

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS – UFSCAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM - PPGE_{nf}

MARIANA LUCIANO DE ALMEIDA

**RELAÇÃO ENTRE QUEIXA DE MEMÓRIA, ALTERAÇÕES
COGNITIVAS, AUTOPERCEPÇÃO DA SAÚDE E ADAM10, EM IDOSOS**

SÃO CARLOS, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS – UFSCAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM - PPGEnf

MARIANA LUCIANO DE ALMEIDA

**RELAÇÃO ENTRE QUEIXA DE MEMÓRIA, ALTERAÇÕES
COGNITIVAS, AUTOPERCEPÇÃO DA SAÚDE E ADAM10, EM IDOSOS**

Dissertação do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, pertencente ao Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Orientação do Prof. Dr. Francisco de Assis Carvalho do Vale e coorientação da Prof. Dra. Márcia Regina Cominetti.

SÃO CARLOS, 2016

Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da Biblioteca Comunitária UFSCar
Processamento Técnico
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A447r Almeida , Mariana Luciano de
Relação entre queixa de memória, alterações cognitivas, autopercepção da saúde e ADAM10, em idosos / Mariana Luciano de Almeida . -- São Carlos : UFSCar, 2016.
81 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2016.

1. Queixa de memória . 2. Alteração cognitiva . 3. Autopercepção de saúde. 4. Idosos. I. Título.



Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Mariana Luciano de Almeida, realizada em 15/02/2016:

Prof. Dr. Francisco de Assis Carvalho do Vale
UFSCar

Prof. Dr. Paulo Caramelli
UFMG

Prof. Dr. Marcos Hortes Nisihara Chagas
UFSCar

Apresentação

A presente dissertação será apresentada no formato de artigos científicos. Primeiramente será mostrada uma breve revisão da literatura acerca dos temas de estudo, juntamente com os objetivos da dissertação. Posteriormente, virão os artigos científicos que serão compostos por introdução, metodologia, resultados, discussão e conclusão. Este formato é uma opção presente nas normas de apresentação de dissertação do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (PPGEnf) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

Desta forma, apresentaremos dois artigos científicos relativos ao presente trabalho, intitulados: “Relação entre queixa de memória, alterações cognitivas e autopercepção da saúde, em idosos” e “Relação entre queixa de memória, alterações cognitivas e ADAM10, em idosos”.

Dedico este trabalho aos meus pais, Hélio e Neusa, que me apoiaram durante todas as etapas do meu mestrado e são o alicerce da minha vida.

Agradecimentos

Agradeço a Deus pelo dom da vida e por sempre colocar em meu caminho pessoas maravilhosas.

À minha família, pelos ensinamentos valiosos para que eu me tornasse um ser humano melhor sempre.

Ao meu orientador, professor Francisco Vale, que esteve disponível sempre que necessário para ajudar suas orientandas. Obrigada por manter um ambiente acolhedor e familiar em nosso grupo, por nos ensinar muito sobre pesquisa e sobre como ser um profissional de excelência.

À professora Marcia Cominetti, minha coorientadora, que nos abriu as portas do LABEN e sempre foi solícita quanto às dúvidas relacionadas à área biológica e acadêmica.

À doutoranda Patrícia Manzine e à doutora Carla Crispim Nascimento, que foram essenciais durante as análises no LABEN. A todos os pesquisadores do LABEN, por nos acolherem de forma tão gentil.

Às minhas queridas colegas de grupo de pesquisa, Carlene, Daniela, Estela e Renata, por estarem presentes em todas as etapas deste mestrado e darem todo suporte que poderiam. Vocês são pessoas incríveis!

À Cássia, “companheirinha” de casa, que acompanhou de muito perto o meu mestrado neste ano, e com muita doçura e amizade me ajudou com seus conselhos preciosos.

Aos amigos Fábio, Daniele, Gabriela, Thais e Giovana por estarem presentes em muitos momentos, e me apoiarem durante meu período de formação.

Aos idosos que aceitaram participar desta pesquisa, que de modo muito cortês abriram suas casas para fosse possível concluir este trabalho.

À coordenação do PPGEnf, pela disponibilidade e ajuda de sempre.

À todas as pessoas que influenciaram de forma positiva para a realização deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pelo apoio financeiro.

Obrigada!

Lista de Ilustrações

ARTIGO 2

- Figura 1 – Expressão da ADAM10 em sujeitos não queixosos e queixosos, de acordo com a EQM-A.....53
- Figura 2 – Expressão da ADAM10 em sujeitos não queixosos e queixosos, de acordo com a EQM-B.....54

Lista de Tabelas

ARTIGO 1

Tabela 1 – Variáveis sociodemográficas e clínicas de acordo com os níveis de QM, segundo a EQM-A e a EQM-B. São Carlos, 2015.....	34
Tabela 2 – Resultados das associações entre os instrumentos utilizados e a EQM-B, divididos por grupos. São Carlos, 2015.....	35
Tabela 3 – Distinções entre EQM-A e EQM-B, de acordo com o teste perfil coluna.....	36

ARTIGO 2

Tabela 1 – Variáveis sociodemográficas e clínicas dos sujeitos, de acordo com a EQM-A e a EQM-B. São Carlos, 2015.....	52
--	----

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACE-R	Exame Cognitivo de Addenbrooke – Revisado/Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised
ADAM	A Disintegrin And Metallopeptidase
APOE	Apolipoproteína E
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
DA	Doença de Alzheimer
ELISA	Enzyme-Linked Immunoabsorbant Assay
EQM	Escala de Queixa de Memória
FDG-PET	Fluorodeoxiglicose combinada com Tomografia de Emissão de Póstron
EDG	Escala de Depressão Geriátrica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PET	Tomografia de Emissão de Póstron
PIB	Composto de Pittsburg
PPA	Proteína Precursora Amiloide
QM	Queixa de memória
QSM	Queixa Subjetiva de Memória
SF-8	Questionário Genérico da Avaliação da Saúde de 8 itens Versão curta/Medical Outcomes Study 8-item Short-Form Health Survey
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDR	Teste do Desenho do Relógio
β A	Beta Amiloide

Sumário

EMBASAMENTO TEÓRICO	10
Aspectos do envelhecimento populacional.....	10
Transtornos cognitivos na senescência	10
Queixa subjetiva de memória.....	11
Alterações cognitivas objetivas.....	14
Autopercepção da saúde	15
Biomarcador para a doença de Alzheimer – ADAM10.....	16
OBJETIVOS	20
Objetivo geral	20
Objetivos específicos	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
ARTIGO 1	25
RELAÇÃO ENTRE QUEIXA DE MEMÓRIA, ALTERAÇÕES COGNITIVAS E AUTOPERCEPÇÃO DA SAÚDE, EM IDOSOS.....	26
Resumo	27
Abstract.....	28
INTRODUÇÃO	29
METODOLOGIA.....	30
RESULTADOS	33
DISCUSSÃO	37
CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ARTIGO 2	43
RELAÇÃO ENTRE QUEIXA DE MEMÓRIA, ALTERAÇÕES COGNITIVAS E BIOMARCADOR ADAM10, EM IDOSOS.....	44
Resumo	45
Abstract.....	46

INTRODUÇÃO	47
METODOLOGIA.....	48
RESULTADOS	52
DISCUSSÃO	54
CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

EMBASAMENTO TEÓRICO

Aspectos do envelhecimento populacional

O crescimento da população idosa é um fenômeno mundial e, no Brasil, as modificações se dão de forma bastante acelerada. A proporção do número de idosos passará de 12,6% em 2012, para 13,8% em 2020, e 33,7% em 2060 - crescimento expressivo considerando o aumento de mais de vinte pontos percentuais em mais de quarenta anos (BRASIL, 2013). De acordo com Camarano (2013) pode-se ter certeza de que haverá um crescimento acelerado da população idosa nos próximos 30 anos, e é possível que o Censo de 2030 encontre o número máximo de brasileiros que se pode vislumbrar, cerca de 208 milhões, dos quais 20% serão idosos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) até 2025, considerando a proporção mundial, o Brasil será o sexto país do mundo em número de idosos.

A proporção mundial será de 1,2 bilhão de pessoas com 60 anos ou mais, podendo chegar a 2 bilhões em 2050. Pela primeira vez na história da humanidade, o número de pessoas com 60 anos ou mais superará o de crianças menores de 14 anos, correspondendo, respectivamente, a 22,1% e 19,6% da população mundial, diferentemente do que ocorria antigamente, quando o número de crianças era muito maior do que o de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos (OMS, 2008).

Transtornos cognitivos na senescência

Essa população que emerge possui suas especificidades, uma delas é com relação à cognição, especialmente à memória. Sabe-se que é comum no envelhecimento os idosos se queixarem de déficits na memória, e alguns deles fazem parte do envelhecimento saudável, como parte da senescência (YASSUDA, 2006).

Grande parte dos idosos não desenvolve transtornos cognitivos, mas todos experimentam algum grau de mudanças em seu desempenho cognitivo devido a diversos fatores associados ao processo de envelhecimento. Uma dessas mudanças está relacionada com o funcionamento da memória, que é a uma das funções cognitivas mais vulneráveis no ser humano e a mais afetada com o avanço da idade. De forma geral, no envelhecimento podem-se ver afetados os processos de memória, seja por déficits na iniciação do processamento cognitivo comumente observado na etapa de codificação da

informação, seja na procura estratégica para a recuperação da informação. Ambos muitas vezes são afetados pela diminuição dos processos de inibição de informações irrelevantes (GOMEZ, 2013).

O envelhecimento cerebral é um processo complexo e heterogêneo, que está associado a uma grande variedade de interações moleculares e morfológicas e a alterações funcionais. Esse processo resulta na perda de sinapses e neurônios, o que por sua vez, está associada a mudanças estruturais nas áreas cerebrais e de redes neurais que são essenciais para a função cognitiva e de memória. Estudos de neuroimagem mostram atrofia nos dois hemisférios e no hipocampo, alterações na substância branca e doença de pequenos vasos subcorticais. O declínio cognitivo em idosos, bem como o déficit de memória, estão mais associados com a disfunção e perda das sinapses do que com a perda de neurônios e da substância branca (JELLINGER; ATTEMS, 2013).

Queixa subjetiva de memória

Embora o termo Queixa Subjetiva de Memória (QSM) seja o mais encontrado na literatura, uma vez que toda queixa é subjetiva denominaremos apenas queixa de memória (QM) nesse trabalho.

As QMs refletem percepções e a autoavaliação da memória. O termo está associado ao conceito de metamemória, que é o conhecimento e a conscientização que cada um tem sobre como sua própria memória funciona de modo mais geral. Portanto, esse conceito elucidada que o desempenho dos idosos em tarefas de memória pode também ser negativamente influenciado por suas atitudes e crenças a respeito de sua capacidade de memorizar (YASSUDA; LASCA; NERI, 2005; GOMEZ, 2013). De modo geral, o termo queixa de memória é utilizado para se referir a um relato de problemas de memória, que podem ou não ser percebidos por outras pessoas, mas ainda é um termo sem consenso de definição (ABDULRAB; HEUN, 2008; VALE; BALIEIRO JR; SILVA-FILHO, 2012).

Na literatura, o termo pode ser encontrado em diferentes formas: *comprometimento subjetivo de memória*, *comprometimento cognitivo subjetivo*, *perda de memória subjetiva* e *queixa subjetiva de memória* ou *queixa de memória*. A discrepância de terminologias dificulta a busca por um consenso definitivo sobre o que a QM é e como pode ser mensurada (ABDULRAB; HEUN, 2008). Estudos clássicos já traziam essa problemática e algumas conclusões a respeito, como no estudo de

TOBIANSKY et al. (1995), que identificaram que diferentes tipos de queixosos podem ser identificados de acordo com diferentes questões. Ainda, dependendo da redação das questões indagadas, a especificidade da definição pode ser alterada. Crook, Feher e Larrabee (1992) sugerem que a investigação da QM por meio de instrumentos possa ser mais apropriada para a avaliação global do construto, pois os idosos superestimam seu comprometimento de memória quando são avaliados por meio de apenas uma ou duas questões (HULTSCH; HERTZOG; DIXON, 1987). Ademais, Crook, Feher e Larrabee (1992) concluíram que os escores das questões individuais sobre QM estiveram altamente correlacionados com escores de um instrumento de rastreio de QM, contudo as questões diretas pareceram ser mais preditivas de comprometimento objetivo da memória. É interessante salientar que a questão conceitual do construto é um problema identificado em estudos atuais, que por muitas vezes, deixam de encontrar estudos para comparação, pois não utilizam o mesmo descritor (MITCHELL et al., 2014; MENDONCA; ALVES; BUGALHO, 2015).

De acordo com Jonker, Geerlings e Schmand (2000) QMs em idosos não devem ser consideradas somente como um fenômeno do envelhecimento. Estas queixas devem ser levadas a sério, uma vez que podem significar um sinal de início de demência, mas devem ser consideradas num contexto de outras características individuais, tais como as condições de vida do idoso. Como resultado do mesmo estudo, a revisão demonstrou que a prevalência da QM em idosos da comunidade varia de 25 a 50%.

Estudos sugerem que a QM pode ser um indicativo precoce de um possível déficit cognitivo patológico, como Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) ou demência. Dada a relevância da QM, ela está alocada como um dos critérios para o diagnóstico do CCL, quando são avaliados os problemas de memória relatados pelos sujeitos (PETERSEN, 2001; AGUIAR, 2010; BEGUM et al., 2013). Indivíduos com CCL não apresentam declínio cognitivo geral e a memória episódica é o domínio cognitivo mais afetado, daí a importância da avaliação da QM como forma de identificar estes sujeitos (CLEMENT; BELLEVILLE; GAUTHIER, 2008).

Deve-se ressaltar que existe a possibilidade de pessoas com QM evoluírem para a demência da doença de Alzheimer (DA). Num estudo longitudinal, que avaliou idosos com a função cognitiva normal, foi encontrado um alto risco para doença de Alzheimer associada com QM. Foi estimado que a QM está associada com

três vezes mais chance de risco de desenvolver DA em idosos com cognição normal (GEERLINGS, 1999).

Caramelli e Beato (2008) realizaram um estudo transversal no qual compararam o desempenho cognitivo em idosos saudáveis com QM e sem QM. Foi encontrada uma tendência em pessoas sem QM, de realizarem de forma mais satisfatória testes de memória incidental. Entretanto, não foi verificada associação entre QM e alteração cognitiva. Outro estudo brasileiro de corte transversal realizado no mesmo ano teve como um dos objetivos analisar a relação da QM com alterações cognitivas e os autores concluíram que idosos saudáveis com QM apresentaram desempenho cognitivo muito semelhante àqueles sem QM, embora tivessem tido escores menores no teste que avaliou a fluência verbal - categoria animais (MINETT et al., 2008).

Uma recente meta-análise, que objetivou analisar o risco de demência e CCL em idosos com QM, após a análise de 32 estudos, concluiu que idosos que apresentam QM mesmo sem alteração cognitiva objetiva apresentam um risco duas vezes maior de desenvolver demência quando comparado com indivíduos sem QM. Outro achado interessante foi que a taxa anual de conversão para CCL e demência em idosos com QM e sem alteração cognitiva objetiva foi de 6,6% e 2,3%, respectivamente, comparados a 1% daqueles sem QM (MITCHELL et al., 2014).

Uma revisão sistemática recente, conduzida por Mendonça, Alves e Bugalho (2015), baseou-se em estudos de base comunitária para investigar as queixas cognitivas subjetivas como fatores de risco para CCL e demência, e tentou identificar características dos queixosos com a progressão. Foram analisados 17 estudos, publicados entre os anos de 2008 e 2014. Uma das conclusões do estudo foi que se identificou um maior risco de progressão para demência em queixosos que se demonstravam preocupados, que relataram impacto destas queixas nas atividades diárias e aqueles nos quais o declínio cognitivo era corroborado por um informante. Os autores sugerem a necessidade de estudos que verifiquem o papel de diferentes fatores nas queixas cognitivas, como os anos de estudo, por exemplo. Além disso, os autores elencam algumas recomendações para os estudos futuros de queixas cognitivas, como o uso de uma definição das queixas, a utilização de instrumentos validados e adaptados culturalmente e a avaliação do relato do queixoso e de um informante.

Alterações cognitivas objetivas

As alterações cognitivas objetivas podem ser mensuradas por meio de testes neuropsicológicos, que avaliam diversas áreas da cognição, como a memória, a linguagem, a função executiva, a função visual-espacial, dentre outras. São testes que possuem pontuações específicas, que resultam num escore objetivo do estado cognitivo do sujeito. Esses instrumentos passam por um processo de validação para que possam ser utilizados no meio científico e clínico, com as populações específicas para os quais são destinados (BUSTAMANTE et al., 2003; CAPOVILLA, 2007).

Vale ressaltar que os testes neuropsicológicos aplicados no Brasil precisam considerar as variáveis sócio-demográficas, tais como idade, escolaridade e nível socioeconômico, visto que nosso país é muito heterogêneo nesse sentido. Portanto é válido fazer uso de instrumentos com alta sensibilidade e especificidade, validados de acordo com o contexto brasileiro (BUSTAMANTE et al., 2003).

A avaliação neuropsicológica pode ser relevante para seis propósitos principais: diagnóstico, cuidados com o indivíduo, identificação de tratamentos necessários, avaliação dos efeitos de tratamentos, pesquisa e questões forenses. Embora a ciência e a tecnologia tenham evoluído com os exames laboratoriais e de neuroimagem, os testes neuropsicológicos ainda são cruciais em determinados casos, como no rastreamento de algumas síndromes, como a demência. Mesmo quando os exames de neuroimagem detectam alguma adversidade, os testes podem esclarecer correlatos comportamentais, sendo relevantes no estabelecimento do prognóstico de alguns pacientes, e para a identificação precoce de certos distúrbios que, em seu estágio inicial, não apresentam alterações neurológicas óbvias (LEZAK, 2004).

Os resultados dos testes cognitivos fornecem informações para os cuidadores e familiares de idosos, que poderão se atentar às capacidades e limitações de quem estão cuidando, tendo conhecimento tanto das áreas deficitárias do indivíduo, quanto sobre as habilidades preservadas e o potencial para a reabilitação. Os resultados também são importantes para verificar as mudanças do indivíduo ao longo das intervenções realizadas. Identificar tais mudanças, que podem ser positivas ou negativas, colabora na revisão das intervenções, redirecionando-as quando possível (CAPOVILLA, 2007).

Algumas pesquisas indicam que indivíduos que apresentam QM possuem um desempenho inferior em testes cognitivos do que aqueles que não apresentam

(CLEMENT; BELLEVILLE; GAUTHIER, 2008; JACINTO et al., 2014). Outros estudos não encontraram esta associação, tendo como resultado associação entre a QM e outras variáveis (JUNGWIRTH et al., 2004; LENEHAN; KLEKOCIUK; SUMMERS, 2012). Nota-se que atualmente há uma divergência grande de resultados nos estudos, com relação à relevância clínica e a etiologia da QM. Esta disparidade deve-se, muito provavelmente, pela diferença na metodologia entre os estudos. Cada pesquisa avalia populações diferentes, num contexto diferente. Ademais, não foi encontrado um padrão com relação a avaliação da QM, alguns estudos fazem uso de instrumentos validados e confiáveis e outros utilizam apenas uma questão para avaliar a percepção do sujeito sobre sua memória. Outro problema reside na análise de outras variáveis, como a investigação da presença de patologias, medicamentos que os sujeitos fazem uso, e o relato de cuidadores e/ou familiares na avaliação, que não é realizado em todas as pesquisas, tornando-se um viés de comparação. Por conta disso ainda existe divergência nos resultados de cada estudo, e é preciso uniformizar a metodologia (JACINTO et al., 2014; LEHRNER et al., 2014).

Um estudo brasileiro recente mostrou que dos 248 sujeitos idosos, atendidos na Atenção Básica por um clínico geral, 100 apresentaram QM e desses, 29 eram cognitivamente comprometidos. Um dos achados interessantes deste estudo foi que, por meio de um método simples de rastreio da QM, médicos clínicos gerais conseguiram identificar a QM e o comprometimento cognitivo numa população que raramente recebe este tipo de atenção. Além disso, o estudo chama atenção de que a QM é um problema que deve ser investigado desde a Atenção Básica (JACINTO et al., 2014). Outro estudo atual também comprovou que as QMs estão diretamente relacionadas ao estado cognitivo dos sujeitos, independente de outras variáveis (LEHRNER et al., 2014).

Autopercepção da saúde

Além da relação entre a QM e as alterações cognitivas objetivas existe um conceito que vem sendo estudado e colocado com um poderoso preditor da QM, que é a autopercepção da saúde (MONTEJO et al., 2014). No idoso, a autopercepção da saúde se constrói dentro de um contexto que envolve as alterações físicas e mentais inerentes ao processo de envelhecimento, associadas a questões culturais e ambientais no qual o idoso está inserido, compreendendo uma estrutura multidimensional (LIMA-

COSTA, 2004). A autopercepção da saúde implica no julgamento do sujeito sobre seu estado de saúde, processo que sofre influência da sua capacidade cognitiva (FREITAS et al., 2009).

Montejo e colaboradores (2014) identificaram que pessoas com uma baixa percepção do seu estado de saúde têm propensão maior de se preocuparem com seus problemas, e essas preocupações podem produzir distúrbios de atenção e de concentração, resultando em mais falhas de memória e queixas. Os autores apontaram que as QMs são um componente na avaliação global da saúde, juntamente com a percepção de falta de energia, reação emocional, mau humor, distúrbios do sono, dor, isolamento social e problemas com a mobilidade física. Idosos que começam a perceber mudanças negativas no seu estado geral de saúde são propensos a reclamar.

Um estudo realizado no Brasil relacionou a autopercepção negativa da saúde à cognição em idosos, e obteve como resultado que a autopercepção negativa está relacionada a um maior risco de declínio cognitivo em idosos. Um dado interessante foi que os idosos que apresentaram autopercepção positiva de saúde e apresentaram declínio cognitivo, tinham associação com déficits cognitivos mais graves verificados nas avaliações, refletindo numa menor capacidade crítica quanto ao seu estado de saúde (FREITAS, 2009), provavelmente pelo fato de nos transtornos cognitivos graves ocorrer perda na capacidade de julgamento do indivíduo (CAPUCHO, 2011).

Biomarcador para a doença de Alzheimer – ADAM10

Um biomarcador é um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica. Ele pode servir como um indicador de saúde e de doença. A sensibilidade, especificidade e a facilidade de uso são os fatores mais importantes de um biomarcador (HUMPEL, 2011).

Uma das características patológicas da DA seria devido ao acúmulo de placas senis, depositadas extracelularmente no córtex cerebral, que causariam danos a regiões cerebrais e precipitariam os sintomas da DA. As placas senis são compostas pela agregação dos peptídeos β -amiloide (β A), formados a partir da clivagem da proteína precursora amiloide (PPA). A clivagem da PPA pode ocorrer por meio de duas vias: a via amiloidogênica e a via não amiloidogênica. Na primeira ocorre a clivagem intracelular da PPA pelas β -secretases e, posteriormente, pelas γ -secretases, que dá

origem ao β A. Na segunda via de clivagem, a não-amiloidogênica, a clivagem da PPA na superfície celular ocorre sob ação de enzimas α -secretases. Nesta via, uma porção N-terminal grande e solúvel da PPA (sPPA α – estrutura com funções neurotrópicas e neuroprotetoras) é liberada e, esta, posteriormente é clivada por enzimas γ -secretases liberando um pequeno peptídeo (p3), que é considerado benéfico e não é encontrado nas estruturas do β A. Esta via de metabolismo é a mais comum em indivíduos sadios (MORISHIMA-KAWASHIMA; IHARA, 2002). Na clivagem da PPA por esta via, o β A é cindido ao meio, portanto não há possibilidade de que esse peptídeo se deposite e agregue, impedindo a formação das placas senis e conseqüentemente, a instalação da doença (STOCKLEY; O'NEILL, 2007).

É importante ressaltar que existe controvérsia com relação a teoria referida ser a única que explica a DA (ANDRADE-MORAES et al., 2013), pois existem indivíduos que apresentam quantidades significativas de placas senis e não desenvolvem a doença. Na meta-análise realizada por Jansen e colaboradores (2015), a respeito da prevalência de β A em pessoas sem demência, encontrou-se que entre os indivíduos com idade entre 50-90 anos a patologia amiloide varia de 10 a 44% em pessoas normais, de 12 a 43% em pessoas com QM e 27 a 71% entre os CCL. Ainda, portadores do alelo ϵ 4 da APOE têm estimativas de prevalência 2 a 3 vezes mais elevadas, concluindo que pode existir um período entre 20 a 30 anos até o desenvolvimento dos primeiros sintomas de demência nos indivíduos que apresentam β A.

Os marcadores biológicos atuais para DA são os ensaios para avaliar a quantidade de β A, proteína tau total e tau fosforilada no líquido cefalorraquidiano (líquor), internacionalmente estabelecidos e amplamente utilizados em pesquisa. A vantagem dos biomarcadores no líquido é que o mesmo reflete o processo metabólico no cérebro, devido a ligação direta entre líquido e cérebro. Além disso, estes biomarcadores permitem a diferenciação entre DA, demências não Alzheimer e outros tipos de demência (HUMPEL, 2011; SHIM, Y.S.; MORRIS, J.C., 2011).

Outros biomarcadores utilizados na atualidade são os exames de imagem que detectam neurodegeneração, tais como tomografia computadorizada ou ressonância magnética, ou que marcam o β A como o composto B Pittsburgh (PIB) e a fluorodeoxiglicose combinada com tomografia de emissão de pósitron (FDG-PET). Exames de imagem como o PET são frequentemente utilizados para a mensuração dos

parâmetros do metabolismo cerebral, como o fluxo cerebral regional e o metabolismo de glicose cerebral regional.

A tomografia e a ressonância magnética são frequentemente utilizadas com o intuito de eliminar dúvidas no diagnóstico de demência, podendo ser úteis para descartar causas tratáveis ou reversíveis como tumores ou hidrocefalia de pressão normal. Ainda são importantes no esclarecimento do diagnóstico, pois podem detectar regiões com atrofia ou lesões vasculares. Entretanto, exames de imagem são mais adequados para diagnóstico no início do processo demencial. Outra técnica de neuroimagem utilizada é a ressonância magnética funcional, que mensura a função cerebral associada a algum estímulo cognitivo ou estímulo que exige o funcionamento de diferentes regiões cerebrais (CRAIG-SCHAPIRO; FAGAN; HOLTZMAN, 2009; CEDAZO-MINGUEZ; WINBLAD, 2010).

Estudos sugerem que estes biomarcadores podem ser usados para prever quem pode progredir de CCL para DA ou do estágio sem nenhum comprometimento para DA ou CCL (SHIM, Y.S.; MORRIS, J.C., 2011). A QM vem sendo associada, em alguns estudos, com os biomarcadores líquóricos e de neuroimagem. No estudo de Ivanoiu e colaboradores (2015), identificou-se que o uso dos biomarcadores PET-fluorodeoxiglicose e PET-flutemetamol foi favorável para uma melhor classificação dos sujeitos, diferenciando aqueles com QM e CCL, de acordo com os resultados nos exames PET para cada grupo. Nos estudos realizados por um grupo de pesquisadores da Noruega, verificaram-se alterações na substância branca e atrofia no lobo temporal no grupo de sujeitos que apresentaram QM e também no grupo CCL, por meio de marcadores de β A, proteína tau e ressonância magnética com tensor de difusão, sendo o último mais sensível que os demais (SELNES et al., 2012; SELNES et al., 2013).

Muitos estudos têm notado os biomarcadores como a chave para o diagnóstico das doenças neurodegenerativas, especialmente a DA em que os níveis de tau, tau fosforilada e β -amiloide têm se mostrado promissores como preditores da DA. (SIERKS, 2012). Contudo, exames de imagem são dispendiosos e os exames para avaliar marcadores líquóricos exigem profissionais treinados e um ambiente apropriado para a coleta de material, além do desconforto causado ao paciente após a punção lombar. Ainda, exames que avaliam biomarcadores líquóricos não estão bem estabelecidos na prática clínica, sendo utilizados basicamente em pesquisa. O estudo de biomarcadores sanguíneos para DA tem sido crescente. Uma grande vantagem das

amostras de sangue é que os pacientes podem ser acompanhados e avaliados ao longo de vários anos (HUMPEL, 2011).

Estudos vêm demonstrando que algumas das proteínas da família das ADAMs (*A Disintegrin And Metallopeptidase*) agem como α -secretases. As ADAMs formam uma família de proteínas de membrana que apresentam um domínio metalopeptidase extracelular, além dos domínios desintegrina e rico em cisteína (HALL, 2003). Análises realizadas com a ADAM10, ADAM9 e ADAM17, mostraram que na utilização de um anticorpo específico para sPPA α a protease ADAM10 foi a única considerada essencial para a clivagem da α -secretase. Além disso, a ADAM9 e a ADAM17 não foram capazes de compensar a atividade ADAM10 como α -secretase (LICHTENTHALER, 2011).

Em um trabalho pioneiro que relacionou a expressão da ADAM10 com as fases da DA, observou-se que as plaquetas de pacientes com DA apresentavam níveis reduzidos da ADAM10 quando comparados com os controles. Estes dados indicam que a ADAM10 é um dos principais atores na patogênese molecular da DA, suportando a hipótese de que o aumento da sua atividade ou expressão pode ser benéfico contra a DA (COLCIAGHI et al., 2002).

Outro trabalho realizado pelo mesmo grupo comparou sujeitos com DA leve, CCL e sem nenhum transtorno cognitivo, e novamente, foi encontrada a redução dos níveis de ADAM10, quando comparados a sujeitos sem alteração cognitiva. Neste estudo a diminuição da expressão da ADAM10 foi gradual, de acordo com a fase da doença. Os autores sugerem ainda que próximos estudos analisem os níveis de ADAM10 em indivíduos na fase pré-sintomática da doença para obtenção da confirmação do valor diagnóstico desta medida biológica (COLCIAGHI et al., 2004).

Um estudo feito no Brasil com dois grupos de idosos comprovou, por meio de análises pelo método de Western Blotting, a redução dos níveis plaquetários da ADAM10 em sujeitos com DA, quando comparados com indivíduos sem DA. O estudo demonstrou também que a progressão da doença intensificou a redução dos níveis da ADAM10 (MANZINE et al., 2013a). Outros dois estudos, realizados com a mesma casuística, fizeram a correlação entre o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), o Teste do Desenho do Relógio (TDR) e os níveis plaquetários da proteína em questão, cada trabalho com um dos instrumentos, comprovando que quanto menor a pontuação no

MEEM ou do TDR, menor o nível de ADAM 10 no sujeito (MANZINE et al., 2013b; c).

Até o presente não existem estudos que investiguem associação entre QM e níveis de ADAM10.

Também não existem estudos que verifiquem associação entre QM e autopercepção da saúde no Brasil. Esse é um campo pouco estudado, mas que vem crescendo internacionalmente.

A QM pode ser um preditor de problemas mais sérios de saúde, como o CCL e até mesmo a DA, que é um problema de saúde pública mundial. Como o envelhecimento é o primeiro fator de risco para demência, é muito importante que seja estudado a QM em idosos, uma vez que a QM pode ser um sintoma pré-clínico de demência e possui uma prevalência alta nos idosos da comunidade (JONKER; GEERLINGS; SCHMAND, 2000). Nesse sentido, é relevante investir no conhecimento a respeito do tema proposto para que estes problemas de saúde sejam prevenidos e, em alguns casos, postergados. Verificando se pessoas com QM têm desempenho pior nos testes cognitivos, poder-se-á abrir um campo para novas pesquisas, a fim de investigar melhor a relação com outras patologias.

OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo geral deste projeto é investigar associações entre queixa de memória em idosos e alterações cognitivas objetivas, autopercepção da saúde e um biomarcador sanguíneo para DA.

Objetivos específicos

- Descrever o perfil dos idosos com QM, segundo variáveis sociodemográficas e clínicas.
- Investigar a relação entre medidas de QM e alterações nos testes cognitivos MEEM, ACE-R e TDR.
- Investigar a relação entre QM e autopercepção de saúde.
- Investigar a relação entre medidas da QM e níveis de ADAM10 plasmática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULRAB, K.; HEUN, R. Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. **European Psychiatry**, v. 23, n. 5, p. 321-330, 2008.

AGUIAR, A. C. P. O.; RIBEIRO, M.I.; JACINTO, A.F. Subjective memory complaints in the elderly may be related to factors other than cognitive deficit. **Dementia and Neuropsychologia**, v. 4(1), n., p. 54-57, 2010.

ANDRADE-MORAES, C. H. et al. Cell number changes in Alzheimer's disease relate to dementia, not to plaques and tangles. **Brain**, v. 136, n. Pt 12, p. 3738-3752, 2013.

BEGUM, A. et al. Help-seeking Response to Subjective Memory Complaints in Older Adults: Toward a Conceptual Model. **The Gerontologist**, v. 53, n. 3, p. 462-473, 2013.

BRASIL. **Síntese de Indicadores Sociais - uma análise das condições de vida da população brasileira**: secondary title. Rio de Janeiro, 2013.

BUSTAMANTE, S. E. Z. et al. Instrumentos combinados na avaliação de demência em idosos: resultados preliminares. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n., p. 601-606, 2003.

CAMARANO, A. A. O novo paradigma demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n., p. 3446-3446, 2013.

CAPOVILLA, A. G. S. Contribuições da neuropsicologia cognitiva e da avaliação neuropsicológica à compreensão do funcionamento cognitivo humano. **Cadernos de Psicopedagogia**, v. 6, n., p. 00-00, 2007.

CAPUCHO, P. H. F. V., BRUCKI, S.M.D. Judgment in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5(4), n., p., 2011.

CARAMELLI, P.; BEATO, R. G. Subjective memory complaints and cognitive performance in a sample of healthy elderly. **Dementia and Neuropsychologia**, v. 2(1), n., p. 42-45, 2008.

CEDAZO-MINGUEZ, A.; WINBLAD, B. Biomarkers for Alzheimer's disease and other forms of dementia: clinical needs, limitations and future aspects. **Exp Gerontol**, v. 45, n. 1, p. 5-14, 2010.

CLEMENT, F.; BELLEVILLE, S.; GAUTHIER, S. Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Journal International of Neuropsychologia Social**, v. 14, n. 2, p. 222-232, 2008.

COLCIAGHI, F. et al. [alpha]-Secretase ADAM10 as well as [alpha]PPAs is reduced in platelets and CSF of Alzheimer disease patients. **Mol Med**, v. 8, n. 2, p. 67-74, 2002.

- COLCIAGHI, F. et al. Platelet PPA, ADAM 10 and BACE alterations in the early stages of Alzheimer disease. **Neurology**, v. 62, n. 3, p. 498-501, 2004.
- CRAIG-SCHAPIRO, R.; FAGAN, A. M.; HOLTZMAN, D. M. Biomarkers of Alzheimer's Disease. **Neurobiology of disease**, v. 35, n. 2, p. 128-140, 2009.
- CROOK, T. H.; FEHER, E. D.; LARRABEE, G. J. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. **International Psychogeriatrics**, v. 4 (2), n., p. 165-176, 1992.
- FREITAS, D. H. M. et al. Autopercepção da saúde e desempenho cognitivo em idosos residentes na comunidade. **Revista Psiquiatria Clínica**, v. 37(1), n., p. 32-35, 2009.
- GEERLINGS, M. I. et al. Association Between Memory Complaints and Incident Alzheimer's Disease in Elderly People With Normal Baseline Cognition. **American Journal of Psychiatry**, v. 156, n., p. 531-537, 1999.
- GOMEZ, J. A. Memória e envelhecimento cognitivo saudável. In: MALLOY-DINIZ, F.L.; FUENTES, D.; CONSENZA, R.M. Neuropsicologia do envelhecimento-uma abordagem multidimensional. **Porto Alegre. Artmed**, v., n., p. 171-196, 2013.
- HALL, R. J.; ERICKSON, C. A. ADAM 10: An active metalloprotease expressed during avian epithelial morphogenesis. **Developmental Biology**, v. 246(146-159), n. Disponível em: <www.ncbi.gov> Acesso em: junho de 2010., p., 2003.
- HULTSCH, D. F.; HERTZOG, C.; DIXON, R. A. Age differences in metamemory: resolving the inconsistencies. **Can J Psychol**, v. 41, n. 2, p. 193-208, 1987.
- HUMPEL, C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. **Trends in Biotechnology**, v. Vol. 29, No. 1, n., p., 2011.
- IVANOIU, A. et al. Classification of non-demented patients attending a memory clinic using the new diagnostic criteria for Alzheimer's disease with disease-related biomarkers. **J Alzheimers Dis**, v. 43, n. 3, p. 835-847, 2015.
- JACINTO, A. F. et al. Subjective memory complaints in the elderly: a sign of cognitive impairment? **Clinics**, v. 69, n. 3, p. 194-197, 2014.
- JANSEN, W. J. et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. **JAMA**, v. 313, n. 19, p. 1924-1938, 2015.
- JELLINGER, K. A.; ATTEMS, J. Neuropathological Approaches to cerebral aging and neuroplasticity. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 15, n. 1, p. 29-43, 2013.
- JONKER, C.; GEERLINGS, M. I.; SCHMAND, B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 15, n. 11, p. 983-991, 2000.

JUNGWIRTH, S. et al. Subjective Memory Complaints and Objective Memory Impairment in the Vienna-Transdanube Aging Community. **J Am Geriatr Soc**, v. 52, n. 2, p. 263-268, 2004.

LEHRNER, J. et al. Subjective memory complaints, depressive symptoms and cognition in patients attending a memory outpatient clinic. **International Psychogeriatrics**, v. 26, n. 03, p. 463-473, 2014.

LENEHAN, M. E.; KLEKOCIUK, S. Z.; SUMMERS, M. J. Absence of a relationship between subjective memory complaint and objective memory impairment in mild cognitive impairment (MCI): is it time to abandon subjective memory complaint as an MCI diagnostic criterion? **International Psychogeriatrics**, v. 24, n. 9, p. 1505-1514, 2012.

LEZAK, M. D.; HOWIESON, D. B.; LORING, D. W. Neuropsychological Assessment. **New York: Oxford University Press**, v. 4^a ed, n., p., 2004.

LICHTENTHALER, S. F. Alpha-secretase in Alzheimer's disease: molecular identity, regulation and therapeutical potencial. **Journal of Neurochemistry**, v. 166 (1): 10-21, n., p., 2011.

LIMA-COSTA, M. F.; FIRMO, J.O.A.; UCHÔA, E. A estrutura da auto-avaliação da saúde entre idosos: projeto Bambuí. **Revista de Saúde Pública**, v. 38(6), n., p. 827-834, 2004.

MANZINE, P. R. et al. ADAM10 as a biomarker for Alzheimer's disease: a study with Brazilian elderly. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 35(1-2), n., p. 58-66, 2013a.

MANZINE, P. R. et al. Correlation between mini-mental state examination and platelet ADAM10 expression in Alzheimer's disease. **Journal Alzheimers Disease**, v. 36(2), n., p. 253-260, 2013b.

MANZINE, P. R. et al. Platelet a disintegrin and metallopeptidase 10 expression correlates with clock drawing test scores in Alzheimer's disease. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 10.1002/gps.4020, n., p., 2013c.

MENDONCA, M. D.; ALVES, L.; BUGALHO, P. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who Is at Risk?: A Systematic Review. **Am J Alzheimers Dis Other Demen**, v., n., p., 2015.

MINETT, T. S. et al. Subjective memory complaints in an elderly sample: a cross-sectional study. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 49-54, 2008.

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

MONTEJO, P. et al. Association of perceived health and depression with older adults' subjective memory complaints: contrasting a specific questionnaire with general complaints questions. **European Journal of Ageing**, v. 11, n. 1, p. 77-87, 2014.

MORISHIMA-KAWASHIMA, M.; IHARA, Y. Alzheimer's disease: beta-Amyloid protein and tau. **J Neurosci Res**, v. 70, n. 3, p. 392-401, 2002.

OMS. Aging and life course. **Disponível em:** <www.who.int/ageing>. **Acesso em: maio de 2014.**, v., n., p., 2008.

PETERSEN, R. C. et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). **Neurology**, v. 56, n. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, p. 1133-1142, 2001.

SELNES, P. et al. White matter imaging changes in subjective and mild cognitive impairment. **Alzheimer's & Dementia**, v. 8, n. 5, Supplement, p. S112-S121, 2012.

SELNES, P. et al. Diffusion tensor imaging surpasses cerebrospinal fluid as predictor of cognitive decline and medial temporal lobe atrophy in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment. **J Alzheimers Dis**, v. 33, n. 3, p. 723-736, 2013.

SHIM, Y. S.; MORRIS, J. C. Biomarkers Predicting Alzheimer's Disease in Cognitively Normal Aging. **Journal of Clinic Neurol**, v. 7:60-68, n., p., 2011.

SIERKS, M. R. et al. CSF levels of oligomeric alpha-synuclein and beta-amyloid as biomarkers for neurodegenerative disease. **Integr Biol (Camb)**. v. Author manuscript, n., p., 2012.

STOCKLEY, J. H.; O'NEILL, C. The proteins BACE1 and BACE2 and beta-secretase activity in normal and Alzheimer's disease brain. **Biochem Soc Trans**, v. 35, n. Pt 3, p. 574-576, 2007.

TOBIANSKY, R. et al. The Gospel Oak Study stage IV: the clinical relevance of subjective memory impairment in older people. **Psychol Med**, v. 25, n. 4, p. 779-786, 1995.

VALE, F. A. C.; BALIEIRO JR, A. P.; SILVA-FILHO, J. H. Memory complaint scale (MCS): Proposed tool for active systematic search. **Dementia and Neuropsychologia**, v. 6(4), n., p. 212-218, 2012.

YASSUDA, M. S.; LASCA, V. B.; NERI, A. L. Meta-memória e auto-eficácia: um estudo de validação de instrumentos de pesquisa sobre memória e envelhecimento. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 18(1), n., p. 78-90, 2005.

YASSUDA, M. S. Memória e envelhecimento saudável. **In Freitas, E.V. et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia**, v. pp. 1245-1251, n., p. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2006.

ARTIGO 1

**RELAÇÃO ENTRE QUEIXA DE MEMÓRIA, ALTERAÇÕES COGNITIVAS E
AUTOPERCEPÇÃO DA SAÚDE, EM IDOSOS
ALMEIDA, M.L.¹; VALE, F.A.C.²**

Mariana Luciano de Almeida¹ – Gerontóloga – Mestranda pelo Programa de Pós-graduação em Enfermagem (PPGENf) da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP), Brasil. E-mail: marialmeida_18@yahoo.com.br

Francisco de Assis Carvalho do Vale² - Neurologista - Professor Adjunto do Departamento de Medicina (DMed) e Docente Orientador do Programa de Pós-graduação em Enfermagem (PPGENf), da Universidade Federal de São Carlos - UFSCar – São Carlos (SP), Brasil. E-mail: facvale@ufscar.br

Resumo

Introdução. Existe uma grande divergência de resultados na literatura quanto à relevância clínica e à etiologia da queixa de memória (QM). Atualmente a QM vem sendo estudada como sintoma pré-clínico da doença de Alzheimer, antes de se instalar um possível quadro de CCL. A hipótese deste estudo é que a QM pode estar associada a um desempenho inferior nos testes cognitivos ou a uma baixa autopercepção de saúde.

Objetivo. Investigar a relação da QM em idosos com alterações cognitivas objetivas e autopercepção da saúde. **Método.** Tratou-se de um estudo transversal, correlacional e de caráter quantitativo. Os instrumentos aplicados foram a Escala de Queixa de Memória – formas A e B, Exame Cognitivo de Addenbrooke – Revisado, Mini-Exame do Estado Mental, Teste do Desenho do Relógio, *Medical Outcomes Study 8-item Short-Form Health Survey*, Escala de Depressão Geriátrica e um questionário sociodemográfico.

Resultados. Participaram da pesquisa 83 sujeitos, divididos entre as formas de avaliação da EQM para as análises. Com relação às variáveis sociodemográficas os grupos foram muito semelhantes, não havendo diferenças significativas com a QM. De acordo com a EQM-A, houve associação significativa apenas com o TDR. A EQM-B apresentou associação com a ACE-R total e os domínios memória, fluência e visual espacial. Foi elaborada uma curva ROC a partir dos resultados da EQM-B em relação à ACE-R e ao MEEM, demonstrando alta especificidade do instrumento. **Conclusão.** Neste estudo não foram encontrados resultados tão robustos com a QM relatada pelo idoso e alterações nos testes de rastreio cognitivo. Contudo, quando o informante relatou a queixa, as análises com os níveis de desempenho cognitivo mostraram-se mais consolidadas, evidenciando a necessidade da inclusão e valorização da percepção de alguém que conheça suficientemente o idoso para avaliar a QM de forma global.

Palavras-chave: queixa de memória; alteração cognitiva; autopercepção de saúde; idosos.

Abstract

Introduction. There is a wide divergence of results in the literature on the clinical relevance and the etiology of memory complaints (MC). Currently QM is being studied as pre-clinical symptom of Alzheimer's disease before a possible CCL setting. Our hypothesis is that MC may be associated with lower performance on cognitive tests or a low self-rated health. **Objective.** To investigate the relationship among MC in elderly patients with objective cognitive impairment and self-rated health. **Method.** This was a cross-sectional, correlational and quantitative study. The instruments used were the Memory Complaint Scale (MCS) - forms A and B, Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (CEA-R), Mini-Mental State Examination (MMSE), Clock Drawing Test (CDT), Medical Outcomes Study 8-item Short-Form Health Survey, Geriatric Depression Scale and a sociodemographic questionnaire. **Results.** Participated in this study 83 subjects, divided between the two forms of MCS evaluation scale. Sociodemographic groups were very similar, with no significant differences with MC. According to MCS-A, there was a significant association only with the CDT. MCS-B was associated with ACE-R and its domains memory, fluency and visual spatial orientation?. A ROC curve was drawn from the results of MCS-B in relation to the ACE-R and MMSE, demonstrating the high specificity of the instrument. **Conclusion.** In this study it was not found robust results with MC reported by the elderly and changes in cognitive screening tests. However, when the informant reported the complaint, the analysis with cognitive performance levels were more consolidated. This results highlight the need to include and empower perception of someone who knows enough the elderly to assess the MC globally.

Keywords: memory complaint; cognitive impairment; self-perceived health; elderly.

INTRODUÇÃO

A população idosa possui suas especificidades, uma delas é com relação à cognição, especialmente à memória. Sabe-se que é comum no envelhecimento, os idosos se queixarem de déficits na memória, e alguns deles de memória fazem parte do envelhecimento saudável, como parte da senescência (YASSUDA, 2006).

As queixas de memória refletem percepções e a autoavaliação da memória. O termo está associado ao conceito de metamemória, que é o conhecimento e a conscientização que cada um tem sobre como sua própria memória funciona de modo mais geral. Portanto, esse conceito elucidada que o desempenho dos idosos em tarefas de memória pode também ser negativamente influenciado por suas atitudes e crenças a respeito de sua capacidade de memorizar (YASSUDA; LASCA; NERI, 2005; GOMEZ, 2013). De modo geral, o termo queixa de memória é utilizado para se referir a um relato de problemas de memória, que podem ou não ser percebidos por outras pessoas, mas ainda é um termo sem consenso de definição (ABDULRAB; HEUN, 2008; VALE; BALIEIRO JR; SILVA-FILHO, 2012).

No estudo de revisão realizado por Jonker, Geerlings e Schmand (2000) os autores descrevem que a prevalência da QM em idosos da comunidade varia de 25 a 50%.

Nota-se que atualmente há uma divergência grande de resultados nos estudos, com relação à relevância clínica e a etiologia da QM. Esta disparidade deve-se, muito provavelmente, pela diferença na metodologia entre os estudos. Cada pesquisa avalia populações diferentes, num contexto diferente. (JUNGWIRTH et al., 2004; CLEMENT; BELLEVILLE; GAUTHIER, 2008; LENEHAN; KLEKOCIUK; SUMMERS, 2012; JACINTO et al., 2014)

Mendonça, Alves e Bugalho (2014), em seu estudo de revisão, elencam algumas recomendações para os estudos futuros de queixas cognitivas, como o uso de uma definição das queixas, a utilização de instrumentos validados e adaptados culturalmente e a avaliação do relato do queixoso e de um informante.

Além da relação entre a QM e as alterações cognitivas objetivas existe um conceito que vem sendo estudado e colocado com um poderoso preditor da QM, que é a autopercepção da saúde. Em um estudo brasileiro identificou-se que pessoas com uma baixa percepção do seu estado de saúde têm propensão maior de se preocuparem com seus problemas, e essas preocupações podem produzir distúrbios de atenção e de

concentração, resultando em mais falhas de memória e queixas. Foi apontado que as QMs são um componente na avaliação global da saúde, juntamente com a percepção de falta de energia, reação emocional, mau humor, distúrbios do sono, dor, isolamento social e problemas com a mobilidade física. Idosos que começam a perceber mudanças negativas no seu geral de saúde são propensos a se queixar (MONTEJO et al., 2014).

Diante dos fatos mencionados, nota-se que ainda existem lacunas a serem preenchidas no que diz respeito ao estudo da QM. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi investigar a relação da QM em idosos com alterações cognitivas objetivas e autopercepção da saúde.

METODOLOGIA

Delineamento do estudo

Estudo transversal, correlacional e de abordagem quantitativa. O estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSCar (064926/2014). Todos os aspectos éticos disciplinados pela Resolução 466/12 MS regulamentada pelo Conselho Nacional de Saúde foram seguramente observados e respeitados.

Sujeitos

Tratou-se de uma amostra aleatória simples, calculada a partir do banco de dados de um estudo epidemiológico que foi realizado em um município do interior paulista no ano de 2012. É válido expor que para o procedimento amostral final do estudo epidemiológico foi realizada uma amostra aleatória estratificada proporcional de indivíduos, com idade a partir de 50 anos e pertencentes ao município de estudo. Os estratos e a sua quantidade foram definidos pelo número de combinações das categorias de gênero e das faixas etárias, a partir da idade pré-definida, tomando-se como referência a subdivisão já empregada pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) e as informações disponíveis sobre os dados coletados no último censo de 2010.

Os critérios de inclusão foram: concordância em participar expressa pela assinatura do TCLE pelo sujeito, idade igual ou superior a 65 anos, existência de um informante que conhecesse suficientemente o sujeito para informações de alguns questionários que irão avaliar o idoso. Foram excluídas pessoas com doença ou

transtorno mental diagnosticado, doenças sistêmicas não tratadas que impossibilitariam a participação, déficits auditivos e visuais não corrigidos que impossibilitem testes cognitivos, pessoas com pontuação maior que cinco na Escala de Depressão Geriátrica e aqueles com pontuações abaixo do esperado para sua idade e escolaridade, avaliados por um neurologista especialista na área de transtornos cognitivos e demências.

O período da coleta foi de janeiro a maio de 2015, e as entrevistas foram realizadas nos domicílios dos idosos, de forma individual por três diferentes entrevistadores. Todos foram devidamente treinados para realizar as entrevistas, tendo conhecimento total do protocolo aplicado.

Instrumentos de coleta de dados

Para a caracterização sociodemográfica e clínica foi elaborado um instrumento de caracterização dos participantes, com dados sociodemográficos e clínicos, como idade, sexo, ocupação, estado civil, escolaridade, doenças diagnosticadas, medicamentos em uso, etc. O Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) também foi utilizado, a fim de classificar a amostra em classes econômicas (ABEP, 2013).

Com o intuito de avaliar a QM, foi utilizada a Escala de Queixa de Memória (EQM), que é um instrumento composto por sete perguntas graduais de intensidade crescente (0, 1 e 2). Sua pontuação varia de 0 a 14 pontos, mínima e máxima, respectivamente. A escala está dividida em níveis de queixa de memória, que variam de acordo com a pontuação obtida: Sem QM (0-2); QM Leve (3-5); QM Moderada (7-10); QM acentuada (11-14). A escala possui duas versões, uma para ser aplicada ao sujeito avaliado (EQM-A), e a outra ao seu acompanhante ou cuidador (EQM-B). Ela foi elaborada no ano de 2012, no Brasil, por Vale, Balieiro-Jr. e Silva Filho (VALE; BALIEIRO JR; SILVA-FILHO, 2012).

Na avaliação cognitiva foi realizada a aplicação do Exame Cognitivo de Addenbrooke – Revisado/Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (ACE-R). É um instrumento com elevada sensibilidade e especificidade para detectar demência em estágio leve, e particularmente útil para fazer a diferenciação da DA e da demência frontotemporal. Esse teste possui cinco domínios, cada um com uma pontuação específica: orientação e atenção, memória, fluência verbal, linguagem e habilidade visual espacial. Seu escore varia de 0 a 100 pontos, sendo que quanto maior a pontuação

total, melhor o estado cognitivo, e a nota de corte a pontuação menor que 78. Um grande benefício do ACE-R para uso em pesquisas é que ele aloca o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o Teste do Desenho do Relógio (TDR) em sua composição (MIOSHI et al., 2006; CARVALHO; CARAMELLI, 2007). Para a avaliação dos escores do MEEM foram utilizadas as notas de corte propostas por Brucki e colaboradores (2003). Quanto ao TDR, utilizou-se a pontuação sugerida por Sunderland e colaboradores (1989), que pode ser interpretada da seguinte forma: pontuações entre 9-10 indicam um desempenho normal, escores entre 6-8 indicam desempenho ruim e resultados abaixo dos 6 pontos sugerem anormalidade ou desempenho muito ruim.

A autopercepção de saúde foi mensurada por meio do Questionário Genérico da Avaliação da Saúde de 8 itens Versão curta/Medical Outcomes Study 8-item Short-Form Health Survey (SF-8), que é uma versão reduzida do instrumento SF-36. O SF-8 inclui, portanto, oito itens que abordam: a saúde geral, o funcionamento físico, aspectos físicos, dor corporal, vitalidade, funcionamento social, saúde mental e aspectos emocionais. À medida que o SF-8 foi elaborado de modo semelhante ao do SF-36, os resultados dos dois instrumentos de avaliação podem ser comparados e interpretados utilizando as mesmas orientações de interpretação. A pontuação total do SF-8 varia de 0 a 100 pontos, sendo que quanto maior a pontuação, melhor a autopercepção de saúde do indivíduo (CICONELLI, 1999; LEFANTE JR., 2005).

A Escala de Depressão Geriátrica/Geriatric Depression Scale (EDG), instrumento de rastreio de sintomas depressivos em idosos, foi utilizada com o intuito de evitar possíveis vieses de influência de sintomas depressivos em idosos que foram classificados como tendo alguma alteração cognitiva objetiva. A versão curta, com 15 itens, foi utilizada neste estudo. A escala original é composta por 30 itens e foi desenvolvida por Yesavage e colaboradores (1982), e a versão reduzida foi elaborada por Sheikh e Yesavage (1986). A versão brasileira da escala foi adaptada e validada por Almeida e Almeida (1999).

Análise Estatística

O cálculo amostral foi realizado pelo software GPower ® (FAUL F., 1992-2004): tamanho do efeito=0,4, $\alpha = 0,05$, $\beta=0,8$ e obteve-se o tamanho da amostra $n=100$.

Os dados obtidos foram codificados e organizados em banco de dados com dupla entrada no programa Microsoft Excel®. Todas as análises foram realizadas através do software livre R (R CORE TEAM, 2015).

Foram realizadas análises descritivas e o teste de correlação de Spearman, nas quais se utilizou o ρ (rho) como coeficiente de correlação. Para a realização dos testes formais nas tabelas de contingência, a fim de verificar se há influência significativa de cada variável categórica com relação a EQM-A e posteriormente a EQM-B, foi utilizado o teste da razão de verossimilhança (McDONALD, 2009; HOEY, 2012). Além disso, em tais tabelas foi realizada a análise por perfil coluna, possibilitando uma melhor visualização dos efeitos existentes em cada variável quanto à queixa de memória.

Para as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon Mann Whitney (CONNOVER, 1980), a fim de verificar se as mesmas são influenciadas pelo fato de o indivíduo ter queixa de memória ou não.

Para a obtenção das *Odds Ratio* (OR), em conjunto com um novo teste de significância das covariáveis, foi aplicada a regressão logística “univariada”, ou seja, levando em conta o ajuste de modelos com uma covariável por vez como explicativa da EQM-A e posteriormente da EQM-B.

Foi adotado um nível de significância de 5% e 95% de confiança.

RESULTADOS

Participaram deste estudo 100 sujeitos, todos com os protocolos revisados pelo neurologista. Do total, cinco deles foram excluídos devido ao desempenho cognitivo semelhante ao de pessoas com diagnóstico de demência e 12 obtiveram escores maiores que cinco na EDG. Para as análises do estudo, portanto, participaram 83 sujeitos, os quais foram divididos em dois grupos. Um grupo composto por idosos com queixa de memória, que foi denominado QM e um grupo comparativo com idosos que não apresentavam queixa, nomeado SQM.

Os sujeitos foram divididos em queixosos e sem queixa de acordo com as duas formas da EQM, para tal os resultados relacionados às variáveis clínicas foram divididos em dois itens: EQM-A e EQM-B.

A classe econômica foi analisada sem divisão dos sujeitos por apresentarem muita semelhança em sua distribuição nos grupos. As classes econômicas

que mais prevaleceram foram C1 (30%; n=30), B2 (28%; n=28) e D (14%; n=14), seguidas de C2 (12%; n=12), B1 (10%; n=10), A2 (5%; n=5) e E (1%; n=1). As demais variáveis sociodemográficas foram analisadas separadamente, apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Variáveis sociodemográficas e clínicas de acordo com os níveis de QM, segundo a EQM-A e a EQM-B. São Carlos, 2015.

	EQM-A			EQM-B		
	QM	SQM	<i>p</i>	QM	SQM	<i>p</i>
n	34	49		28	55	
Sexo (F/M)	25/9	31/18	0.323*	19/9	37/18	0.957*
Idade (média±)	73.8(7.2)	74.2(7.3)	0.841†	75.0(7.2)	73.5(7.3)	0.285†
Escolaridade (média±)	5.4(4.0)	5.3(4.9)	0.617†	5.1(5.5)	5.5(4.1)	0.317†
Estado civil (n)	34	49	0.738*	28	55	0.121*
Casado	24	30		22	35	
Divorciado	2	4		1	5	
Viúvo	6	13		5	14	
Solteiro	2	2		0	4	
Religião (n)	34	49	0.001*	28	55	0.219*
Católica	22	42		20	44	
Evangélica	4	5		5	4	
Espírita	7	0		1	6	
Ateu	1	0		1	0	
Nenhuma	0	2		1	1	

Legenda: EQM-A: Escala de Queixa de Memória forma A; EQM-B: Escala de Queixa de Memória forma B; QM: grupo com queixa de memória; SQM: grupo sem queixa de memória.

**p* valor referente ao teste de verossimilhança.

†*p* valor referente ao teste de Mann Whitney.

Fonte: Banco de dados do pesquisador.

EQM-A

De acordo com as análises intergrupos, realizadas por meio do teste de Mann-Whitney, não houve diferença estatística significativa na distribuição da EQM-A e dos escores dos demais instrumentos.

Nas análises realizadas pelo teste de verossimilhança entre a EQM-A as variáveis sociodemográficas, ACE-R total e domínios, MEEM e SF-8 também não se encontraram diferenças significativas. Contudo, em relação ao TDR obteve-se um resultado significativo ($p=0.04$), indicando influência dos resultados da EQM-A nos níveis de desempenho no TDR, principalmente para aqueles que apresentaram escores maiores que seis na pontuação total do instrumento (65.8% dos que relataram QM). Por meio da regressão logística univariada obteve-se uma OR de 3.83, ou seja, uma pessoa que relata QM tem cerca de 3.83 vezes mais chances de ter uma pontuação maior ou igual a 6 no TDR.

EQM-B

Após as análises realizadas com o teste de verossimilhança, foram encontradas associações interessantes entre EQM-B e os testes que avaliaram o desempenho cognitivo, bem como foi possível obter OR relevantes com as mesmas variáveis pela regressão logística univariada (Tabela 2). Para o SF-8 não houve significância tanto para o componente físico quanto para o componente mental.

Tabela 2. Resultados das associações entre os instrumentos utilizados e a EQM-B, divididos por grupos. São Carlos, 2015.

	Total		QM		SQM		<i>Odds Ratio</i>	<i>p*</i>
	n	%	n	%	n	%		
MEEM								
Com alteração	17	20.4	8	9.6	9	10.8	-	0.200
Sem alteração	66	79.5	20	24.0	46	55.4		
ACE-R total								
Com alteração	57	68.6	25	30.1	32	38.5	5.9	0.002
Sem alteração	26	31.3	3	3.6	23	27.7		
ACE-R A.O.^a								
Com alteração	57	68.6	21	25.3	36	43.3	-	0.370
Sem alteração	26	31.3	7	8.4	19	22.8		
ACE-R Mem.^b								
Com alteração	40	48.1	18	21.6	22	26.5	2.7	0.035
Sem alteração	43	51.8	10	12.0	33	39.7		
ACE-R Fluência								
Com alteração	50	60.2	21	25.3	29	34.9	2.6	0.046
Sem alteração	33	39.7	7	8.4	26	31.3		
ACE-R Ling.^c								
Com alteração	51	61.4	17	20.4	27	32.5	-	0.314

Sem alteração	44	53.0	11	13.2	28	33.7		
ACE-R V.E.^d								
Com alteração	51	61.4	26	31.3	25	30.1	15.6	<0.001
Sem alteração	32	38.5	2	2.4	30	36.1		
TDR								
Muito ruim	22	26.5	10	12.0	12	14.4		
Ruim	17	20.4	3	3.6	14	16.8	-	0.174
Normal	44	53.0	15	18.0	29	34.9		
SF-8								
DF ^e	83	100	-	-	-	-	-	0.378
DM ^f	83	100	-	-	-	-	-	0.637

Legenda: ^aACE-R Atenção e Orientação; ^bACE-R Memória; ^c ACE-R Linguagem; ^dACE-R Visual-Espacial; ^eDomínio Físico; ^fDomínio Mental.

*Valores obtidos após análise pelo teste de verossimilhança.

Fonte: Banco de dados do pesquisador.

EQM-AxEQM-B

Realizou-se um teste de perfil coluna, a fim de observar as diferenças entre as duas formas de avaliação da EQM (Tabela 3).

Tabela 3. Distinções entre EQM-A e EQM-B, de acordo com o teste perfil coluna.

		EQM-B	
		SQM	QM
EQM-A	SQM	34 (61.82%)	15 (53.57%)
	QM	21 (38.18%)	13 (46.43%)

Fonte: Banco de dados do pesquisador

Como um todo, apenas 56% das vezes há concordância entre os resultados da EQM-A e EQM-B (em 47 dos 83 indivíduos a classificação de presença ou ausência de QM foi igual para EQM-A e EQM-B).

Entre os que não têm QM de acordo com a EQM-B, 61.82% dos indivíduos também estão classificados como SQM pela forma A. Entre os que têm QM pela EQM-B, há ainda menos concordância, sendo que apenas 46.43% dos indivíduos também são classificados como tendo QM de acordo com a EQMA.

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi verificar a relação entre queixa de memória, alteração cognitiva e autopercepção de saúde em idosos residentes de um município do interior paulista, provenientes de um estudo de base populacional. De acordo com os resultados, há correlação entre QM e alterações cognitivas, sendo mais consistente considerando-se a percepção da queixa por um informante. Não foram encontradas correlações entre QM e autopercepção de saúde, ou entre autopercepção de saúde e alterações cognitivas.

A amostra do presente estudo foi composta pela maioria do sexo feminino, pertencentes à religião católica e casadas e/ou em união estável. Achados sociodemográficos semelhantes aos deste estudo foram encontrados em estudos nacionais e internacionais que avaliaram a QM (STEINBERG et al., 2013; SILVA et al., 2014; OGATA et al., 2015).

O TDR mostrou-se um instrumento sensível na relação com a QM de acordo com a percepção do indivíduo. Pouco mais da metade da amostra obteve escores não favoráveis neste instrumento, que está alocado no domínio Visual-Espacial da ACE-R. Déficits cognitivos relacionados à função executiva em pessoas com QM também foram observados no estudo de Steinberg e colaboradores (2013), mostrando forte relação entre a QM e alteração nesta função cognitiva.

Associações mais notáveis entre alterações cognitivas e QM foram encontradas com a EQM-B. Estudos evidenciam a percepção do informante de idosos com QM como fator fundamental de avaliação nos estudos de QM, uma vez que esta desponta como preditora mais confiável de alterações cognitivas do que o próprio relato do sujeito (SLAVIN et al., 2010; RABIN et al., 2012; RAMI et al., 2014; MOLLICA et al., 2015). Os escores da ACE-R total e alguns domínios do mesmo instrumento, indicaram associação e OR significativas entre QM e alteração cognitiva, indicando que a queixa relatada pelo informante está fortemente associada a um declínio da cognição global. Achados que corroboram com o estudo realizado por Gifford e colaboradores (2015), que demonstraram que a queixa a partir do relato do informante está relacionada a um maior declínio cognitivo global, e tem forte relação quando a queixa é relatada por ambos. Achados divergentes foram encontrados por Thompson e colaboradores (2015) na avaliação da QM relatada pelo sujeito e informante, quando a memória prospectiva foi avaliada.

É interessante tecer alguns comentários sobre as diferenças entre EQM-A e EQM-B. Dado que ambas as formas do instrumento propõe-se a mensurar a QM do mesmo indivíduo, é esperado que a maior parte fosse concordante, entretanto, há consideráveis diferenças entre o que é obtido pela EQM-A e pela EQM-B. Uma possível explicação para a diferença entre os resultados da QM relatada pelo informante e pelo sujeito pode ser atribuída ao fato de a amostra, ou parte dela, apresentar disgnosia cognitiva ou anosognosia (DALLA BARBA; LA CORTE; DUBOIS, 2015), pois a única relação encontrada com a EQM-A foi com relação às habilidades visuais espaciais, que tem grande influência da escolaridade dos sujeitos.

A autopercepção de saúde regular e ruim vem sendo estudada como fator importante de relação com a predição de demência, alterações cognitivas e QM (FREITAS, 2009; LEE, 2014; LUSZCZ; ANSTEY; GHISLETTA, 2015). Pessoas com uma melhor autopercepção de saúde tendem a relatar menos queixa de memória (LEE, 2014). No presente estudo, os resultados indicam que a amostra, de forma geral, tem uma autopercepção de saúde que pode ser considerada como regular, uma vez que as médias dos escores dos domínios do SF-8 estão mais próximas do valor médio (50 pontos). Para medidas nesta faixa e realizadas por este instrumento, não foi possível encontrar resultados significativos com a QM.

O estudo apresentou algumas limitações quanto ao número de indivíduos avaliados e a escolha de um instrumento de rastreo pouco utilizado. Este foi o primeiro estudo brasileiro a avaliar a autopercepção de saúde por meio do SF-8, um instrumento que precisa de mais comprovações com relação a sua especificidade e sensibilidade de rastreo. Vale ressaltar ainda que estes achados não podem ser extrapolados para a população de forma geral. Um dos destaques deste estudo foi a valorização do relato do informante para o estudo da QM, que se mostrou fundamental na relação com as alterações cognitivas.

CONCLUSÃO

Devido à importância em identificar fases antecedentes à demência, a QM e os fatores relacionados a ela estão obtendo maior visibilidade no cenário científico atual, vislumbrando um tratamento precoce e preventivo. Neste estudo não foram encontrados resultados tão robustos com a QM relatada pelo idoso e alterações nos testes de rastreo cognitivo. Contudo, quando o informante relatou a queixa, as

análises com os níveis de desempenho cognitivo mostraram-se mais consolidadas. Evidenciando a necessidade da inclusão e valorização da percepção de alguém que conheça suficientemente o idoso para avaliar a QM de forma global, evitando a possibilidade de que casos de idosos com alteração cognitiva não sejam avaliados pelos profissionais de saúde.

Em virtude dos fatos mencionados, é notável a necessidade de mais evidências quanto à etiologia da QM, uma vez que muitos fatores podem influenciar a percepção do sujeito com relação a sua memória. Entendendo que o processo de envelhecimento é heterogêneo, outros fatores podem ser investigados como preditores de QM, como o apoio social e familiar e as atividades avançadas de vida diária. A gerontologia tem papel fundamental nesse contexto, uma vez que o gerontólogo avalia o idoso de forma biopsicossocial, podendo investigar fatores diversos que podem ser encontrados a partir da avaliação proposta pela EQM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULRAB, K.; HEUN, R. Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. **European Psychiatry**, v. 23, n. 5, p. 321-330, 2008.

ABEP. Critério de Classificação Econômica Brasil **Disponível em:** <www.abep.org>. **Acesso em: maio de 2014.**, v., n., p., 2013.

ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (EDG) versão reduzida. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 57, n., p. 421-426, 1999.

BARBOSA, A. M. Arte-Educação no Brasil: realidade hoje e expectativas futuras. **Estudos Avançados**, v. 3, n., p. 170-182, 1989.

BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n., p. 777-781, 2003.

CARVALHO, V. A.; CARAMELLI, P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). **Dementia & Neuropsychologia**, v. 2, n., p. 212-216, 2007.

CICONELLI, R. M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 39 (3), n., p. 143-150, 1999.

CLEMENT, F.; BELLEVILLE, S.; GAUTHIER, S. Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Journal International of Neuropsychologia Social**, v. 14, n. 2, p. 222-232, 2008.

CONNOVER, W. J. Practical Nonparametric Statistics. **New York: Wiley**, v., n., p. 493, 1980.

DALLA BARBA, G.; LA CORTE, V.; DUBOIS, B. For a Cognitive Model of Subjective Memory Awareness. **J Alzheimers Dis**, v. 48 Suppl 1, n., p. S57-61, 2015.

DONALD, J. H. M. **G-test of independence, G-test for goodness of fit** secondary title. University of Delaware. Baltimore, Maryland. : Sparky House Publishing, 2009, 46-51, 64-69 p.

FREITAS, D. H. M. et al. Autopercepção da saúde e desempenho cognitivo em idosos residentes na comunidade. **Revista Psiquiatria Clínica**, v. 37(1), n., p. 32-35, 2009.

GIFFORD, K. A. et al. Inclusion of an informant yields strong associations between cognitive complaint and longitudinal cognitive outcomes in non-demented elders. **J Alzheimers Dis**, v. 43, n. 1, p. 121-132, 2015.

GOMEZ, J. A. Memória e envelhecimento cognitivo saudável. In: MALLOY-DINIZ, F.L.; FUENTES, D.; CONSENZA, R.M. Neuropsicologia do envelhecimento-uma abordagem multidimensional. **Porto Alegre. Artmed**, v., n., p. 171-196, 2013.

HOEY, J. The Two-Way Likelihood Ratio (G) Test and Comparison to Two-Way Chi-Squared Test. **statME**, v. 2, n., p., 2012.

JACINTO, A. F. et al. Subjective memory complaints in the elderly: a sign of cognitive impairment? **Clinics**, v. 69, n. 3, p. 194-197, 2014.

JONKER, C.; GEERLINGS, M. I.; SCHMAND, B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 15, n. 11, p. 983-991, 2000.

JUNGWIRTH, S. et al. Subjective Memory Complaints and Objective Memory Impairment in the Vienna-Transdanube Aging Community. **J Am Geriatr Soc**, v. 52, n. 2, p. 263-268, 2004.

LEE, P. L. The relationship between memory complaints, activity and perceived health status. **Scandinavian Journal of Psychology**, v. 55, n. 2, p. 136-141, 2014.

LEFANTE JR., J. J. et al. Use of the SF-8 to assess health-related quality of life for a chronically ill, low-income population participating in the Central Louisiana medication Access Program (CMAP). **Springer**, v. 14, n., p. 665-673, 2005.

LENEHAN, M. E.; KLEKOCIUK, S. Z.; SUMMERS, M. J. Absence of a relationship between subjective memory complaint and objective memory impairment in mild cognitive impairment (MCI): is it time to abandon subjective memory complaint as an MCI diagnostic criterion? **International Psychogeriatrics**, v. 24, n. 9, p. 1505-1514, 2012.

LUSZCZ, M. A.; ANSTEY, K. J.; GHISLETTA, P. Subjective Beliefs, Memory and Functional Health: Change and Associations over 12 Years in the Australian Longitudinal Study of Ageing. **Gerontology**, v. 61, n. 3, p. 241-250, 2015.

MIOSHI, E. et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 21, n. 11, p. 1078-1085, 2006.

MOLLICA, M. A. et al. Subtle visuomotor difficulties in preclinical Alzheimer's disease. **J Neuropsychol**, v., n., p., 2015.

OGATA, S. et al. Association between subjective memory complaints and impaired higher-level functional capacity in people aged 60 years or older. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 60, n. 1, p. 201-205, 2015.

RABIN, L. A. et al. Predicting Alzheimer's disease: neuropsychological tests, self-reports, and informant reports of cognitive difficulties. **J Am Geriatr Soc**, v. 60, n. 6, p. 1128-1134, 2012.

RAMI, L. et al. The Subjective Cognitive Decline Questionnaire (SCD-Q): a validation study. **J Alzheimers Dis**, v. 41, n. 2, p. 453-466, 2014.

SHEIKH, J. I.; YESAVAGE, J. A. Geriatric Depression Scale (EDG): recent evidence and development of a shorter version. **Clinical Gerontologist**, v. 5, n. 1-2, p. 165-173, 1986.

SILVA, L. S. V. et al. Relations between memory complaints, depressive symptoms and cognitive performance among community dwelling elderly. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 41, n., p. 67-71, 2014.

SLAVIN, M. J. et al. Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 18, n. 8, p. 701-710, 2010.

STEINBERG, S. I. et al. Subjective Memory Complaints, Cognitive Performance, and Psychological Factors in Healthy Older Adults. **American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias**, v. 28, n. 8, p. 776-783, 2013.

SUNDERLAND, T. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. **J Am Geriatr Soc**, v. 37, n. 8, p. 725-729, 1989.

TEAM, R. C. R: A language and environment for statistical computing. **R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria**. URL <http://www.R-project.org/>, v., n., p., 2015.

THOMPSON, C. L. et al. How valid are subjective ratings of prospective memory in mild cognitive impairment and early dementia? **Gerontology**, v. 61, n. 3, p. 251-257, 2015.

VALE, F. A. C.; BALIEIRO JR, A. P.; SILVA-FILHO, J. H. Memory complaint scale (MCS): Proposed tool for active systematic search. **Dementia and Neuropsychologia**, v. 6(4), n., p. 212-218, 2012.

YASSUDA, M. S.; LASCA, V. B.; NERI, A. L. Meta-memória e auto-eficácia: um estudo de validação de instrumentos de pesquisa sobre memória e envelhecimento. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 18(1), n., p. 78-90, 2005.

YASSUDA, M. S. Memória e envelhecimento saudável. **In Freitas, E.V. et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia**, v. pp. 1245-1251, n., p. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2006.

YESAVAGE, J. A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **J Psychiatr Res**, v. 17, n. 1, p. 37-49, 1982.

ARTIGO 2

RELAÇÃO ENTRE QUEIXA DE MEMÓRIA, ALTERAÇÕES COGNITIVAS E BIOMARCADOR ADAM10, EM IDOSOS
ALMEIDA, M.L.¹; COMINETTI, M.R.²; VALE, F.A.C.³

Mariana Luciano de Almeida¹ – Gerontóloga – Mestranda pelo Programa de Pós-graduação em Enfermagem (PPGENf) da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – São Carlos (SP), Brasil. E-mail: marialmeida_18@yahoo.com.br

Marcia Regina Cominetti² – Bióloga – Professora Adjunta do Departamento de Gerontologia da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar e Docente Orientadora no Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Associação Ampla UFSCar/UNESP, Brasil. E-mail: mcominetti@ufscar.br

Francisco de Assis Carvalho do Vale³ - Neurologista - Professor Adjunto do Departamento de Medicina (DMed) e Docente Orientador do Programa de Pós-graduação em Enfermagem (PPGENf), da Universidade Federal de São Carlos - UFSCar – São Carlos (SP), Brasil. E-mail: facvale@ufscar.br

Resumo

Introdução. A queixa de memória (QM) está associada com três vezes mais chance de risco de desenvolver doença de Alzheimer (DA) em idosos com cognição normal. As lesões associadas à DA podem iniciar décadas anteriores ao aparecimento de sintomas clínicos, por isso a importância do estudo de biomarcadores para a busca do diagnóstico precoce desta doença tão grave. A ADAM10 vem sendo estudada como biomarcador para a DA, nesse sentido, torna-se relevante analisar a expressão desta proteína em fases pré-clínicas da doença. **Objetivo.** analisar a relação dos níveis plasmáticos de ADAM10 em sujeitos com QM e com o desempenho cognitivo dos mesmos. **Método.** Tratou-se de um estudo transversal, do tipo caso-controle, descritivo e correlacional, de caráter quantitativo. Os instrumentos aplicados foram a Escala de Queixa de Memória – (EQM), Exame Cognitivo de Addenbrooke – Revisado, Mini Exame do Estado Mental, Teste do Desenho do Relógio e um questionário sociodemográfico. Foram realizadas coletas de sangue em todos os sujeitos avaliados, seguida das análises do material biológico pelo método ELISA, utilizando anticorpos anti-ADAM10. **Resultados.** Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na expressão de ADAM10 entre os queixosos e não queixosos, de acordo com a EQM. Igualmente, para as variáveis que analisaram o desempenho cognitivo não foram encontrados resultados estatisticamente significativos. **Conclusão.** A ADAM10 sérica mensurada por ELISA não se revelou um biomarcador sensível para a avaliação de pessoas com QM.

Palavras-chave: queixa de memória; alteração cognitiva; ADAM10; biomarcadores; idosos.

Abstract

Introduction. The memory complaint (MC) is associated with three times more likely to develop Alzheimer's disease (AD) in older adults with normal cognition. Lesions associated with AD may start decades before the onset of clinical symptoms, thus the importance of the study of biomarkers for the search of early diagnosis of this serious disease. ADAM10 has been studied as a biomarker for AD, in this regard it is relevant to analyze the expression of this protein in preclinical stages of the disease. **Objective.** To analyze the relationship between plasma levels of ADAM10 in subjects with MC and their cognitive performance. **Method.** This was a cross-sectional, case-control, descriptive, correlational and quantitative character study. The instruments used were the Memory Complaint Scale - (MCS), Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised, Mini Mental State Examination, Clock Drawing Test and a sociodemographic questionnaire. Blood samples were collected for all subjects assessed, followed by ELISA assays using anti-ADAM10 antibodies. **Results.** There were no statistically significant differences in the expression of ADAM10 between complainers and non-complainers according to MCS. Also, for the variables that analyzed cognitive performance, no statistically significant results were found. **Conclusion.** ADAM10 was not a sensitive biomarker for people with MC.

Keywords: memory complaint; cognitive impairment; ADAM10; biomarkers; elderly.

INTRODUÇÃO

Estudos sugerem que a queixa de memória (QM) pode ser um indicativo precoce de um possível déficit cognitivo patológico, como Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) ou demência. Dada a relevância da QM, ela está alocada como um dos critérios para o diagnóstico do CCL, quando são avaliados os problemas de memória relatados pelos sujeitos (PETERSEN, 2001; AGUIAR, 2010; BEGUM et al., 2013). Deve-se ressaltar que existe a possibilidade de pessoas com QM evoluírem para a demência da doença de Alzheimer (DA), além disso, foi estimado que a QM está associada com três vezes mais chance de risco de desenvolver DA em idosos com cognição normal (GEERLINGS, 1999). Ademais, a QM vem sendo estudada, numa perspectiva progressiva com indivíduos com CCL, por meio de biomarcadores líquidos e de neuroimagem (SELNES et al., 2012; SELNES et al., 2013; IVANOIU et al., 2015).

Uma das características patológicas da DA seria devido ao acúmulo de placas senis, depositadas extracelularmente no córtex cerebral, que causariam danos a regiões cerebrais e precipitariam os sintomas da DA. As placas senis são compostas pela agregação dos peptídeos β -amilóide (β A), formados a partir da clivagem da proteína precursora amiloide (PPA). A clivagem da PPA pode ocorrer por meio de duas vias: a via amiloidogênica e a via não amiloidogênica. Na primeira ocorre a clivagem intracelular da PPA pelas β -secretases e, posteriormente, pelas γ -secretases, que dá origem ao β A. Na segunda via de clivagem, a não-amiloidogênica, a clivagem da PPA na superfície celular ocorre sob ação de enzimas α -secretases. Nesta via, uma porção N-terminal grande e solúvel da PPA (sPPA α – estrutura com funções neurotrópicas e neuroprotetoras) é liberada e, esta, posteriormente é clivada por enzimas γ -secretases liberando um pequeno peptídeo (p3), que é considerado benéfico e não é encontrado nas estruturas do β A. Esta via de metabolismo é a mais comum em indivíduos sadios (MORISHIMA-KAWASHIMA; IHARA, 2002). Na clivagem da PPA por esta via, o β A é cindido ao meio, portanto não há possibilidade de que esse peptídeo se deposite e agregue, impedindo a formação das placas senis e consequentemente, a instalação da doença (STOCKLEY; O'NEILL, 2007).

Estudos vêm demonstrando que algumas das proteínas da família das ADAMs (*A Disintegrin And Metallopeptidase*) agem como α -secretases. As ADAMs formam uma família de proteínas de membrana que apresentam um domínio

metalopectidase extracelular, além dos domínios desintegrina e rico em cisteína (HALL, 2003). Análises realizadas com a ADAM10, ADAM9 e ADAM17, mostraram que na utilização de um anticorpo específico para sAPP α a protease ADAM10 foi a única considerada essencial para a clivagem da α -secretase. Além disso, a ADAM9 e a ADAM17 não foram capazes de compensar a atividade ADAM10 como α -secretase (LICHTENTHALER, 2011).

Em um trabalho pioneiro que relacionou a expressão da ADAM10 com as fases da DA, observou-se que as plaquetas de pacientes com DA apresentavam níveis reduzidos da ADAM10 quando comparados com os controles. Estes dados indicam que a ADAM10 é um dos principais atores na patogênese molecular da DA, suportando a hipótese de que o aumento da sua atividade ou expressão pode ser benéfico contra a DA (COLCIAGHI et al., 2002).

Um estudo feito no Brasil com dois grupos de idosos comprovou a redução dos níveis plaquetários da ADAM10 em sujeitos com DA, quando comparados com indivíduos sem DA. O estudo demonstrou também que a progressão da doença intensificou a redução dos níveis da ADAM10 (MANZINE et al., 2013a). Outros dois estudos, realizados com a mesma casuística, fizeram a correlação entre o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), o Teste do Desenho do Relógio (TDR) e os níveis plaquetários da proteína em questão, cada trabalho com um dos instrumentos, comprovando que quanto menor a pontuação no MEEM ou do TDR, menor o nível de ADAM10 no sujeito (MANZINE et al., 2013b; c).

A literatura já comprovou que os biomarcadores podem ser utilizados para prever quem pode progredir de CCL para DA ou do estágio sem nenhum comprometimento para CCL ou DA (SHIM, YONG S.; MORRIS, JOHN C., 2011).

Sabendo-se da importância do estudo de biomarcadores na fase pré-clínica da DA, o presente trabalho objetivou analisar a relação dos níveis plasmáticos de ADAM10 em sujeitos com QM e com o desempenho cognitivo dos mesmos.

METODOLOGIA

Delineamento do estudo

Tratou-se de um estudo transversal, do tipo caso-controle, descritivo e correlacional, de caráter quantitativo. O estudo e o Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (TCLE) foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSCar (064926/2014). Todos os aspectos éticos disciplinados pela Resolução 466/12 MS regulamentada pelo Conselho Nacional de Saúde foram seguramente observados e respeitados.

Sujeitos

Este estudo foi realizado por uma amostra composta por 47 sujeitos com idade igual ou superior a 65 anos e sem diagnóstico de demência. Tratou-se de uma amostra aleatória simples, calculada a partir do banco de dados de um estudo epidemiológico realizado em um município do interior paulista no ano de 2013. É válido expor que para o procedimento amostral final do estudo epidemiológico foi realizada uma amostra aleatória estratificada proporcional de indivíduos, com idade a partir de 50 anos e pertencentes ao município de estudo. Os estratos e a sua quantidade foram definidos pelo número de combinações das categorias de gênero e das faixas etárias, a partir da idade pré-definida, tomando-se como referência a subdivisão já empregada pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) e as informações disponíveis sobre os dados coletados no último censo de 2010.

Os critérios de inclusão foram: concordância em participar expressa pela assinatura do TCLE pelo sujeito, idade igual ou superior a 65 anos, existência de um informante que conhecesse suficientemente o sujeito para informações de alguns questionários que avaliaram o idoso.

Foram excluídas pessoas com: diagnóstico de transtorno de humor, esquizofrenia, retardo mental, demência ou outro transtorno mental grave; doença cerebrovascular significativa; diagnóstico de doença neurológica; déficits visuais e auditivos não corrigidos; doenças sistêmicas clinicamente significativas ou não compensadas (hipertensão, diabetes, hipotireoidismo, neoplasias, doenças hepáticas, doenças renais, doenças cardíacas e pulmonares); uso de medicamentos antiplaquetários, anticoagulantes e glicocorticoides.

Procedimentos

As entrevistas, assim como a coleta do material biológico foram realizadas nos domicílios dos idosos, de forma individual. A entrevista foi realizada por três pesquisadoras, que foram devidamente treinadas e estavam aptas para aplicação do

protocolo. A coleta do sangue foi realizada por uma enfermeira que participou deste estudo como colaboradora.

Para a caracterização sociodemográfica e clínica foi elaborado um instrumento de caracterização dos participantes, com dados sociodemográficos e clínicos, como idade, sexo, ocupação, estado civil, escolaridade, etc. O Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) também foi utilizado, a fim de classificar a amostra em classes econômicas (ABEP, 2013).

Com o intuito de avaliar a QM, foi utilizada a Escala de Queixa de Memória (EQM), que é um instrumento composto por sete perguntas graduais de intensidade crescente (0, 1 e 2). Sua pontuação varia de 0 a 14 pontos, mínima e máxima, respectivamente. A escala está dividida em níveis de queixa de memória, que variam de acordo com a pontuação obtida: Sem QM (0-2); QM Leve (3-5); QM Moderada (7-10); QM acentuada (11-14). A escala possui duas versões, uma para ser aplicada ao sujeito avaliado (EQM-A), e a outra ao seu acompanhante ou cuidador (EQM-B). Ela foi elaborada no ano de 2012, no Brasil, por Vale, Balieiro-Jr. e Silva Filho (VALE; BALIEIRO JR; SILVA-FILHO, 2012).

Na avaliação cognitiva foi realizada a aplicação do Exame Cognitivo de Addenbrooke – Revisado/Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (ACE-R). É um instrumento com elevada sensibilidade e especificidade para detectar demência em estágio leve, e particularmente útil para fazer a diferenciação da DA e da demência frontotemporal. Esse teste possui cinco domínios, cada um com uma pontuação específica: orientação e atenção (18 pontos - nota de corte menor que 17), memória (26 pontos - nota de corte menor que 15), fluência verbal (14 pontos – nota de corte menor que 8), linguagem (26 pontos – nota de corte menor que 22) e habilidade visual espacial (16 pontos – nota de corte menor que 13). Seu escore varia de 0 a 100 pontos, sendo que quanto maior a pontuação total, melhor o estado cognitivo, e a nota de corte a pontuação menor que 78. Um grande benefício do ACE-R para uso em pesquisas é que ele aloca o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o Teste do Desenho do Relógio (TDR) em sua composição, instrumentos muito utilizados em pesquisas de avaliação cognitiva, passíveis de comparação (CARVALHO; CARAMELLI, 2007). Para a avaliação dos escores do MEEM foram utilizadas as notas de corte propostas por Brucki e colaboradores (2003). Quanto ao TDR, utilizou-se a pontuação sugerida por Sunderland e colaboradores (1989) que pode ser interpretada da seguinte forma: pontuações entre 9-

10 indicam um desempenho normal, escores entre 6-8 indicam desempenho ruim e resultados abaixo dos 6 pontos sugerem anormalidade ou desempenho muito ruim.

Coleta e análise da ADAM10

Após a coleta das amostras de sangue por venóclise, para a conservação do material coletado, os tubos foram depositados numa caixa de isopor com temperaturas entre 4°C a 10°C até serem transportados ao laboratório. O sangue (8ml) foi coletado em tubos contendo EDTA (4,0 ml) e submetido a uma centrifugação de 1.200rpm durante 10 min para a obtenção do plasma rico em plaquetas (PRP). O PRP foi então recolhido e submetido a uma centrifugação de 2.400rpm durante 10 min para a separação das plaquetas. O plasma sem plaquetas (PSP) foi então armazenado a uma temperatura de -80°C, até o momento do uso. Após a coleta, o processamento do sangue era realizado em um intervalo não maior do que 40 minutos.

Para os ensaios de ELISA (Enzyme-Linked Immunoabsorbant Assay) foi utilizado o kit para a ADAM10 – SEA766Hu (Cloud-Clone Corp - USA), seguindo as instruções do fabricante. Brevemente, 100µl do plasma dos sujeitos do estudo foram adicionados em cada poço de uma placa de 96 poços, previamente cobertos com um anticorpo monoclonal anti-ADAM10 humana. Após 2h de incubação a 37°C, os poços da placa foram cobertos com anticorpo policlonal anti-ADAM10 humana ligado a enzima biotina. Após lavagem dos poços, uma solução contendo avidina conjugada com a horseradish peroxidase (HRP) foi adicionada aos poços. Em seguida, o substrato para a enzima HRP foi aplicado nos poços, de modo que o desenvolvimento da cor ocorreu em proporção à quantidade de ADAM10 presente na amostra (coloração azul). O bloqueio da ação enzimática foi realizado após adição de ácido sulfúrico na reação, com alteração da coloração para tons de amarelo. Uma curva padrão contendo concentrações conhecidas da proteína ADAM10, fornecida junto com o kit, foi preparada na mesma placa para determinação dos valores de ADAM10 das amostras. O coeficiente de variação do kit é <10% e <12% (intra-ensaio e inter-ensaio, respectivamente). A absorbância foi registrada em um leitor de placa (Dynex) com filtro de 450nm.

Análises estatísticas

Os dados obtidos foram codificados e organizados em banco de dados com dupla entrada no programa Microsoft Excel®, e tratados com o apoio do software R (R CORE TEAM, 2015).

Foram realizadas análises descritivas e o teste de correlação de Spearman, nas quais se utilizou o ρ (rho) como coeficiente de correlação, e os testes de Mann-Whitney e Kruskal Wallis para comparações intergrupos.

RESULTADOS

Participaram deste estudo 47 sujeitos. Deste total, 11 foram excluídos, devido aos níveis cognitivos muito similares aos de pessoas com diagnóstico de demência (n=3) e níveis plasmáticos de ADAM10 atípicos, muito abaixo da maioria do grupo (n=8). Para as análises do estudo, portanto, participaram 36 sujeitos, os quais foram divididos em dois grupos. Um grupo composto por idosos com queixa de memória, que foi denominado QM e um grupo comparativo com idosos que não apresentavam queixa, nomeado SQM. Os grupos não foram pareados por sexo, idade e escolaridade, embora apresentem resultados muito semelhantes quanto a essas características, apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Variáveis sociodemográficas e clínicas dos sujeitos, de acordo com a EQM-A e a EQM-B. São Carlos, 2015.

	EQM-A			EQM-B		
	QM	SQM	<i>p</i>	QM	SQM	<i>p</i>
n	16	20		13	23	
Sexo (F/M)	12/4	12/8	0.339	9/4	15/8	0.806*
Idade (média±)	71.7(5.5)	71.2(6.8)	0.937	73.0(5.1)	70.5(6.7)	0.179†
Escolaridade (média±)	4.5(3.7)	5.0(4.6)	0.962	5.2(5.5)	4.5(3.3)	0.974†
MEEM (mediana)	23	26	0.459	26	24	0.649†
ACE-R (mediana)	61.5	72.5	0.262	72	66	0.558†
TDR (mediana)	4	4	0.661	2	5	0.523♣
ADAM10	-	-	0.440	-	-	0.649†

Legenda: DP: Desvio Padrão; F: sexo feminino; M: sexo masculino.

*p valor referente ao teste de verossimilhança.

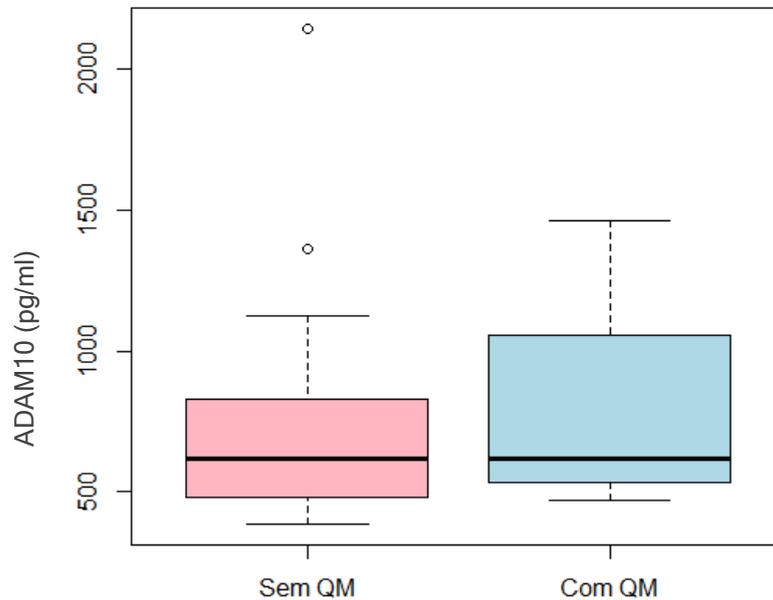
†p valor referente ao teste de Mann Whitney.

‡p valor referente ao teste de Kruskal Wallis.

Fonte: Dados da pesquisa

De acordo com as análises de correlação e comparação intergrupos não foram encontrados valores estatisticamente significativos que mostrassem diferença entre os grupos QM e SQM com relação aos níveis de ADAM10, de acordo com as duas formas da EQM (Figuras 1 e 2).

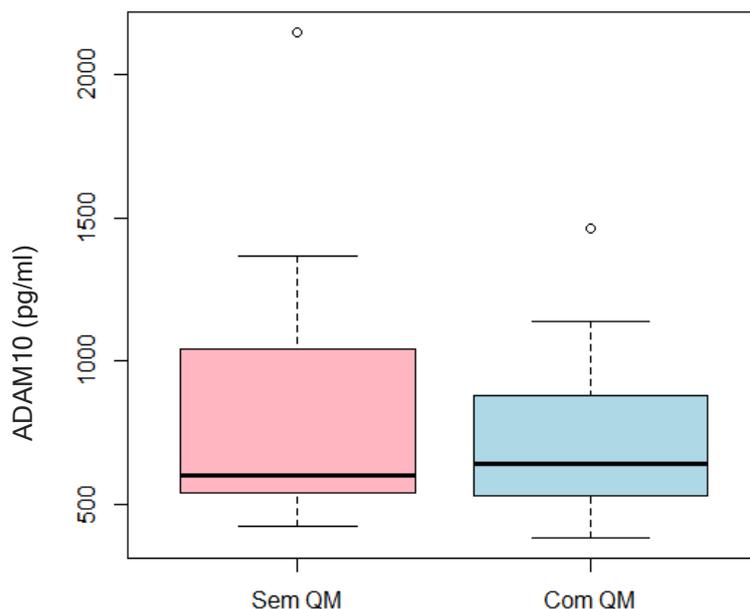
Figura 1. Expressão da ADAM10 em sujeitos não queixosos e queixosos, de acordo com a EQM-A.



Fonte: Dados da pesquisa.

De acordo com o teste não paramétrico de Mann-Whitney não foram encontradas diferenças entre os grupos da EQM-A ($p > 0,05$). O coeficiente de correlação de Spearman também não foi estatisticamente significativo ($\rho = 0,016/p > 0,05$).

Figura 2. Expressão da ADAM10 em sujeitos não queixosos e queixosos, de acordo com a EQM-B.



Fonte: Dados da pesquisa.

Após análise intragrupos, não houve diferença estatisticamente significativa encontrada entre eles ($p > 0,05$), bem como na correlação de Spearman, que foi negativa ($\rho = 0,02/p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Na amostra do presente estudo não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre ADAM10, QM e alteração cognitiva. As análises foram realizadas com as duas formas do instrumento de avaliação da QM, uma vez que o relato do informante vem sendo mostrado como determinante nos estudos de QM e alteração cognitiva, pois alguns idosos não relatam queixa ao passo que seus informantes referem o contrário (RAMI et al., 2014; MOLLICA et al., 2015).

Com relação as variáveis sociodemográficas, o presente estudo corrobora com os achados da literatura atual, uma vez a maioria dos indivíduos avaliados pertencem ao sexo feminino, tem média de idade na faixa dos 70-80 anos e menos de 12 anos de escolaridade (BUCKLEY et al., 2013; IVANOIU et al., 2015; MANZINE et al., 2013c). Nas análises realizadas com estes dados, não se encontraram resultados significativos de correlação e de diferença entre grupos, resultados semelhantes aos dos estudos brasileiros realizados com ADAM10 e DA, que encontraram nenhum tipo de

associação ou correlação com as características de sua amostra de estudo (MANZINE et al., 2013a; MANZINE et al., 2013b).

Estudos que analisam a expressão de biomarcadores para DA que incluem indivíduos com QM estão se tornando cada vez mais comuns, devido ao fato da QM ser considerada como fase pré-clínica da DA, antecedendo quadros de CCL (SELNES et al., 2012; BUCKLEY et al., 2013; SELNES et al., 2013; IVANOIU et al., 2015). É válido ressaltar a literatura escassa de estudos que busquem relação da ADAM10 com QM. Para tal comparação com os resultados do presente estudo, foi utilizado o estudo de Bermejo-Bescos e colaboradores (2013), que objetivou avaliar o estado da PPA em indivíduos com CCL e DA, e teve como um dos biomarcadores a ADAM10. Neste estudo, os autores concluíram, após análises por Western Blotting, que os níveis da proteína em questão estiveram aumentados nos CCL, levantando a hipótese de que o aumento da produção de α -secretase seja uma compensação do organismo, necessária para o prejuízo cognitivo, determinando a transição de CCL para DA. Além disso, os autores encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle, CCL e DA para os níveis de alteração cognitiva, mensurados pelo MEEM. Em oposição aos achados do presente estudo, em que não houve diferença entre os níveis de ADAM10 em pessoas com QM e SQM, bem como entre os níveis do MEEM, ACE-R e TDR.

Nos estudos realizados com a proteína ADAM10 como biomarcadora para DA, encontra-se que seus níveis plaquetários são inferiores nos indivíduos com a doença, mesmo em estágios iniciais (COLCIAGHI et al., 2004; MANZINE et al., 2013c). Contudo, nessas pesquisas o método empregado foi o Western Blotting e a análise foi realizada a partir das plaquetas dos indivíduos. O método utilizado no presente estudo foi o ELISA, que verifica os níveis da proteína no plasma sanguíneo. Nesse sentido, as comparações se tornam frágeis.

CONCLUSÃO

Neste estudo não se encontrou correlação entre ADAM10 sérica mensurada por ELISA e queixa de memória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEP. Critério de Classificação Econômica Brasil **Disponível em:** <www.abep.org>. **Acesso em: maio de 2014.**, v., n., p., 2013.

AGUIAR, A. C. P. O. R., M.I.; JACINTO, A.F. . Subjective memory complaints in the elderly may be related to factors other than cognitive deficit. **Dementia and Neuropsychologia**, v. 4(1), n., p. 54-57, 2010.

ANDRADE-MORAES, C. H. et al. Cell number changes in Alzheimer's disease relate to dementia, not to plaques and tangles. **Brain**, v. 136, n. Pt 12, p. 3738-3752, 2013.

BEGUM, A. et al. Help-seeking Response to Subjective Memory Complaints in Older Adults: Toward a Conceptual Model. **The Gerontologist**, v. 53, n. 3, p. 462-473, 2013.

BERMEJO-BESCOS, P. et al. Processing of the platelet amyloid precursor protein in the mild cognitive impairment (MCI). **Neurochem Res**, v. 38, n. 7, p. 1415-1423, 2013.

BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n., p. 777-781, 2003.

BUCKLEY, R. et al. Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age. **Int Psychogeriatr**, v. 25, n. 8, p. 1307-1315, 2013.

CARVALHO, V. A.; CARAMELLI, P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). **Dementia & Neuropsychologia**, v. 2, n., p. 212-216, 2007.

COLCIAGHI, F. et al. [alpha]-Secretase ADAM10 as well as [alpha]APPs is reduced in platelets and CSF of Alzheimer disease patients. **Mol Med**, v. 8, n. 2, p. 67-74, 2002.

COLCIAGHI, F. et al. Platelet APP, ADAM 10 and BACE alterations in the early stages of Alzheimer disease. **Neurology**, v. 62, n. 3, p. 498-501, 2004.

GEERLINGS, M. I. et al. Association Between Memory Complaints and Incident Alzheimer's Disease in Elderly People With Normal Baseline Cognition. **American Journal of Psychiatry**, v. 156, n., p. 531-537, 1999.

HALL, R. J.; ERICKSON, C. A. ADAM 10: An active metalloprotease expressed during avian epithelial morphogenesis. **Developmental Biology**, v. 246(146-159), n. Disponível em: <www.ncbi.gov> Acesso em: junho de 2010., p., 2003.

IVANOIU, A. et al. Classification of non-demented patients attending a memory clinic using the new diagnostic criteria for Alzheimer's disease with disease-related biomarkers. **J Alzheimers Dis**, v. 43, n. 3, p. 835-847, 2015.

LICHTENTHALER, S. F. Alpha-secretase in Alzheimer's disease: molecular identity, regulation and therapeutical potencial. **Journal of Neurochemistry**, v. 166 (1): 10-21, n., p., 2011.

MANZINE, P. R. et al. ADAM10 as a biomarker for Alzheimer's disease: a study with Brazilian elderly. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 35(1-2), n., p. 58-66, 2013a.

MANZINE, P. R. et al. Correlation between mini-mental state examination and platelet ADAM10 expression in Alzheimer's disease. **Journal Alzheimers Disease**, v. 36(2), n., p. 253-260, 2013b.

MANZINE, P. R. et al. Platelet a disintegrin and metalloproteinase 10 expression correlates with clock drawing test scores in Alzheimer's disease. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 10.1002/gps.4020, n., p., 2013c.

MAYEUX, R.; STERN, Y. Epidemiology of Alzheimer disease. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 2, n. 8, p., 2012.

MOLLICA, M. A. et al. Subtle visuomotor difficulties in preclinical Alzheimer's disease. **J Neuropsychol**, v., n., p., 2015.

MORISHIMA-KAWASHIMA, M.; IHARA, Y. Alzheimer's disease: beta-Amyloid protein and tau. **J Neurosci Res**, v. 70, n. 3, p. 392-401, 2002.

PETERSEN, R. C. et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). **Neurology**, v. 56, n. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, p. 1133-1142, 2001.

RAMI, L. et al. The Subjective Cognitive Decline Questionnaire (SCD-Q): a validation study. **J Alzheimers Dis**, v. 41, n. 2, p. 453-466, 2014.

SELNES, P. et al. White matter imaging changes in subjective and mild cognitive impairment. **Alzheimer's & Dementia**, v. 8, n. 5, Supplement, p. S112-S121, 2012.

SELNES, P. et al. Diffusion tensor imaging surpasses cerebrospinal fluid as predictor of cognitive decline and medial temporal lobe atrophy in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment. **J Alzheimers Dis**, v. 33, n. 3, p. 723-736, 2013.

SHIM, Y. S.; MORRIS, J. C. Biomarkers Predicting Alzheimer's Disease in Cognitively Normal Aging. **Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)**, v. 7, n. 2, p. 60-68, 2011.

STOCKLEY, J. H.; O'NEILL, C. The proteins BACE1 and BACE2 and beta-secretase activity in normal and Alzheimer's disease brain. **Biochem Soc Trans**, v. 35, n. Pt 3, p. 574-576, 2007.

SUNDERLAND, T. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. **J Am Geriatr Soc**, v. 37, n. 8, p. 725-729, 1989.

TEAM, R. C. R: A language and environment for statistical computing. **R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria**. URL <http://www.R-project.org/>, v., n., p., 2015.

VALE, F. A. C.; BALIEIRO JR, A. P.; SILVA-FILHO, J. H. Memory complaint scale (MCS): Proposed tool for active systematic search. **Dementia and Neuropsychologia**, v. 6(4), n., p. 212-218, 2012.

Anexos

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELAÇÃO ENTRE QUEIXA DE MEMÓRIA, ALTERAÇÕES COGNITIVAS, AUTOPERCEPÇÃO DA SAÚDE E BIOMARCADOR PARA DOENÇA DE ALZHEIMER ADAM10, EM IDOSOS

Pesquisador: Mariana Luciano de Almeida

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 34297414.5.0000.5504

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 884.786

Data da Relatoria: 15/12/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo transversal, com análise quanti-qualitativa. Cem idosos (ambos os sexos, com idade a partir de 65 anos) e, eventualmente, informante do próprio idoso, participarão do estudo e serão convidados a responderem questionários composto de perguntas sobre informações pessoais, estado geral de saúde e distúrbios do sistema gênito-urinário; em seguida, responderão a questionários sociodemográficos e clínico, serão submetidos à Avaliação Clínica da Demência, ao Exame Cognitivo de Addenbrooke – Revisado, e outros questionários: Escala de Queixa de Memória, Questionário de Informante sobre Declínio Cognitivo em Idosos – Versão curta, Questionário de Queixa de Memória, Questionário de Memória Prospectiva e Retrospectiva e Questionário Genérico da Avaliação da Saúde de 8 itens Versão curta. Todos serão submetidos à coleta de sangue para análise da expressão plaquetária da proteína ADAM10.

Objetivo da Pesquisa:

Pretende, primariamente, investigar a relação da queixa de memória em idosos com alterações cognitivas objetivas, autopercepção da saúde e um biomarcador sanguíneo para a Doença de Alzheimer. E como objetivos secundários, almeja descrever o perfil dos idosos com queixa de memória, segundo variáveis sociodemográficas e clínicas, investigar: a relação entre medidas da queixa de memória com alterações nos testes cognitivos, a relação entre medidas da queixa de

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 884.786

memória com níveis da ADAM10 plaquetária e a relação entre a autopercepção de saúde com alterações nos testes cognitivos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos, informa aqueles relacionados à punção venosa para coleta do sangue: ardor e leve desconforto e aqueles relacionados à realização dos questionários: desconforto, cansaço, angústia e estresse. Nesta versão apresentada, a pesquisadora informa ainda que se houver diagnóstico de alguma alteração, o voluntário será orientado a procurar um especialista na rede de saúde municipal. Não há benefícios diretos aos participantes, informação que foi incluída no TCLE. Caso haja diagnóstico de alguma alteração neurológica no voluntário, ele será devidamente encaminhado ao Ambulatório de Neurologia no Centro de Especialidades Médicas. Em relação aos benefícios indiretos, espera que o presente estudo possa contribuir com o conhecimento do tema estudado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa possui relevância à área em questão. O cronograma foi revisto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A Folha de Rosto foi preenchida corretamente e está assinada. O TCLE foi reapresentado, conforme determina a Resolução CNS 466/12. Também foi apresentado TCLE específico para os familiares. Foi apresentado documento de autorização por parte da Secretaria Municipal de Saúde.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram resolvidas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
UF: SP Município: SAO CARLOS
Telefone: (15)3351-9683 E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 884.788

SAO CARLOS, 25 de Novembro de 2014

Assinado por:
Ricardo Carneiro Borra
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
UF: SP Município: SAO CARLOS
Telefone: (15)3351-9683 E-mail: cephumanos@ufscar.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar da pesquisa científica denominada *Estudo clínico e laboratorial para a identificação de biomarcadores neuropsicológicos, sanguíneos, de neuroimagem e da pressão intracraniana para o diagnóstico da doença de Alzheimer*, que será desenvolvida sob a coordenação do Prof. Dr. Francisco de Assis Carvalho do Vale (CRM-SP 49.105), docente do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Carlos. (UFSCar).

A pesquisa será realizada com adultos e idosos de São Carlos. Você e os outros participantes foram selecionados a partir do banco de dados do Ambulatório de Neurologia da UFSCar (ANEU), no qual você ou um familiar seu é atendido. A sua participação será muito útil, mas não é obrigatória. Mesmo se concordar em participar, a qualquer momento você poderá desistir e retirar o seu consentimento. Sua recusa não lhe causará nenhum prejuízo no atendimento de saúde que você recebe.

O objetivo dessa pesquisa é descobrir características que sejam úteis para se fazer o diagnóstico da doença de Alzheimer com mais rapidez e com mais certeza, para que a pessoa com a doença possa receber um tratamento mais rápido e mais eficaz. Essas características serão pesquisadas através de testes de memória, exames de sangue, ressonância magnética ou tomografia computadorizada do cérebro, e na medida da chamada pressão intracraniana. O risco de qualquer um desses procedimentos lhe causar algum problema é mínimo.

Se durante alguma entrevista ou teste você se sentir cansado ou desconfortável, este será interrompido e poderá ser retomado em outra ocasião, se você desejar. A coleta do sangue para exames e pesquisa será realizada por um profissional treinado, mas ainda assim costuma causar um pequeno desconforto e dor pela picada da agulha. O exame de tomografia ou o de ressonância também serão realizados por um profissional treinado. A tomografia pode causar algum desconforto para algumas pessoas, mas a quantidade de radiação é muito pequena para prejudicar a saúde. A ressonância também pode causar desconforto para algumas pessoas e não tem radiação. Qualquer um dos exames poderá ser interrompido a qualquer momento se você se sentir desconfortável.

O benefício da sua participação nessa pesquisa será o de contribuir para um conhecimento científico que trará benefícios para as pessoas com a doença de Alzheimer. Se eventualmente você ainda não estiver sendo, e desejar ser atendido no ANEU, cujo coordenador é o Prof. Francisco, terá a sua vaga assegurada.

Você não terá nenhum tipo de despesa com a pesquisa. Os gastos relacionados à pesquisa, por exemplo transporte e alimentação, serão pagos ou ressarcidos pelos realizadores. DA mesma forma, você também será indenizado por qualquer dano decorrente da pesquisa.

Você terá o direito de fazer quaisquer perguntas a qualquer momento, para esclarecer as suas dúvidas.

Todas as informações obtidas serão absolutamente confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Todos os dados serão analisados numericamente, de forma que não haverá revelação de seu nome. Os resultados obtidos serão apresentados em congressos científicos e publicados em revistas científicas, sempre preservando o sigilo da sua participação e dos demais participantes da pesquisa.

Você receberá uma cópia deste termo de consentimento, na qual consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, que estará disponível para tirar as suas dúvidas.

Entrevistador

Assinatura _____

Nome _____

Pesquisador principal: Prof. Dr. Francisco de Assis Carvalho do Vale

Endereço: Universidade Federal de São Carlos – Departamento de Medicina

Rod. Washington Luís, Km 235 – São Carlos- SP. Fone: (16) 3351 8340

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar. Autorizo a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do sangue para a pesquisa. O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luís, Km 235 – Caixa Postal 676 – CEP 13.565-905 – São Carlos – SP – Brasil, Fone (16) 3351 8110. Endereço eletrônico: cephumanos@power.ufscar.br

São Carlos, ____/____/_____

Participante da Pesquisa

Assinatura: _____

Nome: _____

Responsável legal (quando se aplicar)

Assinatura: _____

Nome: _____

ANEXO C- Questionário de caracterização sociodemográfica e clínica

CÓDIGO:	DATA DA AVALIAÇÃO ___/___/___ ENTREVISTADOR:
----------------	---

DADOS PESSOAIS

END.:

N.

BAIRRO:

NOME:

DATA DE NASCIMENTO:

TELEFONE:

SEXO: (1) M (2) F

IDADE:

ESTADO CIVIL: (1) casad/un. est. (2) div/sep. desq.
(3) viúv (4) solt

PROFISSÃO:

NATURALIDADE:

NÚMERO DE FILHOS:

RELIGIÃO: (1) Católica (2) Evangélica (3) Espírita (4)
Ateu (5) Outra (6) Não possui

COR AUTORREFERIDA: (1) Branca (2) Parda (3) Preta
(4) Amarela (5) Indígena

QUEDAS NO ÚLTIMO ANO: _____

Local: _____

Consequências: _____

Observações: _____

ANOS DE ESTUDO: _____ anos

MEDICAMENTOS: () Não faz uso () Sim c/ prescrição médica () Sim, automedicação

Se sim, quais: _____ anotar se prescrição médica (M) ou automedicação (A)

Doenças atuais: () Não () sim, diagnóstico médico () sim, “diagnóstico” leigo

Se sim, quais: _____ apontar se diagnóstico médico (M) ou leigo (L)

ALTURA ESTIMADA: _____ m **PESO ESTIMADO:** _____ Kg **IMC ESTIMADO:** _____

Pulso: _____

PRESSÃO ARTERIAL: ____/____ mmHg

CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: _____ cm

SÍNDROME METABÓLICA: (0) Não (1) Sim

Atividade física pelo menos 150 minutos por sem.? (0) não (1) sim Há ____ anos (= ____ meses)

Bebida alcoólica pelo menos 2 vezes/sem.? (0) não (1) sim Há ____ anos (= ____ meses)

Tabagismo: (0) nunca fumou (1) ex-tabagista (2) tabagista

Se tabagista: Por ____ anos (= ____ meses)

Se ex-: Parou há ____ anos (= ____ meses) Fumou por ____ anos (= ____ meses)

Alimentação: consome habitualmente (3 ou mais vezes/semana)

() carne gorda, fritura, etc

() doce

() massa

() refrigerante

() café

() chocolate

() embutidos/enlatados

() outro _____

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO: (0) Não (1) Sim Qual? _____

Outro antecedente patológico importante _____

ÓCULOS MULTIFOCAIS/BIFOCAIS: (0) Não (1) Sim

EQM - ESCALA DE QUEIXA DE MEMÓRIA
FORMA A _ PACIENTE RESPONDE

Objetivo: Avaliar a queixa de memória do(a) paciente, diretamente com ele(a)

Instruções: Aplique diretamente com o(a) paciente, sem a intervenção do(a) acompanhante. Leia em voz alta e clara.

P1. Você tem problema de memória? (ou “de esquecimento?” ou “dificuldade de memória”)

Não = 0 Não sabe responder/indeciso/dúvida = 1 Sim = 2

Se responder **Não**, marque 0 também na P2 e na P3 e pule para a P4

P2. Com que frequência esse problema acontece?

Raramente = 0 Pouco/mais ou menos = 1 Muito/frequente = 2

P3. Esse problema de memória tem atrapalhado (ou prejudicado) suas atividades no dia-a-dia?

Não = 0 Pouco/mais ou menos = 1 Muito/frequente = 2

P4. Como está sua memória em comparação com a de outras pessoas de sua idade?

Igual ou melhor = 0 Um pouco pior = 1 Muito pior = 2

P5. Como está sua memória em comparação a quando você era mais jovem?

Igual ou melhor = 0 Um pouco pior = 1 Bem pior = 2

P6. Acontece de você esquecer o que acabou de ler ou de ouvir (p. ex., numa conversa)?

Raramente/nunca = 0 De vez em quando = 1 Frequentemente = 2

P7. Dê uma nota de 1 a 10 para sua memória, sendo 1 a pior e 10 a melhor.

9 ou 10 = 0 5 a 8 = 1 1 a 4 = 2

Pontuação _____

Interpretação: [] Sem QM (0-2) [] QM leve (3-6) [] QM moderada (7-10) [] QM acentuada (11-14)

EQM - ESCALA DE QUEIXA DE MEMÓRIA

FORMA B _ ACOMPANHANTE RESPONDE SOBRE PACIENTE

Objetivo: Avaliar a queixa de memória do(a) paciente por intermédio do(a) acompanhante

Instruções: Aplique com o acompanhante referindo-se à(o) paciente. Leia em voz alta e clara.

P1. Ele(a) tem problema de memória? (ou "de esquecimento?")

Não = 0 Não sabe responder/indeciso/dúvida = 1 Sim = 2

Se responder **Não**, marque 0 também na P2 e na P3 e pule para a P4

P2. Com que frequência esse problema acontece?

Raramente = 0 Pouco/mais ou menos = 1 Muito/frequente = 2

P3. Esse problema de memória tem atrapalhado (ou prejudicado) atividades dele(a) no dia-a-dia?

Não = 0 Pouco/mais ou menos = 1 Muito/frequente = 2

P4. Como está a memória dele(a) em comparação com a de outras pessoas de sua idade?

Igual ou melhor = 0 Um pouco pior = 1 Muito pior = 2

P5. Como está a memória dele(a) em comparação a quando era mais jovem?

Igual ou melhor = 0 Um pouco pior = 1 Bem pior = 2

P6. Acontece de ele(a) esquecer o que acabou de ler ou de ouvir (p. ex., numa conversa)?

Raramente/nunca = 0 De vez em quando = 1 Frequentemente = 2

P7. Dê uma nota de 1 a 10 para a memória dele(a), sendo 1 a pior e 10 a melhor.

9 ou 10 = 0 5 a 8 = 1 1 a 4 = 2

Pontuação _____

Interpretação: [] Sem QM (0-2) [] QM leve (3-6) [] QM moderada (7-10) [] QM acentuada (11-14)

ANEXO E – Mini Exame do Estado Mental

Avaliação dos resultados (médias de Bruckiet al., 2003, menos um desvio padrão arredondado para baixo):

Analfabetos (se souber escrever o nome, mas não freqüentou a escola).....	17 pontos
1 a 4 anos de escolaridade	22 pontos ou mais
5 a 8 anos de escolaridade	24 pontos ou mais
9 anos ou mais	26 pontos ou mais
Pontuação máxima	30 pontos

Mesmo que o idoso seja analfabeto, aplique todas as questões.

Agora, farei algumas perguntas e gostaria que você prestasse atenção em cada um delas, dando sua melhor resposta.

- 1) Que dia da semana é hoje?
- 2) Que dia do mês é hoje?
- 3) Em que mês nós estamos?
- 4) Em que ano nós estamos?
- 5) Sem olhar no relógio, diga a hora aproximada (Considere a variação de mais ou menos uma hora).....
- 6) Em que local específico nós estamos? (Aponte para o chão. Ex: consultório, dormitório, sala, quarto)
- 7) Que local é este aqui? (Aponte ao redor, perguntando onde o local específico se insere. Ex: Hospital, casa).....
- 8) Qual é o endereço onde estamos? (Considere correto o nome do bairro ou o nome de uma rua próxima.....
- 9) Em que cidade nós estamos?
- 10) Em que estado nós estamos?
- 11) Eu vou dizer três palavras e QUERO QUE VOCÊ REPITA em seguida.

Vaso Carro Tijolo

Fale os três objetos claramente e devagar, dando cerca de 1 segundo de intervalo entre uma palavra e outra;

Peça ao idoso para repeti-las;

Dê 1 ponto para cada palavra repetida corretamente na 1ª vez. A pontuação é baseada somente na primeira repetição;

Se houver erro, deve repetir as palavras até 5 vezes para o aprendizado e realização do item 13. Registre o número de tentativas: _____

12) Quanto é 100 menos 7?

Depois da resposta, pergunte novamente: E 93 – 7?

13) Quais foram as palavras que eu pedi para o(a) Sr(a). repetir agora há pouco?

Peça ao idoso para repetir as três palavras ditas no item 11;

Anote as palavras lembradas, independente da seqüência em que foram ditas.

14) O que é isto? (Pergunte mostrando o relógio e faça o mesmo com a caneta)

Relógio Caneta

15) Eu vou dizer uma frase e DEPOIS QUE EU TERMINAR, quero que o Sr(a) repita:

"NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ"

16) Eu darei 3 ordens e você só as realizará DEPOIS QUE EU TERMINAR DE FALAR:

Dê os três comandos e depois dê o papel para o idoso, segurando com as duas mãos.

Pegue o papel com sua mão direita

Dobre-o ao meio

Ponha-o no chão

17) Leia e faça o que está escrito

Mostre a frase "Feche os olhos", que está escrita em letras grandes, no fim deste caderno

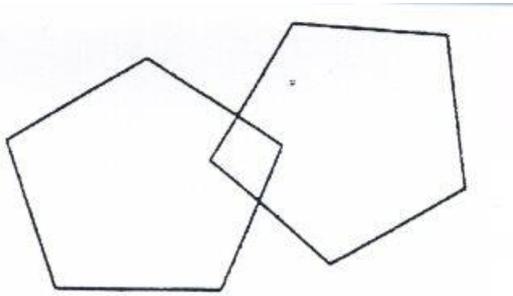
18) Escreva uma frase:

Peça para escrever uma frase com começo, meio e fim;

Considere correto se a frase tiver sentido (erros de gramática e ortografia são desconsiderados)

19) Copie este desenho:

É considerado correto se ambas as figuras tiverem cinco lados e a intersecção entre elas;



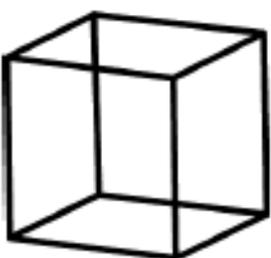
ANEXO F – Exame Cognitivo de Addenbrooke – Versão Revisada

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA Título original: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R) <small>Referências bibliográficas - Versão original: Moshé E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21:1 078-85. Versão adaptada: Amarel Carvalho V & Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. Dementia & Neuropsychologia 2007; 2: 212-216.</small>						
Nome: Data de nascimento: Nome do Hospital:	Data da avaliação: / / Nome do examinador: Escolaridade: Profissão: Dominância manual:					
ORIENTAÇÃO						
> Perguntar: Qual é	Dia da semana	O dia do mês	O mês	O ano	A hora aproximada	[Score 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/>
> Perguntar: Qual é	Local específico	Local genérico	Bairro ou rua próxima	Cidade	Estado	[Score 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/>
REGISTRO						
> Diga: "Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo "(Dar um ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas. Registre o número de tentativas:						[Score 0-3] <input type="text"/> <input type="text"/>
ATENÇÃO & CONCENTRAÇÃO						
> Subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere um ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinando espontaneamente se corrigir. Pare após 5 subtrações (93, 86, 79, 72, 65):						[Score 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/>
MEMÓRIA - Recordação						
> Pergunte quais as palavras que o indivíduo acabara de repetir. Dar um ponto para cada.						[Score 0-3] <input type="text"/> <input type="text"/>
MEMÓRIA - Memória anterógrada						
> Diga: " Eu vou lhe dar um nome e um endereço e eu gostaria que você repetisse depois de mim. Nós vamos fazer isso três vezes, assim você terá a possibilidade de aprendê-los. Eu vou lhe perguntar mais tarde." Pontuar apenas a terceira tentativa:						[Score 0-7] <input type="text"/>
	1ª Tentativa	2ª Tentativa	3ª Tentativa			
Renato Moreira			
Rua Bela Vista 73			
Santarém			
Pará			
MEMÓRIA - Memória Retrógrada						
> Nome do atual presidente da República > Nome do presidente que construiu Brasília > Nome do presidente dos EUA > Nome do presidente dos EUA que foi assassinado nos anos 60						[Score 0-4] <input type="text"/>

ORIENTAÇÃO E ATENÇÃO
MEMÓRIA

FLUÊNCIA VERBAL – Letra “P” e Animals					A C I D A D E S S E S																		
> Letras Diga: “Eu vou lhe dizer uma letra do alfabeto e eu gostaria que você dissesse o maior número de palavras que puder começando com a letra, mas não diga nomes de pessoas ou lugares. Você está pronto(a) ? Você tem um minuto e a letra é “P”.				[Escore 0-7] <input type="text"/>																			
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg	<table border="1"> <tr><td>>17</td><td>7</td></tr> <tr><td>14-17</td><td>6</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>5</td></tr> <tr><td>8-10</td><td>4</td></tr> <tr><td>6-7</td><td>3</td></tr> <tr><td>4-5</td><td>2</td></tr> <tr><td>2-3</td><td>1</td></tr> <tr><td><2</td><td>0</td></tr> <tr><td>total</td><td>acertos</td></tr> </table>		>17	7	14-17	6	11-13	5	8-10	4	6-7	3	4-5	2	2-3	1	<2	0	total	acertos
>17	7																						
14-17	6																						
11-13	5																						
8-10	4																						
6-7	3																						
4-5	2																						
2-3	1																						
<2	0																						
total	acertos																						
> Animals Diga: “Agora você poderia dizer o maior número de animals que conseguir, começando com qualquer letra?”				[Escore 0-7] <input type="text"/>																			
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg	<table border="1"> <tr><td>>21</td><td>7</td></tr> <tr><td>17-21</td><td>6</td></tr> <tr><td>14-16</td><td>5</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>4</td></tr> <tr><td>9-10</td><td>3</td></tr> <tr><td>7-8</td><td>2</td></tr> <tr><td>5-6</td><td>1</td></tr> <tr><td><5</td><td>0</td></tr> <tr><td>total</td><td>acertos</td></tr> </table>	>21	7	17-21	6	14-16	5	11-13	4	9-10	3	7-8	2	5-6	1	<5	0	total	acertos	
>21	7																						
17-21	6																						
14-16	5																						
11-13	4																						
9-10	3																						
7-8	2																						
5-6	1																						
<5	0																						
total	acertos																						
LINGUAGEM - Compreensão																							
> Mostre a Instrução escrita e peça ao indivíduo para fazer o que está sendo mandado (não auxilie se ele pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando):				[Escore 0-1] <input type="text"/>																			
<h1>Feche os olhos</h1>																							
> Comando : “ Pegue este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque -o no chão.” Dar um ponto para cada acerto. Se o indivíduo pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.				[Escore 0-3] <input type="text"/>																			
LINGUAGEM - Escrita																							
> Peça ao indivíduo para escrever uma frase: Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos. Dar um ponto.				[Escore 0-1] <input type="text"/>																			
L I N G U A G E M																							

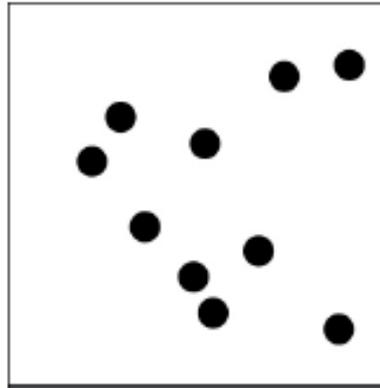
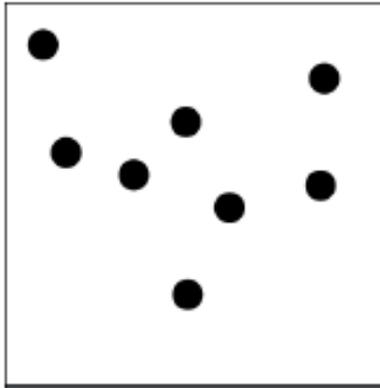
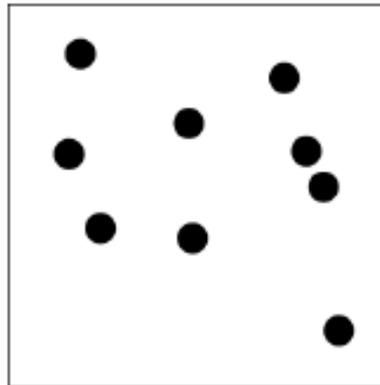
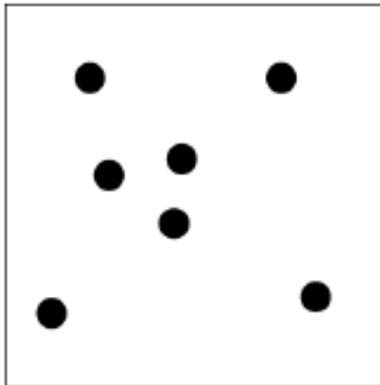
L I N G U A G E M - Repetição			
> Peça ao indivíduo para repetir: "hipopótamo"; "excentricidade"; "ininteligível"; "estatístico". Diga uma palavra por vez e peça ao indivíduo para repetir imediatamente depois de você. Pontue 2, se todas forem corretas; 1, se 3 forem corretas; 0, se 2 ou menos forem corretas.	[Escore 0-2] <input type="text"/>		
> Peça ao indivíduo que repita: "Acima, além e abaixo"	[Escore 0-1] <input type="text"/>		
> Peça ao indivíduo que repita: " Nem aqui, nem ali, nem lá"	[Escore 0-1] <input type="text"/>		
L I N G U A G E M - Nomeação			
> Peça ao indivíduo para nomear as figuras a seguir:	[Escore 0-2] caneta + relógio <input type="text"/>	M E G A U G N I L	
 <input type="text"/>	 <input type="text"/>		 <input type="text"/>
 <input type="text"/>	 <input type="text"/>		 <input type="text"/>
 <input type="text"/>	 <input type="text"/>		 <input type="text"/>
 <input type="text"/>	 <input type="text"/>		 <input type="text"/>
> Utilizando as figuras acima, peça ao indivíduo para:			
<ul style="list-style-type: none"> • Apontar para aquela que está associada com a monarquia _____ • Apontar para aquela que é encontrada no Pantanal _____ • Apontar para aquela que é encontrada na Antártica _____ • Apontar para aquela que tem uma relação náutica _____ 	[Escore 0-4] <input type="text"/>		

LINGUAGEM - Lettura			
<p>> Peça ao Indivíduo para ler as seguintes palavras: [Pontuar com 1, se todas estiverem corretas]</p> <p style="text-align: center;">táxi testa saxofone fixar ballet</p>	<p>[Escore 0-1]</p> <input type="text"/>	L I N G U A G E M	
HABILIDADES VISUAIS-ESPACIAIS			
<p>> Pentágonos sobrepostos: Peça ao Indivíduo para copiar o desenho e para fazer o melhor possível.</p>	<p>[Escore 0-1]</p> <input type="text"/> <input type="text"/>		V I S U A L - E S P A C I A L
			
<p>> Cubo: Peça ao indivíduo para copiar este desenho (para pontuar, veja guia de instruções)</p>	<p>[Escore 0-2]</p> <input type="text"/>		
			
<p>> Relógio: Peça ao Indivíduo para desenhar o mostrador de um relógio com os números dentro e os ponteiros marcando 5:10 h. (para pontuar veja o manual de instruções: círculo = 1; números = 2; ponteiros = 2, se todos corretos)</p>	<p>[Escore 0-5]</p> <input type="text"/>		

HABILIDADES PERCEPTIVAS

> Peça ao indivíduo para contar os pontos sem apontá-los.

[Escore 0-4]

V I S U A L - E S P A C I A L

HABILIDADES PERCEPTIVAS				V I S U A L - E S P A C I A L
➤ Peça ao indivíduo para identificar as letras:		[Score 0-4] <input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	
		<input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/>	
		<input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/>	

RECORDAÇÃO & RECONHECIMENTO			M E M Ó R I A
➤ Peça * Agora você vai me dizer o que você se lembra daquele nome e endereço que nós repetimos no começo*.		[Score 0-7] <input style="width: 30px;" type="text"/>	
Renato Moreira Rua Bela Vista 73 Santarém Pará	<input style="width: 30px;" type="text"/>	
➤ Este teste deve ser realizado caso o indivíduo não consiga se recordar de um ou mais itens. Se todos os itens forem recordados, salte este teste e pontue 5. Se apenas parte for recordada, assinale os itens lembrados na coluna sombreada do lado direito. A seguir, teste os itens que não foram recordados dizendo "Bom, eu vou lhe dar algumas dicas: O nome / endereço era X, Y ou Z?" e assim por diante. Cada item reconhecido vale um ponto que é adicionado aos pontos obtidos pela recordação.		[Score 0-5] <input style="width: 30px;" type="text"/>	
Ricardo Moreira	Renato Moreira	Renato Nogueira	Recordação
Bela Vida	Boa Vista	Bela Vista	Recordação
37	73	76	Recordação
Santana	Santarém	Belém	Recordação
Pará	Ceará	Paralba	Recordação

Escores Gerais			E S C O R E S
		MEEM	
		ACE-R	/100
Subtotais			
		Atenção e Orientação	/18
		Memória	/26
		Fluência	/14
		Linguagem	/26
		Visual-espacial	/16

ANEXO G – Teste do Desenho do Relógio

- Dê uma folha de papel em branco (tamanho A4), deixe que a pessoa escolha livremente o local a ser utilizado.
- Diga ao paciente: "**Desenhe um relógio com todos os números no mostrador e coloque os ponteiros marcando 2 horas e 45 minutos.**"
- Se, por iniciativa própria, ela achar que não ficou bem e quiser desenhar de novo, é permitido.

PONTUAÇÃO:

Relógio e número estão corretos	6-10 pontos
Tudo está correto	10
Leve desordem nos ponteiros (p. ex.: ponteiro das horas sobre o 2)	9
Desordem nos ponteiros mais acentuada (p. ex: apontando 2h20)	8
Ponteiros completamente errados	7
Uso inapropriado (p ex: marcação tipo digital ou círculos envolvendo números)	6
Relógio e números incorretos	1-5 pontos
Números em ordem inversa, ou concentrados em alguma parte do relógio	5
Números faltando ou situados fora dos limites do relógio	4
Números e relógio não conectados; ausência de ponteiros	3
Alguma evidência de ter entendido as instruções, mas pouca semelhança com relógio	2
Não tentou ou não conseguiu representar um relógio	1

Interpretação:

- $\text{escore} > 6$ indica anormalidade, desempenho muito ruim
- escores entre 6-8 indica desempenho ruim
- escores entre 9-10 indica desempenho normal

Este questionário lhe pergunta sua opinião sobre sua saúde. Esta informação nos ajudará a saber como você se sente, e como você é capaz de desempenhar suas atividades usuais. *Muito obrigado por responder a este questionário!*

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito boa	Boa	Razoável	Ruim
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2. As seguintes perguntas são sobre atividades que você poderia fazer durante um dia comum. A sua saúde atual limita você nestas atividades? Se for o caso, o quanto?

Sim, limita muito	Sim, limita um pouco	Não, não limita nem um pouco
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, caminhar ou subir escadas 1 2 3

3. Na última semana, o quanto a dor interferiu em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa quanto dentro de casa)?

De forma nenhuma	Um pouco	Moderada- mente	Bastante	Extrema- mente
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

4. Estas perguntas são sobre como você se sente e como as coisas aconteceram com você na última semana. Para cada pergunta, por favor dê a resposta que mais se aproxime da maneira como você tem se sentido. Na última semana, durante quanto tempo...

Sempre	A maior parte do	Alguma parte do	Uma pequena parte do	Nunca
--------	---------------------	--------------------	-------------------------	-------

tempo	tempo	tempo
-------	-------	-------

a você se sentiu calmo/a e tranquilo/a?..... 1..... 2..... 3..... 4..... 5

b você se sentiu com muita energia? 1..... 2..... 3..... 4..... 5

5. Na última semana, durante quanto tempo sua saúde física ou seus problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Sempre	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Na última semana, durante quanto tempo você teve algum dos problemas abaixo com seu trabalho ou outras atividades diárias regulares, por causa de qualquer problema emocional (como se sentir deprimido/a ou ansioso/a)?

Sempre	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
▼	▼	▼	▼	▼

a Realizou menos do que você gostaria?..... 1..... 2..... 3..... 4..... 5

b Trabalhou ou fez qualquer outra atividade sem o cuidado habitual? 1..... 2..... 3..... 4..... 5

ANEXO I – Escala de Depressão Geriátrica (EDG)

ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA ABREVIADA

GERIATRIC DEPRESSION SCALE – EDG (versão de 15 questões)

Avaliação dos resultados:

0 a 5: normal

6 a 10: depressão leve

11 a 15: depressão severa

Providências com os achados/resultados: escores elevados sugerem encaminhamento para avaliação neuropsicológica específica

QUESTÕES		Pontos	
		Sim	Não
1	Você está satisfeito com sua vida?	0	1
2	Você deixou muitos dos seus interesses e atividades?	1	0
3	Você sente que sua vida está vazia?	1	0
4	Você se aborrece com frequência?	1	0
5	Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	0	1
6	Você tem medo de que algum mal vá lhe acontecer?	1	0
7	Você se sente feliz a maior parte do tempo?	0	1
8	Você sente que sua situação não tem saída?	1	0
9	Você prefere ficar em casa ao invés de sair e fazer coisas novas?	1	0
10	Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	1	0
11	Você acha maravilhoso estar vivo?	0	1
12	Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?	1	0
13	Você se sente cheio de energia?	0	1
14	Você acha que sua situação é sem esperanças?	1	0
15	Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?	1	0