ou ditas em público? Ele tem atitudes que são constrangedoras para você ou para os outros? (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador*			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica*
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente age impulsivamente, sem pensar nas consequências?						
2. O paciente fala com estranhos como se os conhecesse?						
3. O paciente diz coisas indelicadas, rudes às pessoas, e que possam magoá-las?						
4. O paciente diz coisas grosseiras ou faz comentários sexuais inapropriados que normalmente não faria?						
5. O paciente fala abertamente sobre assuntos muito pessoais ou particulares, normalmente não comentados em público?						
6. O paciente acaricia, toca ou abraça os outros de uma forma inconveniente ou inapropriada e que não é do seu caráter?						
Para preencher o NPI original, perguntar ao cuidador sobre o escore global do domínio, referente somente aos itens em destaque (1-6): Frequência (0-4): _____ Gravidade (0-3): _____ Desgaste do Cuidador (0-5): _____ Frequência x Gravidade:						
7. O paciente veste-se ou se despe em lugares inapropriados ou se exhibe?						
8. O paciente tem pouca tolerância para frustrações ou é impaciente?						
9. O paciente comporta-se de forma socialmente inapropriada para a situação, como falar durante atos religiosos ou cantar durante a refeição?						
10. O paciente parece ter perdido o julgamento social sobre o que dizer ou como se comportar?						
11. O paciente ofende os outros?						
12. O paciente é incapaz ou parece não propenso a controlar sua alimentação?						
13. O paciente parece adequado, mas não leva em conta se suas palavras ou ações podem prejudicar os outros?						
14. O paciente urina em lugares inapropriados (não por causa de incontinência)?						
15. O paciente solicita persistentemente atenção frequente, sem consideração para com os outros?						
16. O paciente pega objetos dos outros?						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.						Coluna Total:

J. Irritabilidade/Labilidade:

O paciente fica irritado e facilmente perturbado? Seu humor é muito instável? Ele é anormalmente impaciente? Não estamos nos referindo à frustração pela perda de memória ou pela incapacidade de fazer as tarefas habituais. Pretendemos saber se o paciente tem irritabilidade anormal, impaciência ou mudanças emocionais súbitas, diferentes da sua maneira habitual de ser. (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador*			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica*
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente fica de mau-humor, "perdendo o controle" facilmente por pequenas coisas?						
2. O paciente rapidamente muda o estado de humor, estando muito bem em um minuto e irritado no minuto seguinte?						
3. O paciente tem momentos súbitos de irritação?						
4. Ele é impaciente, tendo dificuldade para lidar com atrasos ou esperar por atividades programadas?						
5. O paciente é ranzinza ou irritável?						
6. O paciente discute à toa, sendo difícil lidar com ele?						
Para preencher o NPI original, perguntar ao cuidador sobre o escore global do domínio, referente somente aos itens em destaque (1-6): Frequência (0-4): _____ Gravidade (0-3): _____ Desgaste do Cuidador (0-5): _____ Frequência x Gravidade:						
7. O paciente é excessivamente crítico para com os outros?						
8. O paciente abertamente entra em conflito com amigos, familiares ou com cuidadores?						
9. O paciente lacrimeja ou chora frequentemente e de forma imprevisível?						
10. O paciente subitamente apresenta mudanças de humor?						
11. O paciente queixa-se frequentemente?						
12. O paciente parou de expressar prazer ou alegria em resposta às atividades habituais do dia-a-dia?						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.						Coluna Total:

K. Distúrbio Motor Aberrante:

O paciente anda de um lado a outro, tem comportamentos repetidos como abrir armários ou gavetas, ou repetidamente apanhar objetos, dar nós em barbante ou fios? (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador*			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica*
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente perambula (ou se move em cadeira-de-rodas) sem propósito aparente?						
2. O paciente remexe ao seu redor, abrindo e desarrumando gavetas e armários?						
3. O paciente se veste ou tira as roupas repetidamente?						
4. O paciente tem comportamentos repetitivos ou "hábitos" que faz repetidas vezes (p.ex.: esfregar a mesa, abrir e fechar portas)?						
5. O paciente faz atividades repetitivas, como manusear botões, pegar objetos, enrolar barbante, etc.?						
6. O paciente se mexe excessivamente, não consegue permanecer sentado quieto, bate demais os pés ou os dedos?						
Para preencher o NPI original, perguntar ao cuidador sobre o escore global do domínio, referente somente aos itens em destaque (1-6): Frequência (0-4): _____ Gravidade (0-3): _____ Desgaste do Cuidador (0-5): _____ Frequência x Gravidade:						
7. O paciente tem comportamentos de auto-estimulação, como balançar, esfregar-se ou gemer?						
8. O paciente move-se sem um propósito racional, parecendo negligenciar as recomendações necessárias para sua segurança?						
9. Seus movimentos ou reações são mais lentos do que o usual?						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.					Coluna Total:	

L. Distúrbios do Sono:

O paciente tem dificuldade para adormecer (não considerar se o paciente simplesmente levanta-se uma ou duas vezes à noite para ir ao banheiro e volta a dormir imediatamente). O paciente permanece de pé durante a noite, troca de roupas, entra nos quartos dos outros? (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador*			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica*
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente tem dificuldade para adormecer?						
2. O paciente levanta-se à noite (não considerar se o paciente levanta-se uma ou duas vezes à noite para ir ao banheiro e volta a dormir imediatamente)?						
3. O paciente perambula, anda de um lado para o outro ou se envolve em atividades inapropriadas à noite?						
4. O paciente acorda-o (você) durante a noite ou perturba os outros?						
5. O paciente levanta-se à noite, veste-se, procura sair de casa, pensando que é de manhã ou que o dia está começando?						
6. O paciente dorme excessivamente durante o dia?						
7. O paciente levanta-se muito cedo pela manhã (antes dos outros)?						
Para preencher o NPI original, perguntar ao cuidador sobre o escore global do domínio, referente somente aos itens em destaque (1-7) Frequência (0-4): _____ Gravidade (0-3): _____ Desgaste do Cuidador (0-5): _____ Frequência x Gravidade:						
8. O paciente fica agitado ou inquieto durante o sono, à noite? Ele fica preocupado em não conseguir dormir ou em acordar à noite?						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.					Coluna Total:	

M. Distúrbios do Apetite e da Alimentação:

O paciente tem tido alguma mudança no apetite, no peso ou nos hábitos alimentares? (Considerar NA – 'Não Aplicável' se ele está incapacitado e necessita ser alimentado). Ele tem tido alguma mudança no tipo de comida que prefere? (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador*			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica*
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente tem perdido o apetite?						
2. O paciente tem tido o apetite aumentado?						
3. O paciente tem perdido peso?						
4. O paciente tem ganhado peso?						
5. O paciente tem tido mudanças no comportamento alimentar, como colocar muita comida na boca de uma só vez?						
6. O paciente tem tido mudanças na preferência do tipo de comida, como querer comer muito doce ou outros tipos específicos de alimento?						
7. O paciente tem apresentado comportamentos alimentares como querer comer exatamente os mesmos tipos de comida todos os dias ou querer comer os alimentos exatamente na mesma ordem?						
Para preencher o NPI original, perguntar ao cuidador sobre o escore global do domínio, referente somente aos itens em destaque (1-7): Frequência (0-4): _____ Gravidade (0-3): _____ Desgaste do Cuidador (0-5): _____ Frequência x Gravidade:						/
8. O paciente come ou bebe substâncias inapropriadas ou produtos não alimentícios?						
9. O paciente frequentemente solicita comida e/ou bebida mesmo que tenha comido ou bebido algo há pouco?						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.						Coluna Total:

N. Vocalizações Aberrantes:

H. O paciente grita, fala excessivamente ou faz barulhos estranhos? Ele frequentemente tem explosões verbais? (✓) Sim: ☐ Não: ☐

As respostas deverão ser baseadas nas últimas 4 semanas.		Entrevista com o Cuidador*			Entrevista com o Paciente	Impressão Clínica*
Descrição	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	Desgaste 0-5	Frequência 0-4	Gravidade 0-3	
1. O paciente faz barulhos esquisitos, como risos ou gemidos estranhos?						
2. O paciente grita ou geme alto, aparentemente sem motivo?						
3. O paciente fala excessivamente?						
4. O paciente faz solicitações ou queixas repetitivas?						
5. O paciente é verbalmente abusivo ou usa uma linguagem chula ou ameaçadora?						
6. O paciente faz galanteios sexuais verbais?						
7. O paciente apresenta explosões verbais?						
8. O paciente participa das conversas dos outros, mesmo que a conversação não lhe seja pertinente ou é difícil para ele entender?						
*Não deixar em branco. Inserir "0" se não ocorrer.						Column Total:

8.6 Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey

Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey

Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	Lista B	B1	A6	A7 (20 linhas)	Lista A
Tambor						Carteira				Tambor
Cortina						Guarda				Cortina
Sino						Ave				Sino
Café						Sapato				Café
Escola						Forno				Escola
Pai						Montanha				Pai
Lua						Óculos				Lua
Jardim						Toalha				Jardim
Chapéu						Nuvem				Chapéu
Cantor						Barco				Cantor
Nariz						Carneiro				Nariz
Peru						Canhão				Peru
Cor						Lápis				Cor
Casa						Igreja				Casa
Rio						Peixe				Rio

Corretas										
----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Lista para reconhecimento

Sino (A)	Lar (SA)	Toalha (B)	Barco (B)	Óculos (B)
Janela (SA)	Peixe (B)	Cortina (A)	Estola (FA)	Bota (SB)
Chapéu (A)	Lua (A)	Flor (SA)	Pai (A)	Sapato (B)
Música (SA)	Pino (FA)	Cor (A)	Água (SA)	Professor (SA)
Guarda (B)	Rua (FA)	Carteira (B)	Cantor (A)	Forno (B)
Nariz (A)	Ave (B)	Canhão (B)	Bule (SA)	Ninho (SB)
Chuva (SB)	Montanha (B)	Giz (SA)	Nuvem (B)	Filho (SA)
Escola (A)	Café (A)	Igreja (B)	Casa (A)	Tambor (A)
Papel (FA)	Asa (SA)	Peru (A)	Feixe (FB)	Rapé (FA)
Lápis (B)	Rio (A)	Torno (FB)	Jardim (A)	Carneiro (B)

(A): Palavras da Lista A

(B): Palavras da Lista B

(SA ou SB): Palavras com associação semântica com palavras da lista A ou B

(FA ou FB): palavras foneticamente similares a outras da lista A ou B

8.7 - Teste de dígitos e teste de cores Stroop

Dígitos (WAIS – III)

DIRETO:

3 – 8 – 7
 6 – 4 – 3 – 9
 7 – 2 – 6 – 6
 4 – 2 – 7 – 3 – 1
 7 – 5 – 6 – 3 – 6
 6 – 1 – 9 – 4 – 7 – 3
 3 – 9 – 2 – 4 – 8 – 7
 5 – 9 – 1 – 7 – 4 – 2 – 3
 4 – 1 – 7 – 9 – 3 – 8 – 6
 5 – 8 – 1 – 9 – 2 – 6 – 4 – 7
 3 – 8 – 2 – 9 – 5 – 1 – 7 – 4

Pontos: _____

INVERSO:

5 – 9
 2 – 8 – 3
 4 – 1 – 5
 3 – 2 – 7 – 9
 4 – 9 – 6 – 8
 1 – 5 – 2 – 8 – 6
 6 – 1 – 6 – 4 – 3
 5 – 3 – 9 – 4 – 1 – 8
 7 – 2 – 4 – 8 – 5 – 6
 8 – 1 – 2 – 9 – 3 – 6 – 5
 4 – 7 – 3 – 9 – 1 – 2 – 8

Pontos: _____

Teste de Stroop*

LARANJA	VERMELHO	VERDE	LARANJA	AZUL	LARANJA	VERDE	AZUL
VERMELHO	AZUL	VERDE	LARANJA	AZUL	LARANJA	VERMELHO	VERDE
AZUL	VERMELHO	VERDE	VERMELHO	LARANJA	AZUL	VERDE	AZUL
LARANJA	VERMELHO	AZUL	VERMELHO	VERDE	AZUL	LARANJA	VERMELHO
VERMELHO	VERDE	VERMELHO	LARANJA	VERDE	LARANJA	AZUL	LARANJA
VERDE	LARANJA	VERMELHO	LARANJA	AZUL	LARANJA	VERDE	VERMELHO
AZUL	VERMELHO	VERDE	AZUL	VERMELHO	VERDE	AZUL	LARANJA
VERMELHO	VERDE	AZUL	VERDE	LARANJA	AZUL	VERDE	VERMELHO

CONGRUENTE – Tempo: _____(min) _____(seg)

Número de erros: _____

VERDE	LARANJA	VERMELHO	AZUL	LARANJA	VERMELHO	AZUL	VERDE
AZUL	LARANJA	AZUL	VERMELHO	VERDE	AZUL	LARANJA	VERMELHO
VERMELHO	VERDE	LARANJA	AZUL	VERMELHO	LARANJA	VERMELHO	VERDE
VERDE	LARANJA	VERMELHO	AZUL	VERMELHO	LARANJA	VERDE	LARANJA
AZUL	LARANJA	AZUL	VERMELHO	LARANJA	VERDE	VERMELHO	VERDE
AZUL	VERMELHO	LARANJA	AZUL	VERMELHO	VERDE	LARANJA	AZUL
VERMELHO	AZUL	VERMELHO	VERDE	LARANJA	AZUL	LARANJA	VERDE
VERDE	AZUL	VERDE	VERMELHO	AZUL	VERDE	LARANJA	VERDE

INCONGRUENTE – Tempo: _____(min) _____(seg)

Número de erros: _____

8.8 Figura complexa de Rey

Teste do Relógio (modo de correção de Sunderland)

Desenhar por etapas:

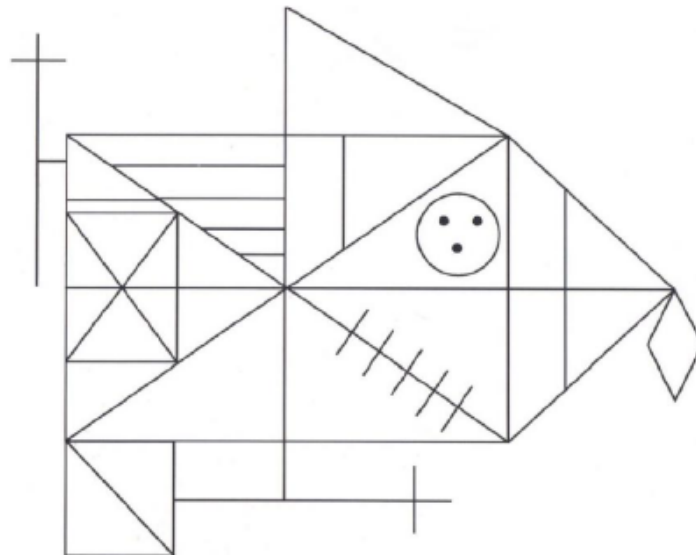
1 – Círculo grande

2 – Números do relógio

3 – Marcar horário específico:

11:10 nos ponteiros

Teste das Figuras Complexas de Rey



8.9 Fluência verbal (semântica e fonêmica) e testes visuoespaciais

Teste de Fluência Verbal Semântica (nomes de ANIMAIS em 1 minuto)

Teste de Fluência Verbal Fonológica (em 1 minuto)

F _____

A _____

S _____

Teste de Percepção visuo-espacial de Luria

G12 _____ () 4

G13 _____ () 5

G14 _____ () 5

G17 _____ () 1

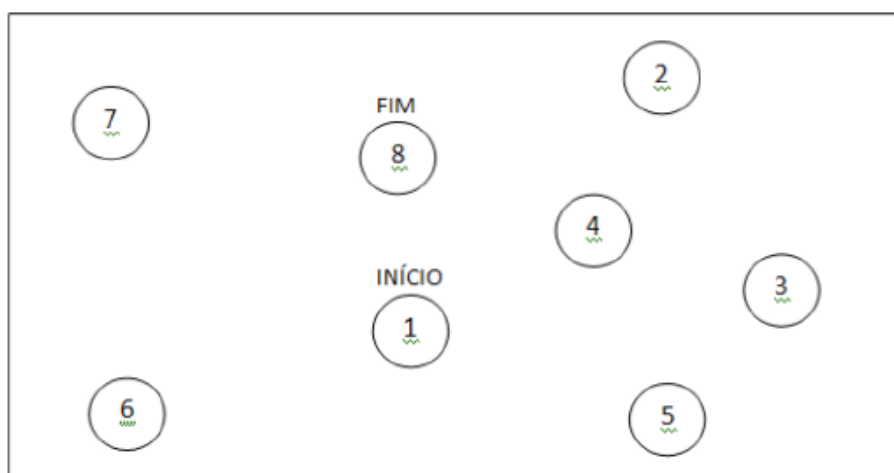
G18 _____ () 1

Rotação mental de figuras

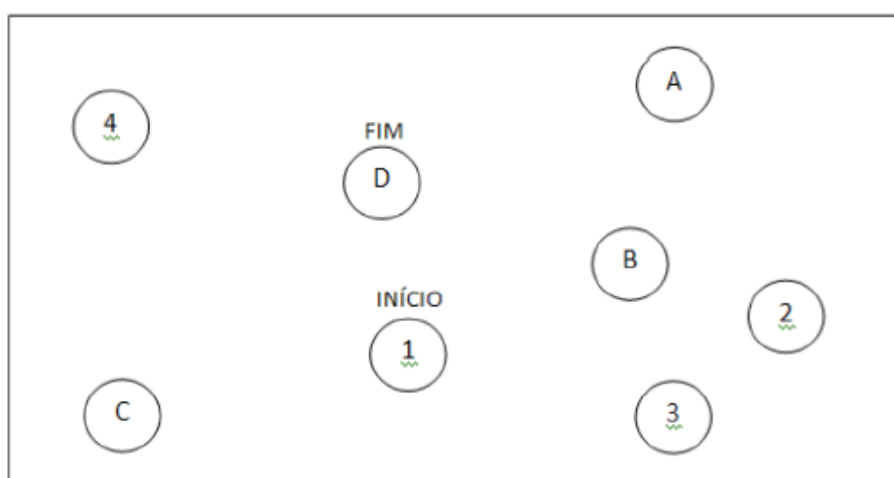
Ratcliff: A _____ B _____ C _____ D _____ () 4

8.10 Teste de trilhas A e B

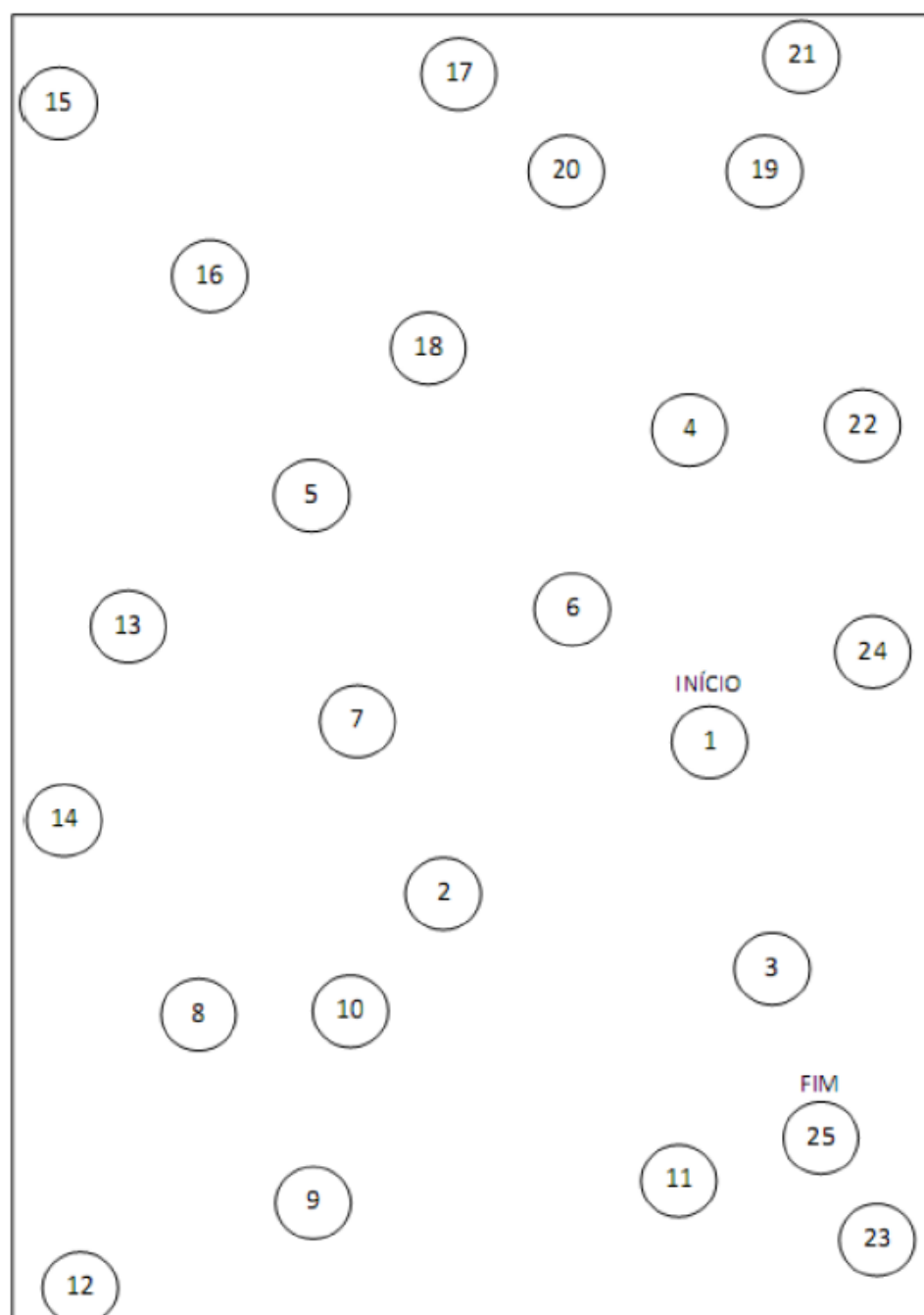
Teste das Trilhas A (TREINO)



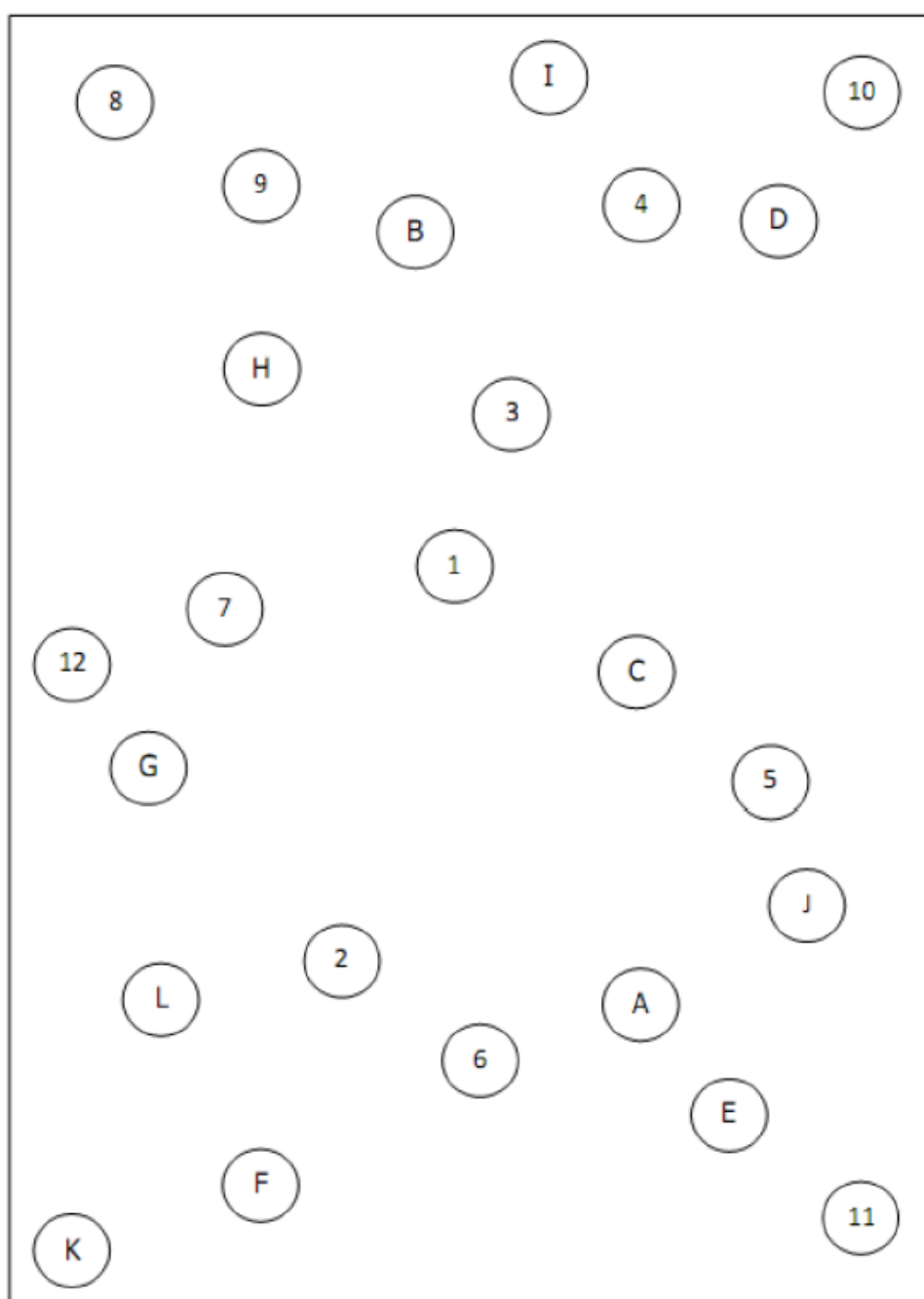
Teste das Trilhas B (TREINO)



Teste das Trilhas A



Teste das Trilhas B



8.11 Teste de nomeação de Boston

Teste de Nomeação de Boston

FIGURA	CORRETO SEM PISTA	COM PISTA	COM PISTA FONÊMICA
1 – cama (uma peça de mobília)			
2 – árvore (uma coisa que cresce lá fora)			
3 – lápis (usado para escrever)			
4 – casa (um tipo de edifício)			
5 – apito (usado para assobiar)			
6 – tesoura (usado para cortar)			
7 – pente (usado para arrumar o cabelo)			
8 – flor (cresce no jardim)			
9 – serrote (usado por marceneiros)			
10 – escova (usada na boca)			
11 – helicóptero (usado para voar)			
12 – vassoura (usada para limpeza)			
13 – polvo (um animal marinho)			
14 – cogumelo (algo para comer)			
15 – cabide (usa no armário)			
16 – cadeira de rodas (tem em hospital)			
17 – camelo (um animal)			
18 – máscara (parte de fantasia)			
19 – brigadeiro – bolo (algo para comer)			
20 – banco (usado para sentar)			
21 – raquete (usa em esportes)			
22 – caracol – lesma (um animal)			
23 – vulcão (um tipo de montanha)			
24 – cavalo-marinho (animal marinho)			
25 – dardo – flecha (você atira ele)			
26 – canoa – bote (usado na água)			
27 – globo terrestre (um tipo de mapa)			
28 – buquê arranjo (usado para decorar)			
29 – tamanduá (um animal)			
30 – gaita (instrumento musical)			
31 – elefante (um animal)			
32 – caju (fruta)			
33 – iglu – oca – forno à lenha (tipo de casa)			
34 – pernas de pau (usadas para ficar alto)			
35 – dominó (jogo)			
36 – cactus (planta)			
37 – escada rolante (você anda nela)			
38 – violino (instrumento musical)			
39 – rede (você deita nela)			
40 – relógio cuco (parte de relógio)			
41 – peru (ave)			
42 – termômetro (os médicos usam)			
43 – Cristo Redentor (localizado no Rio de Janeiro)			
44 – focinheira (cachorro usa)			
45 – saci (personagem do folclore)			
46 – funil (usado com líquidos)			
47 – sanfona (instrumento musical)			
48 – forca (usada pelo carrasco)			
49 – beterraba – nabo – cebola (legume)			
50 – grampeador (prende papéis)			
51 – tranca – trinco – trâmela (tem na porta)			
52 – fita métrica – trena (pedreiro usa)			
53 – lupa (usada para olhar à distância)			
54 – pegador – pinça de gelo (utensílio)			
55 – Pão de Açúcar (localizado no Rio de Janeiro)			
56 – estribo (usado em animais)			
57 – treliça – cerca – grade (tem no jardim)			
58 – estojo ou caixa de lápis (para desenho)			
59 – furadeira (usada para perfurar)			
60 – ampulheta (medir tempo)			
TOTAL: _____ (60)			

8.12 Escala visual de Duara (MTA)

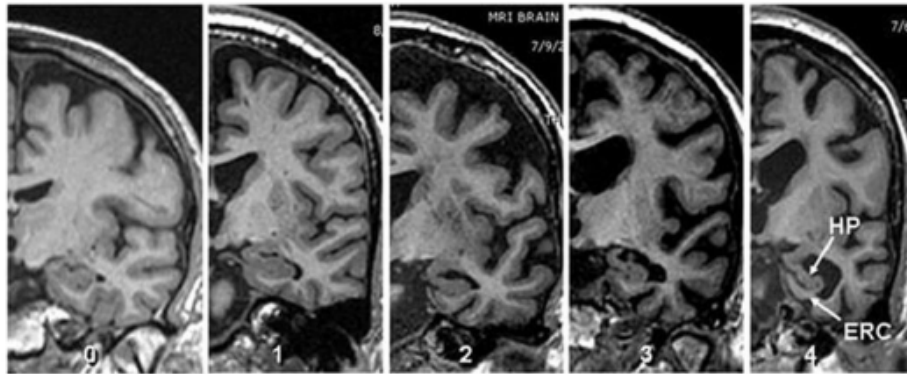


FIGURE 1 | Visual rating scale. Image depicting four degrees of atrophy in Hippocampus and Entorhinal cortex according to visual rating scale where 0 = no atrophy, 1 = minimal atrophy, 2 = mild atrophy, 3 = moderate atrophy and 4 = server atrophy (Score shown corresponds to both structure).

8.13 Escala visual de Fazekas

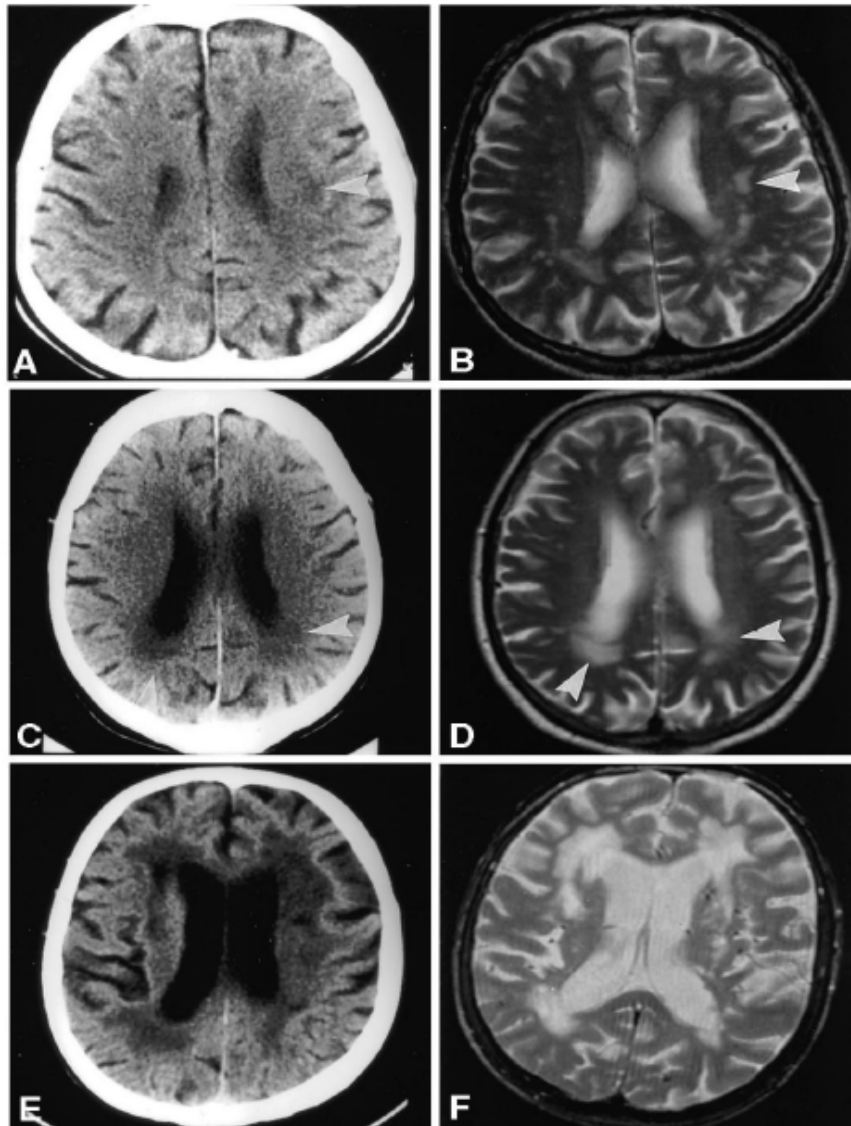
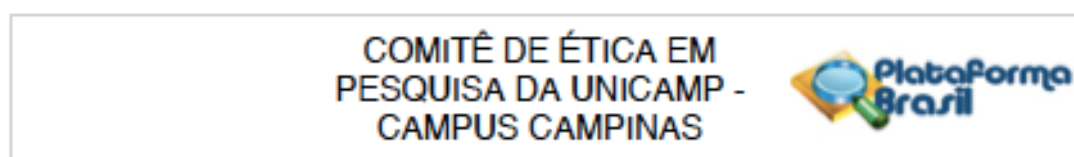


Figure 1. A through F, Examples of the rating scores 1, 2, and 3 from CT and MRI scans. Each pair of images (CT/MRI) refers to the same patient. The lesions are chosen from matching slices. Note that the slice angulation differs between CT and MRI (T2-weighted MRI images are shown). For a rating score of 1, a single lesion is clearly seen on CT (A) (see arrow); on MRI (B), additional lesions are rated as 2; rating score 2 is exemplified in C and D (see arrows); rating score 3 is shown in E and F.

9. ANEXOS

9.1 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação e seguimento de pacientes com declínio cognitivo sem demência.

Pesquisador: Lucas Francisco Botequão Mella

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45739515.7.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.165.788

Data da Relatoria: 23/07/2015

Apresentação do Projeto:

Introdução: Estudos recentes mostram que comprometimento cognitivo leve (CCL) e declínio cognitivo subjetivo (DCS) são condições de alta prevalência na população idosa e preditoras de evolução para demência. O CCL é um construto mais bem definido e mais extensivamente investigado na literatura do que o DCS. O tipo de domínio cognitivo afetado, idade mais avançada, presença de biomarcadores e sintomas neuropsiquiátricos associados são características que aumentam o risco de conversão para demência nos pacientes com CCL. Por outro lado, não há estudos suficientes que estabeleçam o perfil cognitivo neuropsiquiátrico, médico geral e neuroimagiológico dos pacientes com DCS ou que apontem fatores associados a maior risco de progressão para CCL e demência. As pesquisas sobre intervenções terapêuticas no CCL e DCS são escassas e com resultados pouco consistentes, de forma que não existem tratamentos formalmente recomendados para essas condições. **Objetivos:** Estabelecer o perfil cognitivo, neuropsiquiátrico, neuroimagiológico e médico geral de sujeitos com CCL e DCS, bem como identificar possíveis preditores de piora, melhora ou estabilização cognitiva e neuropsiquiátrica. Identificar possíveis vieses dos instrumentos de avaliação cognitiva, quando utilizados em pacientes com declínio cognitivo, mas sem demência. Avaliar os resultados da estimulação cognitiva multimodal em grupo nesses pacientes

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.165.766

em relação a cognição, sintomas neuropsiquiátricos e qualidade de vida. Métodos: Serão avaliados os registros médicos de pacientes acima de 50 anos com DCS e CCL acompanhados no programa de saúde cognitiva do CECOMUNICAMP e serão coletados dados de pessoas sem queixa cognitiva (controles). Serão realizadas análises

comparativas transversais entre sujeitos com CCL, DCS e controles, como também serão feitas análises retrospectivas longitudinais dos dados do prontuário a cerca do seguimento dos pacientes com DCS e CCL.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Verificar a frequência e intensidade de sintomas neuropsiquiátricos, alterações de neuroimagem e comorbidades médicas gerais em pacientes com DCS, em comparação com pacientes com CCL e sujeitos sem declínio cognitivo (controles);
- Determinar se sintomas neuropsiquiátricos, alterações de neuroimagem e comorbidades médicas gerais seriam preditores de progressão do declínio cognitivo em pacientes com DCS e CCL;

Objetivo Secundário:

- Avaliar se há correlação entre sintomas neuropsiquiátricos, alterações de neuroimagem e comorbidades médicas gerais em pacientes com DCS e CCL;
- Determinar se a resposta ao tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos e das comorbidades médicas gerais afetaria o risco de progressão do declínio cognitivo em pacientes com DCS e CCL;
- Verificar se um programa de estimulação cognitiva multimodal em grupo retardaria o declínio cognitivo e melhoraria os sintomas neuropsiquiátricos e a qualidade de vida de pacientes com DCS e CCL;
- Avaliar a correlação entre os resultados dos instrumentos de avaliação cognitiva entre si, com a história clínica e com as alterações de neuroimagem, bem como os possíveis vieses em pacientes com DCS e CCL.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Este estudo coletará dados dos registros de pacientes em acompanhamento médico em instituição universitária assistencial. Não serão realizadas entrevistas, aplicados testes ou coletados exames para fins de pesquisa exclusivamente nos pacientes com DCS e CCL. Portanto, não há riscos a esses pacientes decorrentes da participação nesse estudo. Os sujeitos do grupo controle que aceitarem a participar do estudo serão submetidos a entrevista médica semi-estruturada, exame

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: oep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.155.796

físico, exame neurológico, avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica, exames laboratoriais (através de punção venosa periférica e coleta de urina não invasiva) e neuroimagem (sem contraste). Não há riscos diretos à saúde secundários às avaliações médica e neuropsicológicas. Os riscos relacionados à coleta de exames laboratoriais são acidentes de punção (como dor, eritema e edema local auto-limitado, pequeno sangramento e/ou flebite), mas são de baixa incidência e baixa gravidade. Enfatiza-se que a coleta será realizada por profissionais habilitados e experientes, em local apropriado e seguindo todas as normas e padronizações dos procedimentos, minimizando os riscos. Em caso de ocorrência de alguma complicação secundária à punção, haverá assistência médica para tanto no CECOM-UNICAMP. A neuroimagem consistirá de exame de ressonância magnética (RNM) de crânio ou tomografia de crânio (TC) (para indivíduos com contra-indicações a RNM, por exemplo, presença de próteses metálicas). Ambos exames de neuroimagem serão realizados sem contraste endovenoso e sem procedimentos invasivos. O risco secundário à neuroimagem consiste em crises de ansiedade associada claustrofobia, mas de baixa incidência e gravidade.

Benefícios:

Os benefícios relativos à avaliação e ao acompanhamento neurocognitivo, bem como à participação nas oficinas de estimulação cognitiva decorrem de um programa assistencial do CECOM, destinado aos funcionários e docentes, ativos ou aposentados, da UNICAMP, em caráter voluntário durante todo seu curso. O funcionário ou docente é livre para não participar do programa ou abandonar o acompanhamento a qualquer momento. Não serão concedidos benefícios a mais aos pacientes do CECOM-UNICAMP que aceitarem participar desse estudo. Os sujeitos do grupo controle não receberão benefícios decorrentes da participação nesse estudo. Sendo encontradas alterações nas avaliações ou nos exames, os sujeitos serão encaminhados para avaliação e tratamento médico específicos no CECOM-UNICAMP.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto com o intuito de estudar 200 pacientes com e sem declínio cognitivo. O estudo irá verificar a frequência e intensidade de sintomas neuropsiquiátricos, alterações de neuroimagem e comorbidades médicas gerais em pacientes com e sem declínio cognitivo. Projeto bem estruturado e relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Carta de autorização da coordenadora do CECOM: devidamente preenchida e assinada.
2. Folha de Rosto: devidamente preenchida e assinada.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		
Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887	
UF: SP	Município: CAMPINAS	
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.165.796

- 3. TCLE: adequado.
- 4. Cronograma: adequado.
- 5. Orçamento: adequado.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador atendeu as pendências anteriores.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		
Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887	
UF: SP	Município: CAMPINAS	
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.155.796

e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 486/2012, Item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

CAMPINAS, 31 de Julho de 2015

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação e seguimento de pacientes com declínio cognitivo sem demência.

Pesquisador: Lucas Francisco Botequillo Mella

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 45738515.7.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.412.170

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda para Inclusão do pesquisador, LUCAS LUCHESI BARNES, como membro da equipe de pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos não foram alterados em relação ao projeto original.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios não foram alterados em relação ao projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há comentários adicionais em virtude desta emenda.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os arquivos:

1-PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_648316_E1.pdf 11/01/2016 20:47:27;

2-TCLE_controles1.pdf 11/01/2016 20:45:54;

3-CEP_Projeto_3aversao.docx 11/01/2016 20:45:10;

4-TCLE_casos.pdf 11/01/2016 20:39:45

Recomendações:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cesp@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.412.170

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A solicitação de inclusão do pesquisador, LUCAS LUCHESI BARNES, como membro da equipe de pesquisa está adequada.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		
Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887	
UF: SP	Município: CAMPINAS	
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.412.170

-Lembramos que segundo a Resolução 486/2012 , Item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_648316_E1.pdf	11/01/2016 20:47:27		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controles1.pdf	11/01/2016 20:45:54	Lucas Francisco Botequilo Mella	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Projeto_3aversao.docx	11/01/2016 20:45:10	Lucas Francisco Botequilo Mella	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_casos.pdf	11/01/2016 20:39:45	Lucas Francisco Botequilo Mella	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorização CECOM.pdf	14/05/2015 12:35:06		Acelto
Folha de Rosto	Folha de rosto CONEP.pdf	14/05/2015 12:33:54		Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 17 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação e seguimento de pacientes com declínio cognitivo sem demência

Pesquisador: Lucas Francisco Botequilo Mella

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 45739515.7.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.278.138

Apresentação do Projeto:

Transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil

Trata-se de solicitação da segunda emenda ao protocolo para inclusão de dois novos pesquisadores, ajustes no título, no projeto de pesquisa, no cronograma e no TCLE. O protocolo foi originalmente aprovado em 31/08/2015 e recebeu a primeira emenda em 17/02/2016 (para inclusão do pesquisador Lucas Luchesi Barnes). A descrição da solicitação está ao final do parecer.

Introdução: Define-se demência a partir da evidência de declínio cognitivo significativo em relação ao nível prévio de desempenho do indivíduo em um ou mais domínios cognitivos (memória, atenção, funções executivas, linguagem, reconhecimento, praxias, etc), com consequente prejuízo funcional, de forma a causar incapacidade na realização de atividades da vida diária de modo independente. (1) O diagnóstico de demência implica em um limite claro entre normalidade e déficit cognitivo, evidente ao ponto de impossibilitar o indivíduo para o trabalho, manejo de finanças, compras, viagens independentes, preparo de refeições, cuidado com a casa e até auto-cuidado. (2) No entanto, as principais doenças responsáveis pelas alterações cognitivas (doença de Alzheimer e doença cerebrovascular) não se apresentam com quadros demenciais desde seu início. Elas estabelecem-se de forma lenta e progressiva, afetando o sujeito ao longo de um continuum, desde quando estão presentes apenas alterações moleculares e celulares do sistema nervoso, sem

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

o aparecimento de sintomas ou declínio cognitivo, até a franca deterioração da cognição, do comportamento e da funcionalidade com atrofia cerebral significativa. (3) Em determinados estágios desse continuum, ocorrem sintomas cognitivos menores prévios ao estabelecimento da demência.

O estágio do declínio cognitivo anterior à instalação da demência é chamado de comprometimento cognitivo leve (CCL) e, segundo a quinta edição do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V, 2013), é definido pela presença de alterações cognitivas em um ou mais domínios, aferidas por meio de testes neuropsicológicos padronizados, geralmente cursando com interferências na funcionalidade do indivíduo nas atividades complexas da vida diária, mas sem causar incapacidade ou dependência. (1) O sujeito com CCL frequentemente queixa-se de estar mais lento ou de ter que despendar maior esforço cognitivo para realizar algumas tarefas relacionadas ao trabalho, ao manejo de suas finanças e à organização de viagens para locais desconhecidos. Embora não ocorra perda funcional, os sintomas cognitivos do CCL causam impacto na funcionalidade do sujeito, que pode ser evidente para os familiares e colegas de trabalho. (2)

Não há dados precisos de incidência e prevalência do CCL devido à escassez de estudos epidemiológicos e às dificuldades metodológicas de padronização do diagnóstico, dos instrumentos de mensuração cognitiva e da idade da população estudada. Embora os números levantados pelos estudos disponíveis variem muito, recente revisão da literatura apontou prevalência de CCL em idosos entre 15-20% e incidência entre 1 a 6% ao ano. (4-5) No Brasil, temos apenas um levantamento populacional que encontrou 13,2% de prevalência de CCL em pessoas acima de 65 anos. (6)

Teoricamente, os pacientes com doenças neurodegenerativas ou doença cerebrovascular tipo microvascular passam invariavelmente pelo estágio de CCL antes da demência, mas não são todos indivíduos com CCL que evoluirão para quadros demenciais. Além das patologias progressivas que afetam o sistema nervoso central (SNC), outras condições não progressivas podem cursar com CCL, como, por exemplo, depressão e outros transtornos do humor, hipovitaminoses, distúrbios tireoidianos, anemia, infecções do SNC (HIV, neurovírus), traumatismo cranioencefálico e doença cerebrovascular estável. (7) A taxa de conversão de CCL para demência é de 10-15% ao ano, enquanto que na população geral é de 1-2%. (5) Contudo, 22% dos pacientes com CCL recuperaram-se do déficit cognitivo (backconversion, em inglês), segundo estudo longitudinal com seguimento ao longo de um ano. (8) Sendo assim, apesar não determinar um prognóstico estável e definitivo, o diagnóstico de CCL representa um fator de risco significativo para evolução para

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: csp@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

demência, independente da causa de base. (4-5,8)

Além do mais, o risco de evolução para um declínio cognitivo progressivo a partir do CCL aumenta quando consideradas as seguintes variáveis: idade, biomarcadores, domínios cognitivos afetados e sintomas neuropsiquiátricos associados. Pessoas com CCL e idade mais avançada tem risco aumentado de conversão para demência. Encontra-se uma prevalência de 3% de CCL em pessoas de 60 anos e de 15% em idosos de 75 anos ou mais. (4) Biomarcadores consistem em alterações biológicas, identificáveis por meio de exames laboratoriais ou de neuroimagem, que estão fortemente associadas com determinadas patologias que afetam a cognição. Com relação aos domínios cognitivos, verifica-se que também são variáveis que estão correlacionadas com a patologia de base. Ou seja, o acometimento de domínios cognitivos específicos e a presença de determinados biomarcadores apontam para a etiologia subjacente aos sintomas cognitivos. (4-5,8) Dessa forma, se a patologia em questão tratar-se de uma condição neurodegenerativa progressiva, o risco de declínio cognitivo progressivo e consequente conversão para demência é maior.

CCL tipo amnésico (no qual a avaliação neuropsicológica identifica acometimento preferencial da memória episódica recente), atrofia hipocámpal e dos córtices entorrinais na neuroimagem, aumento de proteína tau no líquor e deposição de beta-amiloide no sistema nervoso central (indicada pela redução dessa proteína no líquor e pelo aumento do seu sinal na tomografia por emissão de pósitrons com o marcador Pittsburg Compound B (PIB-PET)) são, respectivamente, o domínio cognitivo e os biomarcadores que apontam para o diagnóstico de CCL secundário à doença de Alzheimer, conferindo, dessa forma, maior risco de progressão para demência ao longo do tempo. (9-11) Do mesmo modo, CCL com acometimento de múltiplos domínios cognitivos, principalmente memória e funções executivas, e alterações sugestivas de microangiopatía na neuroimagem estão associados à doença cerebrovascular, tipo microvascular. (11-12)

Alterações de comportamento são extremamente frequentes em pacientes com transtornos neurocognitivos e são nomeadas como sintomas neuropsiquiátricos (SNP). Os SNP estão presentes em todos os estágios do declínio cognitivo. Depressão, ansiedade, apatia e distúrbios do sono são mais frequentes em estágios iniciais, enquanto que delírios, alucinações, agitação e agressividade são mais comuns em quadros demenciais mais avançados. (13-14) Entende-se que as doenças neurodegenerativas e cerebrovasculares cursam não só com sintomas cognitivos, mas também com SNP. Além do mais, estudos recentes mostram que os SNP são frequentes mesmo antes do estabelecimento da demência e que eles são preditores do aparecimento de déficits cognitivos e do declínio cognitivo progressivo. (15) A metanálise conduzida por Diniz et al (2013) verificou que

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: csp@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

depressão no idoso sem comprometimento cognitivo está associada a risco de 1,54 vezes de evolução para demência de Alzheimer e risco de 2,64 vezes de evolução para demência vascular em comparação com a população geral. (15) Outros estudos mostraram que indivíduos com CCL tem maior risco de conversão para demência quando apresentam depressão ou apatia concomitante. (16-17) Portanto, considera-se a presença de SNP, principalmente depressão, apatia e ansiedade, como marcadores de risco de conversão para demência em pessoas com CCL. (13-17)

Parte das pessoas que referem sintomas cognitivos possuem avaliação neuropsicológica normal, além de não apresentar qualquer impacto na sua funcionalidade. Entende-se que esses indivíduos têm declínio cognitivo subjetivo (DCS), ou seja, referem um declínio cognitivo, mas a testagem cognitiva objetiva não mostra alterações significativas. (18) Embora não seja um dado consistente na literatura, alguns pesquisadores sugerem que o DCS possa estar associado com maior risco de evolução para demência. (19) Em recente metanálise, Mitchell et al (2014) mostraram que 6,8% ao ano dos pacientes com DCS convertem para CCL e 2,3% ao ano convertem para demência, em comparação com 1% de conversão para demência nos controles sem queixa cognitiva. No geral, o risco de conversão para demência é duas vezes maior em DCS do que em controles, de acordo com esse mesmo estudo. (20) Estudos com neuroimagem encontraram maior prevalência de alterações cerebrais sutis (discreta redução do volume hipocampal e esparsos focos de hiperintensidades em substância branca) entre os pacientes com DCS. (21-26). Com base nesses achados, pressupõe-se que esses sujeitos possam estar num estágio pré-demencial prévio ao CCL e que, portanto, tendem evoluir para CCL e demência mais frequentemente do que a população geral. Uma hipótese é que os instrumentos de avaliação neuropsicológica atualmente utilizados não sejam tão sensíveis ao ponto de identificar as alterações cognitivas sutis que os pacientes com DCS percebem em si mesmos. Além do que, nesses pacientes testes cognitivos transversais não podem prever o declínio cognitivo progressivo e a conversão para demência no futuro. Os testes retratam o desempenho cognitivo num dado momento apenas, enquanto que a percepção subjetiva do declínio pela própria pessoa tem caráter longitudinal, explicando o maior poder preditivo do DCS em relação a avaliação neuropsicológica isolada. (27) Estima-se que aproximadamente 50% dos idosos tem DCS, mas são escassos os estudos com essa população. (28-29) Não há informações consistentes sobre o perfil sociodemográfico, clínico, cognitivo, neuropsiquiátrico ou neuroimagiológico desses pacientes ou a correlação dessas variáveis com o risco de progressão do declínio cognitivo, assim como ocorre no CCL.

Não há muitos estudos na literatura sobre o tratamento do CCL e do DCS, além do que os

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

trabalhos disponíveis apresentam seguimento por curto período e não necessariamente discriminam o diagnóstico etiológico do comprometimento cognitivo. (30) Recente metanálise dos principais estudos sobre tratamentos do CCL, conduzida por Cooper et al (2013), mostrou que o uso de anticolinesterásicos não resultou em redução na taxa de conversão para demência, mas melhorou globalmente a cognição e a funcionalidade, embora não tenha sido um achado consistente entre os trabalhos avaliados. Piribedil e adesivos de nicotina foram testados em apenas um estudo cada, de 3 e 6 meses, respectivamente, mostrando melhora em domínios cognitivos específicos apenas. Ginkgo Biloba não se mostrou efetivo em retardar a incidência de demência em comparação com o placebo, segundo estudo de 6 anos de seguimento. Anti-inflamatórios não-esteroidais não apresentaram efeito na cognição ou aumentaram a incidência de doença de Alzheimer, segundo dois estudos independentes. Vitaminas do complexo B, vitamina E e ômega-3 não mudaram o desfecho de conversão para demência e mostraram resultados inconsistentes quanto a melhora de domínios cognitivos específicos. (30)

Esse mesmo estudo de metanálise levantou os resultados de pesquisas com abordagens não-farmacológicas. Ele mostrou que intervenções psicológicas em grupo melhoraram a cognição de forma global, através de treinamento para memória, terapia de reminiscências, estimulação cognitiva, atividades psicomotoras de recreação e atividades de interação social. No entanto, intervenções psicológicas individuais e familiares não resultaram em melhora do comprometimento cognitivo. Exercícios físicos aeróbicos ao longo de 1 ano levaram a melhora na fluência, na memória e na cognição global. (30)

Estudos sobre depressão em idosos e risco de declínio cognitivo mostraram que o tratamento dos sintomas depressivos melhorou os déficits cognitivos e reduziu a taxa de conversão para demência. (31-33) Outros trabalhos sugerem que o uso combinado de anticolinesterásico com antidepressivo para idosos com depressão e comprometimento cognitivo pode melhorar os sintomas cognitivos e reduzir a taxa de conversão de CCL para demência. (34) Esses achados corroboram a hipótese de que grande parte dos sintomas neuropsiquiátricos nos idosos, principalmente depressão, predizem o aparecimento e a progressão do declínio cognitivo. Além do mais, esses estudos indicam que os SNP em idosos podem ser subjacentes a doenças neurodegenerativas e/ou cerebrovasculares e o tratamento sintomático e da causa de base podem melhorar os SNP e os sintomas cognitivos, bem como retardar a conversão para demência.

Delimitação da pesquisa: Trata-se de estudo clínico observacional longitudinal, com etapas retrospectivas e prospectivas, com duração de 12 meses por participante, que envolverá pacientes

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

com idade maior ou igual a 50 anos, com queixa cognitiva e sem demência, ou seja, com comprometimento cognitivo leve (CCL) e declínio cognitivo subjetivo (DCS), em seguimento no programa de saúde cognitiva, chamado "Cuide da sua Memória", do Centro de Saúde da Comunidade (CECOM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), além de servidores e docentes da UNICAMP sem alterações cognitivas, convidados a participar como controles da pesquisa. Serão compostos três grupos de participantes; Grupo com Comprometimento cognitivo subjetivo (n=75, Coleta de dados de prontuários médicos), grupo Controles (n=50, Entrevista médica estruturada, exame físico, exame neurológico, avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica (por meio de Instrumentos padronizados), exames laboratoriais e neuroimagem (sem contraste)), Grupo Comprometimento cognitivo leve (n=75, Coleta de dados de prontuários médicos). O CECOM é uma Instituição de assistência médica geral e especializada aos alunos, funcionários e docentes da UNICAMP. Em um primeiro momento, serão comparados transversalmente dados de pacientes com CCL versus DCS, em relação aos sintomas neuropsiquiátricos, à funcionalidade, à neuroimagem e às condições médicas gerais do início do acompanhamento naquele serviço. A essa comparação acrescentaremos um grupo controle composto de funcionários e docentes da UNICAMP, com idade maior ou igual a 50 anos, que não apresentam queixas cognitivas e que apresentam avaliação neuropsicológica normal. Os sujeitos do grupo controle serão submetidos ao mesmo protocolo de avaliação médica, cognitiva, neuropsiquiátrica e neuroimagiológica destinados aos pacientes do CECOM. Ademais, a partir dos dados das avaliações iniciais no serviço, compararemos os resultados dos instrumentos de avaliação cognitiva e funcional entre si, com informações da anamnese coletada pelos médicos do serviço e com a neuroimagem. Avaliaremos também os possíveis vieses desses instrumentos, particularmente a escolaridade formal dos pacientes. Em um segundo momento, serão estabelecidas análises retrospectivas e longitudinais dos dados dos pacientes que já completaram 12 meses de seguimento no CECOM. Os grupos com CCL e DCS serão comparados através dos dados das avaliações nos tempos zero (Inicial), 6 meses e 12 meses, em relação à evolução cognitiva e neuropsiquiátrica. A partir dos dados da avaliação inicial, serão estabelecidos os preditores de piora, estabilização e melhora cognitiva e neuropsiquiátrica tanto de pacientes com CCL, quanto DCS. Compararemos também os dados dos pacientes que participaram versus aqueles que não aceitaram participar do tratamento de estimulação cognitiva multimodal em grupo, realizada naquele serviço, em relação às avaliações cognitivas, neuropsiquiátricas e de qualidade de vida antes e depois desse tratamento. Por fim, identificaremos os possíveis preditores dos resultados dessa intervenção dentre os dados das

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

avaliações no início do acompanhamento.

Critério de inclusão: • Funcionários e docentes, ativos ou aposentados, da UNICAMP com 50 anos ou mais e com CCL ou com DCS, acompanhados pelo Programa "Cuide da sua Memória" do CECOM – UNICAMP. O CCL é definido por queixa de declínio cognitivo pelo próprio paciente ou por informante qualificado, associado a déficit em um ou mais domínios cognitivos, sem prejuízo da independência funcional (verificado por meio de testes cognitivos e de funcionalidade validados - Mini-mental, MoCA, Hachinski, Pfeffer, CDR, FAST, teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey, teste de dígitos [WAIS-III], teste de Stroop, figuras complexas de Rey, fluência verbal semântica e fonêmica em 1 minuto, percepção visuo-espacial de Luria, teste de trilhas, teste de nomeação de Boston). O DCS é definido por queixa de declínio cognitivo, associado a resultados normais nas avaliações cognitivas e funcionais relacionadas anteriormente.

• Funcionários e docentes, ativos ou aposentados, da UNICAMP com 50 anos ou mais, sem queixa cognitiva e com avaliações cognitivas e funcionais normais formarão o grupo controle.

Crítérios de exclusão: • Idade menor que 50 anos; • Retardo mental; • Doença psiquiátrica ou neurológica maior que interfira substancialmente na cognição (esquizofrenia, transtorno bipolar, dependência química, autismo, neoplasia de sistema nervoso central, doenças inflamatórias e infecciosas do sistema nervoso central), exceto as condições neurodegenerativas e cerebrovasculares.

Tamanho amostral: 75 pacientes com CCL; 75 pacientes com DCS; 50 controles.

Desenho: Trata-se de estudo observacional de pacientes com idade maior ou igual a 50 anos, com queixa cognitiva e sem demência, ou seja, com comprometimento cognitivo leve (CCL) e declínio cognitivo subjetivo (DCS), em seguimento no programa de saúde cognitiva, chamado "Cuide da sua Memória", do Centro de Saúde da Comunidade (CECOM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). O CECOM é uma instituição de assistência médica geral e especializada aos alunos, funcionários e docentes da UNICAMP.

Em um primeiro momento, serão comparados transversalmente dados de pacientes com CCL versus DCS, em relação aos sintomas neuropsiquiátricos, à funcionalidade, à neuroimagem e às condições médicas gerais do início do acompanhamento naquele serviço. A essa comparação acrescentaremos um grupo controle composto de funcionários e docentes da UNICAMP, com idade maior ou igual a 50 anos, que não apresentam queixas cognitivas e que apresentam avaliação neuropsicológica normal. Os sujeitos do grupo controle serão submetidos ao mesmo protocolo de avaliação médica, cognitiva, neuropsiquiátrica e neuroimagiológica destinados aos pacientes do CECOM. Ademais, a partir dos dados das avaliações iniciais no serviço, compararemos os

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

resultados dos instrumentos de avaliação cognitiva e funcional entre si, com informações da anamnese coletada pelos médicos do serviço e com a neuroimagem. Avaliaremos também os possíveis vieses desses instrumentos, particularmente a escolaridade formal dos pacientes.

Em um segundo momento, serão estabelecidas análises retrospectivas e longitudinais dos dados dos pacientes que já completaram 12 meses de seguimento no CECOM. Os grupos com CCL e DCS serão comparados através dos dados das avaliações nos tempos zero (inicial), 6 meses e 12 meses, em relação à evolução cognitiva e neuropsiquiátrica. A partir dos dados da avaliação inicial, serão estabelecidos os preditores de piora, estabilização e melhora cognitiva e neuropsiquiátrica tanto de pacientes com CCL, quanto DCS. Compararemos também os dados dos pacientes que participaram versus aqueles que não aceitaram participar do tratamento de estimulação cognitiva multimodal em grupo, realizada naquele serviço, em relação às avaliações cognitivas, neuropsiquiátricas e de qualidade de vida antes e depois desse tratamento. Por fim, identificaremos os possíveis preditores dos resultados dessa intervenção dentre os dados das avaliações no início do acompanhamento.

Coleta de dados: Os dados serão coletados dos prontuários dos pacientes participantes do programa "Cuide da sua memória" do Centro de Saúde da Comunidade (CECOM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). O programa "Cuide da sua memória" do CECOM é um serviço assistencial de atenção à saúde cognitiva, direcionado para funcionários e docentes com queixa cognitiva.

Nesse programa, os pacientes são submetidos a protocolos específicos de avaliação e seguimento. O protocolo de avaliação inicial engloba consulta médica especializada (com psiquiatra, neurologista ou geriatra), avaliação neuropsicológica com psicólogo treinado, exames laboratoriais e de neuroimagem, e consulta médica de retorno. Na consulta médica de retorno, os resultados das avaliações e dos exames são analisados e os pacientes são diagnosticados com declínio cognitivo subjetivo, com comprometimento cognitivo leve ou com demência. Aqueles com diagnóstico de CCL ou DCS são reavaliados semestralmente, de acordo com um protocolo de seguimento, que consiste em avaliação neuropsicológica seguida de consulta médica, nas quais são repetidas as avaliações cognitivas, funcionais e neuropsiquiátricas. Esses pacientes também são convidados a participar de oficinas de estimulação cognitiva em grupo, como tratamento para o CCL ou o DCS.

As consultas médicas englobam um roteiro de anamnese e exame clínico semiestruturados, instrumentos de rastreio cognitivo, escalas de avaliação funcional e questionários estruturados de avaliação neuropsiquiátrica. O roteiro de anamnese e exame contempla dados sociodemográficos,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

queixa cognitiva e neuropsiquiátrica atual, antecedentes patológicos pessoais e familiares, medicamentos em uso, exame físico e exame neurológico. Os instrumentos de rastreio cognitivo são o Mini exame do estado mental (Mini-mental), o Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e escala de Hachinski (que determina a probabilidade de causa vascular para o comprometimento cognitivo). Os instrumentos de avaliação funcional são o Clinical Dementia Rating (CDR), o Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer e o Functional Assessment Staging (FAST). Os questionários usados para aferição de sintomas neuropsiquiátricos são o Neuropsychiatric Inventory – Clinician Rating Scale (NPI-C) e escala de depressão de Hamilton (HAM-D). A avaliação neuropsicológica utiliza os seguintes instrumentos de testagem cognitiva: teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RVALT, em Inglês), teste de dígitos (WAIS-III), teste cores de Stroop, figuras complexas de Rey, fluência verbal semântica e fonêmica em 1 minuto, percepção visuo-espacial de Luria, teste de trilhas e teste de nomeação de Boston. Os exames complementares englobam exames laboratoriais (hemograma, TSH, T4 livre, B12, ácido fólico, albumina, uréia, creatinina, Na, K, Ca, transaminases, fosfatase alcalina, Gama-GT, bilirrubinas, CPK, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum, sorologias para HIV, lues e hepatites B e C e urina 1) e exame de neuroimagem (ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada do encéfalo, sem contraste), no qual se avaliam alterações globais grosseiras (neoplasias, infecções, alterações macrovasculares, etc), atrofia cortical geral, atrofia de hipocampo e córtex entorrinal (através da escala de Duara [2013]) (35) e hiperintensidades em substância branca, indicativas de microangiopatia (através da escala de Fazekas [2001]) (36).

São utilizadas técnicas de estimulação cognitiva multimodal em grupo como tratamento para pacientes com CCL e DCS, que são chamadas de "Oficinas de Memória". O treinamento cognitivo através de oficinas foi estruturado por Wilson e Moffat (1992) (37) e apresenta eficácia reconhecida no meio científico, resultando em melhora cognitiva, melhor adaptação aos déficits cognitivos e aumento da qualidade de vida. (38-41) As oficinas têm frequência semanal e são organizadas por profissionais de saúde especificamente treinados. No total, são dez encontros ao longo de aproximadamente dois meses e meio. O grupo tem de 5 a 15 participantes. As oficinas não são específicas para DCS e CCL, de modo que num mesmo grupo haverá participantes com essas duas condições. Nas oficinas são estimulados recursos relativos a percepção visuo-espacial, memória episódica, memória de trabalho, funções executivas, coordenação motora, cálculo mental, através de testes, jogos, dinâmicas e dança sênior. (42-44) Antes do início e após a conclusão das oficinas é aplicado o questionário WHOQOL para qualidade de vida.

No programa "Cuide de sua memória", os indivíduos que, após a avaliação inicial ou durante o

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

acompanhamento, recebem diagnóstico de demência são referenciados ao Ambulatório de Psiquiatria Geriátrica do Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP, que se trata de um serviço de atenção terciária em saúde cognitiva, onde recebem tratamento e seguimento médico e neuropsicológico adequados. Os pacientes com alterações médicas gerais (por exemplo, HAS, DM2, dislipidemia, distúrbios tireoidianos, nefropatias, cardiopatias, hepatopatias, distúrbios hematológicos, etc) e sem acompanhamentos específicos são encaminhados para avaliação e tratamento com as especialidades médicas adequadas no CECOM ou em outros serviços de saúde. Pacientes com sintomas neuropsiquiátricos (como depressão, ansiedade, apatia e distúrbios do sono, por exemplo) e sem acompanhamento psiquiátrico são referenciados para tratamento com o serviço de saúde mental do CECOM.

Este estudo utilizará apenas dados dos registros médicos dos pacientes com queixa cognitiva (ou seja com DCS ou CCL) acompanhados pelo Programa "Cuide da sua Memória" do CECOM – UNICAMP, cujos protocolos de atendimento e avaliação possuem primariamente finalidade assistencial. Os pacientes não serão submetidos a entrevistas, avaliações, testes ou exames de laboratório e neuroimagem com finalidade de pesquisa exclusivamente.

O grupo controle englobará sujeitos sem queixa cognitiva. Para compor o grupo controle (sujeitos sem queixa cognitiva), serão convidados a participar do estudo funcionários e docentes da UNICAMP, com idade maior ou igual a 50 anos, que não são acompanhados pelo Programa "Cuide da sua Memória". Apenas para finalidade de pesquisa, eles serão submetidos a avaliações cognitivas, neuropsiquiátricas, médicas gerais e neuroimagiológicas idênticas àquelas do protocolo do Programa "Cuide da sua Memória". Constituirão o grupo controle aqueles que apresentarem avaliação cognitiva normal. Aqueles que, mesmo sem queixa cognitiva, apresentarem resultados abaixo do esperado nos testes cognitivos serão encaminhados para seguimento no Programa "Cuide da sua Memória" do CECOM-UNICAMP e serão convidados a participar do estudo como pacientes incluídos no grupo com CCL.

Os pacientes e os sujeitos do grupo controle convidados a participar deste estudo deverão assinar termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE), que autoriza sua inclusão na pesquisa. Há um TCLE específico para pacientes do Programa "Cuide da sua Memória" e outro para sujeitos do grupo controle. O TCLE dos pacientes refere-se à autorização para coleta de dados de prontuários médicos apenas, esclarecendo que esses sujeitos não serão submetidos a quaisquer procedimentos com finalidade exclusiva de pesquisa e que o aceite ou a recusa em participar da pesquisa não afetará o acompanhamento médico nesse programa do CECOM-UNICAMP. No TCLE dos sujeitos do grupo controle, consta a descrição das entrevistas, avaliações, testes, exames

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: csp@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

laboratoriais e neuroimagiológicos aos quais eles serão submetidos para as finalidades da pesquisa apenas.

Os desfechos desse estudo serão: 1) Comparação dos grupos de pacientes com CCL, DCS e controles, em relação a idade, escolaridade formal, ocupação, antecedentes patológicos pessoais, antecedentes familiares, medicamentos em uso, pressão arterial, frequência cardíaca, alterações no exame neurológico, resultados do Mini-mental, MoCA, Hachinski, Pfeffer, CDR, FAST, HAM-D, NPI-C, teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey, teste de dígitos (WAIS-III), teste de Stroop, figuras complexas de Rey, fluência verbal semântica e fonêmica em 1 minuto, percepção visuo-espacial de Luria, teste de trilhas, teste de nomeação de Boston, hemograma, TSH, T4 livre, B12, ácido fólico, albumina, uréia, creatinina, Na, K, Ca, transaminases, fosfatase alcalina, Gama-GT, bilirrubinas, CPK, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum, sorologias para HIV, lues e hepatites B e C, urina 1 e escalas de Duara e de Fazekas de neuroimagem;

2) Piora, estabilização ou melhora no Mini-mental, MoCA, Hachinski, Pfeffer, CDR, FAST, HAM-D, NPI-C, teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey, teste de dígitos (WAIS-III), teste de Stroop, figuras complexas de Rey, fluência verbal semântica e fonêmica em 1 minuto, percepção visuo-espacial de Luria, teste de trilhas, teste de nomeação de Boston nos tempos 0 e 12 meses entre os pacientes com CCL e DCS;

3) Identificação de possíveis preditores do desfecho cognitivo em pacientes com CCL e DCS, a partir das variáveis das avaliações iniciais: idade, escolaridade formal, ocupação, antecedentes patológicos pessoais, antecedentes familiares, medicamentos em uso, pressão arterial, frequência cardíaca, alterações no exame neurológico, Mini-mental, MoCA, Hachinski, Pfeffer, CDR, FAST, HAM-D, NPI-C, teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey, teste de dígitos (WAIS-III), teste de Stroop, figuras complexas de Rey, fluência verbal semântica e fonêmica em 1 minuto, percepção visuo-espacial de Luria, teste de trilhas, teste de nomeação de Boston, hemograma, TSH, T4 livre, B12, ácido fólico, albumina, uréia, creatinina, Na, K, Ca, transaminases, fosfatase alcalina, Gama-GT, bilirrubinas, CPK, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum, sorologias para HIV, lues e hepatites B e C, urina 1 e escalas de Duara e de Fazekas de neuroimagem;

4) Resultados do Mini-mental, MoCA, Hachinski, Pfeffer, CDR, FAST, HAM-D, NPI-C, teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey, teste de dígitos (WAIS-III), teste de Stroop, figuras complexas de Rey, fluência verbal semântica e fonêmica em 1 minuto, percepção visuo-espacial de Luria, teste de trilhas, teste de nomeação de Boston e WHOQOL antes de depois do término das oficinas de estimulação cognitiva multimodal em grupo;

5) Identificação de possíveis preditores do desfecho cognitivo (Mini-mental, MoCA, Hachinski,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: csp@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

Pfeffer, CDR, teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey, teste de dígitos (WAIS-III), teste de Stroop, figuras complexas de Rey, fluência verbal semântica e fonêmica em 1 minuto, percepção visuo-espacial de Luria, teste de trilhas, teste de nomeação de Boston), neuropsiquiátrico (HAM-D e NPI-C) e de qualidade de vida (WHOQOL) após estimulação cognitiva multimodal em grupo em pacientes com CCL e DCS, a partir das variáveis das avaliações iniciais: idade, escolaridade formal, ocupação, antecedentes patológicos pessoais, antecedentes familiares, medicamentos em uso, pressão arterial, frequência cardíaca, alterações no exame neurológico, Mini-mental, MoCA, Hachinski, Pfeffer, CDR, FAST, HAM-D, NPI-C, teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey, teste de dígitos (WAIS-III), teste de Stroop, figuras complexas de Rey, fluência verbal semântica e fonêmica em 1 minuto, percepção visuo-espacial de Luria, teste de trilhas, teste de nomeação de Boston, hemograma, TSH, T4 livre, B12, ácido fólico, albumina, uréia, creatinina, Na, K, Ca, transaminases, fosfatase alcalina, Gama-GT, bilirrubinas, CPK, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum, sorologias para HIV, lues e hepatites B e C, urina 1 e escalas de Duara e de Fazekas de neuroimagem;

6) Possíveis correlações, na avaliação inicial e nos tempos 6 e 12 meses, entre os resultados do NPI-C e do HAM-D com a idade, escolaridade formal, ocupação, antecedentes patológicos pessoais, antecedentes familiares, medicamentos em uso, pressão arterial, frequência cardíaca, alterações no exame neurológico, Mini-mental, MoCA, Hachinski, Pfeffer, CDR, FAST, teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey, teste de dígitos (WAIS-III), teste de Stroop, figuras complexas de Rey, fluência verbal semântica e fonêmica em 1 minuto, percepção visuo-espacial de Luria, teste de trilhas, teste de nomeação de Boston, hemograma, TSH, T4 livre, B12, ácido fólico, albumina, uréia, creatinina, Na, K, Ca, transaminases, fosfatase alcalina, Gama-GT, bilirrubinas, CPK, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum, sorologias para HIV, lues e hepatites B e C, urina 1 e escalas de Duara e de Fazekas de neuroimagem;

7) Correlação do Mini-mental, MoCA, Hachinski, Pfeffer, CDR, FAST, teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey, teste de dígitos (WAIS-III), teste de Stroop, figuras complexas de Rey, fluência verbal semântica e fonêmica em 1 minuto, percepção visuo-espacial de Luria, teste de trilhas, teste de nomeação de Boston entre si, com as escalas de Duara e Fazekas e com as queixas cognitivas avaliadas na anamnese pelos médicos avaliadores;

8) Identificação de possíveis interferências nas correlações acima entre as variáveis sócio-demográficas: idade, escolaridade formal, ocupação.

Tamanho amostral estimado :- 300 pacientes com queixa cognitiva (DCS ou CCL). - 50 controles. (O número de pacientes pode variar de forma a se adequar às necessidades estatísticas para as

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

análises dos vários recortes e objetivos dessa pesquisa).

Metodologia de análise de dados: A análise dos dados será conduzida em 2 fases:

1a. fase: análise descritiva, comparativa e transversal dos grupos de pacientes com comprometimento cognitivo leve, declínio cognitivo subjetivo e controles (sem queixa cognitiva e com avaliação neuropsicológica normal), em relação às variáveis cognitivas, funcionais, neuropsiquiátricas, neuroimagiológicas e médicas gerais, bem como em relação à confiabilidade e possíveis vieses dos instrumentos de avaliação cognitiva e funcional utilizados;

2a. fase: análise descritiva, comparativa, retrospectiva e longitudinal nos tempos zero, 6 meses e 12 meses dos pacientes com DCS e CCL em relação às variáveis cognitivas, funcionais e neuropsiquiátricas. Levantamento dos possíveis preditores de piora, estabilização ou melhora cognitiva e neuropsiquiátrica, a partir das variáveis das avaliações do início do acompanhamento. Análise dos resultados do tratamento com estimulação cognitiva multimodal em grupo, através da comparação das avaliações cognitivas, neuropsiquiátricas e de qualidade de vida antes e depois dessa intervenção. Identificação dos possíveis preditores dos resultados da estimulação cognitiva, a partir das variáveis do início do acompanhamento. Os dados serão analisados utilizando-se o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) version 22.0. Os dados serão encaminhados ao serviço de Bioestatística da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP para análise estatística dos resultados.

Resultados esperados: Tendo em vista os recentes estudos sobre estágios pré-demenciais dos transtornos neurocognitivos, esperamos encontrar frequência e intensidade crescentes de sintomas neuropsiquiátricos, alterações em neuroimagem (atrofia de hipocampus e córtices entorrinais e achados sugestivos de microangiopatía em substância branca) e patologias médicas gerais (DM2, HAS, dislipidemia, distúrbios tireoidianos) em sujeitos controles, pacientes com DCS e pacientes com CCL. Tais achados seriam coerentes com a hipótese de que o DCS seria um estágio pré-demencial que precederia o CCL. Por outro lado, indicaria que condições médicas gerais e sintomas neuropsiquiátricos colaboram para a incidência de sintomas cognitivos. Outra expectativa é que consigamos encontrar nas análises longitudinais preditores do declínio cognitivo e possível conversão de DCS para CCL e/ou conversão de CCL para demência. As variáveis candidatas a prováveis preditores são: sintomas neuropsiquiátricos, alterações de neuroimagem, idade avançada e memória recente como principal domínio cognitivo alterado.

A pesquisa será realizada no CECOM – UNICAMP.

Objetivo da Pesquisa:

JUSTIFICATIVA: Os resultados do presente estudo colaborarão com o conhecimento acerca dos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: csp@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

perfis clínicos dos pacientes com comprometimento cognitivo leve e declínio cognitivo subjetivo. Esta pesquisa poderá ajudar também com a identificação de possíveis preditores de progressão, estabilização e melhora do declínio cognitivo nesses pacientes. Por fim, a melhor caracterização clínica do CCL e do DCS, bem como a capacidade de predição de piora do declínio cognitivo, são informações importantes para futuros estudos sobre métodos mais eficazes de diagnóstico e tratamento dos estágios pré-demenciais dos transtornos neurocognitivos, a fim de prevenir ou retardar a conversão para demência.

HIPÓTESE: • Pacientes com DCS apresentariam maior frequência e intensidade de sintomas neuropsiquiátricos, alterações de neuroimagem e comorbidades médicas gerais (como HAS, DM2, dislipidemia, etc) do que sujeitos sem declínio cognitivo;

• A presença e a intensidade de comorbidades médicas gerais, sintomas neuropsiquiátricos e alterações de neuroimagem funcionariam como preditores de progressão do declínio cognitivo tanto em pacientes com CCL, quanto naqueles com DCS.

Hipóteses secundárias:

• A frequência e a intensidade de sintomas neuropsiquiátricos estariam associadas à frequência e intensidade de alterações de neuroimagem e de comorbidades médicas gerais em pacientes com DCS e CCL;

• A eficácia no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos e/ou das comorbidades médicas gerais estaria associada à estabilização ou melhora cognitiva ao longo do tempo em pacientes com CCL e DCS;

• Um programa de estimulação cognitiva multimodal em grupo estaria resultaria na atenuação do risco de progressão do declínio cognitivo em pacientes com CCL e DCS, bem como contribuiria para melhora dos sintomas neuropsiquiátricos e da qualidade de vida;

• Os instrumentos de avaliação cognitiva utilizados em pacientes com DCS e CCL teriam elevada correlação entre si, com a história clínica coletada pelos médicos avaliadores e com a neuroimagem, mas a educação formal seria um viés relevante.

OBJETIVO PRIMÁRIO: • Verificar a frequência e intensidade de sintomas neuropsiquiátricos, alterações de neuroimagem e comorbidades médicas gerais em pacientes com DCS, em comparação com pacientes com CCL e sujeitos sem declínio cognitivo (controles);

• Determinar se sintomas neuropsiquiátricos, alterações de neuroimagem e comorbidades médicas gerais seriam preditores de progressão do declínio cognitivo em pacientes com DCS e CCL;

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: csp@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS: • Avaliar se há correlação entre sintomas neuropsiquiátricos, alterações de neuroimagem e comorbidades médicas gerais em pacientes com DCS e CCL;

• Determinar se a resposta ao tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos e das comorbidades médicas gerais afetaria o risco de progressão do declínio cognitivo em pacientes com DCS e CCL;

• Verificar se um programa de estimulação cognitiva multimodal em grupo retardaria o declínio cognitivo e melhoraria os sintomas neuropsiquiátricos e a qualidade de vida de pacientes com DCS e CCL;

• Avaliar a correlação entre os resultados dos instrumentos de avaliação cognitiva entre si, com a história clínica e com as alterações de neuroimagem, bem como os possíveis vieses em pacientes com DCS e CCL.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informaram quanto aos riscos e desconfortos previstos que "Este estudo coletará dados dos registros de pacientes em acompanhamento médico em instituição universitária assistencial. Não serão realizadas entrevistas, aplicados testes ou coletados exames para fins de pesquisa exclusivamente nos pacientes com DCS e CCL. Portanto, não há riscos a esses pacientes decorrentes da participação nesse estudo.

Por outro lado, os sujeitos do grupo controle que aceitarem a participar do estudo serão submetidos a entrevista médica semi-estruturada, exame físico, exame neurológico, avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica, exames laboratoriais (através de punção venosa periférica e coleta de urina não invasiva) e neuroimagem (sem contraste). Não há riscos diretos à saúde secundários às avaliações médica e neuropsicológicas. Os riscos relacionados à coleta de exames laboratoriais são acidentes de punção (como dor, eritema e edema local auto-limitado, pequeno sangramento e/ou flebite), mas são de baixa incidência e baixa gravidade. Enfatiza-se que a coleta será realizada por profissionais habilitados e experientes, em local apropriado e seguindo todas as normas e padronizações dos procedimentos, minimizando os riscos. Em caso de ocorrência de alguma complicação secundária à punção, haverá assistência médica para tanto no CECOM-UNICAMP. A neuroimagem consistirá de exame de ressonância magnética (RNM) de crânio ou tomografia de crânio (TC) (para indivíduos com contra-indicações a RNM, por exemplo, presença de próteses metálicas). Ambos exames de neuroimagem serão realizados sem contraste endovenoso e sem procedimentos invasivos. O risco secundário à neuroimagem consiste em crises de ansiedade associada claustrofobia, mas de baixa incidência e gravidade. No caso da realização da tomografia de crânio, pode haver riscos relacionados à exposição à radiação, que está relacionada ao aparecimento de neoplasias. Contudo, os riscos são mínimos, já que os riscos estão associados

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

à exposição repetida à radiação, o que não ocorrerá neste estudo”.

Os pesquisadores informaram quanto aos benefícios previstos que “Os benefícios relativos à avaliação e ao acompanhamento neurocognitivo, bem como à participação nas oficinas de estimulação cognitiva decorrem de um programa assistencial do CECOM, destinado aos funcionários e docentes, ativos ou aposentados, da UNICAMP, em caráter voluntário durante todo seu curso. O funcionário ou docente é livre para não participar do programa ou abandonar o acompanhamento a qualquer momento. Não serão concedidos benefícios a mais aos pacientes do CECOM-UNICAMP que aceitarem participar desse estudo.

Os sujeitos do grupo controle não receberão benefícios decorrentes da participação nesse estudo. Sendo encontradas alterações nas avaliações ou nos exames, os sujeitos serão encaminhados para avaliação e tratamento médico específicos no CECOM-UNICAMP”.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A lista de pesquisadores citada na capa do protocolo e na PB inclui Lucas Francisco Botequillo Mella (Médico psiquiatra, Médico Psiquiatra Assistente do Centro de Saúde da Comunidade (CECOM) da UNICAMP, Pesquisador responsável), Lucas Luchesi Barnes (Médico Psiquiatra, Residente de Psiquiatria na FCM-UNICAMP, pesquisador participante), Francisca Daniele Ferreira Lopes (Médica Psiquiatra, Residente em Psicogeriatria na FCM-UNICAMP, Pesquisadora participante), Marcelo Henrique Reis Caldeira (Médico, Médico Geriatra no CECOM – UNICAMP, Pesquisador participante), Beatriz Vieira Caputo (Médica, Médica Neurologista no CECOM – UNICAMP, Pesquisadora participante), Valquíria de Fátima Pisauro Lima Magrini (Psicóloga, Psicóloga no CECOM – UNICAMP, Pesquisadora participante), Ildelene Berezovsky (Psicóloga, Psicóloga no CECOM – UNICAMP, Pesquisadora participante), Vanessa Cristina Dalaneze (Psicóloga, Aprimoranda em Neuropsicologia no Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria da FCM-UNICAMP, Pesquisadora participante), Sônia Maria Dorta Ferreira (Enfermeira, Enfermeira no CECOM – UNICAMP, Pesquisadora participante), Nilton Manoel Domingos Junior (Médico Psiquiatra, Médico Psiquiatra no CECOM – UNICAMP, Pesquisador participante), Lutz Fernando Longuim Pergoraro (Psicólogo, Psicólogo no Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria da FCM – UNICAMP, Pesquisador participante), Amilton dos Santos Junior (Médico Psiquiatra, Docente Titular do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria da FCM-UNICAMP, Pesquisador participante) e Paulo Dalgalarondo (Médico Psiquiatra, Docente Titular do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria da FCM-UNICAMP, Pesquisador participante).

O orçamento descrito na PB informa que a pesquisa terá custo de R\$ 25.000,00 para realização de exames laboratoriais e de neuroimagem do grupo controle e será bancado pela Universidade

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

Estadual de Campinas – UNICAMP (Inscrita como apoio financeiro Institucional Principal).

A pesquisa foi classificada na Grande Área 4 (Ciências da Saúde) e tem como título público "Avaliação e seguimento de pacientes com declínio cognitivo sem demência". A pesquisa não foi classificada nas áreas temáticas especiais.

A Instituição proponente da pesquisa é a Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e não foi listada Instituição Coparticipante.

O cronograma proposto para a pesquisa no projeto (versão emenda 2 de 12/04/2019) informa que serão necessários 10 anos ou 120 meses na coleta de dados. O cronograma descrito na PB (versão "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1210453_E2.pdf" de 12/04/2019) informa que a pesquisa (emenda) será iniciada em 01/07/2019 e concluída em 29/06/2029, em cerca de 120 meses. Considerando que a data efetiva de início da pesquisa foi informada originalmente como em 01/09/2015, a duração total da pesquisa é de cerca de 166 meses.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos e blocos de Informação utilizados para elaboração do parecer foram:

Registro do protocolo na Plataforma Brasil: Arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1210453_E2.pdf" de 12/04/2019.

Carta resposta ao parecer: Arquivo "Resposta_pendências.docx" de 12/04/2019.

Projeto de pesquisa ajustado para segunda solicitação de emenda: Arquivo "Projeto_4a_versao.pdf" de 10/04/2019.

Modelo de TCLE a ser aplicado ao grupo controle: Arquivo "TCLE_controles.pdf" de 10/04/2019.

Modelo de TCLE a ser aplicado aos grupos caso: Arquivo "TCLE_casos.pdf" de 10/04/2019.

Folha de Rosto do protocolo: Arquivo "Folha de rosto CONEP.pdf" de 14/05/2015. A FR foi apresentada preenchida (200 participantes) e assinada pelo pesquisador responsável (Dr. Lucas Francisco Botequillo Mella) e pelo Diretor Associado da FCM-UNICAMP (Dr Roberto Teixeira Mendes), com Patrocinador Principal determinado como a Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.

Autorização do CECOM para realização e financiamento da pesquisa: Arquivo "Autorizacao_CECOM.pdf" de 10/04/2019, assinada pela Dra Patrícia Astora Falabella Leme, Coordenadora de Serviços Sociais do CECOM-UNICAMP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de solicitação da segunda emenda ao protocolo para inclusão de dois novos pesquisadores (Amliton dos Santos Junior e Francisca Daniele Ferreira Lopes). O protocolo foi originalmente aprovado em 31/06/2015 e recebeu a primeira emenda em 17/02/2016 (para

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: csp@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

Inclusão do pesquisador Lucas Luchesi Barnes). O protocolo também recebeu ajustes na metodologia (projeto de pesquisa), extensão do cronograma e ajustes nos modelos de TCLE para acomodar as respostas às pendências do parecer inicial da emenda 2.

A solicitação de emenda foi justificada como se segue: "Os próprios pesquisadores farão a coleta e tabulação de dados dos prontuários dos pacientes do programa "Cuide da sua memória" do CECOM-UNICAMP, de forma que não haverá custos financeiros. As avaliações médicas e os testes cognitivos relativos aos sujeitos do grupo controle também serão realizadas pelos pesquisadores, sem custos. O CECOM-UNICAMP financiará os custos relativos aos exames laboratoriais e de neuroimagem aos quais os sujeitos do grupo controle serão submetidos".

Não há mais pendências por resolver:

Pendência 1 (atendida em 12/04/2019)– Quanto à presença de dois títulos para o protocolo, os pesquisadores informaram que "Os títulos de todos os documentos referentes a esse projeto foram unificados, de acordo com o título acima apresentado: "Avaliação e seguimento de pacientes com declínio cognitivo sem demência".

Pendência 2 (atendida em 12/04/2019)– Quanto às alterações solicitadas na segunda emenda os pesquisadores informaram que "Solicita-se a inclusão dos pesquisadores Prof. Dr. Amilton Santos Júnior, professor do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria, CPF 301.660.298-90, e Francisca Daniele Ferreira Lopes, médica psiquiatra, especialista em psicogeriatria pela FCM/UNICAMP, CPF 025.143.843-03. Os referidos pesquisadores pretendem utilizar os dados já coletados e coletar dados de novos pacientes, a fim de desenvolver um projeto sobre escalas visuais de avaliação de neuroimagem estrutural em pacientes com declínio cognitivo, como parte do presente projeto de pesquisa. A coleta de dados de novos pacientes tem por objetivo ampliar a amostra, de modo que não serão colhidos dados diferentes aos apresentados no projeto inicial. A análise dos dados referentes à investigação dos pesquisadores a serem incluídos será realizada de forma a aprofundar um subtema já contemplado no projeto inicial, ou seja, a correlação das escalas visuais de neuroimagem com dados sociodemográficos, medidas cognitivas, sintomas neuropsiquiátricos e dados médicos gerais do baseline e do seguimento. Os novos pesquisadores pretendem submeter o projeto de pesquisa das escalas visuais de neuroimagem, derivado deste, à Pós-graduação da FCM/UNICAMP como projeto de mestrado da aluna Francisca Daniele Ferreira Lopes, orientado pelo Prof. Dr. Amilton Santos Júnior. Ademais, o Prof. Dr. Amilton Santos Júnior é o orientador do projeto de mestrado do pesquisador Lucas Luchesi Barnes, já incluso como pesquisador desse projeto".

Pendência 3 (atendida em 12/04/2019)– Quanto às modificações ocorridas no projeto de pesquisa

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

os pesquisadores informaram que "As alterações no projeto de pesquisa original foram grifadas de amarelo. Elas envolvem: (1) unificação dos títulos; (2) inclusão de novos pesquisadores; (3) adequação das informações relativas ao grupo controle; (4) correção do nome da pesquisadora Ildelene Berezovsky; (5) alteração do cronograma da pesquisa, com ampliação do tempo de coleta de dados; (6) adequações na Folha de Rosto; (7) adequações nos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)".

Pendência 4 (atendida em 12/04/2019)- Quanto às dúvidas sobre os procedimentos a que serão submetidos os grupos da pesquisa, os pesquisadores informam que "A informação presente no texto do projeto de que "os pacientes não serão submetidos a entrevistas, avaliações, testes ou exames de laboratório e neuroimagem com finalidade de pesquisa exclusivamente" refere-se aos pacientes do Programa Cuide da sua Memória, do Centro de Saúde da Comunidade da UNICAMP (CECOM/UNICAMP), com Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) ou com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), cujos dados para a pesquisa foram oriundos exclusivamente da atividade assistencial dedicada a esses pacientes. Além disso, outros sujeitos foram convidados para a pesquisa, de modo a constituírem um grupo controle (sem queixas cognitivas, ou seja, sem DCS ou CCL), cujos dados foram coletados com a finalidade primária de pesquisa. O convite para o grupo controle se restringiu a funcionários e docentes da UNICAMP (assim como no grupo de pacientes), de forma que esses sujeitos poderiam ter recebido assistência médica pelo CECOM, no caso de se identificar alterações nos testes e exames realizados com a finalidade de pesquisa. Os trechos do projeto referentes a esse aspecto foram adequados, de modo que se procurou evitar interpretações contraditórias".

Pendência 5 (atendida em 12/04/2019)- O nome da pesquisadora Ildelene Berezovsky foi ajustado na PB.

Pendência 6 (atendida em 12/04/2019)- Quanto ao cronograma da pesquisa na PB os pesquisadores informaram que "Embora no cronograma do projeto inicial se estimou que a coleta de dados seria finalizada em 12 meses, ela ainda está em curso. A extensão do tempo para coleta de dados justifica-se porque ainda não foi possível atingir o número esperado de pacientes (com DCS ou CCL) com dados de seguimento ao longo de 1 ano, devido perda ou atraso das avaliações de seguimento do Programa Cuide da sua Memória do CECOM. Também, com a expectativa de aprofundar as análises em possíveis subtemas, com diferentes recortes amostrais, pretende-se continuar com a coleta de dados de novos pacientes e aumentar o tamanho amostral. No presente momento, há dados de baseline de 220 pacientes (com DCS ou CCL) e de X sujeitos controles. Há dados de seguimento de apenas 100 pacientes (Inicialmente com DCS ou CCL). Sendo assim,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

pretende-se aumentar tanto o número de pacientes com dados de baseline, quanto de seguimento. Não há intenção de ampliar a amostra de sujeitos controles. O texto do projeto de pesquisa foi modificado, de forma a contemplar a extensão do cronograma e da amostra de pacientes”.

Pendência 7 (atendida em 12/04/2019)– Quanto às divergências na FR os pesquisadores esclareceram que “Na Folha de Rosto a assinatura institucional é da FCM e não do CECOM (local de fato onde ocorre e tem ocorrido a coleta de dados), visto que o CECOM não figura como instituição proponente de pesquisa na Plataforma Brasil. Para equacionar esse problema, apresentamos a assinatura do diretor em exercício na época da FCM, enquanto Instituição proponente, na Folha de Rosto, juntamente com um documento de autorização para que a pesquisa fosse realizada no CECOM, assinado pela coordenadora do CECOM. Também, em relação ao financiamento para coleta dos dados dos sujeitos controles, o CECOM foi de fato a instituição financiadora. Mas, na Plataforma Brasil, quando se seleciona o CECOM como instituição financiadora, automaticamente o sistema retorna com a UNICAMP, enquanto instituição financiadora principal na Folha de Rosto. Cabe ressaltar que essas medidas foram realizadas, de acordo com a orientação do próprio CEP na época. Para atender à solicitação do atual parecer, mantivemos a Folha de Rosto e substituímos a declaração do CECOM por uma nova declaração, esclarecendo a FCM como instituição proponente, a UNICAMP como instituição financiadora maior e o CECOM como instituição vinculada à UNICAMP e à FCM que sedia e financia a pesquisa. Até o momento, o CECOM ainda não consta como opção na seleção da instituição proponente ou financiadora na Plataforma Brasil”.

Pendência 8 (atendida em 12/04/2019)- Os modelos ajustados de TCLE para os grupos Caso e Controle foram apresentados.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.275.136

aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_121045_3_E2.pdf	12/04/2019 12:09:22		Acelto
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta_pendencias.docx	12/04/2019 12:08:27	Lucas Francisco Boteguto Mella	Acelto
Declaração do Patrocinador	Autorizacao_CECOM.pdf	10/04/2019 15:24:14	Lucas Francisco Boteguto Mella	Acelto

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

 CEP UNICAMP comissão de ética em pesquisa	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS	
---	--------------------------------------	---

Continuação do Parecer: 3.275.136

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controles.pdf	10/04/2019 15:23:59	Lucas Francisco Botequilo Mella	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_casos.pdf	10/04/2019 15:23:48	Lucas Francisco Botequilo Mella	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_4a-versao.pdf	10/04/2019 15:23:31	Lucas Francisco Botequilo Mella	Acelto
Folha de Rosto	Folha de rosto CONEP.pdf	14/05/2015 12:33:54		Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 22 de Abril de 2019

Assinado por:

 Renata Maria dos Santos Celeghini
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

9.2 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO E SEGUIMENTO COGNITIVO, NEUROPSIQUIÁTRICO, NEUROIMAGINOLÓGICO E MÉDICO GERAL DE PACIENTES COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE (CCL) E COM DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO (DCS)

GRUPO CASOS

Pesquisador responsável:
Lucas Francisco Botequiao Mella

Pesquisadores envolvidos:
Lucas Barnes
Francisca Daniele Ferreira Lopes
Marcelo Caldeira
Beatriz Caputo
Valquíria Magrini
Ildelene Berezovsky
Vanessa Dalanezze
Sônia Dorta
Nilton Domingos Júnior
Luiz Fernando Longuim Pegoraro
Amilton dos Santos Junior
Paulo Dalgalarondo

Número do CAAE: 45739515.7.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

Esta pesquisa avalia pacientes com 50 anos ou mais com declínio cognitivo subjetivo (DCS) e comprometimento cognitivo leve (CCL), ou seja, pessoas com queixa de declínio na memória e/ou outros domínios da cognição, cujas avaliações médicas e neuropsicológicas evidenciam comprometimento leve (diagnóstico de CCL) ou normalidade (diagnóstico de DCS) da performance cognitiva, excluindo demência. Os objetivos principais deste estudo são (1) verificar a presença e a correlação de distúrbios de comportamento (como, por exemplo, depressão, ansiedade e insônia) (chamados sintomas neuropsiquiátricos), de doenças médicas gerais (como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia, etc) e de alterações

Rubrica do pesquisador: _____ Rubrica do participante: _____

em exames médicos gerais e de neuroimagem (tomografia ou ressonância nuclear magnética de crânio) em pacientes com DCS e CCL; (2) determinar se essas condições estão associadas a maior risco de progressão do declínio cognitivo; (3) testar a eficácia da estimulação cognitiva multimodal em grupo na redução do risco de progressão do declínio cognitivo e na melhora dos sintomas neuropsiquiátricos e da qualidade de vida; e (4) analisar a correlação entre si e as possíveis influências nos instrumentos (escalas e testes) utilizados nas avaliações médicas e neuropsicológicas.

A justificativa desta pesquisa é que ela contribuirá como conhecimento das características neuropsiquiátricas, neuroimagiológicas e médicas gerais dos pacientes com comprometimento cognitivo leve e declínio cognitivo subjetivo, bem como ajudará a determinar quais características podem estar associadas à piora, melhora ou estabilização do declínio cognitivo. Colaborará também para o desenvolvimento de estratégias eficazes de diagnóstico e tratamento dos estágios pré-demenciais dos transtornos neurocognitivos (como a doença de Alzheimer, a doença cerebrovascular e outros), de forma a prevenir ou retardar a conversão para demência.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a: autorizar que os pesquisadores colham os dados do seu prontuário médico, relativos a todos atendimentos, testes, exames e tratamentos realizados pelos profissionais do Centro de Saúde da Comunidade (CECOM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Este estudo utilizará as informações relativas ao Programa "Cuide da sua Memória", serviço assistencial de atenção à saúde cognitiva do CECOM-UNICAMP, direcionado para funcionários e docentes com queixa cognitiva. Os protocolos de atendimento e avaliação desse programa possuem primariamente finalidade assistencial. Os pacientes não serão submetidos a entrevistas, avaliações, testes ou exames com finalidade de pesquisa exclusivamente.

Desconfortos e riscos:

Você não será submetido a entrevistas, testes ou exames para fins de pesquisa exclusivamente. Portanto, não há riscos decorrentes da participação neste estudo.

Benefícios:

Os benefícios relativos às avaliações, tratamentos e acompanhamentos do programa "Cuide da sua memória" decorrem de um programa assistencial do CECOM, destinado aos funcionários e docentes, ativos ou aposentados, da UNICAMP, em caráter voluntário durante todo seu curso. O funcionário ou docente é livre para não participar do programa ou abandonar o acompanhamento a qualquer momento. Não serão concedidos benefícios a mais aos pacientes do CECOM-UNICAMP que aceitarem participar desse estudo.

Acompanhamento e assistência:

Você pode aceitar ou recusar em participar desta pesquisa. A sua decisão não afetará o acompanhamento nesse programa, bem como em qualquer outro serviço do CECOM-UNICAMP.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

resultados desse estudo, seu nome não será citado. Os resultados desta pesquisa não serão incluídos no seu prontuário médico.

Ressarcimento:

Como este estudo utilizará apenas dados colhidos durante atendimentos e tratamentos regulares da assistência em saúde do CECOM-UNICAMP, não haverá despesas relacionadas à participação nesta pesquisa, sendo que não serão necessários ressarcimentos.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável:

Lucas Francisco Botequiro Mella

Centro de Saúde da Comunidade –CECOM
Rua Vital Brasil, 150 – Caixa postal 1170
Cidade Universitária Zeferino Vaz
CEP: 13083-970
Barão Geraldo – Campinas – SP

Telefone: (19) 3521-9001

E-mail: ccs@cecom.unicamp.br ou mella@unicamp.br

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: _____

Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu responsável LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguo, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

(Nome do pesquisador)

Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____