

JULIANE CRISTINA DE ALMEIDA PAGANINI

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS DE
PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER DE GUARAPUAVA-PR**

GUARAPUAVA

2014

JULIANE CRISTINA DE ALMEIDA PAGANINI

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS DE
PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER DE GUARAPUAVA-PR**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia, da UNICENTRO em associação ampla com a UEPG.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Sartori Bonini

**GUARAPUAVA
2014**

Ficha elaborada pela Biblioteca da Unicentro-Guarapuava, Campus Santa Cruz

P129a Paganini, Juliane Cristina de Almeida
Avaliação de parâmetros bioquímicos e hematológicos de pacientes com doença de Alzheimer de Guarapuava-PR / Juliane Cristina de Almeida Paganini.– Guarapuava: Unicentro, 2014.
xii, 76 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual do Centro-Oeste em associação ampla com a UEPG, Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Sartori Bonini;

Banca examinadora: Prof. Dr. Emerson Carraro, Profa. Dra. Pamela Billig Mello Carpes.

Bibliografia

1. Alzheimer. 2. DA. 3. Doença. 4. Patologia Neurodegenerativa. 5. Hemograma. 6. Bioquímica. I. Título. II. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

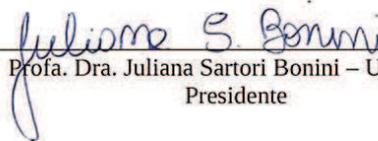
CDD 20. ed. 616.831

TERMO DE APROVAÇÃO

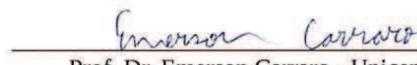
JULIANE CRISTINA DE ALMEIDA PAGANINI

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER DE GUARAPUAVA-PR.

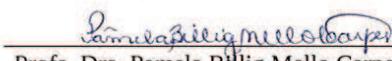
Dissertação aprovada em 28/10/2014 como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas, associação ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO e Universidade Estadual de Ponta Grossa, UEPG, área de concentração em Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia, pela seguinte Banca Examinadora:



Profa. Dra. Juliana Sartori Bonini – Unicentro
Presidente



Prof. Dr. Emerson Carraro - Unicentro
Membro Titular



Profa. Dra. Pamela Billig Mello-Carpes - UNIPAMPA
Membro Titular

Guarapuava- PR
2014

AGRADECIMENTOS

A Deus, presença constante em minha vida, sempre me abençoando com anjos pelo caminho e as melhores escolhas.

Aos meus pais, Oscar e Célia, que sempre estiveram ao meu lado, me incentivando e orientando por toda a vida, muito obrigada pelo amor e por vocês sempre serem os melhores pais do mundo, amo vocês mais que tudo nesta vida.

Aos meus irmãos, Pablo e Alan, que sempre torceram por mim, junto com minhas cunhadas Andreia e Grasi.

Aos meus amados sobrinhos – Leo, Alana, Be e Má – que, mesmo sem saber, com toda a inocência deles, sempre me fizeram sorrir mesmo nos momentos mais difíceis dessa caminhada, obrigada meus lindos!

Ao meu melhor amigo, companheiro, cúmplice, patrocinador, incentivador. Aquele que conheceu cada passo meu, cada lágrima derramada, cada erro, cada acerto, aquele que sempre esteve ao meu lado e acompanhou muito de perto esta trajetória, meu amor, meu marido Dija – jamais esquecerei! À ele um agradecimento especial por ter me dado um filho no meio do caminho, o amor de nossas vidas. O Guto é, com toda certeza, o melhor resultado que obtive, nossa melhor publicação!

À minha orientadora Juliana, por tantos ensinamentos repassados meu eterno agradecimento.

Ao meu “coorientador” Emerson, que além de professor exemplar se tornou amigo da família, obrigada por sua generosidade sempre.

Às meninas do laboratório de Neurociências por todo o companheirismo e ajuda nas coletas. Sem vocês teria sido muito mais difícil, valeu meninas!

À Cassi, Jhe e Rá, minhas queridas de sempre! Meninas com coração de ouro, sempre por perto me ajudando em tudo que podiam, com certeza aprendi muito com vocês minhas lindas!

Às meninas do laboratório de Virologia, em especial Leni e Veronica: obrigada pela amizade, companheirismo, generosidade, e por todo o carinho comigo e com o Guto sempre, amo vocês!

A todos os colegas do mestrado pela amizade e companhia durante este período.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UNICENTRO, pela enorme dedicação que todos apresentam pelo programa de mestrado, em especial à Rubiana e Najeh pela compreensão!

Aos pacientes que concordaram em participar deste estudo.

E à todos aqueles que de forma indireta fizeram parte da minha vida e possibilitaram a concretização desse momento, obrigada!

RESUMO

Entre as demências que acometem os idosos a Doença de Alzheimer é a mais prevalente, trata-se de uma patologia neurodegenerativa, progressiva e irreversível. O diagnóstico é feito por exclusão de outras demências, aplicando-se questionários padronizados e neuroimagem. No entanto, não existe diagnóstico preciso para a doença, sendo o diagnóstico definitivo feito após a morte do paciente, através de análise histológica cerebral. O presente estudo tem como objetivo Avaliar dados bioquímicos, hematológicos, demográficos, socioeconômicos e cognitivos nos diferentes estágios da DA em paciente com Doença de Alzheimer usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica da rede pública de saúde de Guarapuava-Paraná. A amostra foi composta por 30 pacientes, dos quais foi coletado amostra de sangue para análise. O objetivo deste estudo foi estabelecer uma relação de frequência e ocorrência dos parâmetros bioquímicos e hematológicos e o aparecimento da doença. Outro enfoque é traçar perfil socioeconômico e demográficos dos pacientes acometidos por DA. Nossos achados não permitiram encontrar diferença clinicamente significativa entre todos os parâmetros analisados e a ocorrência da doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, hemograma, bioquímica

ABSTRACT

Among of the dementias that affect the old age population Alzheimer's disease is the most prevalent, it is a neurodegenerative, progressive and irreversible pathology. The diagnosis is made by exclusion of other dementias, applying standardized questionnaires and exams of neuroimaging. However, there is no exact diagnosis for these disease yet and the definitive diagnosis is done after the patient's death, using brain histological analysis. This present study has for objective avaliat biochemical, hematological, demographic, socioeconomic and cognitive data in different stages of AD in patients with Alzheimer's who users Specializing Component of Pharmaceutical Care at public health in Guarapuava-Paraná. The sample comprised 30 patients, of whom a blood sample was collected for analysis. The aim of this study was to establish a relationship of frequency and occurrence of biochemical and hematological parameters and the onset of disease. Another approach is to trace socioeconomic and demographic profile of patients affected by AD. Our results do not allow to find clinically significant differences between all analyzed parameters and the occurrence of the disease.

Key words: Alzheimer disease, CBC, biochemical.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma indicando resumo da seleção dos pacientes participantes deste estudo, realizado em Guarapuava-PR

Figura 2 – Médias dos escores MEEM alcançados pelos pacientes com DA nos diferentes estágios da doença

Tabela 1 – Características dos pacientes participantes deste estudo de acordo com a escala CDR.

Tabela 2. Medicções utilizadas pelos pacientes portadores de Doença de Alzheimer de Guarapuava – PR, 2011

Tabela 3 – Avaliações bioquímicas e hematológicas dos pacientes com DA de acordo com seus CDR's.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA	Doença de Alzheimer
β A	Proteína Beta Amilóide
CID	Classificação Internacional de Doenças
NINCDS-ADRDA	Do inglês, National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (Instituto Nacional de distúrbios neurológicos e comunicativos and AVC e Associação de Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas)
MEEM	Mini exame de estado mental
CDR demência)	Do inglês, Clinical Dementia Rating (Classificação clínica de demência)
TC	Tomografia Computadorizada
RM	Ressonância magnética
DAF	Doença de Alzheimer Familiar
APP	Proteína precursora de amilóide
TAU	Proteína TAU
PSEN1	Presenilina 1
PSEN2	Presenilina 2
APOE	Apolipoproteína E
BCHE	Butirilcolinesterase (referente ao gene)
BuchE	Butirilcolinesterase (referente à enzima)
AchE	Acetilcolinesterase
BCHE-K	Variante k da butirilcolinesterase
LCR	Líquido cefalorraquidiano
CCL	Comprometimento cognitivo leve
PDME	Programa de distribuição de medicamentos especializados

tTAU	Proteína TAU total
pTAU	Proteína TAU fosforilada
ALT	Alanina transaminase
AST	Aspartato transaminase
VGM	Volume globular médio
HGM	Hemoglobina globular média
CHGM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
RDW	Do inglês, Red Cell Distribution Width
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
AVC	Acidente vascular cerebral
DM	Diabetes Melitus
HDL densidade)	Do inglês, High Density Lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)
LDL densidade)	Do inglês, Low Density Lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade)
VLDL alta densidade)	Do inglês, Very High Density Lipoprotein (lipoproteína de muito alta densidade)
Hb	Hemoglobina
VCM	Volume corpuscular médio
HCM	Hemoglobina corpuscular média

Sumário

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Doença de Alzheimer	12
1.2 Fatores de Risco	14
1.3 Genética da Doença de Alzheimer	15
1.3 Diagnóstico	17
1.5 Biomarcadores.....	18
2 OBJETIVOS	20
2.1 Objetivos Gerais.....	20
2.2 Objetivos Específicos.....	20
3 MATERIAS E MÉTODOS.....	21
3.1 Procedimentos de Amostragem e Coleta dos Dados.....	21
3.1.1 Critérios de inclusão.....	22
3.1.2 Critérios de exclusão	23
3.2 Aspectos Éticos	23
3.3 Dados Demográficos, Socioeconômicos e de Hábitos de Vida	24
3.4 Comorbidades e Medicamentos	24
3.5 Avaliação Cognitiva.....	24
3.6 Classificação do Estágio da Doença de Alzheimer	25
3.7 Avaliação Bioquímica e Hematológica.....	26
3.7.1 Procedimentos da coleta de sangue	26
3.7.2 Dosagem de Triglicerídeos.....	26
3.7.3 Dosagem Colesterol total, HDL, LDL e VLDL	27
3.7.4 Dosagem Glicose.....	28
3.7.5 Dosagem de ALT e AST	28
3.7.6 Hemograma	29
3.8 Análise dos Dados.....	30
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1 Características da população em estudo.....	31
4.2 Avaliação Cognitiva.....	36
4.3 Avaliação do estágio da Doença de Alzheimer.....	39

4.4 Avaliação bioquímica.....	39
5 CONCLUSÕES.....	44
REFERÊNCIAS.....	45
APÊNDICES.....	55
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	56
APÊNDICE B - Questionário de rastreio.....	58
ANEXOS.....	61
ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	62
ANEXO B - Renda Familiar Por Classe	63
ANEXO C – Mini Exame do Estado Mental (MEEM).....	64
ANEXO D - Escala CDR.....	66

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Alzheimer

O aumento da longevidade cresce paralelamente à inovação e melhorias científicas nas mais diversas áreas, desde setor agrícola, ciências exatas, humanas, e principalmente na saúde (VERAS, 2000). Este progresso científico também permitiu o aumento da expectativa de vida, o que por conseguinte, levou ao aumento dos diagnósticos de doenças relacionadas ao fator idade.

Neste sentido, várias são as patologias que acometem a saúde de idosos. Dentre estas, as mais frequentes são as demências, definidas como uma síndrome de natureza crônica e progressiva, decorrente de doença ou disfunção cerebral na qual ocorre perturbação de múltiplas funções cognitivas, entre elas, memória, atenção, aprendizado, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, julgamento, comportamento e capacidade de realizar tarefas cotidianas (ALZHEIMER ASSOCIATION, 2013; OMS, 2013). Comumente o comprometimento das funções cognitivas é acompanhado por deterioração do controle emocional, comportamento social ou motivação, produzindo um declínio apreciável no funcionamento intelectual, o que interfere nas atividades diárias, como higiene pessoal, vestimenta, alimentação e atividades fisiológicas (BRASIL, 2006).

A Organização Mundial de Saúde (OMS, 2012) estima que no mundo todo, mais de 35 milhões de pessoas vivem com demência, e a expectativa é que esse número dobre até 2020 e mais que triplique até 2050. Nesse contexto, a Alzheimer Association (2013) revela que a Doença de Alzheimer (DA) é a demência mais prevalente, representando de 60 a 80% dos casos. A DA é a maior causa de morte e perda de habilidade na velhice, com 7,7 milhões de novos casos a cada ano ao redor do mundo (OMS, 2013).

A Doença de Alzheimer foi caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907, como uma doença de declínio progressivo das funções cognitivas, com perda de memória, alucinações, ilusões e comprometimento psicossocial (ALZHEIMER, 1907).

Trata-se de uma doença com grande impacto sócio econômico. Os custos mundiais com tratamento e apoio a pacientes com demência saltaram de U\$\$ 315 bilhões em 2005 para U\$\$ 422 bi em 2009, um aumento de 34% em apenas quatro anos, assim como também houve aumento no

número de pessoas acometidas por demência (WIMO, 2013). O impacto econômico deve aumentar ainda mais rápido do que a prevalência da doença, tornando-se importante que a sociedade esteja preparada para lidar com as dificuldades sociais e econômicas causadas por esta condição (OMS, 2012).

A compreensão adequada de como as demências afetam os sistemas de saúde, a economia, e os familiares e cuidadores, é essencial para uma melhor priorização de recursos, visando melhor preparo e qualidade de vida tanto ao paciente, quanto aos seus familiares e cuidadores. De acordo com a OMS (2013), a Doença de Alzheimer é devastadora não somente para o paciente, mas para todos ligados à ele, por estar relacionada com um estigma de exclusão social.

O desenvolvimento da doença segue três estágios, a saber: na DA pré clínica, quando o idoso vive e executa suas tarefas diárias normalmente; declínio cognitivo leve, quando se observa manifestações sutis, mas ainda incapazes de interferir nas atividades cotidianas do idoso; e, por fim, declínio cognitivo progressivo, etapa em que as manifestações clínicas são mais evidentes e terminam por acarretar total incapacidade e dependência do paciente (RAO, A. T., DEGNAN, A. J., LEVY, L. M., 2013).

O estágio final da DA é marcado pela perda total de capacidade de reconhecimento de pessoas e lugares, incapacidade para desempenho de funções gerais e inabilidade para o autocuidado, sendo necessário haver um acompanhamento integral com o idoso. A morte acontece inevitavelmente após anos de acometimento da doença devido ao estado físico comprometido e vulnerável em que o paciente se encontra (DURAN, 2011).

A DA é uma patologia de etiologia multifatorial na qual ocorre neurodegeneração decorrente da formação de placas senis com o acúmulo da proteína beta amiloide (β A) e de emaranhados neurofibrilares (MONGE-ARGILES, SANCHEZ-PAYA, MUÑOZ-RUIZ, C., et al., 2010).

O declínio das funções cognitivas é atribuído às alterações bioquímicas e estruturais que ocorrem no cérebro dos pacientes acometidos, levando à degeneração neuronal, à perda das sinapses e comprometimento da neurotransmissão (SCAZUFCA, M.; MENEZES, P.; ARAYA, R. et al., 2008), principalmente no córtex parietal e nas porções mediais dos lobos temporais (THOMAS, A. V.; BEREZOVSKA, O.; HYMAN, B. T., et al., 2008).

Trata-se, portanto, de uma patologia neurodegenerativa associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência cognitiva progressiva e consequente incapacitação (ZHAO E TANG, 2002); (JANUS E WESTAWAY, 2001).

1.2 Fatores de Risco

Como descrito anteriormente, a DA tem causa multifatorial, sendo que diversos fatores influenciam o risco de desenvolvimento, e modificam a idade de acometimento e curso da doença. A **idade** é o principal fator de risco a ser considerado, haja vista que 90% dos casos são senis e a prevalência dobra a cada 5 anos após os 65 anos de idade (EVANS et al., 1989; STOZICKÁ et al., 2007).

No entanto, outros fatores de risco considerados em muitos trabalhos de epidemiologia são: **gênero**, uma vez que a proporção de mulheres acometidas por DA em relação a homens é maior. Apesar de muitos pesquisadores afirmarem que tal diferença se perde quando os pacientes são pareados por idade, demonstrando que o número superior de casos de DA no sexo feminino seja devido a maior expectativa de vida neste grupo (NITRINI et al., 2009); **condição sociodemográfica** (nível social, grau de escolaridade), indivíduos com menor escolaridade e nível cultural teriam redes cognitivas menos intrincadas e, portanto, seriam mais vulneráveis a neurodegeneração senil (MORTIMER et al., 2005; STERN, 2006); uma meta-análise de Nitrini e colaboradores (2009) demonstraram que embora as taxas de prevalência de demência nos países Latino-Americanos serem semelhantes às de países da América do Norte e Europa, a prevalência de DA em idosos mais jovens (60-65 anos) mostrou-se superior, provavelmente em decorrência da baixa escolaridade e nível social (NITRINI et al., 2009); **estilo de vida** (ex.: exercícios físicos), recentemente diversos estudos vêm associando a prática de exercícios físicos à maior plasticidade sináptica e, por conseguinte, a uma menor incidência e/ou atraso na idade de aparecimento de demência em idosos que o praticam (KRAMER et al., 1999; LAURIN et al., 2001; LARSON et al., 2006). Por outro lado, indivíduos que não praticam atividade física podem apresentar risco superior de desenvolver DA no futuro (WANG et al., 2006); quanto ao **histórico clínico** (ex.: comorbidades, especialmente diabetes, hipertensão, e doenças vasculares), estudos mostram uma correlação entre diabetes e DA (LUCHSINGER et al., 2007a), de forma que a desregulação da insulina leva ao aumento da taxa de glicose bem como do estresse oxidativo relacionado a

agregação de placas amilóides (STOZICKÁ et al., 2007), com relação à hipertensão e DA (KIVIPELTO et al., 2001; QIU et al., 2005; FREITAG et al., 2006), estudos apontam que alterações vasculares (angiopatia, aterosclerose), levam ao extravasamento de sangue e menor fluxo sanguíneo o que poderia implicar em processos inflamatórios que contribuiriam como fatores de risco para DA; **comprometimento cognitivo leve (CCL)**, refere-se a uma condição caracterizada por déficit de memória ou outra função cognitiva, sem afetar o desempenho do indivíduo em suas atividades diárias (PETERSEN et al., 1999; 2001), no entanto apresenta uma taxa de conversão para a DA de 10 a 15% ao ano (PETERSEN et al., 2001; GANGULI et al., 2004).

Desse modo é importante frisar que o acúmulo de fatores de risco pode acarretar numa maior probabilidade de o indivíduo vir a desenvolver a DA. Justificando a importância de se investigar a ocorrência e frequência de tais fatores de risco.

1.3 Genética da Doença de Alzheimer

Existem duas formas de herança da doença: a DA familiar, também conhecida como DAF - uma manifestação mais rara da doença, e a DA de início tardio ou esporádica (mais frequente).

A DAF tem início precoce, é uma desordem autossômica dominante cujos pacientes são acometidos antes dos 65 anos (HARPER, 1977). Somente em 1991 a primeira mutação associada à doença de início precoce foi identificada no gene da Proteína Precursora de Amilóide (APP), no cromossomo 21 (GOATE, CHARTIER-HARLIN et al., 1991).

Além do gene APP, os genes PSEN1 (Presenilina 1) e PSEN2 (Presenilina 2) também estão relacionados com a DAF. Os casos familiares de Alzheimer são raros, apresentando prevalência abaixo de 2% da população afetada (ATHIÉ, 2010).

O maior fator de risco genético para a Doença de Alzheimer de início tardio – mais frequente – é ser portador do alelo e-4 do gene que codifica a apolipoproteína E (APOE). A presença deste alelo é relacionada com déficit colinérgico e declínio cognitivo (PATTERSON,

C.E.; TODD, S.A.; PASSMORE, A.P., 2010). APOE é sintetizada primariamente no fígado, e em menor extensão no intestino e cérebro.

Calcula-se que o alelo E4 de APOE seja responsável por grande parte da suscetibilidade para o desenvolvimento da doença de Alzheimer esporádica (RABER, J.; HUANG, Y.; ASHFORD, J. W., 2004).

Em 1993, dois grupos de pesquisa descobriram de forma independente, a associação de um dos alelos (E4) do gene APOE e a doença de Alzheimer, aumentando o risco de desenvolvimento da doença de maneira dose-dependente (STRITTMATTER, W. J.; SAUNDERS, A. M.; SCHMECHE, D et al., 1993); (CORDER, E. H.; SAUNDERS, A.M.; STRITTMATTER, W. J.; et al., 1993).

A APOE é uma proteína plasmática que atua no transporte, absorção e redistribuição do colesterol entre os tecidos e órgãos (BARROS, A. C., 2008).

No cérebro, APOE direciona o reuso de lipídios para constituição das membranas e reparo neuronal (POIRIER, 1994). O gene que a codifica apresenta três alelos mais frequentes, E2, E3 e E4, cujos produtos diferem entre si pela troca de dois aminoácidos, nas posições 112 e 158.

Há indicações de que o alelo E4, por apresentar uma substituição em duas argininas, codifique um variante menos eficiente da proteína. Além disso, evidências da presença desta proteína nos depósitos extracelulares levam a crer que a APOE auxilie na deposição de amiloide, atuando como possível chaperona na formação de fibras e placas senis, característica da fisiopatologia da DA (HOLTZMAN, FAGAN et al., 2000).

Outro gene que vem sendo amplamente relacionado com a DA é o BCHE (Butirilcolinesterase) que codifica a proteína Butirilcolinesterase (BuChE). Diferentes linhas de pesquisa evidenciam que a enzima butirilcolinesterase desempenha um importante papel na função colinérgica, tanto em cérebros normais, como nos acometidos pela DA (PATTERSON, *et al.*, 2011).

Conforme Ballard et. al (2005), acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase atuam na degradação de acetilcolina e estão amplamente distribuídas pelo sistema nervoso central.

A atividade da enzima pode ser influenciada por fatores genéticos e ambientais. Entre os principais eventos genéticos envolvidos na diminuição da atividade enzimática estão as 11

variantes do gene BCHE podendo estar relacionadas com erro de síntese, degradação acelerada ou perda da afinidade pelo substrato (DOS SANTOS, SANT'ANNA et al., 2007; KIM et al, 2009). De todas as variações, o polimorfismo mais comum é a variante K (BCHE – K).

BCHE, o gene que codifica a enzima BuchE, é conhecido pela abundância na placas de β Amilóide em cérebros com DA quando analisados *post-mortem* (DARVESH et al, 2003), e essa presença aumentada sugere que BCHE seja um fator crítico na formação de tais placas neuríticas (GUILLOZE et al, 1997). O polimorfismo de BCHE mais amplamente estudado é a variante K, a qual tem demonstrado efeito sinérgico com APOE na incidência de DA de início tardio (LEHMANN et al, 1997) e na progressão de declínio cognitivo médio para DA (LANE et al, 2008).

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico clínico da DA é feito com base no declínio cognitivo do paciente e exclusão de outros fatores etiológicos, por meio de uma extensa gama de exames neurocognitivos os quais podem fornecer o que é clinicamente classificado como provável ou possível. Esse diagnóstico deve ser diferencial, ou seja, excluir a existência de outras demências, porém a confirmação do diagnóstico definitivo só pode ser feito por exames *post-mortem* (IZZO, 2010).

De acordo com o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Atenção à Saúde (2006), a DA pode ser classificada em três diferentes tipos de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID): G300 Doença de Alzheimer de início precoce; G301 Doença de Alzheimer de início tardio e G308 outras formas de doença de Alzheimer. Serão, ainda de acordo com o Ministério da Saúde (2010), considerados portadores de DA e incluídos no protocolo de tratamento, pacientes que preencham critérios específicos, quais sejam:

- Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) Criteria for Alzheimer Disease - NINCDS-ADRDA;

- MEEM (Mini Exame de Estado Mental) com escore entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade;

- Escala CDR (1 ou 2 (demência leve ou moderada));

Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do encéfalo e exames laboratoriais que diferenciem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva.

Sendo assim, o diagnóstico da DA bem como sua diferenciação de outras demências é considerado difícil e frequentemente possível apenas em estágios avançados da doença, nos quais existe comprometimento severo da memória e outras funções cognitivas suficiente para terem um impacto no cotidiano do paciente (JELLINGER et al., 2008b).

1.5 Biomarcadores

Biomarcadores podem ser definidos como uma característica que permite ser mensurada e avaliada como um indicador de processos patológicos, ou para verificar o efeito de intervenções farmacológicas em cascatas biológicas predefinidas (WAGNER, 2009).

No líquido cefalorraquidiano (LCR) ou no sangue biomarcadores podem ser úteis para detectar DA, mesmo em pessoas que não tem sintomas perceptíveis (DE MEYER et al., 2010). Para a DA, LCR é considerado o fluido ideal para a busca de biomarcadores em potencial devido a sua troca direta de moléculas com o tecido cerebral, podendo refletir os processos metabólicos desse órgão (REIBER e PETER, 2001).

Prova disso é o fato dos biomarcadores do LCR já virem sendo utilizados para o auxílio do diagnóstico de DA há alguns anos, sendo que grupos do mundo inteiro têm realizado estudos com LCR envolvendo as proteínas mais bem correlacionadas com a DA: APP, TAU e diversas formas do peptídeo A β . A maior parte desses estudos observou uma diminuição de A β , bem como aumento de proteína TAU total (tTAU) e fosforilada (pTAU) em pacientes com DA em relação à grupos

controle com especificidade e sensibilidade entre 80 e 90% (revisto em CRAIG-SHAPIRO et al., 2009).

Esses biomarcadores podem, ainda, prever o desenvolvimento futuro da doença com uma precisão aceitável em indivíduos com CCL (Comprometimento Cognitivo Leve) e eles parecem ser alterados já em estágios pré-clínicos (BLENNOW, 2004; HANSSON et al., 2006; GUSTAFSON et al., 2007; STOMRUD et al., 2007; MATTSSON et al., 2009; SHAW et al., 2009).

Entretanto, a punção lombar pode ser considerada um obstáculo por ser relativamente invasiva e ainda por necessitar de um profissional altamente treinado, o que não é realidade em muitos locais, inviabilizando sua aplicação rotineira. Não obstante, o procedimento requer muito cuidado para que não haja contaminação com sangue e conseqüentemente influência nos resultados, o que é um risco ocorrente repetidas vezes nos pacientes (ATHIÉ, 2010).

Deste modo, este estudo visa estabelecer a frequência de possíveis indicadores de DA através de análises bioquímicas e hematológicas, uma vez que essas são procedimentos mais comuns na prática clínica e, ainda, utilizam técnicas menos invasivas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Avaliar dados bioquímicos, hematológicos, demográficos, socioeconômicos e cognitivos de paciente com Doença de Alzheimer usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica da rede pública de saúde de Guarapuava-Paraná.

2.2 Objetivos Específicos

- Correlacionar os dados demográficos e socioeconômicos dos pacientes com DA;
- Avaliar e correlacionar dados hematológicos apresentados pelos pacientes com os diferentes estágios da doença;
- Comparar resultados das análises bioquímicas e hematológicas dos indivíduos com as recomendações pertinentes para a idade da população estudada;
- Avaliar a função cognitiva e correlacionar com os diferentes estágios da doença;
- Verificar medicamentos em uso e possível associação com os resultados dos exames.

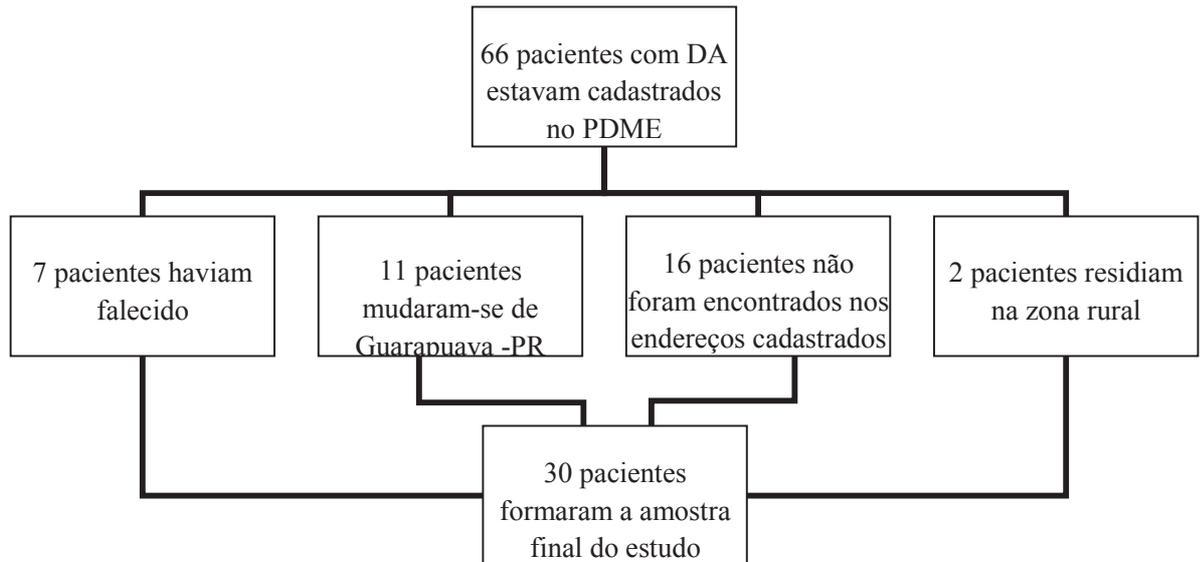
3 MATERIAS E MÉTODOS

3.1 Procedimentos de Amostragem e Coleta dos Dados

A seleção dos pacientes foi realizada através do sistema informatizado de saúde de responsabilidade da CELEPAR[®], nos meses de maio e junho de 2011. O número total de pacientes portadores de Doença de Alzheimer cadastrados no então Programa de Distribuição de Medicamentos Especializados (PDME), correspondente ao atual Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, do Ministério da Saúde era de 66. Todos recebiam medicações específicas para DA (Rivastigmina, cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina) fornecidas pela 5ª Regional de Saúde em Guarapuava, Paraná. O critério para participação no Programa segue a recomendação do *National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (MCKHANN et al., 1984) para identificação das modificações cognitivas específicas da DA. Todos os pacientes possuíam diagnóstico realizados por médicos neurologistas e geriatras.

Após a identificação (nome e endereço) dos 66 pacientes com DA, fornecida pelo sistema informatizado, foram realizadas visitas nas residências desses indivíduos, tais pacientes/cuidadores foram convidados a participar do estudo, e um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice A) foi assinado por um responsável/cuidador do paciente, que concordou em participar voluntariamente do estudo. Trinta pacientes e seus respectivos cuidadores compuseram a amostra participante deste estudo, como mostra o fluxograma na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma indicando resumo da seleção dos pacientes participantes deste estudo, realizado em Guarapuava-PR



A coleta dos dados socioeconômicos, demográficos e de hábitos de vida foi realizada na residência do idoso, pela própria pesquisadora, na presença do cuidador (Apêndice B). Depois da coleta de dados foi agendado um novo horário para a coleta da amostra de sangue posteriormente utilizada nas análises.

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes portadores de Doença de Alzheimer, da zona urbana, participantes do Programa de Distribuição de Medicamentos Especializados do Ministério da Saúde, que utilizavam a rede pública de saúde, recebiam medicações específicas para DA

fornecida pela 5ª Regional de Saúde em Guarapuava, Paraná e que aceitaram participar voluntariamente deste estudo.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que não foram encontrados em suas residências em três tentativas de visitas, em dias diferentes da semana, os que haviam falecido, os que residiam na zona rural e os que haviam mudado da cidade de Guarapuava, Paraná.

3.2 Aspectos Éticos

Nesta pesquisa foram respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução Nº 196 de 10 de Outubro de 1996, sendo que esta pesquisa foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO) sob o número 026/2011 (Anexo A).

Os pacientes portadores de DA e seus cuidadores receberam informações sobre os objetivos da pesquisa, sendo assegurado o direito à confidencialidade dos dados de forma que os participantes não foram identificados no estudo.

3.3 Dados Demográficos, Socioeconômicos e de Hábitos de Vida

A avaliação dos dados demográficos (gênero, idade e estado civil) e socioeconômicos (escolaridade e renda familiar) foi realizada por meio de um questionário com perguntas fechadas (Apendicê B).

A análise da renda familiar dos pacientes seguiu os critérios de classificação econômica da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – ABEP (2011), que enfatiza o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de “classes sociais”, sendo a divisão de mercado definida como classes econômicas. O critério avalia as seguintes características nas residências: televisão em cores, rádio, banheiro, automóvel, empregada mensalista, máquina de lavar, videocassete e/ou DVD, geladeira, freezer. A quantidade de cada bem possui uma pontuação, sendo somada a essa, a pontuação da escolaridade do chefe da família, resultando em uma pontuação final, de acordo com a qual tem-se as classes e o valor da renda familiar, como mostra a tabela do Anexo B.

3.4 Comorbidades e Medicamentos

Por meio de questionário (Apêndice B) aplicado ao responsável/cuidador foram relatadas as comorbidades que os pacientes apresentavam, sendo verificados os medicamentos ingeridos, bem como demais patologias não referidas.

3.5 Avaliação Cognitiva

A avaliação cognitiva fora realizada por meio do Mini-Exame do Estado Mental – MEEM (Anexo C) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975). O MEEM é composto por

diversas questões agrupadas em sete categorias, sendo que cada uma delas objetiva avaliar déficits de funções cognitivas específicas, quais sejam: orientação para o tempo (5 pontos), orientação para o local (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança de três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 até o total máximo de 30 pontos.

O declínio cognitivo é classificado de acordo com a escolaridade do paciente, sendo considerado declínio valores inferiores a 19 para indivíduos analfabetos; abaixo de 23 para pessoas com 1 a 3 anos de escolaridade; menores que 24 para pacientes com 4 a 7 anos de educação formal; e escores abaixo de 28 para aqueles que têm mais de 7 anos de estudo (BRASIL, 2006).

O MEEM foi realizado pela própria pesquisadora que fora devidamente treinada.

3.6 Classificação do Estágio da Doença de Alzheimer

A escala CDR (Anexo D) foi utilizada para a classificação dos pacientes de acordo com o estágio da doença, com base na avaliação do paciente e informações obtidas durante a entrevista com o cuidador. Para cada categoria (memória, orientação, julgamento e solução de problemas, assuntos na comunidade, lar e hobbies e cuidados pessoais) foi determinado um escore – saudável/demência questionável, demência leve, demência moderada ou demência grave, de acordo com as regras estabelecidas por Morris (1993).

A classificação do estágio da doença fora realizada pela própria pesquisadora, que recebeu treinamento específico.

3.7 Avaliação Bioquímica e Hematológica

3.7.1 Procedimentos da coleta de sangue

A coleta de sangue foi realizada na residência do paciente por um farmacêutico, de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso (ANDRIOLO et al., 2010). Quanto à condição para realização dos exames, recomendou-se que os indivíduos permanecessem em jejum por 8 horas. Realizou-se antissepsia da pele do paciente no local da punção com álcool 70%, sempre com o uso de luvas, seringas e agulhas descartáveis.

A amostra foi coletada e armazenada em um recipiente térmico. Ao término da coleta as amostras eram imediatamente encaminhadas para um laboratório particular da cidade de Guarapuava – Paraná para que as análises fossem realizadas.

3.7.2 Dosagem de Triglicerídeos

A dosagem de triglicerídeos foi realizada pelo método enzimático automatizado com kit comercial da marca Labtest® de acordo com instruções do fabricante. Conforme preconizado pelo laboratório, foram consideradas as seguintes faixas de referência:

Triglicerídeos	mg/dL
Desejável	< 150
Limítrofe	150 a 199
Elevado	200 a 499
Muito elevado	> 499

3.7.3 Dosagem Colesterol total, HDL, LDL e VLDL

A dosagem do colesterol total e frações foi realizada pelo método enzimático automatizado através do kit comercial Labtest® de acordo com instruções do fabricante. Foram considerados os valores de referência abaixo, de acordo com a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Para VLDL foi o utilizado o método calculado.

Colesterol Total (mg/dL)	
Desejável	< 200
Limiar elevado	200 - 239
Elevado	≥ 240

Colesterol LDL (mg/dL)	
Ótimo	< 100
Sub-ótimo	100 a 129
Limítrofe	130 a 158
Elevado	160 a 189
Muito elevado	> 189

Colesterol HDL (mg/dL)	
Baixo	< 40
Elevado	≥ 60

3.7.4 Dosagem Glicose

A dosagem de glicose foi obtida através do kit comercial Labtest® por método enzimático automatizado de acordo com instruções do fabricante, sendo considerados os valores de referência abaixo, de acordo com o previsto na Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.

Glicose (mg/dL)	
Normal	65 a 99
Alterado	100 a 125
Sugere diabetes	> 125

3.7.5 Dosagem de ALT e AST

As dosagens de ALT e AST foram realizadas por método cinético utilizando-se kits comerciais da marca Labtest®. Foram considerados valores de referência até 38UI/L e até 41UI/L para AST e ALT, respectivamente – conforme preconizado pelo laboratório que executou as análises.

3.7.6 Hemograma

Para realização de eritrograma e leucograma foi utilizado Sistema Automatizado Sysmex XS-1000i, e considerados os seguintes valores de referências:

Eritrócitos	3,7 a 5,3 milhões/uL
Hemoglobina	11,7 a 15,7g%
Volume Globular	35 a 47%
VGM	80 a 97 fL
HGM	25 a 31 pg
CHGM	31 a 35%
RDW	12 a 15%
Leucócitos	4000 a 11000/mm ³
Eosinófilos	0 a 600/mm ³
Linfócitos	1220 a 4500/mm ³
Monócitos	80 a 1200/mm ³
Bastonetes	0 a 1000/mm ³
Segmentados	1800 a 7000/mm ³
Neutrófilos	1800 a 8000/mm ³
Plaquetas	142000 a 424000/mm ³

3.8 Análise dos Dados

A análise estatística foi realizada com o auxílio do pacote SPSS versão 20.0. A ANCOVA foi utilizada para comparação dos grupos CDR considerando como covariável a idade. O uso da idade como covariável é explicada pela sua forte relação com os resultados do estadiamento da doença quanto dos parâmetros bioquímicos e metabólicos. O pressuposto da ANCOVA é que o erro das variâncias, entre os grupos, não seja diferente significativamente, para avaliar tal comportamento foi aplicado o teste de *Levene*. A estimativa do tamanho de efeito foi realizada pelo cálculo do *eta* parcial ao quadrado (η^2). As análises de múltiplas comparações com ajuste da significância foi realizada conforme proposto pro Bonferroni. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Características da população em estudo

Dos sessenta e seis indivíduos cadastrados no Programa de Distribuição de Medicamentos Especializados do Ministério da Saúde, 45,45% aceitaram participar desta pesquisa. Destes, 60% (n=18) eram do gênero feminino e 40% (n=12) do gênero masculino, 6,67% eram solteiros, 46,67% casados e 46,67% viúvos. A média de idade desses pacientes era de $77\pm 9,3$ anos e com escolaridade de 5 ± 3 anos. Dos indivíduos entrevistados 56,33% eram tabagistas antes do diagnóstico de DA e 13,33 eram alcoolistas. Na atualidade, 16,67% dos pacientes encontram-se acamados, 40% deles são sedentários e 43,33% realizam atividade física leve. Com relação às comorbidades, 30% relatou sofrer de hipercolesterolemia, 26,67% apresentavam diabetes, 20% com diagnóstico de Doença de Parkinson, 66,67% dos pacientes apresentavam Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), 63,33% sofriam de depressão, 36,67% já haviam apresentado episódio de Acidente Vascular Cerebral (AVC), e 23,33% relatou sofrer ou ter sofrido de algum tipo de câncer. Estes dados estão organizados na tabela 1, abaixo, onde apresentam-se de acordo com o estágio da doença em que o paciente se encontrava na data da entrevista.

Tabela 1 – Características dos pacientes participantes deste estudo de acordo com a escala CDR.

	Leve (n) n= 10	Moderado (n) n=8	Grave (n) n=12	P^a
Idade média (anos)	73,0 ±11,5	75,0±8,1	82,0±5,4	0,042
Gênero				0,808
Feminino (%)	50,0 (5)	62,5 (5)	66,6 (8)	
Masculino (%)	50,0 (5)	37,5 (3)	33,3 (4)	
Renda familiar (R\$)	2032,0±1539,2	2258,0±1213,0	2318,0 ±1394,0	0,887
Escolaridade (anos)	5,0±3,0	3,1±3,5	5,9 ±4,2	0,264
Estado civil (%)				0,580
Solteiro	0,0 (0)	0,0(0)	16,6 (2)	
Casado	60,0 (6)	37,5 (3)	41,6 (5)	
Viúvo	40,0 (4)	62,5 (5)	41,6 (5)	
Tabagista antes da DA (%)	70,0 (7)	50,0 (4)	41,6 (5)	0,432
Alcoolista antes da DA (%)	10,0 (1)	12,5 (1)	8,3 (2)	0,907
Atividade física (%)				0,028
Acamado	0,0 (0)	0,0 (0)	41,6 (5)	
Sedentário	30,0 (3)	50,0 (4)	41,6 (5)	
Atividade física leve	70,0 (7)	50,0 (4)	16,6 (2)	
Comorbidades (%)				
Hipercolesterolemia	50,0(5)	12,5 (1)	33,3 (4)	0,303
Diabetes melitus	40,0 (4)	25,0 (2)	33,3 (4)	0,889
Doença de Parkinson	0,0 (0)	25,0 (2)	33,3 (4)	0,152
HAS	60,0 (6)	75,0 (6)	66,6 (8)	0,889
Depressão	80,0 (8)	50,0 (4)	58,3 (7)	0,398
AVC	40,0 (4)	25,0 (2)	41,6 (5)	0,796
Câncer	20,0 (2)	12,5 (1)	33,3 (4)	0,651

Pode-se verificar que houve correlação significativa apenas entre os estágios da doença e a idade (p=0,042), e estágios da doença e atividade física (p=0,028). Com relação à idade, a diferença

das médias foi entre os estágios leve e grave, e em relação aos praticantes de atividade física leve a maioria encontrava-se no estágio leve da DA. Essa correlação evidencia a característica degenerativa progressiva da doença, uma vez que nos estágios seguintes os indivíduos têm cada vez menos aptidão para realização da atividade física.

Os pacientes acamados estavam no estágio grave da DA, no qual houve maior perda de peso. Segundo estudo de Berkhout, Cools e Van Houweljngen (1998), que avaliou pacientes institucionalizados com demência, o peso corporal estaria relacionado com a imobilidade, e os pacientes acamados apresentaram menores pesos corporais, provavelmente devido à perda de massa muscular.

Além disso, de acordo com estudo de Burns et al. (2010) a massa muscular está reduzida em pacientes com DA precoce em comparação com grupos controles de indivíduos não dementes. A perda de massa muscular é acelerada na DA e associada à atrofia cerebral e desempenho cognitivo, talvez como consequência direta ou indireta da fisiopatologia da dessa demência.

Não houve correlação significativa entre as variáveis gênero, renda familiar média, escolaridade, estado civil, tabagismo e alcoolismo antes da DA e as comorbidades apresentadas nos diferentes estágios da doença.

No que diz respeito às comorbidades, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) foi a mais prevalente, seguida pela depressão, acidente vascular cerebral (AVC), hipercolesterolemia, Diabetes Melitus (DM), câncer, e doença de Parkinson (Tabela 1). Os tipos de câncer verificado foram: 14,2% (n=1) intestino, 14,2% (n=1) garganta, 28,5% (n=2) próstata e 42,8% (n=3) pele.

Os dados do presente estudo concordam com estudo de Machado et al. (2009), que avaliou pacientes com estágio leve e moderado da DA, e as enfermidades secundárias à DA com maior prevalência foram a HAS (52%), e DM e hipercolesterolemia acometiam 8,3% dos pacientes. Bem como em estudo realizado pela Associação de Alzheimer dos Estados Unidos da América (ALZHEIMER ASSOCIATION, 2009), as doenças que coexistiam com a DA em pacientes com 65 anos ou mais foram: HAS (60%); doenças coronarianas (26%); doenças de efeito tardio ao tabagismo (25%); DM (23%); osteoporose (18%); doença obstrutiva pulmonar crônica (15%); câncer (13%) e; doença de Parkinson (8%).

Os dados obtidos neste estudo revelam uma alta prevalência de sintomas depressivos entre os pacientes com DA (63,33%), enquanto alguns estudos mostraram valores discrepantes, como no

trabalho de Lyketsos et al. (2002) que avaliaram 362 pacientes com demência, e relataram 32% dos pacientes com depressão. Assim como um estudo em São Paulo, que avaliou 41 pacientes com DA e identificou que 48,8% dos pacientes apresentavam sintomas depressivos (TATSCH, 2005).

Deste modo, observa-se que a HAS é uma comorbidade bastante frequente entre pacientes com DA. Por outro lado, não foi possível estabelecer uma correlação entre a frequência das demais comorbidades em diferentes populações estudadas.

Além das comorbidades associadas à DA e ao tratamento da própria demência, é comum que a maioria dos pacientes façam uso de outros medicamentos. O Brasil apresenta-se como o quarto mercado mundial no consumo de medicamentos (CARVALHO, 2007), a estimativa é de que 23% da população brasileira consuma cerca de 60% da produção nacional de medicamentos (FLORES E MENGUE, 2005; ROZENFELD, 2003). Apesar de a preferência ser sempre pela prescrição do menor número possível de medicamentos, a prescrição de vários medicamentos para o tratamento de uma patologia é uma prática médica muito comum e, muitas vezes necessária. Dessa forma, tem-se o chamado quadro conhecido outrora como polifarmácia, hoje designado como politerapia (OGA *et al.*, 2002). Pesquisas indicam que os idosos constituem o grupo etário que mais faz uso da politerapia. No Brasil, estudos evidenciam o consumo crescente de produtos farmacêuticos à medida que também se aumenta a idade, tanto em pequenos povoados do interior quanto em grandes centros urbanos (ROZENFELD, 2003).

A tabela 2 elenca os principais medicamentos de uso contínuo relatados pelos pacientes e/u cuidadores participantes dessa investigação.

Tabela 2. Medicações utilizadas pelos pacientes portadores de Doença de Alzheimer de Guarapuava – PR, 2011

Medicação	Percentual de pacientes (n)
Inibidores de Colinesterase	100 (30)
Rivastigmina	43,3 (13)
Cloridrato de Donepezila	40,0 (12)
Donepezila + Memantina	10,0 (3)
Rivastigmina + Memantina	6,6 (2)
Anti-hipertensivos	66,6 (20)
Antidepressivos	63,3 (19)
Antidiabéticos	33,3 (10)
Antiparkinsianos	20,0 (6)

Quanto aos medicamentos específicos para DA (inibidores de colinesterase) verificou-se que 43,3% (n=13) dos pacientes utilizavam rivastigmina, 40% (n=12) cloridrato de donepezila, 10% (n=3) cloridrato de donepezila + memantina e 6,6% (n=2) rivastigmina + memantina.

Os fármacos colinérgicos donepezila, galantamina e rivastigmina são inibidores da acetilcolinesterase e recomendados no tratamento da DA leve a moderada. O uso de fármacos colinérgicos promove o aumento da secreção ou o prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro. Sabe-se que a degeneração das vias colinérgicas cerebrais desencadeia algumas das manifestações da DA avançada e contribui para os deficits cognitivos. Esses fármacos possuem propriedades farmacologicamente semelhantes, sendo que todos, tem como um dos resultados finais, inibir a degradação da molécula de acetilcolina. No

entanto, alguns desses fármacos tem atividades que vão além da inibição da acetilcolinesterase. A rivastigmina inibe além da acetilcolinesterase a butilcolinesterase. A galantamina apresenta capacidade de inibir a acetilcolinesterase e ainda atividade agonista nicotínico. Essa baixa especificidade dos fármacos pode acarretar diversos efeitos adversos, quais sejam: náusea, anorexia, vômitos, cefaleia e dor abdominal (AGID *et al.*, 1998; WILKISON; MURRAY *et al.*, 2001; COURTNEY *et al.*, 2004; QASEEM *et al.*, 2008; HERRMANN; GAUTHIER, 2008).

A memantina é um medicamento desenvolvido para o uso em demência nos estágios de moderado a grave da DA (SUDHIR, 2004). Ela atua na redução do influxo de cálcio basal através dos receptores NMDA, mas devido sua voltagem dependente não afeta o fluxo de cálcio sob estímulo fisiológico. A associação da memantina com os inibidores da acetilcolinesterase apresenta um bom resultado terapêutico na diminuição da progressão da demência. Os efeitos adversos da memantina se relacionam a nefrotoxicidade, constipação, confusão, enxaquecas, hipertensão arterial, sonolências e alucinações visuais (GAUTHIER *et al.*, 2006).

4.2 Avaliação Cognitiva

No presente estudo a média dos escores obtidos através do MEEM foi de $13,3 \pm 7,0$. A média de escolaridade foi de $4,8 \pm 3,7$ anos. Noventa por cento dos pacientes ($n=27$) apresentou declínio cognitivo. A média do escore do MEEM dos analfabetos foi de $10,2 \pm 7,2$ e dos alfabetizados foi de $13,8 \pm 6,9$.

Dados contraditórios aos obtidos neste estudo foram verificados por Palmqvist *et al.* (2010), onde a cognição de 75 pacientes com DA foi avaliada e a média de escores encontrados para o MEEM foi significativamente maior que a aqui relatada, $22,7 \pm 3,0$. Contudo, não foi especificado a escolaridade dos pacientes, podendo esta ter influenciado na obtenção do escores mais elevados.

Por outro lado, em um estudo realizado com 60 idosos em Ribeirão Preto, São Paulo, a média total encontrada para o MEEM foi menor do que no presente estudo, $9,3 \pm 8,8$, sendo a pontuação máxima para idosos analfabetos 13 pontos e para os que frequentaram mais de 9 anos de escolaridade, 26 pontos. Os autores concluíram que a diminuição do tempo da educação formal

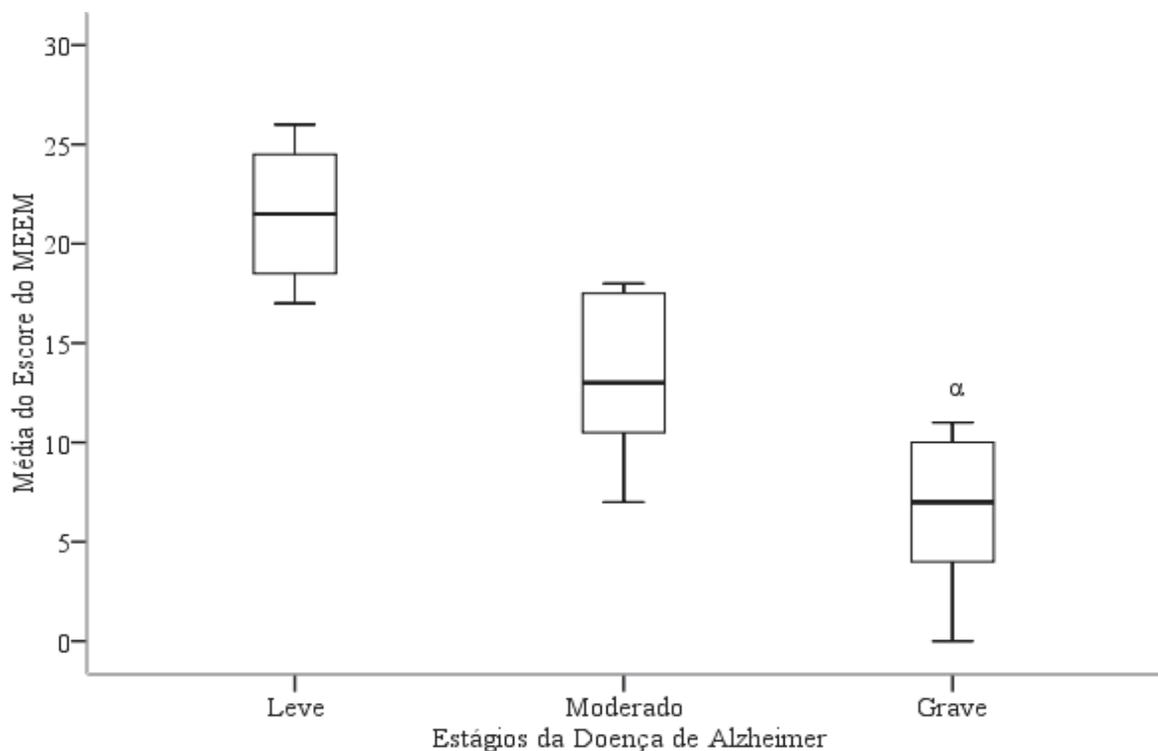
foi um fator que influenciou o desempenho dos idosos no MEEM, independente da gravidade da demência (TALMELLI, *et al.*, 2010).

Dados divergentes também foram encontrados por Laks *et al.* (2003), que avaliaram 341 idosos sem demência no Rio de Janeiro. A média do MEEM tanto dos analfabetos como dos alfabetizados foram maiores do que as encontradas no presente estudo, $17,1 \pm 4,4$ e $22,3 \pm 4,9$, respectivamente.

Estudos evidenciam que pessoas com poucos anos de escolaridade parecem ter maior risco de desenvolver DA e outras demências do que as pessoas com maior tempo de estudo (GURLAND *et al.*, 1999; PLASSMAN *et al.*, 2007; STERN *et al.*, 1994; EVANS *et al.*, 1997; KUKULL *et al.*, 2002; EVANS *et al.*, 2003; FITZPATRICK *et al.*, 2004). Alguns pesquisadores acreditam que o alto nível de escolaridade promove uma “reserva cognitiva” que possibilita aos indivíduos compensar melhor as mudanças cerebrais que podem resultar na DA ou outra demência (STERN, 2006; ROE *et al.*, 2007). Entretanto, outros acreditam que essa diferença na escolaridade e risco de demência reflete fatores como aumento do risco de doenças em geral e menos acesso a cuidados médicos em grupos socioeconômicos mais baixos (MCDOWELL *et al.*, 2007).

A figura 2 demonstra as médias e valores – mínimos e máximos – do MEEM alcançados pelos pacientes, nos diferentes estágios da DA, que participaram dessa investigação. O estágio mais grave da doença apresentou menor escore no MEEM, ou seja, um maior declínio cognitivo foi verificado. Nesse estágio a variação de escore alcançado pelos pacientes foi de zero a treze. Pacientes em estágio moderado da doença apresentaram escores no intervalo de sete a dezoito. Já os pacientes em estágio leve de DA exibiram escores que variaram entre dezesseis e vinte e seis. Houve diferença estatística entre os estágios leve e grave da doença, com $p < 0,001$.

Figura 2 – Médias dos escores MEEM alcançados pelos pacientes com DA nos diferentes estágios da doença.



Os dados de Martins e Damasceno (2008) corroboram com o presente estudo, visto que a média encontrada por eles no MEEM para o estágio leve da DA foi de $22,6 \pm 1,9$. O estudo de Bertolucci et al. (2001) também apresentou dados semelhantes aos aqui apresentados, com média para o estágio leve de $23 \pm 2,8$ e para o estágio moderado média de $14,8 \pm 3$ no escore do MEEM.

Diante desses estudos verifica-se que o MEEM é um excelente teste de rastreio, porém faz-se necessário uma padronização de pontos de corte e regras bem definidas para que os resultados sejam comparáveis.

4.3 Avaliação do estágio da Doença de Alzheimer

Dos pacientes incluídos neste estudo, 33,33% (n=10) estavam no estágio leve da doença (CDR1), 26,66% (n= 8) no estágio moderado (CRD 2) e 40% (n= 12) no estágio grave (CDR 3). Comparando o presente estudo com um estudo brasileiro realizado no sul do país com pacientes portadores de diferentes tipos de demências, verifica-se diferença na distribuição entre os estágios da doença, sendo que tal trabalho aponta 21,4% (n=55) apresentando demência questionável (CRD 0,5), 26,8 % (n=69) no estágio leve da doença (CDR1), 32,6% (n=84) no estágio moderado (CDR2) e 19,1% (n=49) no estágio grave (CDR3). Nossos achados demonstram que a maioria dos pacientes estão no estágio grave da doença, divergindo dos dados encontrados por Maia et. al (2006), onde a maioria dos pacientes estava no estágio moderado da demência, entretanto os pacientes apresentavam diferentes tipos de demências além da DA.

Da mesma forma, nossos achados também divergem das observações de Montañó e Ramos (2005), realizado no período de 1991 a 1998 onde verificou-se que dos 31 pacientes que apresentavam demência no último ano do estudo, 54,8% (n=17) estavam no estágio leve (CDR1), 25,8% (n=8) no estágio moderado (CDR2) e 19,3% (n=6) no estágio grave (CDR3), estando a maior parte da amostra no estágio leve da doença.

4.4 Avaliação bioquímica

As avaliações bioquímicas realizadas revelaram diferença estatisticamente significativa quanto aos níveis de HDL, Colesterol Total, AST, Eritrócitos e Volume Globular. As médias dos valores encontrados conforme estadiamento da doença estão demonstradas na tabela 3, abaixo.

Tabela 3 – Avaliações bioquímicas e hematológicas dos pacientes com DA de acordo com seus CDR's.

	CDR1	CDR2	CDR3	F	P	Dif
HDL	44,3±8,7	54,0±11,6	39,3±7,4	4,8	0,02	2>3
LDL	93,7±26,0	111,7±14,4	89,3±21,1	2,0	0,16	
Coltotal	166,3±24,9	191,5±18,6	150,2±18,0	6,8	0,01	2>3
VLDL	28,0±13,0	25,8±15,6	21,4±7,0	0,7	0,49	
Glicose	92,4±35,2	89,8±8,8	86,8±19,3	0,1	0,89	
Ast	32,5±7,5	25,3±6,6	24,9±6,5	3,4	0,05	1>2
Alt	30,4±20,7	18,3±6,8	17,8±6,6	2,3	0,12	
Trigli	139,9±64,7	129,8±78,8	106,4±35,3	0,8	0,48	
Eritro	4,6±0,4	5,0±0,4	4,3±0,4	5,5	0,01	2>3
Hemo	13,7±1,6	14,7±1,2	12,8±1,4	3,2	0,06	
Volglob	41,4±3,3	44,4±2,7	38,8±3,8	5,0	0,02	2>3
Vgm	81,5±26,0	89,8±3,8	91,0±3,7	0,9	0,44	
Hgm	29,4±2,6	29,6±0,8	29,9±1,8	0,2	0,85	
Chgm	32,9±1,4	33,0±0,8	32,9±1,0	0,0	0,98	
Rdw	13,6±0,9	13,0±0,4	13,3±0,7	1,1	0,35	
Leuco	7464,0±2806,5	8206,7±1828,2	7437,8±2164,0	0,2	0,80	
Eosino	201,6±166,9	757,4±871,2	244,4±237,7	3,2	0,06	
Linfo	2292,5±664,1	1826,1±1064,2	2065,2±468,4	0,8	0,46	
Monoci	572,0±157,2	610,1±180,3	698,8±274,9	0,9	0,43	
Bastonetes	84,6±35,2	134,1±81,1	94,6±70,0	1,3	0,30	
Segmentados	4313,3±2480,5	4625,4±1186,9	4324,6±1832,1	0,1	0,95	
Neutrofilos	4397,9±2498,1	4759,4±1206,2	4419,2±1860,3	0,1	0,93	

Plaquetas	225500,0±56127,3	247166,7±81330,0	216666,7±44886,0	0,5	0,62
------------------	------------------	------------------	------------------	-----	------

Esses achados apontam para uma diferença estatisticamente significativa com relação ao colesterol total e HDL entre os grupos 2 e 3, sendo 2>3 em ambos os casos. A Doença de Alzheimer já foi associada com fatores de risco cardiovascular, tais como hipertensão e níveis elevados de colesterol (DE LA TORRE, 2002). No entanto, embora revelada essa diferença estatística, os valores de colesterol total para todos os grupos apresentam-se dentro da faixa de normalidade, conforme valores de referência preconizados na IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Todavia, os valores encontrados dentro da faixa de normalidade podem ser decorrentes da terapia realizada para essa comorbidade, haja vista que aproximadamente ¼ (23,3%) dos pacientes avaliados fazem uso de antilipêmicos. Ainda acerca desse parâmetro pode-se considerar que os achados indicam que a senilidade associada à DA não comprometeu o metabolismo de transporte dos lipídios.

O colesterol é sintetizado no fígado, mas também pode ser obtido através da dieta, é componente de todas as membranas celulares, importante para manter a estrutura e fluidez celular (ETTINGER et al.,1992). Sendo HDL (*High Density Lipoprotein*) uma proteína de alta densidade também conhecida como “colesterol bom”, importante no metabolismo lipídico, seus níveis desejáveis são superiores a 40mg/dL para homens a 50mg/dL para mulheres. Esses valores são preconizados, de acordo com a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, como sendo a concentração sérica mínima para que não haja prejuízos à saúde.

Desse modo, os resultados obtidos nessa investigação também podem ser considerados satisfatórios, visto que os indivíduos acometidos pela DA encontram-se dentro dos valores de referência. Aspartato aminotransferase (AST), também chamada de transaminase glutâmico oxaloacética (TGO), é uma enzima que catalisa a reação: aspartato + alfa-queroglutarato = oxaloacetato + glutamato, é encontrada em altas concentrações no citoplasma e nas mitocôndrias do fígado, músculos esquelético e cardíaco, rins, pâncreas e eritrócitos (glóbulos vermelhos do sangue); quando qualquer um desses tecidos é danificado, a AST é liberada no sangue. Dessa maneira, a quantificação sérica dessa enzima é utilizada como indicador de dano celular nos tecidos supracitados, sendo um dos principais marcadores de dano hepático.

Considera-se critério para a determinação de hepatotoxicidade, o aumento da atividade sérica de AST e ALT três vezes superior ao valor estipulado como referência (RAVINDEL et al., 2006; MADREY, 2005; ATTRI et al., 2000; CASTILLO et al., 1981), de maneira que a diferença estatística encontrada neste estudo não representa relevância no que concerne à possível toxicidade causada pela politerapia.

Os Eritrócitos ou hemácias, são componentes sanguíneos presentes na série vermelha do sangue. Essas células são responsáveis pelo transporte dos gases oxigênio e gás carbônico para os tecidos. Eritrócitos, hemoglobina e volume globular devem ser analisados em conjunto, especialmente no que diz respeito ao diagnóstico diferencial de anemias, com o objetivo de caracterizar o tipo de anemia. São os principais marcadores hematológicos: hemoglobina (Hb), hematócrito (Hct) e hemácias (He) e os indicadores hematimétricos: volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW).

A concentração de hemoglobina é, atualmente, o parâmetro mais utilizado como indicativo das consequências fisiopatológicas da anemia. No entanto, a concentração de Hb não possui boa especificidade e sensibilidade para avaliar o estado nutricional de ferro, uma vez que diversas patologias podem influenciar nessa alteração, a exemplo de processos inflamatórios, hemorrágicos, uso de medicamentos, dieta protéico-calórica, entre outros.

Por outro lado ainda permanece controverso se baixas concentrações de hemoglobina representam apenas um fenômeno de ordem fisiológica ou o efetivo desenvolvimento de um substancial aumento na prevalência de anemia na população idosa.

O VCM é um importante índice hematimétrico na medida em que sua determinação orienta o diagnóstico de anemias, classificando-as em microcíticas, normocíticas ou macrocíticas.

No entanto, o valor do VCM deve ser utilizado em conjunto com o do RDW. Nessa composição, o VCM indicaria a média do tamanho dos eritrócitos (normocíticos, macrocíticos ou microcíticos) e o RDW nortearia a interpretação da população de células eritróides, concernente à homogeneidade ou não da distribuição de tamanho da massa eritrocitária. Desse modo, a combinação desses índices subsidia a classificação das anemias.

Embora a análise estatística tenha revelado diferença significativa entre os grupos 2 e 3 para eritrócitos e volume globular, ambos os grupos estão dentro dos valores de referência, indicando que os grupos não apresentam anemia nem mesmo policitemia.

5 CONCLUSÕES

- Corroborando com a literatura a amostra estudada era em sua maioria (60%) composta por indivíduos do gênero feminino.
- Ainda concordante com a literatura as principais comorbidades relatadas foram, Hipertensão Arterial Sistêmica, depressão, hipercolesterolemia, diabetes e Doença de Parkinson.
- Quanto a avaliação cognitiva, noventa por cento dos pacientes (n=27) apresentou declínio.
- Com relação ao CDR a amostra analisada encontrava-se prioritariamente no estado grave da doença (40%).
- Não foram encontradas alterações bioquímica e/ou hematológicas clinicamente significativas.
- Não foi possível estabelecer uma frequência que possibilitasse a correlação entre os parâmetros analisados e a ocorrência da DA.

Diante das conclusões verifica-se a necessidade de um estudo, do tipo caso-controle e, principalmente, com maior número amostral na busca de estabelecer ou descartar definitivamente a correlação de parâmetros bioquímicos e hematológicos com a ocorrência da Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

ALZHEIMER ASSOCIATION. In: **Facts and Figures**. 2013. Disponível em: http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2013.pdf. Acessado em: 13 de maio de 2013.

ALZHEIMER, A. **Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde**. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin*, v. 64, 1907; (Band, Verlag von Georg Reimer v. 64, p. 146-148, 1907

ATHIÉ, M.C.P. **Análise da expressão gênica e proteômica em pacientes com doença de Alzheimer: busca de marcadores periféricos**. Dissertação de mestrado, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 2010.

BALLARD,C.G.; GREIG, N.H.; GUILLOZET-BONGAARTS, A.L.; *et al.* **Cholinesterases: roles in the brain during health and disease**. *Curr Alzheimer Res*; 2: 307–318. 2005.

BARROS AC, *et al.* **Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio**. *Rev Psiquiatr. Clin.*;36(1):16-24. 2009

BLENNOW K, DE LEON MJ, ZETTERBERG H. **Alzheimer's disease**. *Lancet*; 368 (9533): 387-403, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, v. 2, 2010.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

CRAIG-SCHAPIRO R, FAGAN AM, HOLTZMAN DM. **Biomarkers of Alzheimer's disease**. *Neurobiol Dis*; 35: 128–140, 2009.

DARVESH, S.; HOPKINS. D.A. **Differential distribution of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase in the human thalamus**. *J Comp Neurol*, vol. 463, pp. 25–43, 2003.

DE MEYER, G. et al. **Diagnosis-independent Alzheimer's disease biomarker signature in cognitively normal elderly people**. *Archives of Neurology*, v. 67, n. 8, p. 949-956, 2010.

DOS SANTOS, V. M. *et al.* **New bisphosphorothioates and bisphosphoroamidates: synthesis, molecular modeling and determination of insecticide and toxicological profile**. *Bioorg Chem*, v. 35, n. 1, p. 68-81, Feb 2007.

DURAN, J. H. T. **Alterações metabólicas cerebrais associadas aos fatores de risco cardiovascular: um estudo de tomografia por emissão de pósitrons (PET)**. Dissertação de doutorado, Universidade de São Paulo, 2011.

EVANS DA, FUNKENSTEIN HH, ALBERT MS, SCHERR PA, COOK NR, CHOWN MJ, HEBERT LE, HENNEKENS CH, TAYLOR JO. **Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported.** JAMA; 10; 262 (18): 2551-6, 1989

FREITAG MH, PEILA R, MASAKI K, PETROVITCH H, ROSS GW, WHITE LR, LAUNER LJ. **Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study.** Stroke; 37 (1): 33-7, 2006.

GANGULI M, DODGE HH, SHEN C, DEKOSKY ST. **Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study.** Neurology; 63 (1): 115-21, 2004.

GOATE, A. *et al.* **Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease.** Nature, v. 349, n. 6311, p. 704-6, Feb 21 1991.

GUILLOZET, A. L.; SMILEY, J. F.; MASH, D. C.; *et al.* **Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques.** *Ann Neurol*, vol. 42, pp. 909–918, 1997.

GUSTAFSON, D. R. **Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older women.** Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v. 78, n. 5, p. 461-464, 2007.

HANSSON, O. et al. **Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study.** The Lancet Neurology, v. 5, n. 3, p. 228-234, 2006.

HARPER, P. S. **Mendelian inheritance or transmissible agent? The lesson Kuru and the Australia antigen.** J Med Genet, v. 14, n. 6, p. 389-98, Dec 1977

HOLTZMAN, D. M. *et al.* **Apolipoprotein E facilitates neuritic and cerebrovascular plaque formation in an Alzheimer's disease model.** Ann Neurol, v. 47, n. 6, p. 739-47, Jun 2000.

IZZO, G., **Avaliação de polimorfismos de DNA em genes candidatos de pacientes com comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer.** Dissertacao de mestrado, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 2010

JANUS, C.; WESTAWAY, D. **Transgenic mouse models of Alzheimer's disease.** Physiol Behav, v. 73, n. 5, p. 873-86, Aug 2001.

JELLINGER KA. **Neuropathological aspects of Alzheimer disease, Parkinson disease and frontotemporal dementia.** Neurodegener Dia; 5 (3-4): 118-21, 2008

KIM, J.; BASAK, J. M.; HOLTZMAN, D. M. **The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease.** *Neuron*, vol. 63, pp. 287–303, 2009. 32

KIVIPELTO M, HELKALA EL, LAAKSO MP, HÄNNINEN T, HALLIKAINEN M, ALHAINEN K, SOININEN H, TUOMILEHTO J, NISSINEN A. **Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study.** *BMJ*; 322 (7300): 1447-51, 2001.

KRAMER AF, HAHN S, COHEN NJ, BANICH MT, MCAULEY E, HARRISON CR, CHASON J, VAKIL E, BARDELL L, BOILEAU RA, COLCOMBE A. **Ageing, fitness and neurocognitive function.** *Nature*; 400 (6743): 418-9, 1999.

LANE, R.; FELDMAN, H. H.; MEYER, J.; *et al.* **Synergistic effect of apolipoprotein E epsilon4 and butyrylcholinesterase K-variant on progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease.** *Pharmacogenet Genomics* vol. 18, pp. 289–298, 2008.

LARSSON O, SANDBERG R. **Lack of correct data format and comparability limits future integrative microarray research.** *Nature Biotechnology*; 24 (11): 1322-3, 2006.

LAURIN D, VERREAULT R, LINDSAY J, MACPHERSON K, ROCKWOOD K. **Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons.** *Arch Neurol*; 58 (3): 498-504, 2001.

LEHMANN, D. J.; JOHNSTON, C.; SMITH, A. D. **Synergy between the genes for butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E4 in late-onset confirmed Alzheimer's disease.** Hum Mol Genet, vol. 6, pp. 1933–1936, 1997.

LUCHSINGER JA, TANG MX, MAYEUX R. **Glycemic load and risk of Alzheimer's disease.** J Nutr Health Aging; 11 (3): 238-41, 2007.

MCKHANN, G. et al. **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.** Neurology, v. 34, n. 7, p. 939-944, 1984.

MONGE-ARGILÉS, J.A.; SÁNCHEZ-PAVÁ, J.; MUÑOZ-RUIZ, C.; PAMPLIEGA-PÉREZ, J.; MONTROYA-GUTIÉRREZ, J.; LEIVA-SANTANA, C. **Biomarcadores em el líquido cefalorraquídeo de pacientes con deterioro cognitivo leve: metaanálisis de su capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.** Neurol.; v.50, n.4. 2010

MORTIMER JA, BORENSTEIN AR, GOSCHE KM, SNOWDON DA. **Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression.** J Geriatr Psychiatry Neurol; 18 (4): 218-23, 2005.

NITRINI R, BOTTINO CM, ALBALA C, CUSTODIO CAPUÑAY NS, KETZOIAN C, LLIBRE RODRIGUEZ JJ, MAESTRE GE, RAMOS-CERQUEIRA AT, CARAMELLI **Prevalence of**

dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. P Int Psychogeriatr; 21 (4):622-30, 2009.

Organização Mundial de Saúde, 2012,
http://www.who.int/dg/speeches/2012/ageing_20120330/en/

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. In: **Dementia: a public health priority.** 2013.
 Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_eng.pdf

PATTERSON, C.E.; TODD, S.A.; PASSMORE, A.P. **Effect of apolipoprotein E and butyrylcholinesterase genotypes on cognitive response to cholinesterase inhibitor treatment at different stages of Alzheimer's disease.** The Pharmacogenomics Journal.11, 444–450. 2011.

PETERSEN RC, DOODY R, KURZ A, MOHS RC, MORRIS JC, RABINS PV, RITCHIE K, ROSSOR M, THAL L, WINBLAD B. **Current concepts in mild cognitive impairment.** Arch Neurol; 58 (12): 1985-92, 2001.

PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC, IVNIK RJ, TANGALOS EG, KOKMEN E. **Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome.** Arch Neurol; 56 (3): 303-8, 1999.

POIRIER, J. **Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease.** Trends Neurosci, v. 17, n. 12, p. 525-30, Dec 1994

QIU C, WINBLAD B, FRATIGLIONI L. **The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia.** *Lancet Neurol*; 4 (8): 487-99, 2005.

RABER, J.; HUANG, Y.; ASHFORD, J. W. **ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology.** *Neurobiol Aging*, v. 25, n. 5, p. 641-50, May-Jun 2004

RAO, A. T.; DEGNAN, A. J.; LEVY, L. M. **Genetics of Alzheimer Disease.** *Genetics Vignette*. P. 1 – 2, 2013.

REIBER H, PETER JB. **Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs.** *J Neurol Sci*; 184 (2): 101-22, 2001.

SCAZUFCA, M.; MENEZES, P.; ARAYA, R. *et al.* **Risk factors across the life course and dementia in a Brazilian population: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH).** *Int J Epidemiol*, v. 37, n. 4, p. 879-90, Aug 2008

SHAW, L. M. *et al.* **Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects.** *Annals of Neurology*, v. 65, n. 4, p. 403-413, 2009.

STERN Y. **Cognitive reserve and Alzheimer disease.** *Alzheimer Dis Assoc Disord*; (3 Suppl 2):

STOMRUD, E. *et al.* **Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly.** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 24, n. 2, p. 118-124, 2007.

STOZICKÁ Z, ZILKA N, NOVÁK M. **Risk and protective factors for sporadic Alzheimer's disease.** Acta Virol; 51 (4): 205-22, 2007.

STRITTMATTER, W. J.; SAUNDERS, A. M.; SCHMECHE, D.; PERICAK-VANCE, M.; ENGHILD, J.; SALVESEN, G. S.; ROSES, A. D. **Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease.** Proc Natl Acad Sci U S A, v. 90, n. 5, p. 1977-81, Mar 1 1993

THOMAS, A. V.; BEREZOVSKA, O.; HYMAN, B. T.; ARNIM, C. A. F. **Visualizing interaction of proteins relevant to Alzheimer's disease in intact cells.** Methods, v. 44, n. 4, p. 299-303, Apr 2008

VERAS, R. P. **“O Anacronismo dos Modelos Assistenciais na Área da Saúde: mudar e inovar, desafios para o setor público e o privado”.** Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro: In: *Estudos em Saúde Coletiva*. Rio de Janeiro, p.211. 2000

WAGNER, J. A. **Biomarkers: principles, policies, and practice.** Clinical Pharmacology and Therapeutics, v. 86, n. 1, p. 3-7, 2009.

WANG Y, BARBACIORU C, HYLAND F, XIAO W, HUNKAPILLER KL, BLAKE J, CHAN F, GONZALEZ C, ZHANG L, SAMAHA RR. **Large scale real-time PCR validation on gene**

expression measurements from two commercial long-oligonucleotide microarrays. BMC Genomics; 7: 59, 2006.

WIMO, A.; *et al.* **The worldwide economic impact of dementia 2010.** Alzheimer's & Dementia, n.9. p. 1–11, 2013.

ZHAO, Q.; TANG, X. C. **Effects of huperzine A on acetylcholinesterase isoforms in vitro: comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine.** Eur J Pharmacol, v. 455, n. 2-3, p. 101-7, Nov 29 2002.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo intitulado “AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E COGNITIVA DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER”. É através das pesquisas que ocorrem os avanços importantes em todas as áreas, e com isso, sua participação é fundamental.

Essa pesquisa tem por objetivo avaliar o estado nutricional de pacientes com diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer, usuários do Consórcio Intermunicipal de Saúde da cidade de Guarapuava-PR.

Se você deseja participar da pesquisa os procedimentos que serão realizados na sua casa são:

1. a coleta de dados como: peso, altura, circunferência da panturrilha e braço dos pacientes, que serão obtidos com o auxílio de balança e fita métrica;
2. entrevista com questionamentos nutricionais, socioeconômico e do estado de saúde do paciente, a qual poderá ser realizada juntamente com auxílio do cuidador;
3. coleta de uma amostra de sangue do paciente que será realizado por um pesquisador da área da saúde, sem haver custos para o paciente;

Os riscos da coleta são um leve desconforto com a picada da agulha ou mancha roxa no local da coleta de sangue. A coleta será por um profissional da saúde com experiência e capacitado para este tipo de trabalho, empregando material esterilizado e descartável. A finalidade da coleta do sangue será a análise de algumas substâncias que estão no sangue e que poderão indicar desnutrição.

Espera-se que esse estudo traga benefícios, como o conhecimento das condições nutricionais e de saúde dos idosos com Doença de Alzheimer. Com isso pretende-se realizar orientações nutricionais aos pacientes que apresentarem problemas nutricionais, sugerindo o encaminhamento dos idosos para atendimento nutricional no ambulatório de nutrição da Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO.

A pesquisadora responsável pelo estudo (Dra. Juliana Sartori Bonini), juntamente com a mestrandia Vanessa Fernanda Goes poderão ser contatadas nos seguintes horários: 8:00 às 11:00 e 13:30 às 17:30 pelos telefones (042) 36298137 – Professora Juliana e (042) 91324716 - Vanessa, para esclarecerem eventuais dúvidas a respeito desta pesquisa.

A sua participação neste estudo é voluntária, porém se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá retirar o consentimento a qualquer momento, e isso não causará nenhum prejuízo a você. As informações do estudo são secretas e sua participação não terá nenhum custo, sendo que os participantes do estudo também não receberão qualquer valor em dinheiro. Todas as despesas necessárias para a realização do estudo são de responsabilidade dos pesquisadores.

Visto que o paciente possui a doença de Alzheimer, o que pode impossibilitá-lo de responder por si, será pedido a autorização do filho (a) ou pessoa diretamente responsável pelo paciente:

Eu _____ declaro que estou disposto a participar do estudo, li o termo acima e entendi o objetivo do estudo do qual estou sendo convidado a participar. Entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta afete meu trabalho, e autorizo voluntariamente a participação do SR(a) _____ nas atividades da pesquisa.

Assinatura da Pesquisadora

Assinatura do responsável

Assinatura da Pesquisadora

Guarapuava, ____ de _____ 2011

APÊNDICE B - Questionário de rastreio

Esta é uma pesquisa que pretende realizar uma avaliação nutricional de paciente com a doença de Alzheimer usuários do Centro de Assistência Psicossocial na cidade de Guarapuava-PR. Serão realizadas algumas perguntas a respeito da sua vida que são importantes para o estudo. Os dados obtidos neste questionário serão mantidos em segredo absoluto.

Identificação	
Quest	_____
Cartão Nacional de Saúde	_____
CID	
Data entrevista _____	Data do diagnóstico _____
Nome:	
Data de nascimento: _____	
Telefone para contato: _____	
Endereço:	

Endereço de familiar:	

Telefone de familiar: _____	
Sexo: (1) feminino (2) masculino	Sexo ____
Estado civil: (1) solteiro (2) casado (3)viúvo (4) união consensual ("amasiado")	Ec ____
Com quem reside: (1) sozinho (2) companheiro(a) (3) filho(a) (4) amigo	Resid ____
O (A) Sr.(a) consumia bebidas alcoólicas? (1) sim (2) não (pule para a questão 11) (3) não sabe (pule para a questão 11) Qual bebida alcoólica?	Alco ____ Qbeb ____
Quantidade: (1) < 1 drink (2) 1 a 2 drinks (3) 3 a 4 drinks (4) 5 ou mais drinks	Alcoq ____
Tempo de exposição em anos _____	
O(A) Sr.(a) consome bebidas alcoólicas? (1) sim (2) não (pule para a questão 12) (3) não sabe (pule para a questão 12) Qual bebida alcoólica?	Alcoh ____ Qba ____

Se sim: Quantidade: (1) < 1 drink (2) 1 a 2 drinks (3) 3 a 4 drinks (4) 5 ou mais drinks	Alcqa__
O Sr.(a) fumava? (1) sim (2) não (pule para a questão 13) (3) não sabe (pule para a questão 13) Quantidade: (1) < 1 maço p/ semana (2) 1 a 2 maços p/ semana (3) 3 a 4 maços p/ semana (4) 5 ou mais maços p/ semana tempo de exposição em anos _____	Fum__ Fuqn__
O Sr. (a) fuma? (1) sim (2) não (pule para a questão 14) (3) não sabe (pule para a questão 14) Quantidade: (1) < 1 maço p/ semana (2) 1 a 2 maços p/ semana (3) 3 a 4 maços p/ semana (4) 5 ou mais maços p/ semana	Fuv__ Fuvq__
O Sr.(a) realiza atividade física? (0) acamado (1) sedentário (mas não acamado) (2) atividade física	Af__
O(A) sr(a) estudou? (1) sim (2) não (3) não sabe (pule para a questão 18) (4) só assina	Estu__
SE SIM: até que ano o sr(a) completou? (1) Primário incompleto (não concluiu até a 4 série) (2) Primário completo (concluiu até 4 série) (3) Ginásio incompleto (não concluiu até a 8 série) (4) Ginásio completo (concluiu até 8 série) (5) Segundo grau incompleto (não concluiu o 2 grau) (6) Segundo grau completo (7) Universidade e pós-graduação	Grau__
Quantos anos o sr (a) estudou? (1) 1 ano (2) 2 anos (3) 3 anos (4) 4 anos (5) 5 anos (6) 6 anos (7) 7 anos (8) 8 anos (9) 9 anos ou mais → se mais do que 9 anos pedir quantos anos e anotar ao lado	AEst__
Você tem em casa? Empregada mensalista ? (0) (1) (2) (3) (4) ou mais Banheiro ? (0) (1) (2) (3) (4) ou mais Televisão colorida? (0) (1) (2) (3) (4) ou mais Rádio? (0) (1) (2) (3) (4) ou mais Automóvel (carro)? (0) (1) (2) (3) (4) ou mais Geladeira? (0) (1) ou mais Freezer? (0) (1) ou mais Vídeo cassete e DVD? (0) (1) ou mais Lavadora de roupa? (0) (1) ou mais	Empr__ Ban__ TVcor__ Rad__ Aut__ Gel__ Free__ Vid__ Lavr__
Problemas de saúde do paciente? a) Colesterol alto (0) Não (1) Sim (2) Não sei b) Diabetes (0) Não (1) Sim (2) Não sei	Col__ Diab__

c) Doença de Parkinson	(0) Não (1) Sim (2) Não sei	DPark__
d) Pressão alta	(0) Não (1) Sim (2) Não sei	Pres__
e) Derrame cerebral	(0) Não (1) Sim (2) Não sei	DerC__
f) Câncer	(0) Não (1) Sim (2) Não sei Qual?_____	Canc__
Medicamentos em uso		
Medicamento		Dose diária

ANEXOS

ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Estadual do Centro-Oeste

Reconhecida pelo Decreto Estadual nº 3.444, de 8 de agosto de 1997

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COMEP/UNICENTRO/G

Ofício nº 146/2011 - COMEP/UNICENTRO/G

Guarapuava, 15 de Abril de 2011.

Senhora Professora,

1. Comunicamos que o projeto de pesquisa intitulado: “Avaliação Nutricional e Cognitiva de Pacientes com Diagnóstico Clínico de Alzheimer, Usuários do Consórcio Intermunicipal de Saúde da Cidade de Guarapuava” folha de rosto nº 408623, parecer 026/2011 foi analisado e considerado **APROVADO** pelo Comitê de Ética em Pesquisa de nossa Instituição em Reunião Extraordinária no dia 12 de Abril de 2011.
2. Em atendimento à Resolução 196/96 do CNS, deverá ser encaminhado ao COMEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento do mesmo.
3. Observamos ainda que se mantenha a devida atenção aos Relatórios Parciais e Finais na seguinte ordem:
 - Os *Relatórios Parciais* deverão ser encaminhados ao COMEP assim que tenha transcorrido um ano da pesquisa.
 - Os *Relatórios Finais* deverão ser encaminhados ao COMEP em até 30 dias após a conclusão da pesquisa.
 - Qualquer alteração na pesquisa que foi aprovada, como por exemplo, números de sujeitos, local, período, etc. deverá ser necessariamente enviada uma carta justificativa para a análise do COMEP.

Pesquisadora: Juliana Sartori Bonini

Atenciosamente,

Prof. Sueli Godoi

Coordenadora do COMEP/UNICENTRO/G
Port. Nº 2.053/2010 – GR/UNICENTRO

À Senhora
Prof. Juliana Sartori Bonini
Departamento de Farmácia - DEFAR
UNICENTRO

Home Page: <http://www.unicentro.br>

Campus Santa Cruz: Rua Pres. Zaccarias 875 – Cx. Postal 3010 – Fone: (42) 3621-1000 – FAX: (42) 3621-1090 – CEP 85.015-430 – GUARAPUAVA – PR

ANEXO B - Renda Familiar Por Classe

Classe	Pontos	Renda média familiar (Valor Bruto em R\$)
		2009
A1	42 a 46	11.480
A2	35 a 41	8.295
B1	29 a 34	4.754
B2	23 a 28	2.656
C1	18 a 22	1.459
C2	14 a 17	962
D	8 a 13	680
E	0 a 7	415

Fonte: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – ABEP, (2011)

ANEXO C – Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

– Interpretação:

Somar um 1 ponto para cada um dos itens respondidos corretamente e registrar o total na coluna da direita.

Qual é <LEIA AS ALTERNATIVAS> em que estamos? O dia da semana: _____ O dia do mês: _____ O mês: _____ O ano: _____ A hora aproximada: _____:	dias __ diam __ mês __ ano __ hora __
Qual é <LEIA AS ALTERNATIVAS> onde estamos? A cidade () Guarapuava () outra () não sabe O bairro: _____ () outro () não sabe O estado () PR () outro () não sabe O país () Brasil () outro () não sabe A peça da casa/apto: _____ () outra () não sabe SE ESTIVER NA RUA, PERGUNTE: Em que lado da sua casa estamos? _____ () outro () não sabe	ciudad __ bairro __ estado __ pais __ peça __
Eu vou lhe dizer o nome de três objetos: CARRO, VASO, TIJOLO. O Sr(a) poderia repetir para mim? () carro () outro () não sabe () vaso () outro () não sabe () tijolo () outro () não sabe	carrro __ vaso __ tijolo __
REPITA AS RESPOSTAS ATÉ O INDIVÍDUO APRENDER AS TRÊS PALAVRAS → (5 TENTATIVAS) Agora eu vou lhe pedir para fazer algumas contas. Quanto é: 100 – 7: _____ 93 – 7: _____ 86 – 7: _____ 79 – 7: _____ 72 – 7: _____	memi __ conta __
O(A) sr(a) poderia me dizer o nome dos 3 objetos que eu lhe disse antes? () carro () outro () não sabe () vaso () outro () não sabe () tijolo () outro () não sabe	carro1 __ vaso1 __ tijol1 __
Como é o nome destes objetos? <MOSTRAR> Um lápis (padrão): () lápis () outro Um relógio de pulso () relógio () outro	lapis __ relo __
Eu vou dizer uma frase “NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ”. O sr(a) poderia repetir? () repetiu () não repetiu	repet __
Eu gostaria que o(a) sr(a) fizesse de acordo com as seguintes instruções: PRIMEIRO LEIA AS 3 INSTRUÇÕES E SOMENTE DEPOIS O(A) ENTREVISTADO(A) DEVE REALIZÁ-LAS	
Pegue este papel com a mão direita () cumpriu () não cumpriu Dobre ao meio com as duas mãos () cumpriu () não cumpriu Coloque o papel no chão () cumpriu () não cumpriu	etap1 __ etap2 __ etap3 __

<p>Eu vou lhe mostrar uma frase escrita. O (A) Sr (a) vai olhar e sem falar nada, vai fazer o que a frase diz. Se usar óculos, por favor, coloque, pois ficará mais fácil. MOSTRAR A FRASE “FECHE OS OLHOS” <input type="checkbox"/> realizou tarefa <input type="checkbox"/> não realizou tarefa <input type="checkbox"/> outro</p>	lei __
<p>O (A) Sr (a) poderia escrever uma frase de sua escolha, qualquer frase: ORIENTAR O ENTREVISTADO A ESCREVER NA LINHA A SEGUIR</p> <hr/>	frase __
<p>E para terminar esta parte, eu gostaria que o sr(a) copiasse esse desenho: MOSTRAR DESENHO E ORIENTAR PARA COPIAR AO LADO</p> 	praxia __
<p>HORA DE TÉRMINO: __ __ : __ __</p>	TOTAL __ __

ANEXO D - Escala CDR

MEMÓRIA – Questionário Para o informante

Ele/ela tem problemas de memória ou raciocínio?	1= sim 2= não	Pm____ Com____
Se sim, estes são constantes, contínuos?	1= sim 2= não	
É capaz de lembra uma lista curta (compras)?	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Llc____
Tem notado perda de memória no último ano?	1= sim 2= não	Pmua____
É capaz de lembrar acontecimentos recentes?	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Lear____
A perda de memória interfere com as atividades diárias que o doente era capaz de realizar há uns anos atrás?	1= sim 2= não	Pmad____
Esquece completamente um evento mais importante em poucas semanas? (como viagem, aniversário, visita)	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Ece____
Esquece detalhes pertinentes de um evento mais importante?	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Edp____
Esquece completamente informação importante do passado? (data de nascimento, casamento, emprego)	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Ecip____
<p>Conte-me algum acontecimento que tenha ocorrido recentemente (último mês) um pouco diferente do habitual (passeio, festa...). Para ser testado depois, obtenha detalhes como local do evento, momento do dia, participantes, quanto durou, quando terminou, e como o sujeito e outros participantes chegaram lá)</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>		
Data de nascimento		R:
Local de nascimento		R:
<p>Última escola que freqüentou?</p> <p>Nome:</p> <p>Local:</p>		
Qual foi a principal ocupação/ profissão do doente? (ou do cônjuge)		R:
Qual foi o último emprego? (ou do cônjuge)		R:

Quando se aposentou (ou o cônjuge) e por que?	R:
---	----

ORIENTAÇÃO – Questionário Para o informante

Com que frequência o paciente sabe corretamente

Dia do mês	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Dia__
Mês	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Mês__
Ano	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Ano__
Dia da semana	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Sem__
Tem dificuldade com as relações temporais (em situar os acontecimentos no tempo uns em relação aos outros)?	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Temp__
Consegue orientar-se em ruas familiares?	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Rua__
Consegue orientar-se fora da sua vizinhança?	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Vizi__
Consegue orientar-se dentro de casa?	1= geralmente 2= às vezes 3= raramente	Orie__

JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS - Questionário Para o informante

Como considera a capacidade atual do doente para resolver problema?	1= como sempre 2 = boa, mas não tanto como anteriormente 3= suficiente 4= Má 5= Sem qualquer capacidade	Repro__
E a capacidade para lidar com pequenas somas de dinheiro (trocos, gorjetas...)?	1= Sem perda 2= Perda moderada 3- Perda grave	Somd__
E a capacidade para lidar com assuntos financeiros mais complexos (pagar contas, usar talão de cheques)?	1= Sem perda 2= Perda moderada 3= Perda grave	Fin__
Como lida com um acidente em casa? (pequeno incêndio, cano furado...)	1= Tão bem quanto antes 2= Pior do que antes, devido às alterações de memória e pensamento 3= pior do que antes, devido a outras razões – quais:	Acid__

LAR E LAZER (CASA E PASSATEMPOS) - Questionário Para o informante

Tendo em mente apenas a perda cognitiva, que mudanças ocorreram no desempenho das atividades domésticas?	R:	
Que tarefas ainda consegue realizar corretamente?	R:	
Tendo em mente apenas a perda cognitiva, que mudanças ocorreram na realização de seus passatempos (Hobbies)?	R:	
Que passatempos ainda consegue realizar corretamente?	R:	
Atividades do dia-a-dia		
Capacidade para realizar tarefas domésticas?	1= sem perda 2= perda moderada 3= perda grave	Taredom__
A que nível é capaz de realizar tarefas domésticas simples e rotineiras: 1= sem atividade significativa (executa atividades simples, como fazer a cama, mas com muita supervisão) 2= limite a algumas tarefas simples (com alguma supervisão, lava louça, põem a mesa) 3= independente em algumas atividades (usa eletrodomésticos como aspirador de pó, televisão, prepara refeições simples) 4= executa todas as tarefas, mas com algumas falhas 5= executa todas as tarefas, como sempre	Nív__	

*Tarefas domésticas: Cozinhar, lavanderia, faxina, compras de supermercado, tirar lixo, trabalho de pátio, manutenção simples, e reparos básicos.

*Hobbies (passatempos): Costura, pintura, trabalhos manuais, leitura, entretenimento, fotografia, jardinagem, teatro ou cinema, trabalho em madeira, esportes.

CUIDADOS PESSOAIS - Questionário Para o informante

Vestir	0= normal sem ajuda 1= pequena ajuda, ocasional/botões mal colocados 2= Sequência errada e com esquecimento de peças 3= incapaz de se vestir	Vest__
Higiene e aparência	0= normal sem ajuda 1= tem que se chamar a atenção 2= algumas vezes necessita ajuda	Higap__

	3= ajuda sempre ou quase sempre	
Alimentação	0= limpo, utiliza corretamente os utensílios 1= suja tudo e utiliza apenas a colher 2= sem ajuda só consegue comer sólidos simples 3= precisa ser alimentado	Alim__
Controle esfincteriano	0= normal controle total 1= ocasionalmente, urina na cama 2= frequentemente, urina na cama 3= totalmente incontinente	Contres__ -

MEMÓRIA – Questionário Para o paciente

Tem problemas de memória ou de raciocínio?	1=sim 2= não																									
Há pouco o seu (marido, mulher) me contou um acontecimento importante que ocorreu recentemente com o Sr(a). Poderia me contar o que aconteceu? (incentivar que sejam referidos detalhes como datas, local, pessoas envolvidas, etc.) [se necessário identifique o acontecimento] _____ _____ _____ _____ _____ _____	1= correto 2= parcialmente correto 3= incorreto	Air__																								
<p>Vou lhe dizer o nome e o endereço de uma pessoa – procure decorar, pois vou lhe pedir para repetir mais adiante. Espere eu lhe terminar, então pode repetir (até no máximo de 3 vezes – assine os elementos repetidos corretamente).</p> <table> <thead> <tr> <th>Itens</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Maria</td> <td>da Silva</td> <td>Rua da Praia</td> <td>54</td> <td>Centro</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Maria</td> <td>da Silva</td> <td>Rua da Praia</td> <td>54</td> <td>Centro</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Maria</td> <td>da Silva</td> <td>Rua da Praia</td> <td>54</td> <td>Centro</td> </tr> </tbody> </table> <p>Obs: sublinhe os elementos repetidos corretamente em cada tentativa</p>			Itens	1	2	3	4	5		Maria	da Silva	Rua da Praia	54	Centro		Maria	da Silva	Rua da Praia	54	Centro		Maria	da Silva	Rua da Praia	54	Centro
Itens	1	2	3	4	5																					
	Maria	da Silva	Rua da Praia	54	Centro																					
	Maria	da Silva	Rua da Praia	54	Centro																					
	Maria	da Silva	Rua da Praia	54	Centro																					
Qual a sua data de nascimento?	R:																									
Onde nasceu?	R:																									
Qual o nome do colégio que estudou por último?																										

Nome:					
Lugar:					
Grau:					
Pode repetir o nome e endereço que lhe disse agora há pouco?					
Itens	1	2	3	4	5
	Maria	da Silva	Rua da Praia	54	Centro
Obs: sublinhe os elementos repetidos corretamente em cada tentativa					

ORIENTAÇÃO - Questionário Para o paciente

Que dia é hoje?	1= correto 2= Incorreto	Diah__
Qual é o dia da semana?	1= correto 2= Incorreto	Dsem__
Em que mês estamos?	1= correto 2= Incorreto	Mêsp__
E o ano?	1= correto 2= Incorreto	Anop__
Que lugar é este aqui?	1= correto 2= Incorreto	Lug__
Qual o nome desta cidade?	1= correto 2= Incorreto	Cid__
Sem olhar para o relógio, sabe me dizer que horas são? (aceitar ± 1 hora) Hora verdadeira: _____ hora referida pelo sujeito: _____	1= correto 2= Incorreto	Hora__
O sujeito sabe quem é o informante (em seu julgamento)?	1= correto 2= Incorreto	Qm__

JUÍZO CRÍTICO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS - Questionário Para o paciente

Instruções: Se a primeira resposta do paciente não merecer pontuação máxima, insistir até compreender bem qual a capacidade do doente na compreensão do problema. Pontue a resposta mais aproximada.

Semelhanças Se eu lhe perguntar qual a semelhança entre uma banana e uma laranja, uma resposta certa é dizer que as duas são frutas. Diga-me agora em que são semelhantes (parecidos) Cachorro e Leão	0= animais, mamíferos, carnívoros, (qualquer elemento abstrato – categoria) 1= resposta concreta (tem 4 patas, rabo, pêlo)	Sem1__ –
---	---	-------------

Mesa e cadeira	2 = resposta errada ou sem sentido ou não sabe 0= mobília, móveis 1= resposta concreta (de madeira, com pés, serve para a cozinha) 2= resposta errada ou sem sentido	Sem2__ —
Diferenças Se eu lhe perguntar qual a diferença entre uma colher e uma pá, uma resposta certa é dizer que a colher é um utensílio para pegar alimentos e a pá para tirar ou botar terra/areia, abrir um buraco. Diga-me agora em que são diferentes.... Açúcar e vinagre	0= doce e ácido/ azedo 1= resposta concreta (um para colocar no café e outro na salada) 2= resposta errada ou sem sentido, ou não sabe	Dif1__
Roubo e engano	0= intencional e não intencional 1= só explica um 2= resposta errada ou sem sentido, ou não sabe	Dif2__
Cálculos Quantas moedas de 50 centavos são necessárias para R\$2,00?	1= correto 2= incorreto	Moed__
Quantas notas de R\$ 5,00 são necessárias para ter uma nota R\$ 20,00	1= correto 2= incorreto	Nota__
Subtraia 3 de 20 e siga subtraindo 3 a partir de cada resultado: 20- 17- 14- 11- 8- 5- 2	1= correto 2= incorreto	Sub__
Crítica Se chegasse numa cidade desconhecida e quisesse localizar um amigo, como faria?	0=consultava lista telefônica, telefonava para um conhecido em comum 1= telefonava para a polícia 2= resposta sem sentido ou não sabe	Desc__
O que faria se visse fumaça saindo da janela do seu vizinho?	0= Chamava os bombeiros, avisava as pessoas e/ou ajudava 1= Dá apenas uma alternativa correta 2= Resposta sem sentido ou não sabe	Fumaç__
Autocrítica: qual é o seu estado de saúde?	0=bom 1= razoável	Estsaú__

	2= Ruim	
--	---------	--

DESENHO DO RELÓGIO

Pedir para desenhar um relógio redondo, colocar todas as horas e os ponteiros e marcar a hora 2:45

Pontuação: _____

0= mau (desenho não reconhecível ou distorção grosseira)

1= suficiente (relógio deve conter um dos seguintes: face aproximadamente circular, números de 1 a 12)

2= bom (relógio deve conter 2 dos seguintes: face circular, número de 1 a 12, números simétricos)

3= excelente (representação perfeita ou quase perfeita)

	Saudável CDR 0	Demência questionável CDR 0,5	Demência leve CDR 1	Demência moderada CRD 2	Demência grave CDR 3
MEMÓRIA	Sem perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; esquecimento 'benigno'	Perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes; déficit interfere com atividades diárias	Perda de memória grave; apenas material muito aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos	Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem
ORIENTAÇÃO	Plenamente orientado	Plenamente orientado	Dificuldade moderada com relações de	Geralmente desorientado	Orientação pessoal apenas

			tempo; orientado no espaço no exame, mas pode ter desorientação geográfica em outros locais		
JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve bem problemas do dia-a-dia, juízo crítico é bom em relação ao desempenho passado	Leve comprometimen- to na solução de problemas, similaridades e diferenças	Dificuldade moderada na solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social em geral mantido	Gravemente comprometido para solução de problemas, semelhanças, e diferenças. Julgamento social geralmente comprometido	Incapaz de resolver problemas ou ter qualquer juízo crítico
ASSUNTOS NA COMUNIDADE	Função independente na função habitual de trabalho, compras, negócios, finanças, e grupos sociais	Leve dificuldade nestas atividades	Incapaz de funcionar independentem- ente nestas atividades embora possa ainda desempenhar algumas; pode ainda parecer normal à avaliação superficial	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece suficientemente bem para ser levado para atividades fora da casa da família	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece muito doente para ser levado para atividades fora de casa
LAR E PASSATEMPO S	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais bem mantidos	Vida em casa, passatempos, e interesses intelectuais discretamente comprometidos	Comprometimen- to leve mas evidente em casa; abandono das tarefas mais difíceis; passatempos e interesses mais complicados são abandonados	Só realiza as tarefas mais simples. Interesses muito limitados e pouco mantidos.	Sem qualquer atividade significativa em casa
CUIDADOS PESSOAIS	Plenamente capaz	Plenamente capaz	Necessita assistência ocasional	Requer assistência no vestir e na higiene	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais.

					Geralmente incontinente
--	--	--	--	--	----------------------------

Valor do CDR: _____