



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde**

MAGDA CRISTINA FLAITT SANCHES PIOVESANA

**Doença de Alzheimer: estudos sobre
acurácia diagnóstica nos pacientes em uso
de anticolinesterásicos e a percepção dos
familiares quanto aos seus benefícios**

**São José do Rio Preto
2010**

MAGDA CRISTINA FLAITT SANCHES PIOVESANA

Doença de Alzheimer: estudos sobre
acurácia diagnóstica nos pacientes em uso
de anticolinesterásicos e a percepção dos
familiares quanto aos seus benefícios

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do Título de Mestre no
Curso de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Eixo temático: Medicina e
Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dr. Waldir Antonio Tognola

Rio Preto

2010

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Piovesana, Magda Cristina Flaitt Sanches

Doença de Alzheimer: estudos sobre acurácia diagnóstica nos pacientes em uso de anticolinesterásicos e a percepção dos familiares quanto aos seus benefícios/ Magda

Piovesana

São José do Rio Preto, 2010

119 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Waldir Antonio Tognola

1. Doença de Alzheimer; 2. Acurácia diagnóstica;
3. Anticolinesterásicos; 4. Percepção do familiar/cuidador.

MAGDA CRISTINA FLAITT SANCHES PIOVESANA

Doença de Alzheimer: estudos sobre
acurácia diagnóstica nos pacientes em uso
de anticolinesterásicos e a percepção dos
familiares quanto aos seus benefícios

BANCA EXAMINADORA TESE PARA OBTENÇÃO
DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Waldir Antonio Tognola

2º Examinador: Prof. Dr. João de Castilho Cação

3º Examinador: Profa. Dra. Maria José Sanches Marin

Suplentes: Prof. Dr. Valdecir Carlos Tadei

Profa. Dra. Maria Fernanda Mendes

São José do Rio Preto, 03/12/2010.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe.....	iii
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Tabelas	v
Lista de Abreviaturas.....	vii
Resumo	ix
Abstract	xi
1. Introdução.....	1
1.1 Considerações Gerais	2
1.2 Envelhecimento Populacional	3
1.3 Demências	4
1.4 Doença de Alzheimer (DA)	5
1.5 Disponibilizações dos medicamentos para a DA	13
1.6 Objetivos	16
2. Casuística e Método.	18
2.1 Critérios de inclusão	20
2.2 Casuística	21
2.3 Procedimento para coleta de dados	24
2.4 Análise estatística	28
3. Resultados.....	29
3.1. Grupos que preencheram e não preencheram critérios para DA.....	30
3.2 Características demográficas.....	31

3.2.1 Gênero.....	31
3.2.2 Faixa etária.....	32
3.2.3 Sexo e Idade	32
3.2.4 Escolaridade.....	33
3.3 Características clínicas	34
3.3.1 Mini Exame do Estado mental (MEEM)	34
3.3.2 Estadiamento na Demência (CDR).....	34
3.3.3 Incapacidades na Demência (DAD).....	35
3.3.4 Anticolinesterásicos prescritos (tipos e doses)	36
3.3.5 Tempo de tratamento	37
3.4 Questionário estruturado	38
3.4.1 Funções cognitivas.....	38
3.4.1.1 Memória.....	38
3.4.1.2 Orientação temporal.....	39
3.4.1.3 Orientação topográfica	40
3.4.2 Sinais e sintomas psicológicos e comportamentais (SPCD)	40
3.4.2.1 Sintomas psicológicos	40
3.4.2.2 Sintomas comportamentais	43
3.4.3 Atividades de vida diária (AVD)	44
3.4.4 Escores do QE	46
3.4.5 CDR x Questionário estruturado (QE)	46
4. Discussão	49
4.1 Certificação diagnóstica.....	50
4.2 Características demográficas e clínicas.....	50

4.2.1 Gênero.....	50
4.2.2 Faixa etária.....	51
4.2.3 Escolaridade.....	51
4.2.4 MEEM.....	52
4.2.5 CDR.....	53
4.2.6 DAD.....	53
4.2.7 Anticolinesterásicos prescritos (tipos e doses).....	54
4.2.8 Tempo de tratamento.....	54
4.3 Questionário estruturado.....	56
4.3.1 Funções cognitivas.....	56
4.3.2 SPCD.....	57
4.3.3 Atividades de Vida Diária.....	59
4.3.4 CDR x QE.....	59
5. Considerações finais.....	61
6. Conclusões.....	64
7. Referências Bibliográficas.....	66
8. Apêndices.....	81
8.1 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	82
8.2 Questionário estruturado.....	83
8.2.1 Dados sócio-demográficos e clínicos do paciente.....	83
8.2.2 Percepção do familiar e ou cuidador.....	84
9. Anexos.....	87
9.1 Projeção de População Residente em 1º de julho de 2009 na cidade de São José do Rio Preto.....	88

9.2 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	89
9.3 Mini Exame do Estado Mental (MEEM)	90
9.4 Avaliação Clínica da Demência (CDR)	92
9.5 Escala para Avaliação de Incapacidades na Demência (DAD).....	93
9.6 Critérios Diagnósticos para Demência do Tipo Alzheimer(DSM-IV)	99
9.7 National Institute of Neurological and Comunicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS- ADRDA).....	100

DEDICATÓRIA

A minha família, por ser a minha base, o meu referencial, pelo amor e carinho incondicionais, pelo respeito e cuidado, por todos os momentos felizes que vivemos juntos, e por sempre acreditarem em mim, me apoiando e incentivando em cada acontecimento de minha vida, mesmo quando para isso precisei ficar distante.

Ao meu orientador *Prof. Waldir Antonio Tognola* que me conduziu para o mundo da pesquisa, sempre me apoiando e apontando meios para a concretização do trabalho. Pelo exemplo de mestre e pelas suas qualidades: inteligência, honestidade, humildade, bondade e dedicação. Agradeço a Deus por tê-lo colocado em meu caminho.

AGRADECIMENTOS

A *Deus*, pelo dom da vida, pelo amparo em todas as horas, me abençoando com saúde, força e colocando pessoas especiais no meu caminho.

À Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, por incentivar o desenvolvimento científico, fundamental para a realização deste trabalho.

Ao Dr. *Fúlvio Rogério Garcia*, pelas dúvidas sanadas, pela ajuda na coleta dos dados e pelo profissionalismo na execução de seu trabalho, minha especial gratidão.

À psicóloga *Kátia G. Carrasco*, pela amizade, pelo espírito de cooperação mútuo e socorros prestados.

Aos funcionários da farmácia de alto custo do Hospital de Base em especial aos farmacêuticos responsáveis, *Helga Tâmara Agostinho, Luciano Antonio Gianini e Adriano Salvador Queiroz* e da Farmácia do Hospital Estadual João Paulo II, *Valéria Fusco Marques Montagnoli* pela atenção e pelo profissionalismo exercido.

Às funcionárias do ambulatório do Hospital de Base *Fabiana Regina Gianini Jardim, Roseli Cossari, Enivalda de Castro Ferreira*, pela inestimável colaboração.

À funcionária *Carmem Silvia Siqueira*, do departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto pela presteza e amizade durante a realização deste trabalho.

Ao funcionário da Pós-Graduação *José Antonio Silistino*, pela dedicação e cordialidade.

Aos pacientes, familiares e ou cuidadores que entenderam e colaboraram com a pesquisa, minha eterna gratidão.

EPÍGRAFE

*"Reserva excessiva, conservadorismo e imobilidade não
tem ajudado a ciência a avançar e nem nos leva a
conquistas, mas um otimismo saudável e alegre na busca
de novos caminhos para compreender, convence-nos de
que é possível encontrá-los."*

Aloysius Alzheimer

Lista de Figuras

Figura 1 – Distribuição dos pacientes do Grupo PC e Grupo ÑPC, segundo o sexo.....	31
Figura 2 – Avaliação da memória dos pacientes de ambos os grupos, pela percepção dos cuidadores.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição do tipo de assistência médica e a justificativa da recusa em participar da pesquisa.....	22
Tabela 2- Distribuição do número de pacientes que retiram anticolinesterásicos na Farmácia alto custo, agendamento de consultas e comparecimento dos pacientes no Ambulatório de Neurogeriatria.....	23
Tabela 3- Distribuição dos pacientes por faixa etária, segundo o preenchimento ou não dos critérios para Doença de Alzheimer (DA). Número de Sujeitos (N), Média e Desvio padrão (DP).....	32
Tabela 4- Distribuição da Idade e Sexo dos grupos que preencheram os critérios para DA (PC) e do que não preencheu tais critérios (ÑPC). Número de sujeitos (N), Média e Desvio Padrão (DP).....	33
Tabela 5- Distribuição de pacientes segundo os grupos (PC e ÑPC) em relação à escolaridade.....	33
Tabela 6- Comparação entre os grupos PC e ÑPC quanto a seu desempenho no MEEM.....	34
Tabela 7- Comparação entre os grupos PC e ÑPC quanto ao seu desempenho na DAD.....	35
Tabela 8 - Intensidade de Demência segundo o “CDR”.....	35

Tabela 9- Tratamento Farmacológico com anticolinesterásicos segundo os tipos e as dosagens por grupo (PC e ÑPC).....	36
Tabela 10- Comparação entre os grupos em relação ao tempo de tratamento para DA.....	37
Tabela 11- Distribuição dos pacientes em relação a funções cognitivas.....	40
Tabela12- Distribuição dos pacientes em relação aos sintomas neuropsiquiátricos.....	42
Tabela13- Distribuição dos pacientes em relação aos sintomas comportamentais.	44
Tabela 14- Desempenho dos pacientes nas Atividades de Vida Diária.....	45
Tabela 15- Escores obtidos com Questionário estruturado por grupo.....	46
Tabela 16- Resultados do Teste de Kruskal-Wallis para as comparações entre o Questionário estruturado e o CDR para o Grupo PC, divididos pelos índices do Questionário estruturado AVE-Ranking e valores de Z.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

Ache - acetilcolinesterase

ADI - Alzheimer's Disease International

Af - agressão física

Ag - agitação

AL - alucinação

An - ansiedade

Ap - apatia

APOE4 - apolipoproteína

Av - agressão verbal

AVD - Atividades de Vida Diária

Bche - butirilcolinesterase

CDR - Avaliação Clínica da Demência

Ch - chorar

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças

DA - Doença de Alzheimer

DAD - Escala para Avaliação de Incapacidades na Demência

De - delírio

Dp - depressão

Ds - distúrbio de sono

DSM - Associação Psiquiátrica Americana

FAMERP - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

GM/MS - Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

I-ChE - inibidor da acetilcolinesterase

Is - isolamento

LCR - líquido cefalo-raquidiano

MEEM - Mini Exame do estado Mental

MG - miligrama

NICE- Instituto Nacional de Excelência Clínica

NINCDS-ADRDA National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

ÑPC - grupo dos pacientes que não preencheram os critérios diagnósticos para Doença de Alzheimer provável

OMS - Organização Mundial da Saúde

PC - grupo dos pacientes que preencheram os critérios diagnósticos para Doença de Alzheimer provável

Pe - perambulação

Pr - preocupação

QE- Questionário Estruturado

SAS/MS - Secretaria Atenção Saúde/ Ministério da Saúde

SP - São Paulo

SPCD - Sintomas Psicológicos e Comportamentais da Demência

SUS - Sistema Único de Saúde

Tr - tristeza

UNIFESP- Universidade Federal de São Paulo

Vi - violência inesperada

RESUMO

Estudo realizado no Ambulatório de Neurogeriatria do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. **Objetivos:** Estudar a acurácia diagnóstica na Doença de Alzheimer nos pacientes em tratamento com anticolinesterásicos disponibilizados pela Farmácia de Medicamentos Excepcionais e verificar o impacto desta terapêutica pela percepção dos familiares ou cuidadores. **Métodos:** Estudo transversal (prospectivo); a seleção da amostra ocorreu de forma aleatória, no período compreendido entre maio de 2008 e fevereiro de 2010. A certificação do diagnóstico da Doença de Alzheimer obedeceu critérios do NINCDS-ADRDA, complementada pela Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR), Escala para Avaliação de Incapacidades na Demência (DAD) e entrevista com familiar e ou cuidador (Questionário estruturado). Estatisticamente utilizaram-se tabelas de frequências cruzadas, teste Qui-Quadrado, teste exato de Fisher, teste de Kruskal-Wallis, teste “t” e análise de componentes principais, nível de significância 5%. **Resultados:** Participaram 106 pacientes, categorizados em Grupo PC, quando preenchiam os critérios para DA e Grupo ÑPC quando não preenchiam. O Grupo PC constituiu-se de 52 pacientes e o Grupo ÑPC de 54 pacientes. No Grupo PC observou-se idade elevada (média 78anos), 85% dos pacientes com MEEM abaixo do esperado, desempenho pior na DAD (mediana 25); de acordo com a gravidade 37% estavam na fase leve, 48% na fase moderada e 15% na fase grave, o tempo de tratamento era maior e com doses plenas de anticolinesterásicos. No Grupo ÑPC as idades eram menores (média de 74anos), 50% dos pacientes com MEEM abaixo do esperado, desempenho

melhor na DAD (mediana 75), com menos tempo de tratamento e em doses subterapêuticas. No Questionário estruturado (QE), em relação à memória todos pacientes do Grupo PC apresentaram déficit, 18% melhoraram e 54% piorou e no Grupo ÑPC 13% não apresentaram déficit, 48% melhoraram e 13% piorou. Na avaliação da orientação temporal no Grupo PC, 8% dos pacientes não apresentaram desorientação, 8% melhoraram e 62% pioraram, já no Grupo ÑPC, 37% não apresentavam, 30% melhoraram e 16% pioraram. Na orientação topográfica, nos pacientes do Grupo PC, 77% não saíam sozinhos e no Grupo ÑPC 54% não apresentavam dificuldade em orientar-se. No Grupo PC, 14 dos 15 sintomas neuropsiquiátricos apresentavam maior frequência; apenas depressão foi maior no Grupo ÑPC. No desempenho das Atividades de Vida Diária, os pacientes do Grupo PC pioraram em todos os itens em relação ao Grupo ÑPC. **Conclusões:** Foi observado que 51% dos pacientes que utilizavam anticolinesterásicos não preencheram os critérios para o diagnóstico de DA provável, idade elevada foi associada ao Grupo PC, que apresentou MEEM rebaixado, desempenho pior na DAD e no QE. No Questionário Estruturado os pacientes do Grupo ÑPC mostraram um comportamento diferente, talvez por ter outros diagnósticos, apresentaram desempenho melhor.

Palavras - chave: Doença de Alzheimer; Acurácia diagnóstica; Anticolinesterásicos; Percepção do familiar ou cuidador.

ABSTRACT

This study was realized in the Neurogeriatrics Clinic Base Hospital of Medicine Faculty in Sao Jose do Rio Preto. **Objective:** To study the diagnostic accuracy in Alzheimer's disease in patients treated with cholinesterase inhibitors available by Pharmacy of Exceptional Medicines and verify the impact of this therapy by the perception of families or caregivers. **Methods:** Cross-sectional study (prospective) the sample selection was random, in the period between May 2008 and February 2010. The certification of the diagnosis of Alzheimer's disease followed NINCDS-ADRDA, complemented by Scale Clinical Evaluation of Dementia (CDR), Scale for the Assessment of Disability in Dementia (DAD) and interviews with family and / or caregiver (structured questionnaire). Statistically used - to cross-frequency tables, chi-square test, Fisher exact test, Kruskal-Wallis test, t-test and principal component analysis, a significance level of 5%. **Results:** Participants 106 patients, categorized into Group MC, when met criteria for AD and the DNMC when not fulfilled. In the MC Group was observed, higher age (mean 78anos), 85% of patients with MMSE lower than expected, worse performance on the DAD (median 25), according to the severity 37% were in the mild stage, 48% at moderate and 15% at severe stage, the treatment time was larger and in full doses of anticholinesterase. In the DNMC Group ages were younger (mean 74anos), 50% of patients with MMSE lower than expected, better performance in the DAD (median 75) with less treatment time and at subtherapeutic doses. In EQ, in relation to the memory of the MC Group all patients showed a deficit, 18% improved and 54% worsened; 13% in the DNMC Group showed no deficit, 48% improved and 13%

worsened. In the assessment of temporal orientation in the MC group, 8% of the patients had no disorientation, 8% improved and 62% worsened, since the DNMC Group, 37% had no disorientation, 30% improved and 16% worsened. In Topographical orientation, in the patients in MC Group, 77% did not go out alone and in the DNMC Group 54% had no difficulty in orienting themselves. In the MC Group, 14 of the 15 neuropsychiatric symptoms were more often, only depression was higher in the DNMC. In carrying out activities of daily living, patients of MC Group worsened in all the items in relation to the DNMC Group.

Conclusions: It was observed that 51% of patients using anticholinesterases did not meet criteria for the diagnosis of AD likely, older age was associated with the MC Group, which had downgraded MMSE, worse performance in DAD and in the QE. In Structured Questionnaire the patients of DNMC Group showed a different behavior, perhaps by having other diagnoses, presented better performance.

Key words: Alzheimer disease; Diagnostic Accuracy; Cholinesterase; Perception of family or caregiver.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

O crescimento da população idosa é seguramente um dos fenômenos contemporâneos mais marcantes, com consequências sociais variadas e intrincadas. A seqüela desse processo é a incidência e prevalência de doenças crônicas degenerativas associadas ao envelhecimento, entre as quais as causadoras de demências. ⁽¹⁻²⁾ Estudos epidemiológicos assinalam uma prevalência de demências em idosos, dados inequívocos de que a idade é um fator de risco significativo. ⁽³⁾

Demência é um termo que caracteriza uma síndrome causada por diferentes doenças que apresentam sintomatologia comum, mas são etiologicamente diferentes sendo que o déficit da memória e pelo menos uma das seguintes disfunções cognitivas (linguagem, praxia, gnosia ou funções executivas) ^(4,5) devem estar presentes. ⁽⁶⁾

Diversas doenças podem levar ao desenvolvimento de uma síndrome demencial no idoso. Em 1970, Tomlinson e colaboradores ⁽⁷⁾ relataram que 50 a 66% dos casos de demência trazidos à avaliação neuropatológica eram devido à Doença de Alzheimer (DA).

Estabelecer um diagnóstico de Doença de Alzheimer ainda hoje é extremamente complexo, pois esbarra na ausência de marcadores específicos na investigação laboratorial e de imagem que possibilitem diferenciar a demência de outras situações que a simulem. ⁽⁸⁾

O diagnóstico definitivo da maioria das síndromes demenciais depende da análise histopatológica do tecido cerebral *post-mortem*, contudo, uma

avaliação clínica criteriosa, associada a determinações bioquímicas e de neuroimagem podem propiciar maior acurácia no diagnóstico diferencial ⁽⁹⁾ e melhor adequar o tratamento do paciente.

As estratégias farmacológicas significativas na DA, baseiam-se na inibição da acetilcolinesterase (I-ChE), no antagonismo glutamatérgico. Irrefutavelmente, a prescrição racional dessas medicações envolve também o momento de interrompê-las. ⁽¹⁰⁾

Os pacientes com demências vivem, na grande maioria, na sociedade ⁽⁵⁾, frequentemente necessitam de assistência para realizar várias atividades da vida diária. A demência evolui em fases e, desde um quadro leve até uma demência grave, o familiar enfrenta diversas dificuldades. ^(6,11)

Diversos trabalhos têm mostrado a sobrecarga nos cuidadores de pacientes com demência. ⁽¹²⁾ Entretanto, poucos têm apontado o impacto do tratamento medicamentoso sob a ótica do familiar dos pacientes com DA.

1. 2 Envelhecimento Populacional

O crescimento da população idosa é um fenômeno mundial, resultado do declínio da mortalidade e do aumento na expectativa de vida. ⁽¹³⁾ Atualmente a maioria dos idosos, em números absolutos, vive em países em desenvolvimento. ⁽¹⁴⁾ Associada a essa transição demográfica ocorre a transição epidemiológica em que se observa um aumento da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis. ⁽¹⁵⁾

No Brasil, as modificações se dão de forma radical e bastante acelerada. ⁽¹⁶⁾ O número de idosos passou de 3 milhões, em 1960, para 7 milhões, em

1975, e 17 milhões em 2006 – um aumento de quase 700% em menos de cinquenta anos. ⁽¹⁷⁾

Estudos mostram que é irreversível o envelhecimento da população brasileira. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2009 havia cerca de 21 milhões de idosos no país e, entre 1999 e 2009, o percentual das pessoas com 60 anos ou mais de idade no conjunto da população passou de 9,1% para 11,3%. ⁽¹⁸⁾

Todo ano, 650 mil novos idosos são incorporados à população brasileira, em menos de 40 anos; o cenário que era de mortalidade em população jovem passou para um quadro de enfermidades complexas. ⁽¹⁷⁾ Entre as pessoas idosas, é comum a ocorrência de mais de uma condição crônica simultânea, elevando o risco de complicações. ⁽¹⁵⁾

Entre os problemas de saúde que ocorrem mais frequentemente na senilidade e para esses em que existe pouca informação epidemiológica está a demência. ⁽¹⁹⁾

1.3 Demências

A demência pode ser definida como uma “síndrome caracterizada pela presença de declínio cognitivo persistente que interfere nas atividades sociais ou profissionais do indivíduo e que independe de alterações do nível de consciência”, ⁽²⁰⁾ destaca-se como causa importante de morbimortalidade, compondo o sexto grupo de doenças mais relevantes relacionadas ao impacto na funcionalidade e na mortalidade de idosos. ⁽²¹⁾

A prevalência da demência aumenta progressivamente com o envelhecimento a partir dos 65 anos; dobra a cada cinco anos. Entre 60 e 64 anos apresenta prevalência de 0,7%, passando por 5,6% entre 70 e 79 anos, e chegando a 38,6% nos nonagenários. ⁽³⁾ Existem cerca de 70 doenças que podem causar demência, todavia nem todas são progressivas sendo a Demência Vascular e a Doença de Alzheimer as duas causas mais importantes. ⁽²²⁾

1.4 Doença de Alzheimer

A principal característica cognitiva na DA é o comprometimento progressivo e inexorável da memória. O déficit de aprendizado ocorre precocemente, reduzindo a obtenção de novas informações, até que não haja mais nenhum aprendizado. ⁽¹⁰⁾ Outro sinal na DA é a dificuldade em resolver problemas cotidianos e de planejar corretamente atividades. ⁽²²⁾ O indivíduo torna-se progressivamente inábil em desempenhar atividades da vida diária e cuidar de si mesmo. ⁽¹⁰⁾

Déficits de linguagem podem ser observados com a dificuldade em nomear objetos, compreensão de leitura, uso correto de sentenças e vocabulários. A fala pode tornar-se um pouco lenta, podendo haver repetição de palavras e frases fora de contexto. As funções visuoespaciais são comprometidas no curso da doença, com os pacientes perdendo-se, com desorientação espacial. As funções executivas podem estar comprometidas, porém parece não ocorrer em estágios iniciais da doença. ⁽²²⁾

Sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais estão presentes em até 75% dos casos, em algum estágio da evolução da demência necessitando de intervenções terapêuticas pontuais. ⁽¹⁰⁾

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de declínio cognitivo em idosos, representando mais da metade dos casos de demência. ⁽¹⁰⁾ No Brasil, a estatística é muito semelhante à mundial.

Em um estudo populacional realizado na cidade de Catanduva, no Estado de São Paulo (SP), foi observada a prevalência de 7,1% de casos de demência em indivíduos com idade igual ou maior que 65 anos e a etiologia mais frequente foi a DA encontrada em 55,1% dos casos de demência. ⁽⁸⁾ Outro estudo realizado em São José do Rio Preto (SP), também encontrou a DA como a mais freqüente, em 55,2% dos casos, em relação às outras demências. ⁽²³⁾

Sendo a Doença de Alzheimer uma doença cerebral degenerativa, caracterizada por perdas progressivas, pode ser dividida em três fases – leve, moderada e grave – de acordo com o nível de comprometimento cognitivo e o grau de dependência do indivíduo. ⁽²⁴⁾

Inicialmente, na fase leve da doença, que geralmente dura 2 a 3 anos, observa-se o agravo da memória anterógrada e do senso de localização, ⁽²⁵⁾ o paciente mostra queda significativa no desempenho de tarefas instrumentais da vida diária, mas ainda é capaz de executar as atividades básicas do dia a dia, mantendo-se independente. ⁽²⁴⁾ Apresenta dificuldades com as estruturas

linguísticas complexas, diminuição da compreensão do material lido, mas com boas condições de expressão de necessidades e emoções.

A deterioração da memória no idoso normal assemelha-se ao encontrado nas fases iniciais da DA, O aprendizado de informações novas, a evocação retardada e a repetição de números em ordem inversa são as funções mnésicas mais alteradas, enquanto o vocabulário, a repetição de números em ordem direta e a realização de tarefas rotineiras e automatizadas mantêm-se relativamente intactas. ⁽²⁶⁾

Pacientes com demência leve apresentam escores inferiores aos de sujeitos normais em testes de formação de conceitos, raciocínio verbal, praxias manuais complexas, habilidades visuoespaciais e práxico-construtivas. ⁽²⁶⁾

Ortiz e Bertolucci (2005) ⁽²⁷⁾ acreditam que é possível identificar alterações de linguagem em pacientes com DA em fase inicial, assim a avaliação de linguagem realizada precocemente pode corroborar para a compreensão das habilidades linguístico-cognitivas alteradas nestes pacientes.

Posteriormente, na fase moderada, ocorre a perda da praxia ideomotora, (incapacidade de repetir e executar gestos), e a perda construcional (inabilidade em operar instrumentos), vestir-se, comer e copiar figuras. Além disso, observam-se ainda graus de acalculia, afasia (principalmente anomia) e agnosia, ⁽²⁵⁾ o paciente passa a necessitar de assistência para realizar tanto as atividades instrumentais como as atividades básicas do dia a dia. ⁽²⁴⁾ Há dificuldade em orientação no espaço e no tempo, estabelecimento de seqüências, compreensão do material lido e informações geradas pelo contexto, criação e organização de idéias e disnomia.

Na fase grave da DA, todas as funções mentais estão gravemente afetadas, o paciente geralmente fica acamado, necessitando de assistência integral. Nessa fase, o paciente pode apresentar dificuldades de deglutição, sinais neurológicos (por exemplo: mioclonias e crises convulsivas), incontinência urinária e fecal.⁽²⁴⁾ As dificuldades aumentam em quase todos os níveis da fala e escrita e a disnomia é severa; a comunicação vai gradualmente se reduzindo a respostas do tipo sim/não; a expressão de necessidades básicas torna-se inconsistente e a participação em conversas é possível somente com estimulação e apoio do interlocutor.⁽²⁸⁾

A etapa inicial no diagnóstico dos déficits cognitivos, em particular a memória, é o reconhecimento da demência e a próxima fase é constituir o diagnóstico correto da doença subjacente.⁽²⁹⁾ O diagnóstico da DA é feito essencialmente através de critérios clínicos preestabelecidos juntamente com a exclusão de outras possíveis causas para a demência.⁽³⁾

O diagnóstico conciso das síndromes demenciais é importante para detectar causas reversíveis de demência, permitindo prever o curso da doença. Embora existam diversas causas de demência, a DA responde por cerca de 70% (isolada ou em associação).⁽²²⁾

O diagnóstico de demência deve basear-se principalmente nos critérios da Associação Psiquiátrica Americana (DSM)⁽³⁰⁾ e o de DA, nos critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)*.

⁽³¹⁾

Os critérios diagnósticos de demência estabelecem que os transtornos cognitivos devem ser suficientemente graves para intervir significativamente nas atividades profissionais ou sociais do indivíduo, caracterizando declínio funcional. Estas alterações podem ser averiguadas entrevistando o informante; consensos sugerem a utilização de escalas de avaliação de atividades da vida diária para o diagnóstico e, que combiná-las com testes cognitivos pode melhorar a detecção de demência, ⁽³²⁾ mesmo em amostras de população muito heterogênea, com relação ao nível socioeconômico e educacional como as nossas. ⁽³³⁾

O diagnóstico de DA inclui o imperativo do comprometimento de pelo menos uma função cognitiva além da memória (funções executivas ou a linguagem ou a atenção seletiva são as mais precocemente acometidas). ⁽³²⁾

Segundo Aprahamian (2009) ⁽³⁾ vários exames laboratoriais e formas de neuroimagem estão disponíveis para a investigação da DA. Exames mais complexos como avaliação genética para pesquisa de Apolipoproteína E (APOE4) e análise de metabólitos dos neurofilamentos presentes no líquido céfalo-raquidiano (LCR) também são disponíveis, em grandes centros de pesquisa. Entretanto, por conta do acesso restrito da população em geral a esses exames, o maior desafio ainda permanece sendo o de diagnosticar através da investigação clínica.

O tratamento farmacológico da doença de Alzheimer é realizado tomando como base os fatores etiológicos e fisiopatológicos do processo de neurodegeneração,⁽³⁴⁾ que ocorre em diferentes regiões cerebrais, de acordo com a idade do paciente e dos fatores de risco presentes.⁽¹⁰⁾

As vias neurais pertencentes ao sistema colinérgico são preferencialmente atingidas na DA, inúmeras substâncias psicoativas têm sido propostas, tendo como base o pressuposto déficit colinérgico que ocorre na doença,⁽¹⁰⁾ e concentrando-se em corrigi-lo no sistema nervoso central com inibidores da colinesterase.⁽³⁵⁾

O primeiro inibidor da colinesterase aprovado especificamente para tratar os sintomas da doença de Alzheimer foi a tacrina, disponível em 1993, mas não é mais usada, por ter esquema de difícil administração, apresentar hepatotoxicidade significativa. A Galantamina e a Rivastigmina (aprovados para uso nas fases leve a moderada) e o Donepezil (aprovado para uso nas fases leve a grave da DA), segundo estudos, apresentam benefícios na cognição, função e comportamento em pacientes com DA.⁽³⁶⁾

A maioria dos clínicos consideram os medicamentos colinérgicos, donepezil, galantamina e rivastigmina os principais pilares de tratamento sintomático de pacientes com DA; as drogas têm propriedades farmacológicas um pouco diferentes, mas todas elas trabalham bloqueando a enzima acetilcolinesterase.⁽³⁷⁾

Apesar das ligeiras variações no modo de ação dos três inibidores da colinesterase não há nenhuma evidência de diferença entre eles no que diz respeito à eficácia.⁽³⁸⁾ Estes tratamentos são, por vezes, considerados como

tendo apenas efeitos “sintomáticos ”e não agem como modificadores da doença. Estudos observacionais sugerem que estas drogas podem beneficiar a cognição por um ano ou retardar o tempo para colocação nas instituições para idosos. ⁽³⁶⁾

Atualmente, os três inibidores da colinesterase são amplamente recomendados para o uso clínico. O Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE) indica que as três drogas devem ser disponibilizadas aos pacientes na fase leve a moderada da doença de Alzheimer. A Academia Americana de Neurologia também recomenda os inibidores da colinesterase, embora o benefício pareça pequeno. A justificativa para essas recomendações é que há evidência de benefícios sobre o desfecho cognitivo e global. Ensaio clínicos randomizados mostraram que as três drogas têm efeitos. ⁽³⁵⁾

O Donepezil, aprovado em 1997, pertence a uma classe de inibidores da colinesterase reversível, aumenta a concentração de acetilcolina nas sinapses cerebrais, evitando sua degradação. O tratamento é iniciado com 5 mg/dia, aumentando-se a dose para 10 mg/dia dependendo da tolerabilidade do paciente. ⁽³⁴⁾

A rivastigmina, aprovado em 2000, atualmente um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da doença de Alzheimer, é um inibidor pseudo-irreversível da acetilcolinesterase (AChE) e da butirilcolinesterase (BChE). A inibição simultânea da BChE, aumentada nos pacientes em fases mais avançadas da doença, é um fator que pode eventualmente prolongar o benefício do tratamento. O tratamento deve ser iniciado com 1,5 mg 2 vezes/dia, com escalonamento da dose até 6 mg 2 vezes ao dia. ⁽³⁴⁾ Em doses

elevadas abruptamente esse medicamento causou vários efeitos colinérgicos adversos.⁽³⁹⁾

A galantamina aprovada em 2001, é um inibidor reversível da AChE e apresenta adicionalmente ação de modulação alostérica de receptores nicotínicos . Embora não esteja estabelecida claramente a significação clínica dessa modulação, existe relação entre aspectos cognitivos e receptores nicotínicos.⁽³⁴⁾

Os receptores nicotínicos pré-sinápticos controlam a liberação de neurotransmissores, os quais são importantes para a memória e para o humor. Nesse sentido, foi verificado que o bloqueio dos receptores nicotínicos prejudicou a cognição. Por outro lado, a ligação da galantamina com os subtipos de receptores nicotínicos melhorou a função cognitiva e a memória.⁽³⁹⁾ A dose inicial é 4 mg 2 vezes/dia, escalonada para até 12 mg 2 vezes/dia.

⁽³⁴⁾

A base científica para recomendar o donepezil, rivastigmina, galantamina como tratamento preferido para pacientes com DA é questionável porque os benefícios foram mínimos.⁽³⁵⁾ A resposta aos I-ChE é heterogênea, sendo que alguns pacientes beneficiam-se muito, enquanto outros, muito pouco.⁽¹⁰⁾ Diversos estudos demonstram que os inibidores da colinesterase têm um efeito em um subgrupo de apenas 10-20% dos pacientes com doença de Alzheimer. Como esse subgrupo não pode ser identificado com antecedência, eles concluem que todos os pacientes com doença de Alzheimer devem ser tratados.⁽³⁵⁾

Os resultados de um grande estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos questionam a relação custo-benefício, uma vez que os pacientes tratados com donepezil apresentavam melhora cognitiva discreta, e não foram beneficiados pelo tratamento no que diz respeito à progressão para incapacitação funcional e institucionalização.⁽⁴⁰⁾

Dificuldades na condução cardíaca, com exceção do bloqueio de ramo direito, seriam contra-indicações relativas ao uso dos inibidores da colinesterase. Estas drogas devem ser usadas com precaução em doentes que têm grave doença pulmonar obstrutiva crônica e os com história de úlcera péptica que não estão tomando agentes protetores. Os efeitos colaterais mais comuns são gastrointestinais e incluem anorexia, náuseas, vômitos e diarreia.⁽⁴¹⁾

Existem poucos dados disponíveis para orientar os médicos sobre quando interromper a terapia com anticolinesterásicos, o consenso recomenda que estas drogas devam ser continuadas até existir benefício clínico. Os pacientes que estão acamados, não se comunicam e não podem mais realizar atividades da vida diária básicas normalmente podem ter os seus medicamentos interrompidos.⁽⁴¹⁾

1.5 Disponibilização dos medicamentos

Garantir acesso a medicamentos é parte complementar e fundamental de uma adequada política assistencial. Além do tratamento hospitalar ambulatorial, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem se empenhado fornecendo gratuitamente medicamentos de alto custo. Estes medicamentos,

também denominados “excepcionais”, estão incluídos no Programa de Medicamentos Excepcionais.⁽⁴²⁾

São incluídos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais, os medicamentos de valor elevado, ou que, se tornam onerosos pela cronicidade da doença, os recursos para a aquisição de Medicamentos Excepcionais são transferidos pelo Ministério da Saúde aos Estados todos os meses.⁽⁴²⁾

O Programa de Medicamentos Excepcionais existe desde 1993 e desde então, através de novas Portarias, ampliou significativamente o número de medicamentos excepcionais. Para racionalizar a prescrição e a dispensação dos Medicamentos Excepcionais são utilizados alguns critérios, como diagnóstico, esquemas terapêuticos, monitorização/acompanhamento e demais parâmetros, contidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.⁽⁴²⁾

Através da Portaria GM/MS nº 703 de 12 de abril de 2002, com a finalidade de garantir acesso da população aos medicamentos disponíveis, o Ministério da Saúde instituiu o “Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer”, o estabelecimento do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Doença de Alzheimer e a inclusão dos medicamentos utilizados neste tratamento no rol dos Medicamentos Excepcionais.⁽⁴³⁾ Em 06 de novembro de 2002 através da portaria SAS/MS nº 8432002 foi aprovado o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Rivastigmina, Galantamina e Donepezil”, que determinou os critérios de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento, critérios diagnósticos, esquema terapêutico preconizado e mecanismos de acompanhamento e avaliação do

tratamento. ⁽⁴⁴⁾ Em 26 de novembro de 2009, através da portaria GM/ nº 2.981 foi alterada a denominação do Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. ⁽⁴⁵⁾

OBJETIVOS

1.6. Objetivos

Estudar a acurácia diagnóstica na Doença de Alzheimer em pacientes com terapêutica medicamentosa, anticolinesterásicos, disponibilizados pela Farmácia de Medicamentos Excepcionais.

Analisar a percepção dos familiares dos pacientes com DA, em tratamento com anticolinesterásicos, verificar a melhoria das funções cognitivas, psicológicas, comportamentais e as incapacidades nas atividades de vida diária.

CASUÍSTICA E MÉTODO

2. Casuística e Método

O presente estudo foi realizado no município de São José do Rio Preto que se localiza no norte paulista a 450 km de São Paulo (SP), cuja população, segundo estimativa do IBGE, em 2009, era de aproximadamente 419.633 habitantes, 9% dos quais apresentavam 65 anos ou mais (ANEXO 9.1).

Em São José do Rio Preto a distribuição da medicação para Doença de Alzheimer era realizada através da Farmácia de Medicamentos Excepcionais do Hospital de Base até novembro de 2008 e após esta data os medicamentos passaram a ser disponibilizados também pela Farmácia de Medicamentos Excepcionais do Hospital Estadual João Paulo II.

O estudo foi realizado no Ambulatório de Neurogeriatria do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, O Ambulatório presta atendimento médico por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes são encaminhados através de guia de referência pelas Unidades Básicas de Saúde do município. Para o desenvolvimento desta pesquisa, foram acrescentadas seis consultas uma vez na semana, agendadas pela própria pesquisadora.

O Ambulatório de Neurogeriatria mesmo não sendo considerado oficialmente Centro de Referência é um serviço reconhecido para diagnóstico de demência, pela forma criteriosa como o processo vem sendo realizado e levando ainda em consideração a produção do conhecimento na comunidade científica, é um centro de pesquisa reconhecido, na medida em que produz dados referentes ao diagnóstico e tratamento das síndromes demenciais.

2.1 Critérios de inclusão

- Residir no município de São José do Rio Preto, SP - Brasil.
- Estar inserido no “Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer” através do Programa de Medicamentos Excepcionais.
- Fazer uso de anticolinesterásicos fornecidos através da Farmácia de Alto Custo a pelo menos três meses.
- Aceitar fazer parte desta investigação científica, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (ver Apêndice 8.1)

2.2 Casuística

A população-alvo foi constituída pelos pacientes que utilizam drogas anticolinesterásicas, dispensadas através do Programa de Medicamentos Excepcionais (Alto Custo).

A amostra foi aleatória e por método de conveniência, sendo convidados os pacientes (na maioria das vezes representados por seus familiares, durante a retirada mensal do medicamento nas Farmácias de Alto Custo) que aceitassem participar do estudo, e atendessem aos critérios de inclusão, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Inicialmente foi calculada uma amostra de 100 pacientes. Durante a fase de coleta dos dados foi possível contabilizar um universo de 390 pacientes abordados, dos quais 135 não aceitaram participar do estudo. Destes pacientes que se recusaram, 43 (32%) eram do sexo masculino e 92 (68%) do feminino. Em relação à faixa etária: 2 (1%) pacientes apresentavam idade inferiores a 65 anos, 5 (4%) pacientes apresentavam -se entre 65 a 69 anos, 9 (7%) pacientes entre 70 a 74 anos, 31 (23%) entre 75 a 79 anos, 41 (30%) pacientes entre 80 a 84 anos, 33 (24%) pacientes entre 85 a 89 anos e 14 (10%) dos pacientes apresentavam idade superiores a 90 anos. Em relação ao tipo de atendimento em saúde: 88 (65%) pacientes recebiam assistência médica privada e 47 (35%) assistência médica pública. Os motivos da recusa justificadas pelos familiares foram: 13 pacientes encontravam-se acamados, 15 não deambulavam, 22 apresentavam dificuldade em deambular, 10 permaneciam internados em clínica de repouso, 4 apresentavam fraturas recentes, 5 estavam viajando, 16 com dificuldades de locomoção, 11

encontravam-se muito agitados, 3 justificaram que já estavam diagnosticados, 15 recusaram - se participar, 21 decidiriam em outro momento. (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição do tipo de assistência médica e justificativa da recusa em participar da pesquisa

Tipo de assistência médica	N
Privada	88
Pública	47
Justificativa da recusa	
Acamados	13
Não deambulavam	15
Dificuldade deambular	22
Internados em clínica de repouso	10
Apresentavam fraturas	4
Viajando	5
Dificuldade de locomoção	16
Agitados	11
Diagnosticados	3
Recusaram	15
Decidiriam em outro momento	21

Fonte: Pesquisa direta: Piovesana, Magda C. Flaitt Sanches. Coleta de dados - pesquisa com pacientes, Farmácia de medicamentos excepcionais. S.J. Rio Preto, maio de 2008 - fevereiro de 2010

A seleção da amostra ocorreu no período compreendido entre maio de 2008 e fevereiro de 2010. Durante este período as Farmácias de alto custo mantiveram atendimento médio de 835 pacientes/mês (Tabela 2).

Aceitaram participar do estudo 255 pacientes, do quais 108 pacientes compareceram à consulta e entrevista e destes, 2 pacientes foram excluídos por não concluírem a avaliação (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição do número de pacientes que retiram anticolinesterásicos na Farmácia alto custo, agendamento de consultas e comparecimento dos pacientes no ambulatório de Neurogeriatria.

Ano	Mês	Atendimento na farmácia	Consultas agendadas	Consultas/ Entrevistas
2008	Maio	781	10	7
2008	Junho	775	5	3
2008	Julho	796	14	4
2008	Agosto	806	19	3
2008	Setembro	841	24	7
2008	Outubro	823	20	7
2008	Novembro	771	14	6
2008	Dezembro	807	1	1
2009	Janeiro	823	8	1
2009	Fevereiro	757	14	6
2009	Março	807	17	4
2009	Abril	814	13	4
2009	Maio	812	12	5
2009	Junho	812	6	4
2009	Julho	831	10	7
2009	Agosto	819	8	1
2009	Setembro	814	12	9
2009	Outubro	841	24	16
2009	Novembro	737	2	2
2009	Dezembro	743	2	2
2010	Janeiro	754	4	2
2010	Fevereiro	774	16	7
Total		17538	255	108

2.3 Procedimento para coleta de dados

Foi realizado um estudo transversal (prospectivo), para certificação do diagnóstico da DA, ou seja, levantamento do número de pacientes que utilizavam anticolinesterásicos disponibilizados pelo Programa de Medicamentos excepcionais que preencheram critérios, e os que não preencheram critérios diagnósticos para Doença de Alzheimer.

O diagnóstico de DA foi estabelecido mediante investigação clínica que inclui, Mini Exame do Estado Mental (MEEM) ⁽⁴⁶⁾, obedecendo critérios adotados internacionalmente (CID-10, DSM-IV, NINCDS-ADRDA),^(47,30,31) (ANEXO 9.6 e 9.7) complementado pela escala de Avaliação Clínica da Demência (Clinical Dementia Rating - CDR) , ⁽⁴⁸⁾(ANEXO 9.4) escala para Avaliação de Incapacidades na Demência (Disability Assesment for Dementia - DAD) ⁽⁴⁹⁾ e entrevista estruturada (Questionário estruturado). (ver Apêndice 8.2).

O MEEM foi escolhido, por ser de aplicação rápida, prática e fácil e utilizado internacionalmente em pesquisas. Devido à baixa escolaridade dessa população, foram consideradas as modificações introduzidas por Bertolucci et al. em 1994⁽⁵⁰⁾, para a realidade brasileira, utilizando-se os seguintes níveis de corte: 13 para analfabetos, 18 para baixa e média e 26 para alta escolaridade. (ANEXO 9.3)

As incapacidades na demência foram avaliadas através da escala Disability Assesment for Dementia-DAD, a versão original foi traduzida para a língua portuguesa e vertida para o inglês. A versão brasileira da escala DAD

mostrou-se um instrumento de fácil aplicação e boa confiabilidade para avaliação funcional de pacientes com demência.⁽⁵¹⁾ (ANEXO 9.5)

A DAD tem como objetivos: quantificar habilidades funcionais em AVD para indivíduos com déficits cognitivos, como demência; e qualificar as dimensões cognitivas das incapacidades nas AVD, examinando atividades básicas e instrumentais da vida diária em relação a funções executivas, o que permite a identificação de áreas problemáticas: iniciação, planejamento, organização e desempenho efetivo. A DAD inclui a avaliação de atividades básicas, instrumentais e de lazer. As atividades básicas da vida diária incluem a capacidade de se vestir, realizar higiene pessoal, controle esfinteriano e alimentação. As atividades instrumentais incluem a capacidade de preparar pequenas refeições, realizar trabalhos domésticos, cuidados com finanças e correspondências, sair, tomar remédios e ficar em casa de forma segura, itens que podem ser cruciais para o diagnóstico de um estágio precoce da DA. Além de avaliar a realização efetiva de atividades de lazer, a escala inclui questões sobre o interesse mostrado por elas. A DAD tem sido utilizada em ensaios clínicos, tendo sido capaz de evidenciar o efeito positivo de drogas sobre o desempenho funcional dos pacientes (manutenção ou melhora nas atividades AVD após tratamento).⁽⁵²⁾

A DAD utiliza um questionário com 40 perguntas, com a possibilidade de três respostas: sim, não e na (quando o paciente não teve a oportunidade de realizar a atividade em questão). O escore total é calculado pela seguinte fórmula: $[(\text{número de respostas "sim"})/40 - \text{número de respostas "na"}] \times 100$. A

pontuação total é 100 e valores menores denotam maior comprometimento nas atividades de vida diária.

O Questionário estruturado foi elaborado para o estudo, baseado em outros instrumentos de pesquisa, ^(53,54) de forma breve (35 perguntas), e teve como finalidade verificar a percepção do familiar em relação ao declínio cognitivo, aspectos comportamentais, neuropsicológicos e os de atividades de vida diária, através do desempenho atual dos pacientes, e o referido antes do tratamento com medicamentos anticolinesterásicos.

O declínio cognitivo foi investigado através da memória, orientação temporal e espacial. Os sinais e sintomas neuropsiquiátricos incluíam a avaliação dos itens: alucinação, delírio, tristeza, perambulação, agitação, agressão verbal, agressão física, violência inesperada, distúrbio de sono, ansiedade, preocupação, choro, apatia, depressão, isolamento, perder objetos, gritar, perguntar a mesma coisa, esconder objetos,

Os itens relacionados ao desempenho de atividades de vida diária avaliados foram: tomar banho sozinho, vestir-se, arrumar-se, movimentar-se, manter controle dos esfíncteres, alimentar-se, preparar alimentação, fazer compras sozinho, tomar medicamentos sozinho, fazer tarefas domésticas, usar transporte sozinho, administrar o dinheiro, usar o telefone.

As perguntas foram organizadas em uma escala com sete opções de respostas, que compararam o desempenho atual dos pacientes com o desempenho anterior ao tratamento: 0 - não apresenta; 1 - muito melhor; 2 - um pouco melhor; 3 - não houve mudança; 4 - um pouco pior; 5 - muito pior; 6 – com restrição (quando o familiar não permitia a atividade).

O resultado final era obtido através da soma dos itens, dividindo-os pelo total de itens da escala. A pontuação final variava de zero a seis; valores menores que 3 poderiam indicar que os pacientes estavam melhores e valores altos (iguais ou superiores a 3) poderiam indicar piora na sintomatologia na DA.

O instrumento foi aplicado a um familiar próximo ou cuidador que convivia com o paciente, com o objetivo de comparar as alterações no desempenho do paciente em tratamento com anticolinesterásicos. Ainda que o instrumento pudesse ser autopreenchível, ou respondido por telefone, optamos pela entrevista face a face. Um instrumento que se baseia no relato padronizado do informante é um importante complemento para melhorar a acurácia do diagnóstico da demência. Apesar de não substituir as avaliações cognitivas convencionais, é capaz de identificar as alterações ocorridas em determinado período, a evolução das habilidades cognitivas,⁽⁵⁵⁾ e parece não sofrer a influência da escolaridade de quem está sendo avaliado e nem do informante.⁽⁵⁴⁾

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos protocolo de pesquisa nº2644/2008 (ANEXO 9.2).

2.4 Análise estatística

Os dados foram organizados com a utilização da planilha eletrônica do programa Microsoft Excel 2007, sendo transferidos, posteriormente, para o programa de análise estatística Minitab (Minitab Inc., EUA, 2006). A diferença estatística entre os dados comparados foi considerada significativa quando a probabilidade de sua casualidade apresentou-se menor ou igual do que 5% ($p \leq 0,05$).

A análise estatística foi realizada através de tabelas de freqüências cruzadas para avaliar associação entre os grupos que preencheram e os que não preencheram critérios para Doença de Alzheimer nas variáveis qualitativas ou quantitativas categorizadas.

O teste Qui-Quadrado foi utilizado para avaliar o nível de associação para independência das variáveis categóricas cruzadas (gênero, faixa etária, escolaridade, tempo de tratamento, tipos e doses de anticolinesterásicos, MEEM, DAD e Questionário estruturado) ou quando necessário (freqüência esperada menor do que 5% em mais de 20% das caselas da tabela de contingência) pelo teste exato de Fisher.

As medianas foram depois submetidas ao teste de Kruskal-Wallis para determinar a significância estatística. Para comparação da variável (idade e idade versus gênero) utilizou-se o teste "t".

A análise de componentes principais foi utilizada para avaliar a variação entre o Questionário estruturado e o CDR.

3. Resultados

3.1 Categorização dos pacientes nos grupos que preencheram e os que não preencheram critérios para DA

Com base em observações clínicas e nos critérios estabelecidos pelo NINCDS-ADRDA para o diagnóstico da Doença de Alzheimer provável, os pacientes puderam ser classificados em dois grupos: os que preencheram critérios para DA Provável (doravante intitulado Grupo PC) e os que não preencheram critérios para DA Provável (doravante Grupo ÑPC).

Dentre os 106 pacientes que participaram do presente estudo, 52 pacientes (49%) foram classificados como Grupo PC e 54 pacientes (51%) como Grupo ÑPC, chama a atenção o fato de a maioria dos pacientes não ter a confirmação do diagnóstico para Doença de Alzheimer.

Entre pacientes do Grupo PC, 15% apresentaram escores no MEEM acima ou iguais ao ponto de corte, e 85% tinham escores abaixo do ponto de corte estabelecido. Em relação à incapacidade na demência (escala DAD), 39 pacientes apresentaram desempenho abaixo de 50% e 13 pacientes apresentaram desempenho acima de 50% na realização de suas atividades de vida diária.

Nos do Grupo ÑPC, 50% tiveram escores do MEEM acima ou iguais ao ponto de corte estabelecido, e 50% abaixo do ponto de corte estabelecido, embora estes últimos tivessem déficit cognitivo, não se caracterizaram como portadores de DA. Em relação à capacidade funcional na demência (escala DAD) 39 pacientes apresentaram-se acima de 50% e 15 pacientes apresentaram performance abaixo de 50% em suas atividades de vida diária.

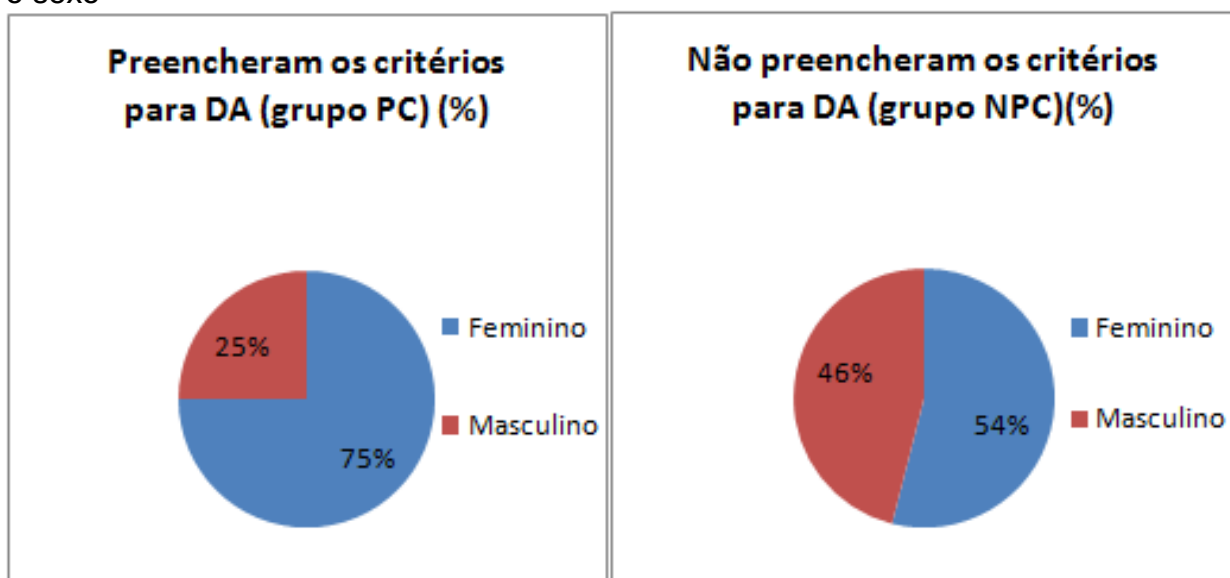
Para conhecer a gravidade das demências do grupo de pacientes que preencheram os critérios, utilizou-se a Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR) complementada pelas informações obtidas através dos dados clínicos e neuropsicológicos.

3.2 Características demográficas

3.2.1 Em relação ao gênero

No Grupo PC houve predomínio importante do sexo feminino sendo: 39 mulheres (75%) e 13 homens (25%). Dentre os pacientes do Grupo ÑPC, 29 eram mulheres (53,7%) e 25 homens (46,3%). (Pearson Qui-Quadrado=5, 224; $p= 0, 022$). A expressão gráfica desta distribuição é apresentada na figura 1.

Figura 1 – Distribuição dos pacientes do Grupo PC e do Grupo ÑPC, segundo o sexo



3.2.2 Em relação à faixa etária

A idade do Grupo PC variou entre 60 e 94 anos, com média de 77,8 anos e desvio-padrão (dp) de 7,95. A moda (m) foi de 78 anos. No Grupo ÑPC esta variou entre 52 e 88 anos, com média de 74,2 anos e desvio-padrão de 7,74. A moda foi de 74 anos. A análise estatística mostrou que a média de idade de quem não confirma a DA é menor que no grupo que confirma a DA (T-Test = 0; p = 0,019). Ver tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes por faixa etária, segundo o preenchimento ou não dos critérios para Doença de Alzheimer (DA). Número de Sujeitos (N), Média e Desvio padrão (DP)

IDADE	Grupo PC			Grupo ÑPC		
	N	Média	Desvio Padrão	N	Média	Desvio Padrão
	52	77,87	7,95	54	74,24	7,74
> 90 anos	5					
85 a 89 anos	6			3		
80 a 84 anos	8			13		
75 a79 anos	13			9		
70 a 74 anos	14			17		
65 a 69 anos	3			6		
< 65 anos	3			6		

3.2.3 Em relação ao Sexo e Idade

Ao analisar os grupos em estudo, PC e ÑPC, de acordo com sexo e idade, observou-se que não houve evidência significativa das diferenças entre as médias de idade e o sexo dos pacientes na confirmação da DA. (intervalo de confiança de 98,96%; Qui-Quadrado: 3, 16, p = 0, 368, T-Test = 0, p= 0, 278). Mais informações na Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição da Idade e Sexo dos grupos que preencheram os critérios para DA (PC) e do que não preencheu tais critérios (ÑPC). Número de sujeitos (N), Média e Desvio Padrão (DP)

Sexo		N	Média	Desvio Padrão
Feminino	Grupo PC	39	77,9	8,2
Feminino	GrupoÑPC	29	74,9	6,5
Masculino	Grupo PC	13	77,6	7,3
Masculino	GrupoÑPC	25	73,4	9

3.2.4 Em relação à escolaridade

No Grupo PC, 41 pacientes (76,8%) apresentaram escolaridade inferior a 3 anos. No Grupo ÑPC, 37 (68%) deles tinham escolaridade até 3 anos. A análise estatística mostrou que o grau de escolaridade não foi uma variável com associação positiva entre os Grupos PC e ÑPC para DA. (Pearson Qui-Quadrado = 5, 900; $p = 0, 207$ Likelihood Ratio Qui-Quadrado = 6, 467; DF = 4; $p = 0, 167$). Ver Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição de pacientes segundo os Grupos (PC e ÑPC) em relação à escolaridade

Escolaridade	Grupo PC		Grupo ÑPC	
	PC	%	ÑPC	%
0 ANO	19	36,54	13	24,07
1 A 3 ANOS	21	40,38	24	44,44
4 A 7ANOS	5	9,62	4	7,41
8 A 11 ANOS	1	1,92	7	12,96
11 OU +	6	11,54	6	11,11

3.3 Características clínicas

3.3.1 Resultado da avaliação pelo Mini Exame do Estado mental (MEEM)

Verificou-se que no Grupo PC 44 (84,6%) pacientes estavam com déficit cognitivo abaixo do esperado e 8 (15,38%) acima do esperado e no Grupo ÑPC 27(50%) pacientes estavam acima e 27 abaixo do esperado em relação ao déficit cognitivo. Embora este grupo de pacientes apresentasse déficit cognitivo, não foi caracterizado como DA. A análise mostrou ocorrência de diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos quanto ao desempenho no MEEM. Houve, portanto evidência de associação positiva entre MEEM rebaixado e confirmação da DA. (Qui-Quadrado=14,35; p=0, 000). Ver Tabela 6.

Tabela 6- Comparação entre os grupos PC e ÑPC quanto a seu desempenho no MEEM

MEEM	Grupo PC	%	Grupo ÑPC	%
Abaixo do esperado	44	84,6	27	50
Acima do esperado	8	15,38	27	50

3.3.2 Estadiamento da Demência no Grupo PC

A intensidade avaliada segundo os padrões da *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR) foi realizada no Grupo que preencheu critérios para Doença de Alzheimer (52 pacientes) e mostra que ocorreram com frequências diferentes: 19(36,6%) pacientes estavam na fase leve; a maioria, 25 pacientes (48%) encontravam-se na fase moderada e 8(15,3%) pacientes na fase Grave da DA. Ver Tabela 7.

Tabela 7 - Intensidade de Demência segundo o "CDR"

Intensidade	n	%
CDR 1	19	36,6
CDR 2	25	48
CDR 3	8	15,3

3.3.3 Resultados da avaliação das Incapacidades na Demência nos grupos em estudo, através da Escala Disability Assessment For Dementia (DAD)

Na avaliação através da escala DAD, cujos resultados variam de zero por cento (maior dependência funcional) a cem por cento (maior independência funcional) a mediana do Grupo PC foi igual a 25,5, com média do grupo = 29,75, desvio - padrão = 25,94, moda = 5, com pontuação mínima = 0 e máxima = 100 e no Grupo ÑPC, mediana = 76,56, com média do grupo = 66,16, desvio - padrão = 35,34, moda = 100, com pontuação mínima = 0 e máxima = 100. A análise estatística mostrou evidência de a mediana no desempenho das atividades diárias ser menor no grupo dos pacientes que foi confirmada a DA. Na Tabela 8 pode-se observar o desempenho dos pacientes nos dois Grupos. (Qui-Quadrado: 21,74; p=0,000 e IC=95%). Ver tabela 8.

Tabela 8 - Comparação entre os grupos PC e ÑPC quanto ao seu desempenho na DAD

DAD	Grupo PC			Grupo ÑPC		
	N	%	Mediana	N	%	Mediana
90						
a100%	1	1,9	25,5	20	37	76,5
80a89%	2	3,8		5	9,2	
70a79%	1	1,9		6	11,1	
60a69%	4	7,6		4	7,4	
50a59%	5	9,6		4	7,4	
40a49%	3	5,7		1	1,85	
30a39%	4	7,6		2	3,7	
20a29%	10	19,2		2	3,7	
10a19%	8	15,3		3	5,5	
0a 9%	14	26,9		7	12,9	

3.3.4 Anticolinesterásicos prescritos (tipos e doses)

As intervenções farmacológicas para DA, no presente estudo, são baseadas em três inibidores da colinesterase: a Rivastigmina, Galantamina e Donepezil, no Grupo PC os pacientes utilizavam 44% de Rivastigmina, 44% de Galantamina e 11% de Donepezil, observou-se que as medicações estavam prescritas em doses efetivas ou plenas, no Grupo ÑPC os pacientes utilizavam, 59% de Rivastigmina, 35% de Galantamina e 5% de Donepezil, chama a atenção 18 pacientes (33%), estar recebendo a menor dose, Rivastigmina 1,5 mg, dose considerada subclínica. (Qui-Quadrado=13,5 e $p=0,13$). Ver tabela 9.

Tabela 9. Tratamento Farmacológico com Anticolinesterásicos segundo tipos e as dosagens por Grupo (PC e ÑPC)

Droga	Dosagem	Grupo		Grupo	
		PC	%	ÑPC	%
Rivastigmina	1,5mg	4	7,6	18	33,3
Rivastigmina	2mg	1	1,9	3	5,5
Rivastigmina	3mg	8	15,3	5	9,2
Rivastigmina	4,5mg	5	9,6	3	5,5
Rivastigmina	6mg	5	9,6	3	5,5
Galantamina	8mg	6	11,5	7	12,9
Galantamina	16mg	8	15,3	5	9,2
Galantamina	24mg	9	17,3	7	12,9
Donepezil	5mg	4	7,6	2	3,7
Donepezil	10mg	2	3,8	1	1,85
Total		52	100	54	100

3.3.5 Distribuição dos pacientes em relação ao tempo de tratamento com anticolinesterásicos nos Grupos PC e ÑPC

O Grupo PC não apresentou pacientes com tratamento medicamentoso inferior a seis meses, 9(17%) dos pacientes estavam entre 6 a 12 meses, 17(33%) dos pacientes entre 13 a 24 meses, 9(17%) entre 25 a 36 meses, 5(10%) entre 37 a 48 meses e 12(23%) dos pacientes com mais 49 meses ou mais de tratamento. No Grupo ÑPC, 7 (12,9%) dos pacientes faziam tratamento a menos de 6 meses, 22(41%) estavam entre 6 a 12 meses e 12 (22%) entre 13 a 24 meses, 8(15%) entre 25 a 36 meses, 1 (2%) entre 37 a 48 meses e 4(7%) com 49 meses ou mais de tratamento com anticolinesterásicos. (Qui-Quadrado: 20, 009; p=0,001). Tabela 10.

Tabela 10 - Comparação entre os grupos em relação ao tempo de tratamento para DA

Tempo de tratamento em meses	Grupo PC		Grupo ÑPC	
	n	%	n	%
<6	0	0	7	12,9
6 a 12	9	17,3	22	40,7
13 a 24	17	32,6	12	22,2
25 a 36	9	17,3	8	14,8
37 a 48	5	9,6	1	1,8
49 ou +	12	23	4	7,4

Na tabela 10, observou-se a correlação entre tempo de tratamento maior e a confirmação do diagnóstico para DA. No Grupo PC, 50% dos pacientes estavam com até 2 anos de tratamento e o os outros 50% com mais de 2 anos. No Grupo ÑPC, 41(75,9%) dos pacientes apresentavam-se com até

2 anos e 13 (24%) com mais de 2 anos de tratamento medicamentoso. (Qui-Quadrado=20,009;p=0,001).

3.4 Questionário estruturado (Resultados da avaliação dos benefícios da terapêutica medicamentosa através da percepção do informante próximo).

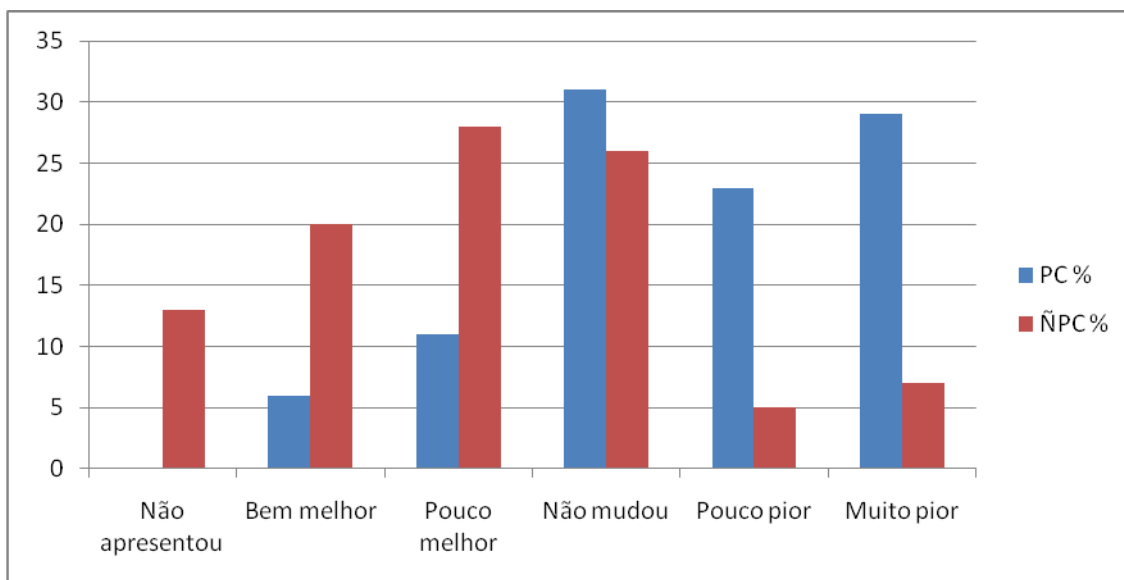
Todos os familiares ou cuidadores dos pacientes foram submetidos a um Questionário estruturado opinando em relação à terapêutica medicamentosa utilizada para DA. É importante ressaltar que dos 106 questionários aplicados, 14 foram respondidos pelos próprios pacientes que compareceram sozinhos à consulta médica, não necessitando de acompanhante para as informações solicitadas para o preenchimento do protocolo.

3.4.1 Funções cognitivas

3.4.1.1 Memória

Em relação ao déficit da memória, os grupos em estudo apresentaram diferenças estatisticamente significantes, no Grupo PC, todos os pacientes apresentaram dificuldade em relação à memória, 18% melhoraram, 31% estabilizou e 54% piorou, ao contrário do Grupo ÑPC onde 48% melhorou, 26% estabilizou e 13% piorou. No Grupo ÑPC atenta-se para o fato de 13% dos pacientes não apresentarem déficit relativos à memória (Qui-Quadrado=27,30 e p=0,000) Figura 2.

Figura 2 – Avaliação da memória dos pacientes de ambos os grupos, pela percepção do familiar/cuidador, resultados apresentados em valores relativos (%)



3.4.1.2 Orientação temporal

No Grupo PC, 8% dos pacientes não apresentavam desorientação temporal, 8% melhoraram e 62% pioraram ao contrário do Grupo NPC onde 30% dos pacientes melhoraram e 16% pioraram, observou-se o fato de que 37% dos pacientes deste grupo não apresentavam dificuldade em se orientar no tempo, com evidência de associação estatística entre os Grupos PC e NPC (Qui-Quadrado=27,30 e $p=0,000$). Ver Tabela 11.

3.4.1.3 Orientação topográfica

Na orientação topográfica (perder-se), houve associação estatisticamente significativa entre os grupos. No Grupo PC, 11% não apresentavam a dificuldade, 2% melhoraram, 6% pioraram e em 77% dos pacientes, os familiares não permitiam que saíssem sozinhos. No grupo ÑPC chama a atenção o fato de que a maioria, 54% pacientes, não apresentava dificuldade em orientar-se, 4% estavam melhores, 4% piores e 39% dos pacientes os familiares não permitiam que saíssem sozinhos (Qui-Quadrado=24,33 e $p=0,000$). Ver Tabela 11.

Tabela 11 - Distribuição dos pacientes em relação a funções cognitivas

	Grupo	Não apresentou		Bem melhor		Pouco melhor		Não mudou		Pouco pior		Muito pior		Com restrição	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Orientação temporal	PC	4	8	1	2	3	6	1 2	23	14	27	18	35		
	ÑPC	20	37	9	17	7	13	9	17	5	9	4	7		
Orientação topográfica (perder-se)	PC	6	11	0	0	1	2	2	4	1	2	2	4	40	77
	ÑPC	29	54	1	2	1	2	0	0	1	2	1	2	21	39

Com restrição: quando o paciente não tinha a oportunidade de sair sozinho

3.4.2 Sinais e sintomas psicológicos e comportamentais (SPCD)

3.4.2.1 Sintomas psicológicos

No Grupo PC, os SPCD mais frequentes foram: distúrbio de sono (65%), ansiedade (54%) e agitação (52%), e os pacientes do Grupo ÑPC apresentaram: humor deprimido (48%), distúrbio de sono (46%) e preocupação (45%). Os sintomas menos observados no Grupo PC foram violência

inesperada (17%), delírio (23%), alucinação (25%) e agressão física (29%) e no Grupo ÑPC: delírio (6%), agressão física (9%), violência inesperada (11%), alucinação (13%) e perambulação (13%). A expressão emocional mais freqüente encontrada foi tristeza, tanto no Grupo PC (73%) como no grupo ÑPC (52%). Ver Tabela 12.

Foi encontrado, ainda, que quatorze destes 15 sintomas apresentavam freqüência maior no Grupo PC, apenas o humor deprimido foi observado com freqüência maior no Grupo ÑPC (46% e 48% respectivamente).

Foi observado que no Grupo PC os pacientes pioraram em doze dos 15 itens, são eles tristeza (31%), perambulação (19%), agitação (23%), agressão verbal (27%), agressão física (17%), violência inesperada (9%), distúrbio de sono (32%), ansiedade (21%), choro (13%), apatia (29%), depressão (21%) e isolamento (20%), estabilizaram em relação à preocupação (23%), melhoraram 11% nos delírios e se mantiveram iguais 10% melhoraram e 10% pioraram nas alucinações. No Grupo ÑPC os pacientes pioraram em quatro dos 15 itens, quais sejam, agressão verbal (9%), choro (15%), apatia (18%), depressão (20%), estabilizaram em distúrbio de sono (20%), ansiedade (24%), preocupação (24%), isolamento (11%) e perambulação (5%), melhoraram em tristeza (20%), alucinações (9%), agressão física (5%), delírios (4%), agitação (13%), e violência inesperada (9%). Como apresentado na Tabela 12, houve significância estatística entre os grupos em apenas 2 dos 15 sintomas analisados para o preenchimento do critério diagnóstico: perambulação e agressão verbal.

Tabela 12 - Distribuição dos pacientes em relação aos sinais e sintomas neuropsiquiátricos

Sintoma	Grupo	Não apresenta		Bem melhor		Pouco melhor		Não mudou		Pouco pior		Muito pior		P
			%		%		%		%		%		%	
Al	PC	39	75	0	0	5	9,6	3	5,7	3	5,7	2	3,8	0,08
	ÑPC	47	87	2	3,7	3	5,5	1	1,8	1	1,8	0	0	
De	PC	40	77	2	3,8	4	7,6	2	3,8	3	5,7	1	1,9	0,11
	ÑPC	51	94	1	1,8	1	1,8	0	0	1	1,8	0	0	
Tr	PC	14	27	3	5,7	10	19	9	17	12	23	4	7,6	0,06
	ÑPC	26	48	5	9,3	6	11	9	17	3	5,5	5	9,2	
Pe	PC	32	62	1	1,9	5	9,6	4	7,6	3	5,7	7	13	0
	ÑPC	47	87	1	1,8	1	1,8	3	5,5	1	1,8	1	1,8	
Ag	PC	25	48	3	5,7	5	9,6	7	13	7	13	5	9,6	0,07
	ÑPC	36	67	4	7,4	3	5,5	5	9,2	2	3,7	4	7,4	
Av	PC	27	52	3	5,7	4	7,6	4	7,6	9	17	5	9,6	0,02
	ÑPC	43	80	1	1,8	1	1,8	4	7,4	0	0	5	9,2	
Af	PC	37	71	3	5,7	1	1,9	2	3,8	7	13	2	3,8	0,31
	ÑPC	49	91	3	5,5	0	0	0	0	1	1,8	1	1,8	
Vi	PC	43	83	3	5,7	0	0	1	1,9	4	7,6	1	1,9	0,31
	ÑPC	48	89	3	5,5	2	3,7	0	0	1	1,8	0	0	
Ds	PC	18	35	5	9,6	6	12	6	12	10	19	7	13	0,07
	ÑPC	29	54	3	5,5	1	1,8	11	20	6	11	4	7,4	
An	PC	24	46	3	5,7	7	13	7	13	7	13	4	7,6	0,25
	ÑPC	31	57	2	3,7	3	5,5	13	24	3	5,5	2	3,7	
Pr	PC	28	54	0	0	3	5,7	12	23	4	7,6	5	9,6	0,75
	ÑPC	30	56	2	3,7	2	3,7	13	24	1	1,8	6	11	
Ch	PC	34	65	4	7,6	2	3,8	5	9,6	3	5,7	4	7,6	0,46
	ÑPC	40	74	2	3,7	2	3,7	2	3,7	2	3,7	6	11	
Ap	PC	29	56	3	5,7	0	0	5	9,6	4	7,6	11	21	0,41
	ÑPC	33	61	2	3,7	2	3,7	7	13	3	5,5	7	13	
Dp	PC	28	54	2	3,8	5	9,6	6	12	5	9,6	6	12	0,95
	ÑPC	28	52	3	5,5	6	11	6	11	5	9,2	6	11	
Is	PC	36	69	0	0	3	5,7	3	5,7	5	9,6	5	9,6	0,3
	ÑPC	42	78	1	1,8	0	0	6	11	1	1,8	4	7,4	

AL=alucinação; De=delírio; Tr=tristeza; Pe=perambulação; Ag=agitação; Av=agressão verbal; Af=agressão física; Vi=violência inesperada; Ds=distúrbio de sono; An=ansiedade; Pr=preocupação; Ch=chorar; Ap=apatia; Dp=depressão; Is=isolamento

3.4.2.2 Sintomas comportamentais

Em relação ao item perder objetos, no Grupo PC, 15% dos pacientes não apresentava essa dificuldade, 6 % melhorou, 19% não mudou muito, 42% piorou e 17% não perdeu objetos por ter vigilância constante. No Grupo ÑPC 48% dos pacientes não apresentou a dificuldade, 17% melhorou, 15% não mudou muito, 14% piorou e 5% não tinham oportunidade de ficar sozinhos, com evidência de associação significativa entre os grupos (Qui-Quadrado=24,16 e P-valor=0,000). Em gritar, o Grupo PC apresentou 58% dos pacientes sem esse tipo de comportamento e 19% piorou, No Grupo ÑPC, 90% dos pacientes não apresentavam e 6% piorou após o tratamento. O Grupo PC, no item perguntar a mesma coisa, observou-se que 29% dos pacientes não apresentavam esse comportamento, 14% melhorou e 40 % piorou; no Grupo ÑPC, 55% não apresentava, 13% melhorou e 16% piorou. (Qui-Quadrado=27,30 e P-valor=0,007). (Qui-Quadrado=16,33 e p=0,006) Tabela 13.

No Grupo PC, em relação a esconder objetos, 36% não apresentava e 25% piorou No Grupo ÑPC, 67% dos pacientes não apresentavam e 9% piorou, não apresentou evidência de associação estatisticamente significativa entre os grupos em estudo (Qui-Quadrado=12,32 e p=0,055) Ver tabela 13.

Tabela 13 - Distribuição dos pacientes em relação aos sintomas comportamentais

n=52	Grupo PC (%)						
	Bem melhor	Pouco melhor	Estabilizou	Pouco pior	Bem pior	Não apresenta	Com restrição
Perder objetos	2	4	19	13	29	15	17
Gritar	6	6	11	11	8	58	0
Perguntar a mesma coisa	8	6	17	17	23	29	0
Esconder objetos	6	8	13	6	19	36	11
n=54	Grupo NPC (%)						
Perder objetos	4	13	15	9	5	48	5
Gritar	0	0	4	4	2	90	0
Perguntar a mesma coisa	7	6	15	6	11	55	0
Esconder objetos	2	2	9	4	5	67	11

3.4.3 Atividades de vida diária

No desempenho das atividades de vida diária, os pacientes do Grupo PC pioraram em todos os itens avaliados em relação ao Grupo NPC. Observou-se que no Grupo PC os pacientes não tinham permissão de realizar sozinhos as seguintes atividades: preparar os alimentos, 37 pacientes (71%); fazer compras, 44 pacientes (85%); tomar medicamentos, 42 pacientes (81%); fazer tarefas domésticas, 33 pacientes (63%); usar transporte, 49 pacientes (94%); administrar o dinheiro, 44 pacientes (85%); usar o telefone, 34 pacientes (65%). Tabela 14.

No Grupo NPC chamou a atenção o fato de os pacientes mostrarem frequência maior em não apresentarem dificuldade em realizar sozinhos as

atividades: em tomar banho, 38 pacientes (70%); vestir-se, 40 pacientes (74%); arrumar-se, 40 pacientes (74%); movimentar-se, 43 pacientes (80%); manter controle dos esfíncteres, 42 pacientes (78%); alimentar-se, 49 pacientes (91%); preparar os alimentos, 26 pacientes (48%); fazer compras, 26 pacientes (48%); tomar os medicamentos, 30 pacientes (55%); fazer tarefas domésticas, 30 pacientes (55%); usar transporte, 24 pacientes (44%); administrar o dinheiro, 31 pacientes (57%); usar o telefone, 35 pacientes (65%). Resultados na tabela 14.

Tabela 14 - Desempenho dos pacientes nas atividades de vida diária

	Grupo	NA	%	BM	%	PM	%	NM	%	PP	%	MP	%	CR	%	*	**	P
Tomar banho sozinho	Pc	17	33	0	0	4	8	1	2	4	8	14	27	12	23	26,9	4	<0,001
	ÑPC	38	70	3	5	0	0	2	4	1	2	2	4	8	15		0	
Vestir-se sem ajuda	Pc	24	43	0	0	4	8	2	4	3	6	9	17	10	19	14,2	2	0,004
	ÑPC	40	74	2	4	1		2	4	1	2	2	4	6	11		0	
Arrumar-se sem ajuda	Pc	18	35	0	0	2	4	3	6	7	13	11	21	11	21	21,7	4	<0,001
	ÑPC	40	74	1	2	2	4	2	4	1	2	2	4	6	11		0	
Movimentar-se s/ajuda	Pc	39	75	0	0	2	4	4	8	1	2	4	8	2	4	8,63	0	0,75
	ÑPC	43	80	1	2	1	2	0	0	0	0	3	5	6	11		0	
Controlar esfíncteres	Pc	29	56	1	2	1	2	1	2	11	21	9	17	0	0	8,85	0	0,021
	ÑPC	42	78	1	2	0	0	2	4	3	5	6	11	0	0		0	
Alimentar-se sem ajuda	Pc	36	69	0	0	1	2	0	0	3	6	5	10	7	13	9,01	0	0,006
	ÑPC	49	91	0	0	1	2	0	0	0		2	4	2	4		0	
Preparar alimentação	Pc	4	8	0	0	1	2	1	2	3	6	6	11	37	71	23,9	6	<0,001
	ÑPC	26	48	1	2	0	0	1	2	1	2	3	5	22	41		2	
Fazer compras	Pc	2	4	0	0	0	0	0	0	3	6	3	6	44	85	30	6	<0,001
	ÑPC	26	48	0	0	0	0	1	2	0	0	2	4	25	46		4	
Tomar medicamento sozinho	Pc	2	4	0	0	0	0	1	2	5	10	2	4	42	81	36,1	6	<0,001
	ÑPC	30	55	0	0	0	0	0	0	1	2	3	5	20	37		0	
Fazer tarefas domésticas	Pc	4	8	1	2	2	4	4	7	4	7	4	7	33	63	32	6	<0,001
	ÑPC	30	55	0	0	0	0	1	2	0	0	2	4	21	39		0	
Usar transporte sozinho	Pc	2	4	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	49	94	25,7	6	<0,001
	ÑPC	24	44	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	29	54		6	
Administrar dinheiro	Pc	2	4	0	0	0	0	0	0	4	8	2	4	44	85	41,4	6	<0,001
	ÑPC	31	57	0	0	0	0	2	4	0	0	2	4	19	35		0	
Usar telefone	Pc	5	10	0	0	1	2	5	10	4	8	3	6	34	65	37,1	6	<0,001
	ÑPC	35	65	0	0	0	0	2	4	0	0	3	5	14	26		0	

* = Qui-Quadrado; ** = Kruskal-Wallis;

NA= não apresenta; BM= Bem melhor; PM= Pouco melhor; NM= Não mudou; PP= Pouco pior; MP= Muito pior; CR= Com restrição para realizar atividade sozinho

3.4.4 Escores dos pacientes da Grupo PC e Grupo ÑPC

Os resultados do Questionário estruturado mostraram uma média de pontos para o Grupo PC de 2,67, enquanto para o Grupo ÑPC essa média foi de 1,40, ou seja, o grupo que preencheu os critérios diagnósticos para DA obteve piores resultados com o Questionário estruturado. Ver tabela 15.

Tabela 15 - Escores obtidos com Questionário estruturado por grupo

	Grupo PC	Grupo ÑPC
n	52	54
Quantidade com escores maiores ou iguais a 3	15	4
Quantidade com escores menores que 3	37	50
Média dos escores	2,67	1,40
Mínimo dos escores	0,51	0
Máximo dos escores	4,45	3,54
Desvio Padrão dos escores	0,75	1,06

3.4.5 CDR x Questionário estruturado

Para analisar a correlação entre o estadiamento (CDR) da DA e as variáveis do Questionário estruturado, os pacientes foram reunidos em dois grupos, os com CDR 0,5 a 1 (19 pacientes), classificados como DA leve, e os com CDR 2 a 3 (33 pacientes), considerados com DA moderada à grave. A análise estatística mostrou que o tratamento medicamentoso, de acordo com a percepção do familiar, tem impacto positivo nas fases leves da DA.

As funções cognitivas que apresentaram evidência estatística foram: memória ($p = 0,024$), orientação temporal ($p = 0,009$), orientação espacial ($p = 0,009$); os sintomas neuropsiquiátricos e comportamental: alucinação ($p = 0,002$); preocupação ($p = 0,037$) e perder objetos ($p = 0,038$);

os de atividade de vida diária: tomar banho sem ajuda ($p = 0,000$), vestir-se sozinho ($p = 0,000$), arrumar-se sem ajuda ($p = 0,000$), controlar esfíncteres ($p = 0,010$), alimentar-se sozinho ($p = 0,000$), preparar as refeições ($p = 0,001$), tomar medicações sem ajuda ($p = 0,008$), realizar as tarefas domésticas ($p = 0,006$), usar transporte sozinho ($p = 0,020$), administrar o dinheiro ($p = 0,015$) e utilizar o telefone ($p = 0,000$). Observar os resultados na Tabela 16.

Tabela 16 - Resultados do Teste de Kruskal-Wallis para as comparações entre o Questionário estruturado e o CDR para o Grupo PC, divididos pelos índices do Questionário estruturado. AVE-Ranking e valores de Z.

Questionário estruturado n=52	CDR		Z
	0,5 a 1	2 a 3	
Memória	20,5	30,0	2,2
Orientação temporal	19,5	30,5	2,5
Orientação topográfica	21,2	29,6	1,9
Alucinação	20,0	30,2	2,4
Delírio	25,9	26,9	0,2
Tristeza	28,7	25,2	0,8
Perambulação	24,5	27,7	0,7
Agitação	22,9	28,6	1,3
Agressão verbal	25,3	27,2	0,4
Agressão física	23,4	28,3	1,1
Violência inesperada	27,8	25,8	0,5
Distúrbio do sono	22,9	28,5	1,3
Ansiedade	25,9	26,8	0,2
Preocupação	31,8	23,5	1,9
Choro	29,1	25,0	0,9
Apatia	22,8	28,6	1,3
Depressão	23,7	28,1	1,0
Isolamento	26,8	26,3	0,1
Perder objetos	20,9	29,7	2,0
Gritar/falar palavrões	26,2	26,7	0,1
Perguntar a mesma coisa	28,3	25,5	0,7
Esconder objetos	21,8	29,2	1,7
Tomar banho sem ajuda	15,0	33,1	4,2
Vestir-se sem ajuda	16,1	32,5	3,7
Arrumar-se sem ajuda	13,4	34,0	4,7
Movimentar-se sem ajuda	22,5	28,8	1,5

Cotinuação da Tabela 16

Controlar micção e evacuação	20,1	30,2	2,3
Alimentar-se sem ajuda	18,5	31,1	2,9
Preparar alimentos sozinho	19,1	30,7	2,7
Fazer compras	24,8	27,5	0,6
Tomar medicações sozinho	21,5	29,4	1,8
Fazer tarefas domésticas	20,0	30,2	2,4
Usar transporte sozinho	23,9	28,0	0,9
Administrar dinheiro	22,3	28,9	1,5
Usar telefone	16,7	32,2	3,6
Total de pontos	14,8	33,3	4,2

4. Discussão

Nosso trabalho procurou discutir a acurácia diagnóstica e o impacto do tratamento com anticolinesterásicos pela percepção do familiar /cuidador dos pacientes com DA.

4.1 Certificação do diagnóstico

Receberam diagnóstico provável para doença de Alzheimer 52 (49%) e não preencheram os critérios 54(51%) dos pacientes. Anunciação et al. ⁽⁵⁶⁾ encontraram dados semelhantes em um estudo realizado no Rio de Janeiro, mostraram que apenas 50% dos pacientes diagnosticados com DA preencheram os requisitos integrais do Cid-10.

4.2 Características demográficas e clínicas

4.2.1 Gênero

A análise da variável gênero neste estudo mostrou que no Grupo PC houve prevalência elevada do sexo feminino (75%), no Grupo ÑPC frequências praticamente semelhantes (homens-46%; mulheres-54%)e ao analisar sexo x idade não houve evidência significativa da diferença entre as médias de idade e o sexo dos pacientes da amostra, dados semelhantes foram encontrados por Lemos (2006) ⁽⁵⁷⁾ que mostrou predomínio de 72% de mulheres com DA, confirmando a tendência descrita anteriormente por Jorm et al (1990) ⁽⁵⁸⁾ que demonstrou predomínio do número de casos de demência no sexo feminino em 75%dos estudos revisados. Herbert et al (2001) ⁽⁵⁹⁾ em um estudo, compararam prevalência e incidência de DA em duas populações residentes em Boston, EUA. Os resultados mostraram que a incidência, por faixa etária, e a prevalência de DA não foram significativamente diferentes entre homens e

mulheres, os autores afirmaram que o maior número de mulheres com DA encontrados em diversos estudos poderia ser devido à longevidade das mulheres e não a algum fator de risco específico ligado ao sexo. Barnes et al (2003) ⁽⁶⁰⁾ sugerem que a DA é mais expressiva clinicamente em mulheres que nos homens.

4.2.2 Faixa etária

Em relação à faixa etária observou-se que no Grupo PC a média de idade dos idosos foi de $78 \pm 7,95$ anos, com idade variando entre 60 e 94 anos, sendo a maior concentração na faixa etária de 70 a 79 anos (51,9%) e a do Grupo ÑPC foi de 74 anos com idade variando entre 52 e 88 anos concentrando-se entre 70 a 74 anos. No presente estudo observou-se que a média de idade do grupo que não confirmou a Doença de Alzheimer era menor que o grupo que confirmou o diagnóstico.

Lemos (2008), ⁽⁶¹⁾ em estudo realizado na disciplina de Geriatria da UNIFESP, com 45 idosos diagnosticados com DA também mostrou média etária de 79 anos com idade mínima de 61 e a maior de 91 anos sendo a maior concentração na faixa etária de 71 a 80 anos (51,7). Segundo estudos de revisão, conforme avança a idade, aumenta a incidência de doença de Alzheimer. ^(62,63)

4.2.3 Escolaridade

Ao analisarmos a escolaridade, verificamos que tanto no Grupo PC como no Grupo ÑPC a prevalência foi nos pacientes com menos de 4 anos de estudo (77% e 68% respectivamente). Sendo analfabetos 36,5% no Grupo PC e 24% no Grupo ÑPC. Herrera et al (1998), ⁽⁸⁾Vale e Miranda (2002) ⁽⁶⁴⁾, Bottino e Almeida (1995) ⁽²⁴⁾ encontraram prevalência elevada de demência entre os

analfabetos.

A escolaridade tem sido apontada como fator de risco para demência. Herrera et al. (1998) ⁽⁸⁾ fazem referência da associação entre a demência e a baixa escolaridade que frequentemente é consequência do nível socioeconômico baixo.

4.2.4 Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

No presente estudo, em relação aos valores obtidos no MEEM e as respectivas notas de corte adaptadas ao Brasil, observou-se que os pacientes do Grupo PC, apresentaram resultados abaixo do esperado quanto ao desempenho cognitivo, embora a escolaridade não tenha tido significância estatística entre os Grupos PC e ÑPC. Os resultados encontrados são diferentes da literatura que demonstram a escolaridade como fator protetor e desacelerador do declínio cognitivo. Estudos sugerem que a educação não só oferece vantagem cognitiva, mas também que as pessoas com mais anos de escolaridade têm níveis mais elevados da função cognitiva durante a vida adulta e, portanto, demandam mais tempo para atingir um determinado nível de comprometimento cognitivo e também que a educação de alguma forma modifica o efeito da DA sobre a cognição. ⁽⁶⁵⁾

Alguns estudos longitudinais demonstraram influências da educação na taxa de declínio cognitivo na doença de Alzheimer, usando o Mini- Exame do Estado Mental, ⁽⁶⁶⁾ porém outros, ⁽⁶⁷⁾ não detectaram esse efeito. ⁽⁶⁸⁾ Portanto, nossos dados são sólidos com os descritos por alguns estudos, mas não com algumas bibliografias.

Como instrumento clínico, o MEEM, pode ser utilizado na detecção de

perdas cognitivas, no seguimento evolutivo de doenças e no monitoramento de resposta ao tratamento ministrado. ⁽⁶⁹⁾

4.2.5 CDR

A escala CDR é adequada para auxiliar no estabelecimento do diagnóstico de DA, válida para estadiar a gravidade de demência e não se observa impacto da escolaridade sobre este instrumento. ⁽⁷⁰⁹⁾

Neste estudo, o estadiamento da demência (CDR) nos pacientes que preencheram os critérios para Doença de Alzheimer ocorreram com frequência maior em 25 pacientes (48%) que se encontravam na fase moderada (CDR=2), semelhante aos resultados encontrados em Porto Alegre por Maia et al, 2006, ⁽⁶⁹⁾41% estavam na fase moderada e diferente dos resultados de um estudo longitudinal, 17 (50%) foram classificados como demência leve (CDR=1). ⁽⁷¹⁾ Em um estudo com 329 participantes com demência, que foram classificados pelo Inventário Neuropsiquiátrico, 134 (41%) também estavam em estágios leve. ⁽⁷²⁾ Herrera et al (1998) ⁽⁸⁾ encontraram praticamente a mesma porcentagem na fase leve, moderada e grave. A escala CDR deve ser aplicada na dispensação de medicamentos aos pacientes com DA pelos centros de referência, porém merece mais estudos no Brasil. ⁽³²⁾

4.2.6 Disability Assessment for Dementia (DAD)

A DAD avalia atividades básicas e instrumentais da vida diária em relação a funções executivas, o que permite a identificação de áreas problemáticas como iniciação, planejamento, organização e desempenho efetivo. ⁽⁵¹⁾ Este instrumento pode ajudar os médicos e cuidadores da população com a doença

de Alzheimer a tomar decisões sobre a escolha das intervenções adequadas para cada caso, como observado nesse estudo no qual os pacientes que preencheram os critérios diagnósticos para DA apresentaram com maior frequência DAD rebaixado em comparação ao grupo que não preencheu tais critérios.

4.2.7 Anticolinesterásicos Prescritos

Neste estudo, tanto os pacientes do grupo PC como os do grupo ÑPC a medicação mais prescrita foi a rivastigmina (44% / 59% respectivamente), seguida pela galantamina (44% / 35% respectivamente) e por último o donepezil (11% / 5% respectivamente). Estudo realizado no Brasil, em 2008, encontrou resultados diferentes na frequência entre as medicações, com dados obtidos no Ministério da Saúde, avaliou a taxa de cobertura do Programa Público de Tratamento da Doença de Alzheimer (DA), a medicação mais prescrita no país, assim como em todos os estados da federação, foi a Rivastigmina (71,4%), seguida pela Donepezila (26,2%) e Galantamina (2,4%). Isso pode ter ocorrido pela metodologia na coleta dos dados, este último, via Departamento de Informática (SIA-SUS), uma base de informações que depende exclusivamente dos dados enviados por municípios e estados brasileiros e, portanto, sujeito a falhas.⁽⁷³⁾

4.2.8 Tempo de tratamento

Várias abordagens terapêuticas foram desenvolvidas ao longo dos últimos 20 anos com o objetivo de otimizar o funcionamento do sistema

colinérgico dos portadores de DA. A estratégia que se mostrou mais eficaz até o momento foi a da inibição da acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina. A recente introdução de drogas anticolinesterásicas deu ao médico a possibilidade de intervir farmacologicamente sobre os sintomas cognitivos característicos da doença, embora os benefícios associados ao uso desses medicamentos ainda seja muito limitado. ⁽⁷⁴⁾

O fato dos tratamentos atuais com acetilcolinesterásicos não ter grande efeito no tratamento de pacientes com DA, pode ocorrer devido ao fato de que essa doença provoca degeneração de diversos sistemas neurais além dos que utilizam acetilcolina, o que sugere ser pouco provável que a reposição de um único neurotransmissor seja suficiente para provocar melhora sintomatológica significativa. Além disso, praticamente 60 a 70% das células do núcleo basal de Meynert já se degeneraram quando os primeiros sintomas clínicos da DA se manifestam. ^(75,76) Esta afirmativa corrobora com os dados encontrados neste estudo, onde os pacientes que preencheram os critérios diagnósticos para DA usavam doses maiores, há mais tempo e apresentaram piores resultados nos testes utilizados quando comparado ao grupo que não preencheu tais critérios sendo que neste último, as doses eram subterapêuticas e usadas há menos tempo.

4.3 Questionário estruturado

No Questionário estruturado, houve maior quantidade de pacientes com média de pontos piores no Grupo que confirmou os critérios diagnósticos para DA, isto pode ser explicado pelo fato desses sintomas serem comuns nos pacientes com DA.

4.3.1 Funções cognitivas

Segundo a visão do familiar, nas funções cognitivas, tanto memória, quanto orientação espacial e temporal mostraram-se piores no Grupo PC. Sendo que neste grupo, os familiares relataram que a maioria dos pacientes não melhoraram ou até mesmo pioraram, mesmo com o uso dos medicamentos. Abreu et al (2005),⁽⁷⁷⁾ acompanhando testes que avaliam as demências, perceberam que, apesar do acometimento de muitos aspectos da cognição, a memória é relevante no processo demencial. O distúrbio de memória é o primeiro sintoma a ser percebido, além de alterações das funções visuo-espaciais, dentre outras, que podem fazer com que o indivíduo tenha dificuldades para lidar com situações complexas.⁽⁴⁾

O paciente com DA apresenta comprometimentos cognitivo, funcional e comportamental. Por definição todos os pacientes com DA possuem comprometimento na memória e outras habilidades cognitivas suficientemente severas que interferem na sua funcionalidade.⁽³¹⁾

4.3.2 Sinais e sintomas psicológicos e comportamentais (SPCD)

Embora o comportamento e sintomas psicológicos (SPCD) não estejam incluídos como características fundamentais na definição da síndrome demencial, cerca de dois terços dos pacientes desenvolvem os SPCD a qualquer momento da DA.⁽⁷²⁾ Na avaliação de pacientes com DA, em todas as fases da doença, deve ser feita uma investigação cuidadosa sobre a presença de SPCD, dada a sua alta frequência e do impacto sobre o paciente e o cuidador.

No presente estudo os SPCD mais frequentes no Grupo PC foram: distúrbio de sono (65%), ansiedade (54%) e agitação (52%); estudo realizado na cidade de São Paulo em 60 pacientes com DA, os informantes relataram que apatia (53,3%), depressão (38,3%), alterações do sono (38,3%), ansiedade (25%) e agitação/ agressividade (20%) foram os que mais prevaleceram.⁽⁷⁸⁾ Estudos de base populacional, um do EUA⁽⁷²⁾ e um do Reino Unido,⁽⁷⁹⁾ mostram valores similares de prevalência de cerca de 20 % de SPCD em pessoas com doença de Alzheimer e os sintomas mais comuns nos EUA, foram: apatia (27%), depressão (24 %) e agitação / agressão (24%), e o do Reino Unido foram: delírios, 16%; alucinações, 17%; depressão maior, 24%; mania, 3,5%; agitação / agressão, 20 %; e apatia, 41%.

As diferenças podem ter ocorrido porque as estimativas de prevalência de SCPD variam muito devido à heterogeneidade de populações de pacientes estudados em termos de localização e tipo de demência, das diferentes definições para SPCD e dos métodos utilizados para avaliá-los.⁽⁸⁰⁾

Todos os sintomas avaliados apresentavam frequência maior no Grupo PC, mesmo com o uso de medicamentos, se comparado ao Grupo ÑPC. Foi observado que no Grupo PC os pacientes pioraram em 89% dos sintomas, sendo os de maior frequência: distúrbio de sono (32%), tristeza (31%), apatia (29%). Almeida e Nitrini (1998) ⁽⁴⁾ mencionam que a sintomatologia neuropsiquiátrica piora com o tempo, quanto mais alto o estágio da DA, mais graves são os sintomas.

A expressão emocional mais freqüente encontrada foi tristeza, tanto no Grupo PC (73%) como no Grupo ÑPC (52%). Os pacientes do Grupo ÑPC apresentaram maiores freqüências em: humor deprimido (48%), distúrbio de sono (46%) e preocupação (45%) e pioraram em 47% dos sintomas, a saber: ansiedade (24%), tristeza (22%), depressão (20%) e apenas humor deprimido foi maior neste grupo, em 48% dos pacientes. Ao contrário da disfunção cognitiva, que piora progressivamente ao longo do tempo, muito dos SPCD tendem a flutuar na demência. ⁽⁸¹⁾

Quanto a perder objetos, escondê-los, gritar e perguntar a mesma coisa, grande parte dos pacientes do Grupo ÑPC não apresentaram os sintomas (48%, 67%, 90%, e 55%, respectivamente), os pacientes do Grupo que confirmou os critérios diagnósticos para DA frequência maior somente no sintoma gritar em 58% dos pacientes, piorou em perder objetos 42%, em perguntar a mesma coisa 40% e, em esconder objetos 25%. Para Almeida e Crocco (2000) ⁽⁸²⁾ a DA está associada à deterioração das habilidades intelectuais e, com frequência, do comportamento do paciente que tem percepção limitada da gravidade e qualidade dessas alterações. A ocorrência

de SPCD é muitas vezes o fato que gera o reconhecimento e encaminhamento de pacientes com DA aos serviços especializados, também estando associada a um pior prognóstico, ^(83,84) portanto, justificando a necessidade de entrevista com os familiares dos pacientes.

4.3.3 Atividades de Vida Diária

A capacidade funcional surge como um novo conceito quando aborda a saúde dos idosos, e sua importância se faz na medida em que a detecção precoce de incapacidades pode diminuir as chances de dependência. A avaliação da capacidade funcional combinada com testes cognitivos proporciona maior precisão diagnóstica para detecção de demência precocemente. ^(32,33)

Neste estudo chama a atenção o fato de que o Grupo PC mostrou estar pior em todos os itens, se comparado ao Grupo ÑPC e que ainda o Grupo PC, pela percepção do familiar, apresentou piora nessas atividades, mesmo com o uso de anticolinesterásicos. Suh et al (2004), ⁽⁸⁵⁾ em um estudo longitudinal, encontraram após 12 meses de seguimento dos idosos com DA, que todas as AVDs foram comprometidas no período de acompanhamento quando comparadas ao início da avaliação.

4.3.4 CDR x Questionário estruturado

Neste estudo foram comparados os dados encontrados com a escala CDR com os obtidos por meio do Questionário estruturado, no Grupo PC, as funções que apresentaram associação positiva para o preenchimento do critério do diagnóstico de DA, foram: memória, orientação espacial, orientação

temporal, arrumar-se e alimentar-se sem ajuda, entre outras. Sabe-se que o diagnóstico de DA inclui a necessidade de comprometimento de pelo menos uma função cognitiva além da memória e, usualmente, as funções executivas estão entre as mais precocemente acometidas depois da memória ⁽³²⁾, como confirmado neste estudo. Quando já se comprovou que duas ou mais funções cognitivas foram afetadas, a verificação do comprometimento de outras funções permitirá avaliar a intensidade da síndrome demencial e realizar orientações concernentes à reabilitação. ⁽³²⁾

Quando agrupados CDR 0,5 e 1 e CDR 2 e 3 e correlacionados aos dados da entrevista com familiar/cuidador as pontuações no Questionário estruturado, segundo os diversos graus de CDR, decresceram significativamente com a gravidade da demência. De acordo com o Questionário estruturado, verificou-se impacto positivo do tratamento medicamentoso nos pacientes classificados estando na fase leve da DA segundo o CDR. Portanto, houve uma alta concordância entre CDR e o Questionário estruturado, confirmando a validade deste em corroborar com avaliações diagnósticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.0 Considerações finais

A dificuldade diagnóstica na Doença de Alzheimer é grande, pacientes apresentando sintomas parecidos, induzindo a erros. Neste cenário de um importante problema de Saúde Pública esperam-se marcadores biológicos melhores, que possibilitem o diagnóstico precoce e preciso, favorecendo o tratamento adequado, diminuindo o impacto social e o sofrimento tanto dos pacientes como de seus familiares.

Como o diagnóstico da DA é baseado em déficits relacionados à memória, o Grupo ÑPC poderia incluir pacientes nas fases iniciais da doença e também com outros diagnósticos como depressão ou outras manifestações psiquiátricas, estudos sistematizados e o acompanhamento destes pacientes permitiriam ajudar no entendimento da doença.

Por conta da dinâmica da sintomatologia da doença, se por um lado retarda-se o tratamento com anticolinesterásicos, por outro lado, podem ser incluídos pacientes precocemente no uso da droga. Os resultados deste estudo sugerem que critérios mais abrangentes poderiam ser adotados na inclusão dos pacientes nos Programas de Medicamentos Excepcionais.

Os aspectos psicossociais também devem ser analisados, uma vez que diferem entre a nossa população e a dos países do primeiro mundo. Os pacientes na nossa realidade contam com uma rede de apoio familiar, e a institucionalização é menos frequente, daí a percepção do familiar tornar-se fundamental, pois o impacto é menos dramático; deve-se lembrar que estes

aspectos precisam ser considerados porque interferem na introdução do tratamento medicamentoso.

CONCLUSÕES

6. Conclusões

1. Preencheram os critérios para DA apenas 49% dos pacientes. Foi observado que a maioria (51%) dos pacientes não preencheu os critérios para a confirmação do diagnóstico para DA.

2. Entre os dados sócio-demográficos, idade elevada foi fator associado para o preenchimento do critério de Doença de Alzheimer provável.

3. Sexo e escolaridade não foram dados estatisticamente significantes para o preenchimento do critério de Doença de Alzheimer entre os grupos.

4. Em todos os testes aplicados (MEEM, DAD e Questionário estruturado), os pacientes do Grupo PC apresentaram desempenho inferior aos pacientes do Grupo ÑPC.

5. Na percepção do cuidador / familiar o Grupo ÑPC mostrou um comportamento diferente, talvez por incluir outros diagnósticos, assim o comportamento apresentou-se melhor no Questionário estruturado.

6. Os resultados confirmaram estimativas anteriores de alta prevalência de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DA, no Grupo PC, distúrbio de sono, ansiedade e agitação foram as mais frequentes e 89% dos pacientes deste grupo apresentaram piora em todos os sintomas avaliados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kalache A, Veras RP, Ramos, LR. O envelhecimento da população mundial: um desafio novo. Rev Saúde Públ. 1987; 21: 200-210.
2. Vilela LP, Caramelli P. A Doença de Alzheimer na visão de familiares de pacientes. Rev Assoc Med Bras 2006; 52(3): 148-52.
3. Aprahamian I, Martinelli J E, Yassuda M S. Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. Rev Bras Clin Med, 2009; 7:2.
4. Almeida OP, Nitrini R. Demência. São Paulo: Fundação Byk, 1998. Alzheimer's Association National. Michigan Ave. Fl. 17, Chicago, IL 2009; Alzheimer's Association.
5. Baumgarten M, Hanley JA, Infante-Rivard C, Battista RN, Becker R, Gauthier S. Health of family members caring for elderly persons with dementia. A longitudinal study. Annals of Internal Medicine 1994; 120(126-132).
6. Garrido, R, Almeida, OP. Behavioural problems in patients with dementia and their burden on carers. Arq Neuropsiquiatr. 1999;57(2B):427-34.
7. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of Demented old People. J Neurol Sci 1970; 11: 205-42.

8. Herrera E Jr, Caramelli P, Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, estado de São Paulo. *Rev Psiq Clin*, 1998; 25:70-73.
9. Neto JG, Temelini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiquiatr Clín* 2005; 32(3): 119-130.
10. Forlenza, OV. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev. Psiquiatr. Clín.* 2005; 32(3): 137-148.
11. Santos SMA, Rifiotis T. Cuidadores familiares de idosos dementados: uma reflexão sobre o cuidado e o papel dos conflitos na dinâmica da família cuidadora. In Simson ORMV, Neri AL, Cachioni M (Orgs.), *As múltiplas faces da velhice no Brasil (2003)* (pp. 141-164). Campinas, SP: Alínea
12. Engelhardt E, Dourado M, Laks J. A doença de Alzheimer e o impacto nos cuidadores. *Revista Brasileira de Neurologia*, 2005: 41, 2, 5-11
13. Camarano AA; Kanso S, Mello JL. Como vive o idoso brasileiro? In: Pacheco JL et al (org.). *Os novos idosos brasileiros: muito além dos 60?* Rio de Janeiro: IPEA, 2004: 26-73.
14. World Populations Prospects. The 2000 Revision. Available from: www.un.org/esa/population/unpop.htm (10/2009): 34.

15. Oliveira SFD, Duarte YAO, Lebrao ML, Laurenti R. Demanda referida e auxílio recebido por idosos com declínio cognitivo no Município de São Paulo. *Saúde e Sociedade*. 2007; 16, (1): 81-89.
16. Jam C, Garcia RA. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. *Cad Saúde Pública* 2003;19:725-33.
17. Veras R Fórum. Envelhecimento populacional e as informações de saúde do PNAD: demandas e desafios contemporâneos. Introdução *Cad. Saúde Pública* 2007; 23(10): 2463-2466.
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de Indicadores Sociais, base ano 2010. Disponível em < www.ibge.org.br >.
19. Scazufca M, Cerqueira ATAR, Menezes PR, Prince M, Vallada HP, Miyazaki MCOS, et al. Epidemiological research on dementia in developing countries. *Rev. Saúde Pública* 2002; 36(6): 773-778.
20. Nitrini R, Caramelli P, Mansur L. *Neuropsicologia: das bases anatômicas à reabilitação*. São Paulo: Grupo de neurologia cognitiva e do comportamento de neurologia da Faculdade de Medicina da USP, 2003.
21. Ramos LR. Fatores determinantes do envelhecimento saudável em idosos residentes em centro urbano: Projeto Epidoso, São Paulo. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19(3): 793-8.

22. Okamoto IH, Bertolucci PHF. Exame Neuropsicológico no Diagnóstico Diferencial das Demências Primárias. Rev. Neurociências 1998; 6(3): 119-125.
23. Godoy MRP. Perfil clínico e demográfico das demências em uma população ambulatorial de um hospital geral. [Mestrado]. São José do Rio Preto (SP):Famerp ; 1999.
24. Bottino CMC, Almeida OP. Demência: quadro clínico e critérios diagnósticos. 1995. In: Demência (OP Almeida, R Nitrini, org.): 13-29, São Paulo: Fundo Editorial BYK.
25. Hueb TO. Doença de Alzheimer. Revista Brasileira de Medicina 2009:90-95.
26. Damasceno BP. Envelhecimento cerebral - o problema dos limites entre o normal e o patológico. Arq Neuropsiquiatr 1999;57(1):78-83.
27. Ortiz KZ, Bertolucci PHF. Alterações de linguagem nas fases Iniciais da Doença de Alzheimer. Arq Neuropsiquiatr 2005; 63(2-A): 311-317.
28. Mac-Kay. Linguagem e Gerontologia. In Ferreira LP, Befi-Lopes DM, Limongi SCO. Tratado de Fonoaudiologia, 2004. Ed Roca: 903:910.

29. Lacava AML. Declínio da memória e demência. Hargreaves LHH GERIATRIA Secretaria especial de editoração e publicações do Senado Federal, Brasília 2006; 42:511-519.

30. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. Ed. Washington (DC): APA, 1994.

31. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group. Neurology 1984; 34:939-944.

32. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Arq Neuropsiquiatr. 2005; 63(3A): 720-727.

33. Bustamante SEZ, Bottino CMC, Lopes MA, Azevedo D, Hototian SR, Litvo J, Jacob Filho W. Instrumentos combinados na avaliação de demência em idosos. Resultados preliminares. Arq. Neuropsiquiatr. 2003;61(3A):601-606.

34. Engelhardt E, Brucki SMD, Cavalcanti JL et al. Treatment of Alzheimer's disease: recommendations and suggestions of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. Arq Neuropsiquiatr 2005;63: 1104-1112.

35. Kaduszkiewicz H, Hans TZ, Bornholdt PB, Bussche HV. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321 doi: 10.1136/bmj.331.7512.321.
36. Rountree SD. Invited speaker: Update on Alzheimer's Medication. Interfaith Care Partners, John Wesley United Methodist Church, Houston, Texas. (Sept. 6, 2007).
37. Ellis JM. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *J Am Osteopath Assoc.* 2005; 105: 145–58.
38. Birks J. inibidores da colinesterase para a doença de Alzheimer. *Cochrane Database de Revisões Sistemáticas* 2006. *Alzheimer's Research & Therapy*;1.
39. Sereniki A; Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr RS* 2008; 30 (supl 1).
40. Courtney C, Farrell D, Gray R. et al. - Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363(9427):2105-15.
41. Herrmann N, Gauthier S. Diagnosis and treatment of dementia: Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ* 2008; 179:1279-1287.

42. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Sistemas e Rede Assistenciais. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Medicamentos Excepcionais. Brasília: 2002.

43. Brasil. Portaria GM/MS nº 703, de 12 de abril de 2002. Dispõe sobre a instituição do Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer no âmbito do Sistema Único de Saúde e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 16 abr. de 2002.

44. Brasil. Portaria SAS/MS nº 843, de 06 de novembro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Demência por Doença de Alzheimer – Rivastigmina, Galantamina e Donepezil e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 06 nov. de 2002.

45. Brasil. Portaria GM/ nº 2.981, de 26 de novembro de 2009. Altera a denominação do Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional descrito no inciso III, art. 24º, seção IV, da Portaria nº. 204/GM, de 29 de janeiro de 2007, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

46. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. O mini-estado mental: um método prático para a classificação dos pacientes estado cognitivo para o clínico. J Psychiatr Res 1975; 12:189-198.

47. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1993:36-40.
48. Morris J. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43(11):2412-4.
49. Gauthier L, Gélinas I, McIntyre M, Gauthier S, Laberge H, Dauphinee SW. Disability Assessment for Dementia (DAD) user's guide, 1994.
50. Bertolucci PHF et al. O mini-exame do estado mental em um população geral. Impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52:1-7.
51. Carthey-Goulart M T. Adaptação transcultural da escala de avaliação de incapacidade em demência (Disability Assessment For Dementia - DAD). *Arq. Neuro-Psiquiatria* 2007;65(3b):916-919.
52. Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther.* 1999; 53(5):471-81.
53. Jorm AF. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): a review. *International Psychogeriatrics Associations* 2004; 1-19.

54. Sanchez MAS. Questionário baseado no relato do informante para detecção de declínio cognitivo em idosos: tradução, adaptação transcultural e estudo da confiabilidade [Mestrado]. Rio de Janeiro (RJ): Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2007.
55. Lorentz JW, Scalan JM, Borson S. Brief Screening Tests for Dementia. *Can J Psychiatry*. 2002; Vol 47, N. 8.
56. Anunciação LFC, Monteiro AMF, Barreto RC. Doença de Alzheimer: do diagnóstico clínico a CID-10. Disponível em: <http://www.centronati.com/doenca-de-alzheimer-do-diagnostico-clinico-a-CID-10>.
57. Lemos, ND, Gazzola, JM, Ramos, LR. Cuidando do Paciente com Alzheimer: o impacto da doença no cuidador. *Saúde e Sociedade* 2006;15(3):170-179.
58. Jorm AF. *The epidemiology of Alzheimer's disease and related disorders*. London: Shapman and Hall, 1990.
59. Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ, Beckett LA, Evans DA. Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *American Journal of Epidemiology* 2001.153(2): 132-138.

60. Barnes LL, Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Evans D A, Bemmett DA. Gender, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 2003; 60: 1777-1781.
61. Lemos CA, Rocha EA, Papaleo SS, Maia EMC, Pires IAH. Cuidadores de idosos com Doença de Alzheimer: capacidade funcional do idoso "versus" avaliação da sobrecarga do cuidado. *Anais do III Congresso Ibero-americano de Psicogerontologia.2008* Disponível em: http://www.geracoes.org.br/arquivos._dados/foto_alta/arquivo_1_id-114.pdf.
62. Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, Polvikoski T, Sulkava R, Brucki SM. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain* 2010 133(8):2210-2216; doi:10.1093/brain/awq185.
63. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Funkensteil HH, Albert MS, Chown MJ, et al.: Relation of Smoking and Alcohol Consumption to Incident Alzheimer's Disease. *American Journal of Epidemiology* 1995; 135(4): 347-355.
64. Vale FA, Miranda SJ. Clinical and demographic features of patients with dementia attended in a tertiary outpatient clinic. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60:548-552.
65. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Tang Y, Bennett DA. Chronic Psychological Distress and Risk of Alzheimer's Disease in Old Age. *Neuroepidemiology* 2006; 27:143-153 (DOI: 10.1159/000095761).

66. Christensen H, Griffiths K, Mackinnon A, Jacomb P. A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1997; 3:631-651.
67. Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol*. 1993; 33(3):258-66.
68. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain* 1999; 122: 2309-2319.
69. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Ivan H, Okamoto IH. Sugestões para o Uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3-B): 777-81.
70. Maia ALG, et al. Aplicação da Versão Brasileira da Escala de Avaliação Clínica da Demência (Clinical Dementia Rating – CDR) em Amostras de Pacientes com Demência. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2006, São Paulo; 64(2b): 485-489.
71. Montañó MBMM, Ramos LR. Validade da Clinical Dementia Rating *Rev Saúde Pública* 2005; 39(6):912-7.

72. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, et al. Mental and behavioural disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 2000;157:700-714.

73. Cintra MTG, Belém D, Moraes FL, Moraes EN. Avaliação do programa público brasileiro de tratamento da Doença de Alzheimer. DATASUS 2008. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/profissional/aceso_rapido/gtae/saude_pessoa_idosa/avaliacao_programa_brasileiro_tratamento_doenca_mal_alzheimer.pdf

74. Almeida OP. Tratamento da doença de Alzheimer: avaliação crítica sobre o uso de anticolinesterásicos. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56(3-B): 688-696

75. Morris JH. Alzheimer's disease. In Esiri MM, Morris JH (eds). *The neuropathology of dementia*. Cambridge: Cambridge Univ Press, 1997:70-121.

76. Petrella JR, Prince SE, Krishnan S, Husn H, Kelley L, Doraiswamy PM. Effects of Donepezil on Cortical Activation in Mild Cognitive Impairment: A Pilot Double-Blind Placebo-Controlled Trial Using Functional MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology* 2009;30:411-416.

77. Abreu ID de, Forlenza OV, Barros HL de. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Rev. Psiquiatr. Clín.* 2005;32(3). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010160832005000300005&lng=pt&nrm=iso.

78. Bottino CMC, Lopes MA, Moreno MPQ, Hototian SR, Azevedo Jr. D, Tatsch MF, et al. Prevalence of dementia and MCI in São Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2005; 17:80.
79. Burns A, Jacoby R, Levy R: Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease, IV: disorders of behavior. *Br J Psychiatry* 1990; 157:86–94
80. Lyketsos CG, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*, 288:1475-83, 2002.
81. Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, et al The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry* 1997;54:257-263.
82. Almeida O, Crocco E. Percepção dos déficits cognitivos e alterações do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2-A):292-299.
83. Paulsen JS, Ready RE, Stout JC, Salmon DP, Thal LJ, Grant I, et al. Neurobehaviors and psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2000; 6:815–820.

84. Lawlor B: Managing behavioural and psychological symptoms in dementia. *Br J Psychiatry* 2000; 181:463–465.

85. Suh GH, Ju YS, Yeon BK, Shah A. A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2004; 19:817-824.

APÊNDICES

8.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Temos como proposta desenvolver um estudo com o objetivo de verificar os benefícios do tratamento medicamentoso na Doença de Alzheimer através da percepção dos familiares, com a finalidade de obter dados que possam contribuir com adoção de estratégias de melhoria para os pacientes e seus familiares.

Caso possa colaborar com este estudo, para atender as exigências éticas em pesquisa com seres humanos queira, por favor, preencher o termo de consentimento.

Eu _____
_____, R.G.nº _____,
abaixo assinado, concordo em participar deste estudo e estou ciente de que terei:

- garantia de receber esclarecimento a qualquer dúvida relacionada com a pesquisa.
- liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.
- segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação.
- segurança de que a minha participação não trará qualquer prejuízo a mim ou a qualquer pessoa da minha família e que as informações poderão ser divulgadas através de apresentação e/ou publicação.
- informações sobre os resultados do estudo quando solicitado.

São José do Rio Preto ____/____/____

Assinatura do participante: _____

Assinatura do pesquisador
responsável: _____

Magda Cristina Flaitt Sanches Piovesana - Coren 29020

8.2 QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO

8.2.1 DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DO PACIENTE

Nome:

Endereço:

Telefone:

Data Entrevista e Consulta Médica: ____/____/____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade ____ anos

Sexo: Masculino () Feminino () MÉDICO PRESCRITOR:

RAÇA:	NÍVEL EDUCACIONAL	ESTADO CIVIL
1.Branca ()	1. 0 ano ()	1.Solteiro(a) ()
2.Negra ()	2. 1 a 3 anos ()	2.Casado(a) ()
3.Parda ()	3. 4 a 7 anos ()	3.Separado(a) ()
4.Amarela ()	4. 8 a 11 anos ()	4.Viúvo(a) ()
	5. 11 anos ou mais()	5.Amariado(a) ()

Tomografia Computadorizada: SIM () NÃO()

Ressonância Magnética: SIM () NÃO()

Com quem mora:

Recursos financeiros são provenientes de:

() Renda Própria ____ salário(s)mínimo(s) () OUTROS.Qual: _____

Profissão: _____ Ocupação atual: _____

Início da Doença: _____

Tempo de Tratamento; _____

Tipo de Demência: DA Provável() DÑAlzheimer() ÑDemência()

Outros () _____

Intensidade da Demência: _____ CDR: _____

História da Doença:

Medicamentos atuais:

8.2.2 PERCEPÇÃO DO FAMILIAR OU CUIDADOR

QUESTIONÁRIO DO FAMILIAR / CUIDADOR SOBRE OS BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO (ANTICOLINESTERÁSICOS) DO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Instrução: “Queremos que você se lembre de como o seu familiar estava antes de iniciar o tratamento medicamentoso, e compare como ele (a) esta agora”. Abaixo, estão relacionados alguns sintomas, comportamentos e dificuldades nas atividades diárias, e queremos que você indique se, para cada situação, o desempenho melhorou, não mudou ou piorou após o uso de medicação prescrita para Doença de Alzheimer. Observe que você tem de comparar o desempenho atual **com o anterior ao uso do remédio**. Então, se antes essa pessoa sempre esquecia onde tinha deixado as coisas, e ela ainda esquece, isto pode ser considerado como “não mudou muito”. Por favor, indique as alterações que você percebeu marcando com um **x na resposta apropriada**.

COMPARANDO ANTES DA UTILIZAÇÃO DO REMÉDIO, QUAL É O DESEMPENHO DO PACIENTE AGORA, EM RELAÇÃO À:

Comparando antes da utilização do remédio, qual é o desempenho do paciente agora, em relação à:	1 Bem melhor	2 Pouco melhor	3 Não houve mudança	4 Pouco Pior	5 Muito pior	6 Com restrição	0 Não se aplica
1. Memória							
2. Orientação temporal							
3. Orientação espacial							
4. Alucinação							
5. Delírio							
6. Tristeza							
7. Perambulação							
8. Agitação							
9. Agressão verbal							
10. Agressão física							
11. Violência inesperada							
12. Distúrbios de sono							
13. Ansiedade							
14. Preocupação							
15. Choro							
16. Apatia							
17. Depressão							
18. Isolamento							
19. Perder objetos							
20. Gritar, falar palavrões							
21. Perguntar a mesma coisa							
22. Esconder objetos							
23. Tomar banho sem ajuda							
24. Vestir -se sem ajuda							
25. Arrumar-se sem ajuda							
26. Movimentar-se sem ajuda							
27. Controlar a micção e a evacuação							
28. Alimentar-se sem ajuda							
29. Preparar os alimentos sozinho							
30. Fazer compras							
31. Tomar as medicações sozinho							
32. Fazer as tarefas domésticas							
33. Usar transporte sozinho							
34. Administrar o dinheiro							
35. Usar o telefone							
Total (multiplicar o sub-total de cada coluna pelo numero indicado)	X1=	X.2=	X.3=	X.4=	X.5=	X.6=	
Total geral (soma dos resultados das colunas)							

OBS: Nas colunas Não se aplica, o subtotal não deve ser multiplicado por nenhum

valor e, portanto, é igual ao total.

O cálculo do Escore final da entrevista deve ser feito dividindo o total geral pelo número de perguntas respondidas (excluindo-se as questões assinaladas como

Não se aplica):

Escore final = Total geral /
Número de itens respondidos

ESCORE FINAL

9.1 PROJEÇÃO DE POPULAÇÃO IDOSA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Projeção de População Residente em 1º de julho de 2009 na cidade de São José do Rio Preto

Faixa Etária - Quinquenal	Homens	Mulheres	Total
65 a 69 anos	5.734	7.180	12.914
70 a 74 anos	4.435	5.791	10.226
75 anos e mais	5.310	8.158	13.468
Total da Seleção	15.479	21.129	36.608

Fonte: Fundação Seade (2009)

9.2 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)



Parecer n.º 152/2008

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo nº 2644/2008 sob a responsabilidade de Magda Cristina Flaitt Sanches Piovesana, com o título "Certificação diagnóstica na Doença de Alzheimer nos pacientes em uso de drogas anticolinestéricas e a percepção do familiar quanto aos seus benefícios" está de acordo com a resolução CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 21 de maio de 2008.

Prof. Dr. Antonio Carlos Pires
Coordenador do CEP/FAMERP

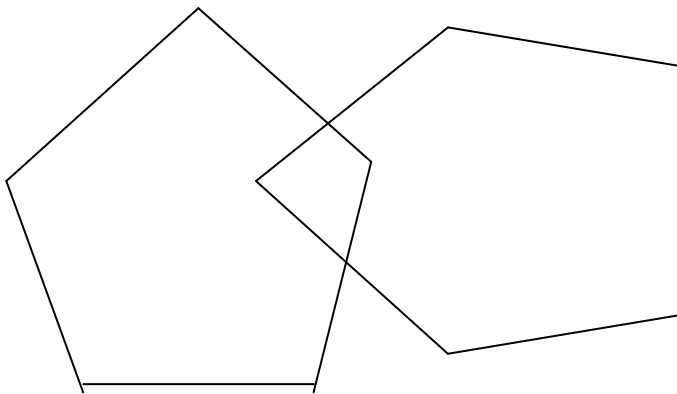
9.3 MINI EXAME ESTADO MENTAL

Mini-Mental de Folstein (1975), adaptado por Brucki *et al* (2003)

ESCOLARIDADE (anos/escola): _____

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

FECHE SEUS OLHOS



9.4 Clinical Dementia Rating (CDR)

Escala de avaliação da gravidade da demência

(Hughes e cols,1982)

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

9.5 ESCALA DE AVALIAÇÃO DE INCAPACIDADE NA DEMÊNCIA (DAD)

(Gélinas et al., 1999)

Estudo/Protocolo N° _____
 Iniciais do paciente: _____ N ° de randomização: _____ Data:
 ____/____/____ Visita n°: _____

Orientação Geral para o entrevistado:

Faremos ao Sr./Sra. algumas perguntas sobre as atividades que seu familiar fez nas últimas duas semanas. Suas respostas para estas perguntas poderão ser "sim", "não", "não pôde fazer" ou "nunca fez".

O Sr./Sra. vai responder "sim" quando o seu familiar tiver feito ou tiver tentado fazer alguma das atividades nas duas últimas semanas, sem ajuda e sem ser lembrado por alguém.

O Sr./Sra. vai responder "não" quando o seu familiar não tiver feito ou não tiver tentado fazer esta atividade porque não consegue mais fazer isso sem ajuda ou sem ser lembrado por alguém.

O Sr./Sra. vai responder "não pôde fazer" quando o seu familiar não tiver feito ou não tiver tentado fazer uma atividade porque ele não teve a oportunidade nestas duas últimas semanas.

O Sr./Sra. vai responder "nunca fez" quando o seu familiar não tiver feito ou não tiver tentado fazer uma atividade porque ele nunca fez isso.

As perguntas serão sempre sobre o que ele realmente/ efetivamente fez nestas duas últimas semanas e não sobre o que ele é capaz de fazer ou seria capaz de fazer.

Preste atenção nas perguntas e procure responder exatamente o que está sendo perguntado. Muitas vezes vamos perguntar se seu familiar **tentou** fazer algo. Outras vezes vamos perguntar se ele **conseguiu se organizar e planejar** alguma atividade. Outras perguntas serão para saber se ele **conseguiu ou não completar** a tarefa. Por exemplo, se perguntarmos se ele tentou mudar um canal de TV, a resposta será "sim" se ele tentou usar o controle ou apertar os botões da TV, conseguindo ou não mudar o canal. Só o fato de tentar, conta nesta pergunta. Se perguntarmos se ele mudou o canal, aí sim, queremos saber se ele conseguiu fazer isso ou não. Preste bastante atenção e se tiver dúvidas pergunte.

Orientação para o avaliador: Fazer as perguntas conforme estão no questionário evitando adaptações. Para as questões que tiverem um asterisco (*) utilizar os exemplos sugeridos. As palavras "tentou" e "decidiu" podem ser substituídas por "teve a iniciativa de". Sempre que necessário repita as orientações gerais.

a . Decidiu usar o banheiro nos momentos certos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
b. Usou o banheiro sem problemas							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – ALIMENTAR-SE									
a . Decidiu que precisava comer* (*Quando estava com fome, pediu alguma coisa para comer ou foi pegar sozinho)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
b. Escolheu os talheres e os temperos* certos ao comer. (*escolheu corretamente se deveria usar um garfo, uma faca ou uma colher dependendo do alimento, escolheu os temperos certos, por exemplo, açúcar para o suco/ café; sal para a salada.)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
c. Comeu sua refeição em um ritmo* normal e com boas maneiras. (* em tempo normal, nem rápido nem lento demais.)							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – PREPARAÇÃO DA REFEIÇÃO									
a . Tentou preparar uma refeição ou um lanche para si mesmo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
b. Planejou adequadamente uma refeição leve ou um lanche (escolheu/separou os ingredientes/ utensílios* para cozinhar) * utensílios = objetos, coisas				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
c. Preparou ou cozinhou uma refeição leve ou um lanche com segurança*. (*sem problemas, sem derrubar nada, sem acidentes)							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante as últimas duas semanas, o paciente sem ajuda ou sem ser lembrado ...	INICIATIVA			PLANEJAMENTO E ORGANIZAÇÃO			REALIZAÇÃO EFETIVA		
	Não 1	Sim 2	N/D 3	Não 1	Sim 2	N/D 3	Não 1	Sim 2	N/D 3
6 – USO DO TELEFONE									
a . Tentou telefonar para alguém em um momento adequado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
b. Achou e discou um número de telefone corretamente.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
c. Conversou adequadamente ao telefone.							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Anotou* e comunicou um recado telefônico de forma exata*. (* somente para pacientes alfabetizados) (*correta)							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 – ATIVIDADE FORA DE CASA									
a . Decidiu sair (andar, fazer uma visita, comprar) em um momento adequado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
b. Organizou adequadamente sua saída em relação a transporte, chaves, destino, tempo, dinheiro necessário, lista de compras.* (*pensou no transporte, destino e tempo; levou as chaves e dinheiro necessário, preparou ou levou lista de compras)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
c. Saiu e encontrou um destino familiar sem se perder.							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Utilizou de forma segura* o meio de transporte adequado (carro, ônibus, táxi) (*sem perder-se ou ter problemas no trajeto ou para pagar)							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Retornou da loja com os itens apropriados. (*com as compras certas)							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 – FINANÇAS E CORRESPONDÊNCIAS									
a . Mostrou interesse em assuntos pessoais, por ex. finanças e correspondências.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						

b. Organizou suas finanças* para pagar suas contas (cheques, extrato bancário*, contas). (*seu dinheiro) (*papéis de banco)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
---	--	--	--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--	--	--

Durante as últimas duas semanas, o paciente sem ajuda ou sem ser lembrado ...	INICIATIVA			PLANEJAMENTO E ORGANIZAÇÃO			REALIZAÇÃO EFETIVA		
	Não 1	Sim 2	N/D 3	Não 1	Sim 2	N/D 3	Não 1	Sim 2	N/D 3
c. Organizou adequadamente sua correspondência em relação a papéis, endereço, selos. (* Quando seu familiar escreveu uma carta foi capaz de colocá-la em um envelope e preencher este envelope corretamente para enviá-la?)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
d. Lidou adequadamente com seu dinheiro (fez troco)							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- MEDICAÇÕES									
a .Decidiu tomar suas medicações no momento correto.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
b. Utilizou suas medicações como prescrito (de acordo com a dosagem certa).							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 – LAZER E TAREFAS DE CASA									
A . Demonstrou interesse em atividades de lazer.* (*coisas que gosta de fazer ou que gostava de fazer antes de ficar doente, dentro ou fora de casa)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
b. Mostrou-se interessado em tarefas domésticas que costumava fazer no passado (* exemplos: se mulher: cozinhar, arrumar a casa; se homem: fazer pequenos consertos, pintura)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
c. Planejou e organizou adequadamente as tarefas domésticas que costumava fazer no passado.* (*pegou, separou os objetos/ as coisas necessárias para cozinhar, fazer um conserto)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

d. Completou* adequadamente as tarefas domésticas que costumava realizar no passado. (*conseguiu fazer)							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Ficou em casa sozinho seguramente* quando necessário. (*sem problemas)							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOTAIS							Por favor, marque o Total de Sim, Não e N/D na Página de Avaliação para Escore na Ficha Clínica.		
Número total de respostas "Sim"									
Número total de respostas "Não"									
Número total de respostas "N/D"									

Nome do
examinador: _____

Iniciais/rubrica do examinador: _____

Hora em que o teste foi aplicado: _____

Para a análise do resultado utilizar a seguinte fórmula:

Thus, the total score is calculated by the formula: [(number of the answers "yes" / 40 - number of the answers "na"] x 100. The total score is 100 and lower scores denote greater impairment.

9.6 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEMÊNCIA DO TIPO ALZHEIMER

DSM-IV

(American Psychiatry Association, 1994)

Desenvolvimento de múltiplos déficits manifestados tanto por (1) quanto por (2):

1) comprometimento da memória (capacidade prejudicada de apreender novas informações ou recordar informações anteriormente aprendidas)

2) uma (ou mais) das seguintes perturbações cognitivas:

- a) afasia (perturbação da linguagem)
- b) apraxia (capacidade prejudicada de executar atividades motoras, apesar de um funcionamento motor intacto)
- c) agnosia (incapacidade de reconhecer ou identificar objetos, apesar de um funcionamento sensorial intacto)
- d) Perturbação do funcionamento executivo (isto é, planejamento, organização, seqüenciamento, abstração)

Os déficits cognitivos nos critérios A1 e A2 causam, cada qual, prejuízo significativo no funcionamento social ou ocupacional e representam um declínio significativo em relação a um nível anteriormente superior de funcionamento.

O curso caracteriza-se por um início gradual e um declínio cognitivo contínuo.

Os déficits cognitivo nos critérios A1 e A2 não se devem a quaisquer dos seguintes fatores:

1) outras condições do sistema nervoso central que causam déficits progressivos na memória e cognição (por ex.: doença cerebrovascular, doença de Parkinson, doença de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal, tumor cerebral.)

2) condições sistêmicas que comprovadamente causam demência (por ex.: hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, deficiência de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infecção com HIV)

3) condições induzidas por substâncias

Os déficits não ocorrem exclusivamente durante o curso de um *delirium*. A perturbação não é melhor explicada por um outro transtorno do Eixo I (por ex.: tratamento depressivo maior, esquizofrenia).

**9.7 NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL AND COMMUNICATIVE
DISORDERS AND STROKE - ALZHEIMER'S DISEASE AND RELATED
DISORDERS ASSOCIATION**

(NINCDS - ADRDA)

McKhann G, 1984

Critérios diagnósticos para demência de Alzheimer

I. Provável

Demência comprovada através de exame clínico e documentada através do mini-exame do estado mental, escala de Blessed ou similar, e confirmada por testes neuropsicológicos.

Déficits cognitivos evidentes em duas ou mais áreas da cognição.

Piora progressiva dos déficits de memória e demais funções cognitivas.

Ausência de rebaixamento de consciência.

Início dos sintomas entre as idades de 40 e 90 anos, mais freqüentemente após os 65 anos.

Ausência de doenças sistêmicas ou cerebrais que expliquem os déficits observados.

II. O diagnóstico de “Provável” é reforçado por:

Deterioração progressiva de funções cognitivas específicas (afasia, apraxia, agnosia).

Comprometimento das atividades cotidianas, alteração do padrão comportamental.

História familiar de doenças semelhantes.

Exame de líquido cérebro-espinhal através de punção lombar sendo

normal.

Alterações inespecíficas do eletroencefalograma .

Evidência de atrofia cortical progressiva na tomografia cerebral.

III. São consistentes com o diagnóstico de “Provável”

Plateau no curso de progressão da doença.

Associação com sintomas depressivos, insônia, incontinência, delírios, alucinações, reações catastróficas, transtornos sexuais, perda de peso, outras anormalidades neurológicas (aumento de tônus muscular, mioclônia ou transtornos da marcha).

Convulsões em casos mais avançados.

Imagem tomográfica cerebral normal para a idade.

IV. O diagnóstico de “Provável” é incorreto quando:

A instalação dos sintomas cognitivos é rápida ou súbita.

Sinais neurológicos focais estão presentes.

Convulsões ocorrem na instalação ou cedo durante o curso da doença.

V. Possível

Síndrome demencial na ausência de outras doenças neurológicas, psiquiátricas ou sistêmicas.

Variação na forma de instalação, apresentação e curso clínico.

Associação com outra doença neurológica capaz de provocar demência, mas que não é considerada responsável pelo quadro

clínico.

Déficit cognitivo progressivo único presente sem que haja outra causa identificável.

VI. Definitivo

Preenche critério clínico para “Provável” e evidência histopatológica de doença de Alzheimer.