



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

LISETE CACHINHO LOPES

***A METAMEMÓRIA NA PROGRESSÃO DO DÉFICE
COGNITIVO LIGEIRO PARA DOENÇA DE
ALZHEIMER***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA MARIA ISABEL JACINTO SANTANA
DOUTORA DIANA FILIPA DIAS DURO**

MARÇO/2012

A METAMEMÓRIA NA PROGRESSÃO DO DÉFICE COGNITIVO LIGEIRO PARA DOENÇA DE ALZHEIMER

Lisete Cachinho Lopes¹

Maria Isabel Jacinto Santana^{2, 3}

Diana Filipa Dias Duro⁴

¹Estudante de Medicina,
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,
lisete.cl@gmail.com

²Professora de Neurologia,
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

³Neurologista,
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁴Psicóloga,
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas.....	Pg. 2
Resumo.....	Pg. 3
Abstract.....	Pg.5
Introdução.....	Pg.7
Materiais e Métodos.....	Pg.10
População.....	Pg.10
Instrumentos de avaliação.....	Pg.11
Análise Estatística.....	Pg.12
Resultados.....	Pg.13
Amostra.....	Pg.13
Resultados 1ªavaliação.....	Pg.15
Resultados 2ª avaliação.....	Pg.17
Resultados 3ªavaliação.....	Pg.19
Evolução ao longo do tempo.....	Pg.20
Discussão.....	Pg.25
Agradecimentos.....	Pg.31
Referências Bibliográficas.....	Pg.32

LISTA DE ABREVIATURAS

ADAS-Cog – sub-escala cognitiva da *Alzheimer's Disease Assessment Scale*

APOE – Apolipoproteína E

ApoE ϵ 4 – alelo ϵ 4 da apolipoproteína E

BDS – *Blessed Dementia Scale*

CDR – *Clinical Dementia Rating scale*

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DA – Doença de Alzheimer

DAD – *Disability Assessment for Dementia Scale*

DCL – Defeito Cognitivo Ligeiro

FOK – *feeling of knowing*

GDS – *Geriatric Depression Scale* (Escala de Depressão Geriátrica)

HAS/HAMA – *Hamilton Anxiety Scale* (Escala de Ansiedade de Hamilton)

JOK – *judgements-of-knowing*

MIA – *Metamemory in Adulthood Questionnaire*

MFQ – *Memory Functioning Questionnaire*

MMSE – *Mini-Mental State Examination*

MSEQ – *Memory Self-Efficacy Questionnaire*

NPI – *Neuropsychiatric Inventory* (Inventário Neuropsiquiátrico - INP)

QSM – Escala de Queixas Subjectivas de Memória

Introdução: O Défice Cognitivo Ligeiro é uma entidade de transição entre o envelhecimento fisiológico e a demência. Estes doentes apresentam um risco acrescido para o desenvolvimento de demência, nomeadamente, Doença de Alzheimer. O termo metamemória designa o conhecimento subjectivo, as crenças e atitudes que as pessoas têm a respeito das suas capacidades cognitivas.

Segundo a literatura, com a progressão para Doença de Alzheimer, ocorre uma perda gradual da consciência do défice. Existem várias formas de avaliar objectivamente esta forma de anosognosia, sendo uma delas confrontar a metamemória dos doentes com a avaliação feita pelos cuidadores.

Objectivos: Avaliar prospectivamente o perfil temporal de variação da metamemória na população com Défice Cognitivo Ligeiro, relacionando-a com uma eventual progressão para Doença de Alzheimer.

Métodos: O estudo foi realizado numa população de 49 indivíduos com Défice Cognitivo Ligeiro (critérios de consenso, Petersen, 2001), incluídos num estudo longitudinal realizado no Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Estes doentes efectuaram um estudo multimodal com diferentes escalas de avaliação: 1) Escala de Metamemória – Escala de Queixas Subjectivas de Memória (QSM); 2) uma escala de avaliação global do défice, *Clinical Demencia Rating scale* (CDR); 3) uma escala de avaliação funcional, a *Disability Assessment for Dementia Scale* (DAD); 4) testes de avaliação cognitiva, como *Mini-Mental State-Examination* (MMSE) e *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-Cog); 5) Escalas Psicopatológicas como o

Inventário Neuropsiquiátrico (NPI), a Escala de Depressão Geriátrica (GDS) e a Escala de Ansiedade de Hamilton (HAS).

Resultados: Dos 49 participantes em estudo, 14 (28,6%) converteram para Doença de Alzheimer: 10 (71,4%) eram do género feminino, 4 (28,6%) tinham história familiar de demência e 8 (57,1%) eram portadores do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (apoE $\epsilon 4$). Contudo, estes resultados não se revelaram estatisticamente significativos. O género ($p=0,391$), a história familiar ($p=0,368$) e/ou e o estado de portadores do alelo $\epsilon 4$ ($p=0,122$) não influenciaram o tempo médio até à conversão. Verificou-se uma correlação significativa da metamemória com as alterações psicopatológicas e a percepção do defeito de memória por parte dos cuidadores e o desempenho cognitivo. Os resultados apontam para uma diminuição ao longo do tempo da percepção do doente relativamente ao seu défice cognitivo, embora sem atingir significância estatística, quer no grupo de indivíduos que converteu para Doença de Alzheimer ($p=0,368$), quer no grupo de indivíduos que não converteu ($p=0,793$).

Conclusão: Apesar das suas limitações, este estudo parece sugerir que com o agravamento do défice cognitivo e eventual progressão para demência, os doentes apresentam uma menor consciência da doença, o que reflecte a ocorrência de alterações na sua metamemória.

Palavras-Chave: Défice Cognitivo Ligeiro, Doença de Alzheimer, Metamemória, Conversão para demência, Memória, Consciência do défice

ABSTRACT

Introduction: Mild Cognitive Impairment is a transitional stage between normal ageing and dementia. These patients have a higher risk of developing dementia, especially, Alzheimer's disease. The term metamemory refers to the subjective knowledge, beliefs and attitudes that people have of their own cognitive abilities.

According to the literature, with progression of Alzheimer's disease occurs a gradual loss of deficit awareness. There are different ways to objectively value this form of anosognosia, being one of them to compare the patients' metamemory with the assessment made by caregivers.

Objectives: To prospectively evaluate the profile of variation of metamemory over time in a population with Mild Cognitive Impairment and to correlate it with a possible progression to Alzheimer's disease.

Methods: This longitudinal study was conducted at the Neurology Department of Coimbra University Hospital, of the Coimbra Hospital and University Centre (CHUC), and included a group of 49 individuals with mild cognitive impairment (criteria of Consensus of Petersen, 2001). These patients underwent a multimodal study with different evaluation scales: (1) Metamemory Scale – the Scale of Subjective Complaints of Memory (QCM); (2) the Clinical Dementia Rating scale (CDR), which is used as a global measure of impairment; (3) the Disability Assessment for Dementia Scale (DAD), which is validated as a measure of functional ability; (4) tests to evaluate cognitive impairment: the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog); (5)

Psychopathology scales: the Neuropsychiatric Inventory (NPI), the Geriatric Depression Scale (GDS) and the Hamilton Anxiety Scale (HAS).

Results: Of the 49 participants 14 (28,6%) individuals converted to Alzheimer's disease: 10 (71,4%) were female, 4 (28,6%) had a family history of dementia and 8 (57,1%) had the allele ApoE ϵ 4. However, these results weren't statistically significant. Gender ($p=0,391$), family history ($p=0,368$) and/or the allele ApoE ϵ 4 ($p=0,122$) did not influence the average time until conversion. This study found significant correlations between metamemory and psychopathological alterations and also between caregivers' perception of patient memory and patients' cognitive status.

The results suggest that the awareness of deficit decreases over time, although not statistically significant both in the group of individuals who converted to Alzheimer's disease ($p=0,368$), and in the group of individuals who did not convert ($p=0,793$).

Conclusions: Despite their limitations, this study suggests that with increased cognitive impairment and eventual progression to dementia, patients have a lower awareness of the disease, which reflects the occurrence of changes in their metamemory.

Keywords: Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's disease, Metamemory, Conversion to dementia, Memory, Deficit Awareness

O envelhecimento envolve um processo natural de modificação de capacidades cognitivas, não implicando necessariamente a existência de patologia. Das queixas subjectivas da cognição típicas da população idosa destacam-se as referentes à memória, por serem das mais frequentes (Goeman & De Deyn, 2004), e por estarem igualmente presentes nalguns estados demenciais. Estimando-se um aumento da população geriátrica (com mais de 65 anos), uma das principais consequências será o aumento da prevalência das demências, sobretudo da Doença de Alzheimer (DA), a qual é responsável por cerca de 65% de todos os casos de demência em adultos (Caldeira & Ribeiro, 2004).

A realização de estudos longitudinais, em contextos de envelhecimento fisiológico e patológico, permitiu a identificação de indivíduos com défices de memória que, embora não satisfaçam os critérios para demência, apresentam um risco acrescido para o desenvolvimento da mesma (Peterson et al., 1999; Petersen, 2001). Este estado intermédio entre as alterações decorrentes do processo natural do envelhecimento e as resultantes de uma demência corresponde ao Défice Cognitivo Ligeiro (DCL) (Peterson et al., 1999).

Apesar das várias tentativas de caracterização desta entidade, os critérios internacionalmente aceites são os definidos originalmente por Petersen em 1999: queixas subjectivas de memória, de preferência corroboradas por um informador/cuidador; confirmação objectiva desses mesmos défices mnésicos por testes neuropsicológicos, respeitando os valores normativos para a idade e grau de instrução/escolaridade; capacidade cognitiva global preservada; actividades de vida diária mantidas, ou seja, ausência de demência. Actualmente, o DCL é dividido em várias subcategorias, com apresentação clínica, etiologia e evolução distintas: DCL amnésico (domínio único da memória ou multidomínios), com maior probabilidade de evolução para DA; DCL não amnésico (domínio único ou

multidomínios) (Petersen et al, 2001), precedendo usualmente o desenvolvimento de outras formas de demência, nomeadamente no espectro da Degenerescência Lobar Frontotemporal, Demência com Corpos de Lewy ou Demência Vascular.

A forma mais frequente é o DCL amnésico, estimando-se uma progressão para DA de 10 a 15%/ano (Peterson et al., 1999; Gauthier et al., 2006), valor claramente superior ao da população idosa normativa, a qual progride numa taxa de 1 a 2%/ano (Petersen et al., 1999). No entanto, em alguns casos, o défice pode permanecer estável ao longo do tempo (Palmer et al., 2002; Ritchie et al., 2001).

O conhecimento objectivo, sentimentos e consciência que cada um possui sobre os processos da sua memória, bem como a auto-eficácia para a memória, ou seja, o grau de certeza de um indivíduo sobre a sua capacidade de realizar uma tarefa envolvendo a memória, dizem respeito ao conceito de metamemória (Flavell, 1971, Yassuda et al., 2005), um componente da metacognição. A importância da metamemória relaciona-se com o facto de essas atitudes e crenças que os doentes possuem acerca das suas capacidades poderem naturalmente influenciar o seu desempenho cognitivo (West et al., 2001). Aparentemente, acompanhando o processo de evolução de DCL para demência, existe uma perda progressiva da consciência do défice mnésico (Kalbe et al., 2005), tornando-se os doentes incapazes de fazer um correcto julgamento das suas capacidades e, eventualmente, sobrevalorizando-as (Perrotin et al., 2007). Em contrapartida, com a evolução da doença os cuidadores são confrontados e confirmam esse agravamento cognitivo. Estudos longitudinais sugerem que a falta do reconhecimento dos défices de memória (Tierney et al., 1996) e das capacidades funcionais (Tabert et al., 2002) pode ser preditiva de demência, uma vez que indicia uma evolução num sintoma designado por anosognosia que é típico da DA (Clare, 2003). Esta manifestação parece associar-se a alterações estruturais do neocortex cerebral, nomeadamente a nível do lobo frontal (Michon et al., 1994).

Existem diversos métodos para avaliar a metamemória, no contexto do envelhecimento fisiológico ou patológico, sendo o *Metamemory in Adulthood Questionnaire* (MIA) (Dixon & Hultsch, 1983) e o *Memory Functioning Questionnaire* (MFQ) (Gilewski et al. 1983) os mais usados (Kausler et al., 2007). Uma outra forma de avaliar a metamemória será confrontando as queixas subjectivas do doente com a avaliação feita pelos cuidadores. Esse é o âmbito específico deste projeto.

Assim, com este trabalho pretende-se: 1) avaliar de uma forma prospetiva a variação da metamemória na população com DCL; 2) verificar se existe alguma relação com estados de estabilidade versus progressão para DA; 3) correlacioná-la com outras características demográficas e as referentes à capacidade cognitiva, funcional, de psicopatologia, e outras variáveis relevantes.

- População

No Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, CHUC) iniciou-se em 2006 um estudo longitudinal de Defeito Cognitivo Ligeiro que continua a decorrer e que tem como objectivo geral acompanhar estes doentes e conhecer as diferentes variáveis biológicas que influenciam o prognóstico desta entidade nosológica. Os participantes obedecem aos critérios de DCL definidos por Petersen e colaboradores (2001), efectua uma investigação bioquímica, neurológica e estudo de imagem estrutural (TAC e/ou RMN) e funcional (SPECT e/ou PET), com vista à exclusão de outras causas de défice cognitivo não degenerativo e são seguidos regularmente em consulta de Memória. O recrutamento é aberto e progressivo, ou seja, os doentes identificados na consulta são admitidos no estudo e a sua participação no projecto de investigação termina no momento em que a avaliação conduz ao diagnóstico de demência.

Deste estudo de coorte seleccionou-se um grupo de 49 indivíduos com DCL amnésico que possuíam uma avaliação formal (por questionário específico) de queixas subjetivas de memória e pelo menos duas avaliações prospetivas. Além dos já referidos, a seleção dos participantes obedeceu aos seguintes critérios de inclusão: o diagnóstico de DCL sub-tipo amnésico, estabelecido com base numa avaliação neuropsicológica compreensiva; pontuação de 0,5 na escala de classificação global *Clinical Dementia Rating scale* (CDR) que permite corroborar o estadiamento em DCL; condição clínica estável, sem comorbilidades agudas. Foram igualmente considerados os seguintes critérios de exclusão: evidência de alterações vasculares, metabólicas, infecciosas ou quaisquer outras que pudessem justificar os défices evidenciados; diagnóstico de patologia psiquiátrica comórbida nos 6 meses prévios à

avaliação; défices motores e/ou sensoriais que pudessem comprometer a realização de avaliação neuropsicológica.

Para uma classificação do défice e análise da evolução da amostra, foi efectuada uma avaliação periódica anual destes doentes, avaliação que contempla múltiplos domínios - cognitivo, global e funcional e psicopatológico. Para concretização do objetivo de estudo realizou-se, concomitantemente, uma avaliação longitudinal das queixas subjetivas do doente e a sua auto-perceção dos défices (metamemória) através de um questionário próprio, e esta informação foi confrontada com o julgamento que os cuidadores fazem dos mesmos défices, utilizando o mesmo questionário.

- Instrumentos de avaliação:

- Escalas de Metamemória/queixas cognitivas – Escala de Queixas Subjectivas de Memória (QSM) (Schmand, 1996), aplicada ao doente e cuidador;
- *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et al., 1975; Burns et al., 2002) e a sub-escala cognitiva da *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-Cog) (Mohs et al., 1983, Burns et al., 2002), as quais visam identificar alterações a nível cognitivo;
- Instrumentos de avaliação global como a *Clinical Dementia Rating scale* (CDR) (Hughes et al., 1982, Burns et al., 2002), a qual permite integrar aspectos cognitivos e comportamentais, avaliando a repercussão dos mesmos nas actividades do dia-a-dia;
- *Disability Assessment for Dementia Scale* (DAD) (Gelinas et al., 1999) para uma melhor avaliação funcional, e a *Blessed Dementia Scale* (BDS) (Blessed et al., 1968) que, além de estadiar a demência, avalia o grau de dependência do doente em relação a actividades diárias, mudança de hábitos e distúrbios comportamentais – estas escalas foram utilizadas em contexto clínico, não sendo alvo de análise neste estudo;

- Escalas Psicopatológicas como o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) (Cummings et al., 1994; Burns et al., 2002), o qual avalia não só a frequência e gravidade dos comportamentos do doente, como também o desgaste dos mesmos no cuidador, a Escala de Depressão Geriátrica (GDS) (Yesavage et al., 1983; Burns et al., 2002), que constitui uma medida de depressão em idosos, e a Escala de Ansiedade de Hamilton (HAS ou HAMA) (Hamilton, 1960; Burns et al., 2002), para avaliar a gravidade dos sintomas de ansiedade do doente.

- Análise estatística

Os dados recolhidos foram analisados estatisticamente utilizando o software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences versão 19.0). Um $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

De forma a fazer a comparação de grupos independentes foi utilizado o Teste t-Student e, como alternativa, o Teste de Mann-Whitney. Para testar a associação entre duas variáveis qualitativas nominais utilizou-se o teste do qui-quadrado.

O teste da variância bivariado de Friedman permitiu a comparação dos resultados de três ou mais subgrupos relacionados, bem como o teste de Wilcoxon.

O teste Log-Rank foi utilizado de forma a avaliar o tempo médio de conversão até demência, tendo em conta as diferentes variáveis.

RESULTADOS

- Amostra

A amostra total era constituída por 49 participantes, tendo sido caracterizada de acordo com diferentes variáveis. A caracterização da amostra encontra-se na tabela I.

Tabela I – Caracterização da amostra.

<i>N</i> = 49		
Género (N)	Feminino: 30 (61,2%)	Masculino: 19 (38,8%)
Idade início (anos)	M = 68,18; DP=7,59 [Amplitude= 50-83]	
Escolaridade (anos)	M = 6,61; DP=4,48 [Amplitude= 0-17]	
História familiar (N)	Positiva: 22 (44,9%)	Negativa: 27 (55,1%)
ApoEε4 (N)	Portador: 22 (44,9%)	Não portador: 27 (55,1%)
Conversão (N)	Sim: 14 (28,6%)	Não: 35 (71,4%)

M = Média; DP = Desvio padrão.

Nas tabelas II e III apresentam-se as características dos subgrupos que converteram para demência ou permaneceram estáveis, de acordo com as variáveis demográficas e biológicas mais significativas.

Tabela II – Caracterização dos subgrupos de acordo com o perfil de evolução.

<i>N</i> = 49		Média	Desvio Padrão
Idade de Início	NC - 35	67,00 (Mín 50; Máx 83)	8,157
	C - 14	71,14 (Mín 64; Máx 81)	5,051
Escolaridade	NC - 35	6,00 (Mín 0; Máx 17)	4,022
	C - 14	8,14 (Mín 0; Máx 16)	5,318

NC – Não Conversor; C – Conversor; Mín – Mínimo; Máx – Máximo.

Tabela III – Caracterização dos subgrupos de acordo com o perfil de evolução.

<i>N = 49</i>		Não Conversão	Conversão
Género	<i>Masculino</i>	15 (42,9%)	4 (28,6%)
	<i>Feminino</i>	20 (57,1%)	10 (71,4%)
Hist. Familiar	<i>Positiva</i>	18 (51,4%)	4 (28,6%)
	<i>Negativa</i>	17 (48,6%)	10 (71,4%)
ApoEε4	<i>Portador</i>	14 (40%)	8 (57,1%)
	<i>Não Port.</i>	21 (60%)	6 (42,9%)

Hist. Familiar – História Familiar; Não Port. – Não portador.

Do grupo de doentes, 14 (28,6%) converteram para demência, sendo o tempo médio de conversão para DA $7,14 \pm 0,60$ anos, esperando-se que, na população geral de doentes com DCL o tempo médio de conversão ocorra entre os 5,97 e os 8,31 anos, com 95% de confiança. O género, a história familiar ou o facto de os indivíduos serem portadores do alelo ε4 da apolipoproteína E não tem influência no tempo médio até à conversão. Na tabela IV apresenta-se o tempo médio dos diferentes subgrupos, até conversão para DA.

Tabela IV – Tempo médio até conversão para Doença de Alzheimer.

<i>N = 49</i>		Média	DP	L.I.	L.S.	<i>p</i>
Género	<i>Masculino</i>	7,733	$\pm 0,924$	5,923	9,544	0,391
	<i>Feminino</i>	6,377	$\pm 0,643$	5,117	7,638	
História Familiar	<i>Positiva</i>	7,569	$\pm 0,645$	6,304	8,833	0,368
	<i>Negativa</i>	6,668	$\pm 0,729$	5,240	8,096	
ApoE ε4	<i>Portador</i>	5,744	$\pm 0,715$	4,343	7,146	0,122
	<i>Não Port.</i>	8,129	$\pm 0,668$	6,189	9,438	
Overall		7,141	$\pm 0,597$	5,972	8,310	

DP – Desvio Padrão; L.I. – Limite inferior do intervalo de confiança de 95%; L.S. – Limite superior do Intervalo de Confiança de 95%.

A conversão de DCL para DA ocorreu até aos 8 anos de follow-up, não tendo sido registados casos de conversão após esse tempo. A probabilidade de conversão para DA ao longo do tempo encontra-se na Figura 1 e na Tabela V.

Figura 1: Probabilidade de conversão ao longo do tempo.

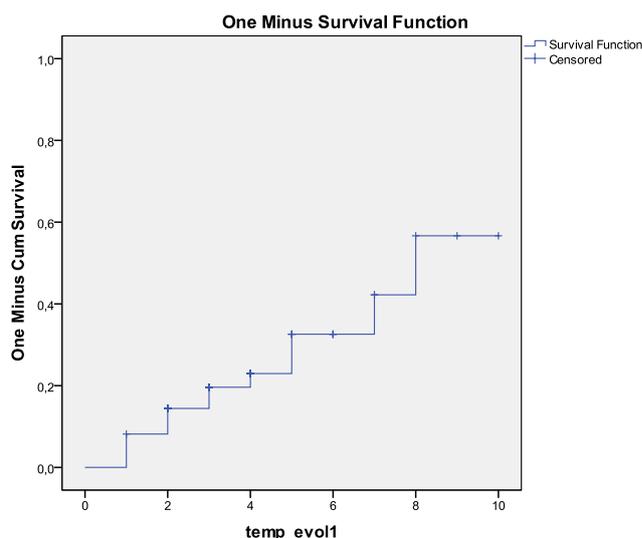


Tabela V – Probabilidade de conversão ao longo do tempo.

Anos	Média±DP
1 ano	0,082 (± 0,039)
2 anos	0,144 (± 0,050)
3 anos	0,196 (± 0,059)
4 anos	0,230 (± 0,066)
5 anos	0,326 (± 0,086)
6 anos	0,326 (± 0,086)
7 anos	0,422 (± 0,116)
8 anos	0,567 (± 0,152)

DP – desvio padrão

O estudo foi dividido em 3 momentos de avaliação:

- Resultados da 1ª avaliação

Foi estabelecido como primeiro momento de avaliação para este estudo aquele em que foi possível obter a participação do doente e de um informador, preferencialmente um familiar próximo ou em coabitação, no preenchimento do questionário de queixas subjectivas de memória.

À data da primeira avaliação os sujeitos apresentavam uma idade média de 72,08 (±6,99) anos e um tempo de evolução médio de 3,90 (±2,23) anos. Os resultados globais das escalas de avaliação específica encontram-se na tabela VI.

Tabela VI – Resultados 1ª avaliação.

Escalas	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
QSM (doente)	49	8,12	4,236	1	18
QSM (cuidador)	49	6,72	3,580	1	14
CDRsb	39	1,372	0,971	0,5	4,0
NPI	49	9,00	12,868	0	72
NPI (desgaste)	49	6,71	8,401	0	35
GDS	49	10,71	6,916	0	29
HAS	49	7,71	5,835	0	25

MMSE = *Mini-Mental State Examination*; ADAS-Cog = *Alzheimer's disease Assessment Scale – Cognitive subscale*; CDRsb = *Clinical Dementia Rating Scale sum-of-boxes*; QSM = *Queixas Subjectivas de Memória*; NPI = *Neuropsychiatric Inventory*; GDS = *Geriatric Depression Scale*; HAS = *Hamilton Anxiety Scale*; DP = desvio padrão.

Relativamente às escalas de avaliação subjectivas de queixas de memória aplicadas ao doente (metamemória) e de acordo com a opinião do cuidador, verificaram-se as seguintes correlações significativas: QSM do doente e escala de Depressão (GDS) ($r=0,560$, $p\leq 0,001$) e Escala de Ansiedade de Hamilton (HAS) ($r=0,611$, $p\leq 0,001$); QSM cuidador e NPI total ($r=0,460$, $p\leq 0,001$) e NPI desgaste ($r=0,347$, $p\leq 0,05$).

Relativamente a outras escalas, encontraram-se ainda as seguintes correlações significativas: entre as escalas cognitivas MMSE e ADAS-Cog ($r=-0,735$, $p\leq 0,001$); entre as escalas psicopatológicas NPI e GDS ($r=0,468$, $p\leq 0,001$), entre o NPI e a HAS ($r=0,361$, $p\leq 0,05$) e entre o NPI e o NPI desgaste ($r=0,792$, $p\leq 0,001$).

Foi explorada a existência de diferenças significativas entre os vários subgrupos passíveis de comparação dentro desta amostra. Assim, verificou-se uma diferença de género na pontuação na GDS, com as mulheres a pontuarem mais alto que os homens ($t=2,075$, $p\leq 0,05$). Não se verificaram diferenças significativas entre os portadores vs. não portadores de alelo ApoEε4 em nenhuma das escalas.

A subdivisão da amostra em conversores versus não conversores permitiu verificar a existência de diferenças nos resultados da baseline no MMSE ($t=-2,807$, $p\leq 0,05$), na ADAS-Cog ($t=3,752$, $p\leq 0,001$) e na CDRsb ($t=2,777$, $p\leq 0,01$), tendo-se verificado que os doentes que converteram no futuro apresentavam já piores resultados do que aqueles que permanecem estáveis até à data da avaliação final.

- Resultados 2ª avaliação

O segundo momento de avaliação ocorreu em média após 6,10 ($\pm 2,867$) anos de evolução e os sujeitos apresentavam uma média de 74,27 ($\pm 6,846$) anos de idade. Nesta 2ª avaliação verificou-se que 11 doentes (22,4%) apresentavam critérios para DA.

Os resultados da 2ª avaliação encontram-se na tabela VII.

Tabela VII – Resultados 2ª avaliação.

Escalas	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
QSM (doente)	49	7,78	4,278	1	17
QSM (cuidador)	49	7,43	3,849	0	16
CDRsb	48	2,198	1,824	0,5	11,0
NPI	49	7,63	9,867	0	47
NPI (desgaste)	49	8,18	9,391	0	35
GDS	49	9,84	7,084	0	28
HAS	49	7,47	6,371	0	24

MMSE = *Mini-Mental State Examination*; ADAS-Cog = *Alzheimer's disease Assessment Scale – Cognitive subscale*; CDRsb = *Clinical Dementia Rating Scale sum of boxes*; QSM = *Queixas Subjectivas de Memória*; NPI = *Neuropsychiatric Inventory*; GDS = *Geriatric Depression Scale*; HAS = *Hamilton Anxiety Scale*; DP = desvio padrão.

Nesta segunda avaliação, e relativamente às escalas de avaliação subjetivas de queixas de memória aplicadas ao doente (metamemória) e de acordo com a opinião do cuidador, verificaram-se as seguintes correlações significativas: as queixas de memória do doente correlacionaram-se mais uma vez com a escala de depressão GDS ($r=0,559$, $p\leq 0,001$) e a HAS ($r=0,657$, $p\leq 0,001$); relacionaram-se ainda com as queixas do cuidador ($r=0,361$, $p\leq 0,05$), com as pontuações no NPI ($r=0,301$, $p\leq 0,05$), com o NPI de desgaste ($r=0,292$, $p\leq 0,05$). As queixas de memória avaliadas pelo cuidador correlacionaram-se significativamente com o MMSE ($r = -0,296$, $p\leq 0,05$), a ADAS-Cog ($r=0,336$, $p\leq 0,05$), a CDR total ($r=0,427$, $p\leq 0,01$) e a CDRsb ($r=0,377$, $p\leq 0,01$).

Verificaram-se novamente correlações significativas entre outras escalas aplicadas, nomeadamente entre as escalas cognitivas – MMSE e ADAS-Cog ($r=-0,903$, $p\leq 0,001$); entre as escalas cognitivas e a escala de avaliação global - MMSE e CDR ($r=-0,771$, $p\leq 0,001$), MMSE e CDRsb ($r=-0,702$, $p\leq 0,001$), ADAS-Cog e CDR ($r=0,771$, $p\leq 0,001$), ADAS-Cog e CDRsb ($r=0,718$, $p\leq 0,001$). Verificaram-se ainda correlações moderadas a elevadas entre NPI e GDS ($r=0,588$, $p\leq 0,001$), entre NPI e a HAS ($r=0,568$, $p\leq 0,001$) entre NPI e o desgaste do cuidador ($r=0,917$, $p\leq 0,001$). O desgaste do cuidador estava igualmente correlacionado com as queixas depressivas (GDS) ($r=0,525$, $p\leq 0,001$) e de ansiedade do doente (HAS) ($r=0,521$, $p\leq 0,001$). As queixas depressivas e de ansiedade do doente apresentaram uma correlação elevada ($r=0,717$, $p\leq 0,001$).

Não se verificaram desta vez diferenças significativas a nível de género e entre os portadores versus não portadores de alelo ApoE ϵ 4 em nenhuma das escalas.

A subdivisão da amostra em conversores versus não conversores permitiu agora verificar uma relação de significância no que se refere à perceção das alterações de memória por parte do cuidador ($t=3,178$, $p\leq 0,01$). Mantiveram-se as diferenças significativas nos

resultados a nível do MMSE ($t=-4,632$, $p\leq 0,001$), da ADAS-Cog ($t=4,927$, $p\leq 0,001$), da CDRsb ($t=3,465$, $p\leq 0,01$) e ainda da CDR ($t=4,759$, $p\leq 0,001$).

- Resultados 3ª avaliação

Para o último momento de avaliação foi seleccionada a avaliação completa mais recente para cada doente. Nesta última fase foram incluídos apenas os doentes que permaneciam em fase de DCL, tendo havido 3 doentes perdidos para *follow-up*. 10 doentes não haviam realizado ainda um terceiro momento de avaliação. Com esta avaliação foi estabelecido o diagnóstico de DA a dois dos doentes. Assim, os 25 sujeitos avaliados apresentavam uma idade média de 74,92 ($\pm 6,745$) anos e uma média de 7 ($\pm 2,483$) anos de evolução da doença.

Os resultados estão representados na tabela VIII.

Tabela VIII – Resultados da 3ª avaliação.

Escalas	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
QSM (doente)	25	7,88	3,887	0	14
QSM (cuidador)	16	7,44	2,707	3	12
CDRsb	25	2,20	1,561	0,5	8,0
NPI	25	6,60	8,271	0	29
NPI (desgaste)	25	7,24	7,143	0	26
GDS	25	8,20	5,809	0	21
HAS	24	6,00	4,511	0	18

MMSE = *Mini-Mental State Examination*; ADAS-Cog = *Alzheimer's disease Assessment Scale – Cognitive subscale*; CDRsb = *Clinical Dementia Rating Scale sum of boxes*; QSM = *Queixas Subjectivas de Memória*; NPI = *Neuropsychiatric Inventory*; GDS = *Geriatric Depression Scale*; HAS = *Hamilton Anxiety Scale*; DP = desvio padrão.

Na 3ª avaliação, relativamente às escalas de avaliação subjectivas de queixas de memória aplicadas ao doente (metamemória) e de acordo com a opinião do cuidador,

verificaram-se as seguintes correlações significativas: as queixas de memória do doente correlacionaram-se com as pontuações na GDS ($r=0,466$, $p\leq 0,05$), HAS ($r=0,571$, $p\leq 0,01$), no NPI total ($r=0,401$, $p\leq 0,05$) e no NPI de desgaste do cuidador ($r=0,427$, $p\leq 0,05$); mais uma vez a perceção das alterações da memória por parte do cuidador correlacionou-se significativamente com as escalas cognitivas e de avaliação global, nomeadamente com o MMSE ($r=-0,559$, $p\leq 0,05$), a ADAS-Cog ($r=0,567$, $p\leq 0,05$), a CDR ($r=0,586$, $p\leq 0,05$) e a CDRsb ($r=0,549$, $p\leq 0,05$).

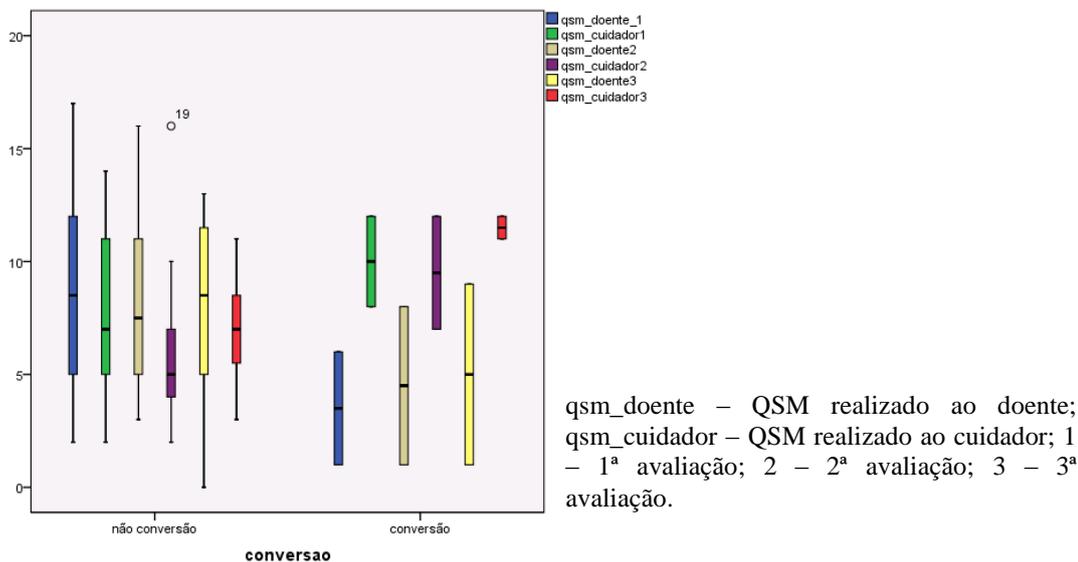
Observou-se ainda uma correlação significativa entre a idade e o MMSE ($r=-0,442$, $p\leq 0,05$) e a ADAS-Cog ($r=0,465$, $p\leq 0,05$) e, relativamente às outras escalas aplicadas, verificaram-se mais uma vez correlações significativas entre o MMSE e ADAS-Cog ($r=-0,778$, $p\leq 0,001$), MMSE e CDR ($r=-0,474$, $p\leq 0,05$), MMSE e CDRsb ($r=-0,730$, $p\leq 0,001$), ADAS-Cog e CDR ($r=0,493$, $p\leq 0,05$), ADAS-Cog e CDRsb ($r=0,759$, $p\leq 0,001$). Verificaram-se ainda correlações moderadas a elevadas entre NPI pontuação total e o desgaste do cuidador, ($r=0,895$, $p\leq 0,001$) e este, por sua vez, correlacionava-se com as queixas depressivas (GDS) ($r=0,451$, $p\leq 0,05$) e de ansiedade do doente (HAS) ($r=0,443$, $p\leq 0,05$). As queixas depressivas e de ansiedade do doente apresentaram uma correlação elevada entre si ($r=0,737$, $p\leq 0,001$).

- Evolução ao longo do tempo

Após a realização da análise estatística, obtiveram-se os seguintes resultados referentes à evolução, ao longo do tempo, das pontuações nas diferentes escalas:

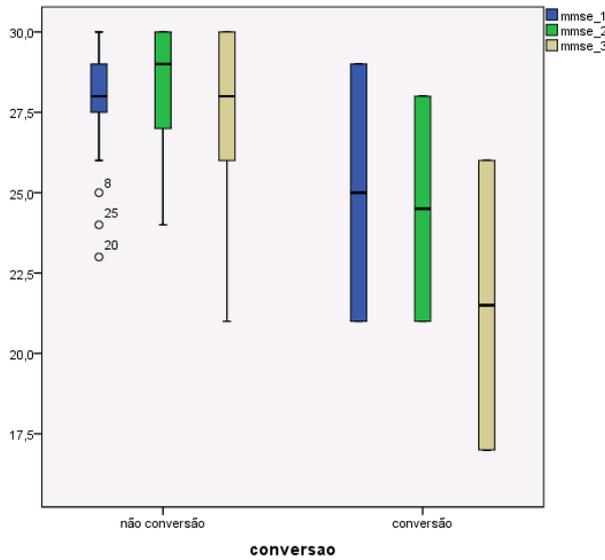
A Figura 2 evidencia a evolução referente à consciência do défice, mediante a realização da QSM, quer ao doente, quer ao cuidador.

Figura 2: Evolução da pontuação obtida na QSM, realizado ao doente e ao cuidador.



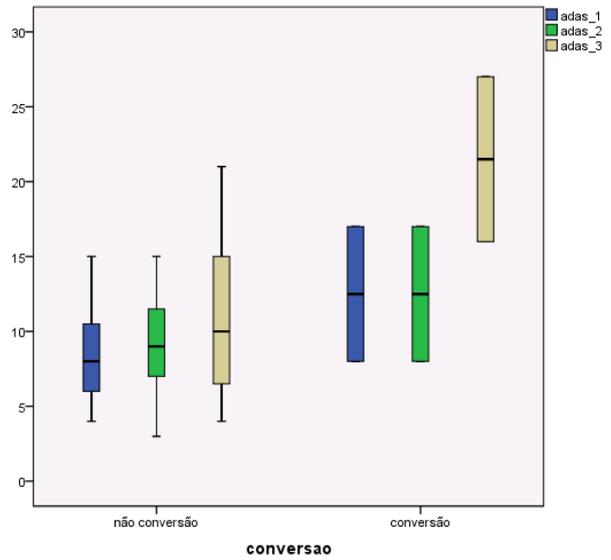
Quanto à pontuação obtida na QSM realizado ao doente não se observou uma diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo, quer no grupo de indivíduos que não converteu ($p=0,793$), quer no grupo de indivíduos que converteu ($p=0,368$). De igual forma, não se observou diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo na pontuação obtida na QSM preenchido de acordo com a percepção do cuidador, quer no grupo de indivíduos que não converteu ($p=0,159$), quer no grupo de indivíduos que converteu ($p=0,368$). Foi feita também uma comparação das pontuações obtidas na QSM realizado ao doente com as obtidas na QSM realizado ao cuidador, tendo-se verificando a inexistência de diferenças estatisticamente significativas entre a percepção do doente e do cuidador no grupo de indivíduos que converte para DA em nenhuma das avaliações (1ª avaliação: $p=1,000$; 2ª avaliação: $p=0,102$; 3ª avaliação: $p=0,180$). No grupo de indivíduos com DCL e que não converteu, a diferença entre percepção do doente e do cuidador é tendencialmente significativa na 1ª avaliação ($p=0,063$), sendo estatisticamente significativa na 2ª avaliação ($p=0,049$), mas sem diferença significativa na 3ª avaliação ($p=0,193$).

Figura 3: Evolução da pontuação obtida no MMSE.



mmse – MMSE; 1 – 1ª avaliação; 2 – 2ª avaliação; 3 – 3ª avaliação.

Figura 4: Evolução da pontuação obtida na ADAS-Cog.



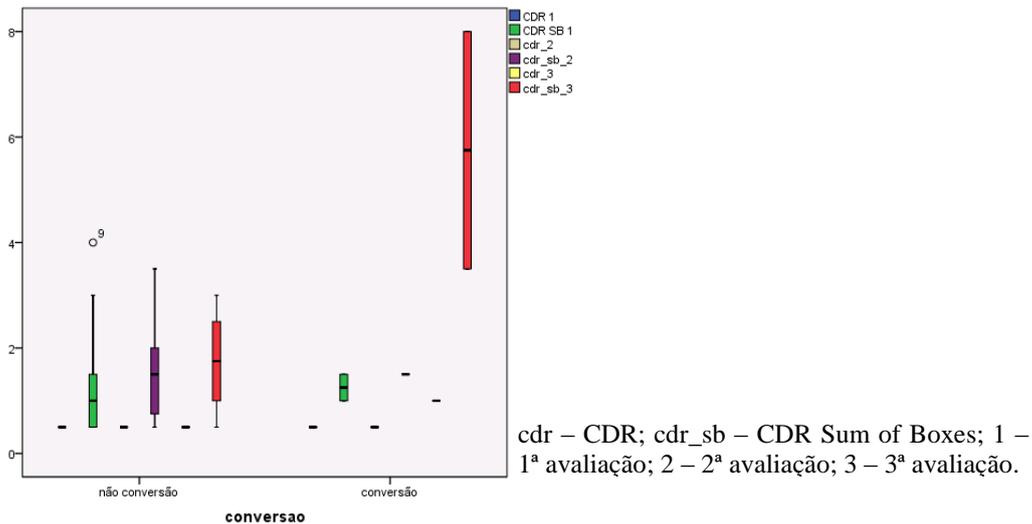
adas – ADAS_Cog; 1 – 1ª avaliação; 2 – 2ª avaliação; 3 – 3ª avaliação.

No que respeita ao MMSE (Figura 3), não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ao longo do tempo, quer no grupo de indivíduos que não converteu ($p=0,458$), quer no grupo de indivíduos que converteu ($p=0,156$). No entanto, o grupo de indivíduos que não converteu aparentemente seria mais estável.

Relativamente aos resultados referentes à ADAS-Cog (Figura 4), verificou-se uma tendência para que os valores de ADAS aumentem no grupo dos não conversores ($p=0,030$). Em contrapartida, não se verificaram alterações estatisticamente significativas ao longo do tempo no grupo de indivíduos que converteu ($p=0,135$); nos indivíduos com DCL que não converteu verificou-se um aumento estatisticamente significativo entre a primeira e a última avaliação ($p=0,045$), sem diferença significativa entre a 1ª e 2ª ($p=1,000$), ou entre a 2ª e 3ª avaliações ($p=0,231$).

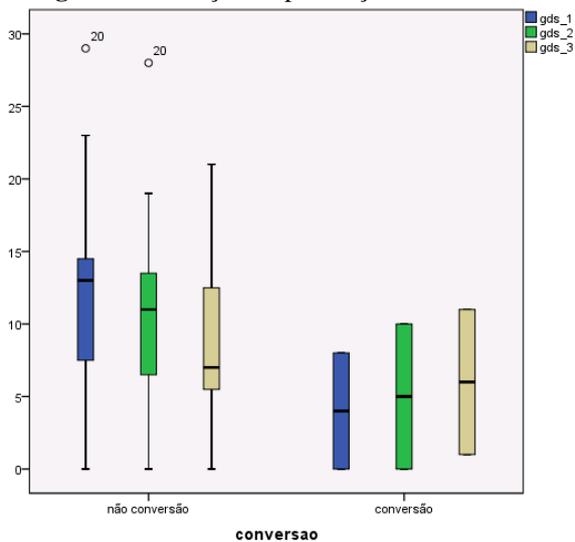
Quanto à avaliação feita com o CDR (Figura 5), não existe diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo, quer no grupo de indivíduos que não converte ($p=0,071$), quer no grupo de indivíduos que converte ($p=0,156$).

Figura 5: Evolução da pontuação obtida no CDR.



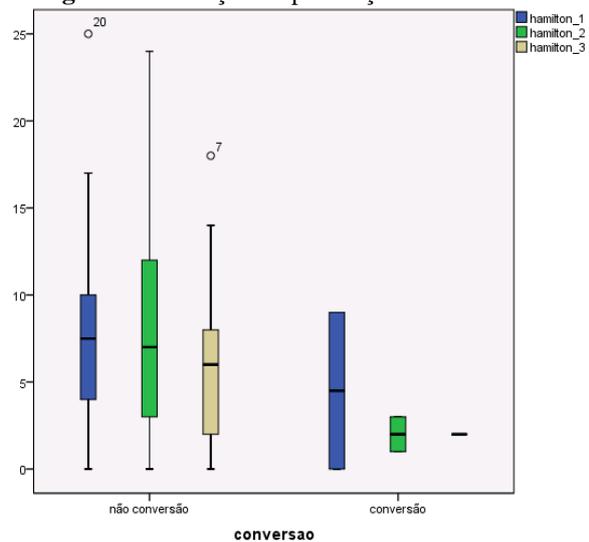
Analisando os dados relativos à escala GDS (Figura 6), existe diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo no grupo de indivíduos que não converte ($p=0,007$), sendo a tendência decrescente desde a primeira avaliação até à 3ª ($p=0,006$), sem que a 2ª avaliação se distancie muito da 1ª ($p=0,365$) ou da 3ª ($p=0,365$); no grupo de indivíduos que converte não se encontra diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo ($p=0,156$).

Figura 6: Evolução da pontuação obtida na GDS.



gds - GDS; 1 - 1ª avaliação; 2 - 2ª avaliação; 3 - 3ª avaliação.

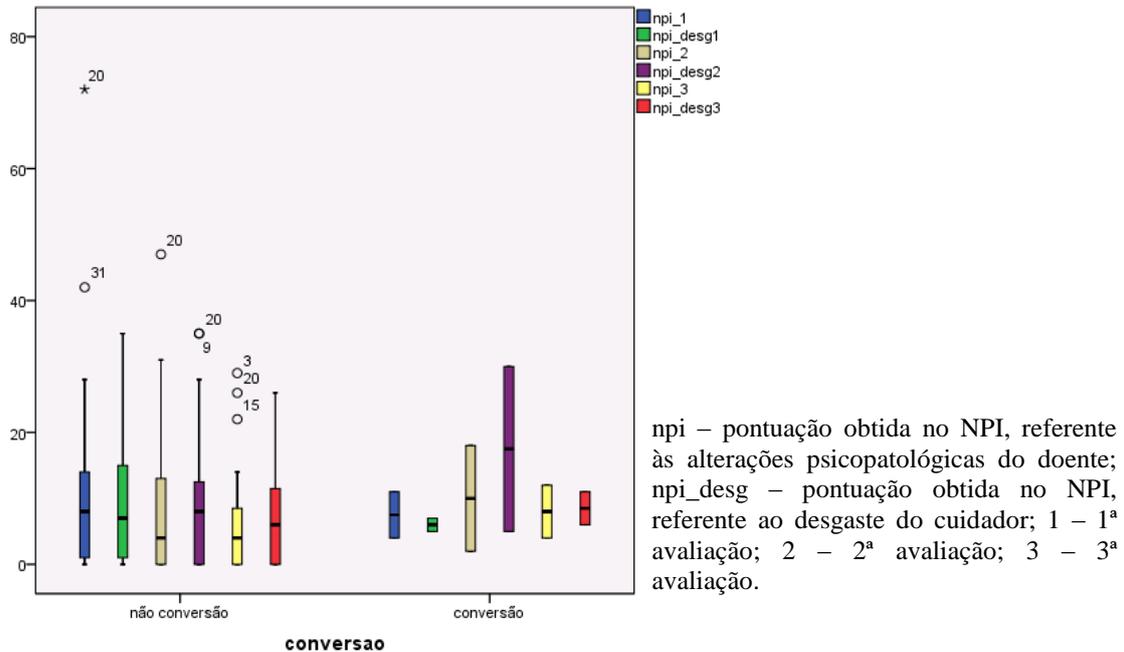
Figura 7: Evolução da pontuação obtida na HAS.



hamilton - HAS; 1 - 1ª avaliação; 2 - 2ª avaliação; 3 - 3ª avaliação.

A Figura 7 mostra que não existe diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo, nos resultados obtidos na escala de ansiedade de Hamilton (HAS), quer no grupo de indivíduos que não converte ($p=0,115$), quer no grupo de indivíduos que converte ($p=1,000$).

Figura 8: Evolução da pontuação obtida no NPI.



Analisando a evolução das pontuações obtidas no NPI (Figura 8), no que respeita às alterações psicopatológicas do doente, verifica-se que existe diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo no grupo de indivíduos que não converte ($p=0,018$), sendo a tendência decrescente desde a primeira avaliação até à 3ª ($p=0,037$), sem que a 2ª avaliação se distancie muito da 1ª ($p=0,421$) ou da 3ª ($p=0,906$). No grupo de indivíduos que converte ($p=0,368$) não se encontra diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo. Relativamente ao desgaste do cuidador, não existe diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo, quer no grupo de indivíduos que não converte ($p=0,688$), quer no grupo de indivíduos que converte ($p=0,368$).

DISCUSSÃO

A pesquisa da repercussão do envelhecimento nas capacidades cognitivas, nomeadamente na memória, tem sido uma preocupação constante ao longo dos tempos, sendo fundamental distinguir a peculiar perda de memória, verificada pela maior parte da população idosa, do défice presente nas síndromes demenciais.

Este estudo longitudinal visou acompanhar indivíduos portadores de Déficit cognitivo ligeiro (DCL) amnésico, ao longo de 6 anos, avaliando-se assim a sua evolução e possível conversão para DA. Neste estudo verificou-se que, ao longo da avaliação, nem todos os doentes portadores do DCL converteram. Apesar do risco de evolução superior para demência, nomeadamente DA, dos indivíduos com DCL quando comparado com idosos não portadores, importa salientar que nem todos a desenvolvem, podendo o défice cognitivo permanecer estável ao longo do tempo (Palmer et al, 2002; Ritchie et al, 2001), existindo então, de acordo com Bruscoli e Loveston (2004), uma forma não progressiva de defeito cognitivo.

Verificou-se que a idade de início dos sintomas entre os indivíduos que converteram variou entre 64 e 81 anos, com idade média de aparecimento de aproximadamente 68 anos. O surgimento de sintomas nos anos que precedem o diagnóstico clínico evidencia que a DA é um processo neurodegenerativo progressivo, no qual os doentes apresentam, numa fase inicial, alterações cognitivas, nomeadamente mnésicas, mas também, dificuldades de raciocínio e orientação, surgindo gradualmente alterações neuropsicológicas, bem como repercussões nas actividades de vida diária, perdendo o doente a sua autonomia (Abreu et al, 2005).

Constatou-se, neste estudo, que nem todos os portadores do alelo $\epsilon 4$ converteram, dados que estão de acordo com a literatura (Rocchi et al., 2003), a qual indica que embora o alelo apoE $\epsilon 4$ indique um risco acrescido para o desenvolvimento de DA, não é suficiente para causar a mesma. Neste estudo não se verificaram diferenças relevantes entre portadores e a

restante amostra não portadora em nenhuma das escalas. A identificação na amostra dos indivíduos portadores do alelo apoE ϵ 4 visou também avaliar se a taxa de conversão nestes doentes seria maior em relação aos restantes, o que se verificou.

A maioria dos doentes que converteram era do sexo feminino, o que comprova o risco acrescido deste grupo (Hebert et al., 2001). Quanto à presença de história familiar de demência verificou-se, ao contrário do expectável (Fratiglioni et al., 1993), que a maioria dos conversores não tinha antecedentes. As diferenças não foram, contudo, estatisticamente significativas entre os vários grupos.

O objetivo principal deste trabalho foi estudar a evolução da metamemória nos doentes com DCL amnésico. O acompanhamento longitudinal dos doentes permitiu avaliar se os mesmos tinham consciência do seu défice, bem como se essa percepção sofria alterações com a deterioração cognitiva. Ao longo do estudo verificaram-se alterações, ainda que não estatisticamente significativas, nas escalas de queixas subjectivas de memória (QSM): houve uma diminuição da pontuação média obtida na QSM do doente e, em contrapartida, um aumento da mesma na QSM realizado ao cuidador, ou seja, o agravamento do desempenho cognitivo foi acompanhado por uma perda de noção dessas alterações, na perspetiva do doente. Estes resultados corroboram a literatura (Kalbe et al., 2005), a qual concluiu que as pessoas com DCL podem, numa fase inicial, ter consciência dos seus défices, demonstrando com a progressão da doença, uma diminuição da mesma. O mesmo não se verifica nos doentes com DA, os quais apresentam tipicamente anosognosia (Perrotin et al., 2007). Desta forma, a falta do reconhecimento dos défices é preditiva de risco de conversão para demência nas pessoas com DCL (Tabert et al., 2002).

Estudos anteriores salientam ainda que os doentes com DCL não valorizam os seus défices (Vogel et al., 2004), podendo mesmo sobrevalorizar as suas capacidades (Kalbe et al., 2005). Segundo Flavel (1979), que apresentou o conceito de metamemória, embora possam

reconhecer as suas dificuldades, é provável que estes doentes não “usem” o conhecimento metacognitivo – o qual permite ao indivíduo fazer a avaliação dos conteúdos da sua memória (Berrios & Hodges, 2000) – de forma a integrarem a informação acerca das alterações das suas capacidades mnésicas, o que reafirma então a ocorrência de alterações na metamemória.

As queixas subjectivas da memória referidas pelo doente, avaliadas neste estudo com a QSM, resultam do processamento e acesso à sua própria memória, ou seja, da metamemória (Nelson & Narens, 1990) e, portanto, as referidas alterações nesta escala ao longo do tempo, apontam para variações na metamemória dos doentes com a progressão do défice. A metamemória, estudada neste trabalho através da aplicação da QSM, é melhor avaliada por outros questionários acerca das estratégias, capacidade, do conhecimento e sentimento em relação à memória, como o *Metamemory in Adulthood Questionnaire* (MIA) (Dixon & Hultsch, 1983; Yassuda et al., 2005), e o *Memory Functioning Questionnaire* (MFQ) (Gilewski et al., 1983; Yassuda et al., 2005), os quais reflectem, portanto, o funcionamento da memória na perspectiva do doente. Provas como *feeling of knowing* (FOK) (Hart, 1965; Yassuda et al., 2005) e *judgements-of-knowing* (JOK) (Yassuda et al., 2005), nas quais o doente prevê o seu desempenho, bem como o *Memory Self-Efficacy Questionnaire* (MSEQ) (Berry et al., 1989; Yassuda et al., 2005), o qual avalia a auto-eficácia, são igualmente úteis para estudar o compromisso na metamemória, ao demonstrarem que os doentes com DCL sobrestimam as suas capacidades. Contudo, neste trabalho não foram utilizados estes instrumentos de avaliação.

Nos doentes com DCL, a percepção subjectiva do défice não corresponde então ao compromisso objetivo, não conseguindo prever isoladamente o desenvolvimento de demência (Jorm et al., 1997) e, portanto, as escalas de avaliação cognitiva bem como a informação dada pelos cuidadores revelaram-se fundamentais. De uma maneira geral, verificou-se que os doentes que converteram no futuro apresentavam na primeira avaliação piores resultados,

ainda que ligeiros, nas diferentes escalas, quando comparados com os que permaneceram estáveis. Foi possível ainda verificar uma correlação entre as queixas de memória avaliadas pelo cuidador e piores performances nas escalas MMSE, ADAS-Cog e CDR, resultados que corroboram a literatura (Tarber et al., 2002), ao demonstrarem que a avaliação feita pelo cuidador reflecte o agravamento do défice.

O MMSE pretendia, para além de uma avaliação inicial, averiguar a existência de diferenças, ao longo do tempo, na capacidade cognitiva dos doentes. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas, embora o grupo que não converteu pareça ser mais estável. Estes resultados mostram que, embora possa ser utilizado no acompanhamento dos doentes com disfunção cognitiva, o MMSE é essencialmente um método de rastreio, não substituindo uma avaliação clínica completa para o estabelecimento de um diagnóstico (Folstein, 1975).

Quanto à sub-escala cognitiva da *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-Cog), verificou-se uma diferença nos 3 momentos de avaliação, notando-se um aumento da pontuação máxima obtida pelos doentes, sobretudo nos que converteram. Tendo em conta que a pontuação da ADAS-Cog valoriza os erros dados pelo indivíduo e não as actividades desempenhadas de forma correcta, quanto maior é a pontuação total da ADAS-Cog, maior será o grau de deterioração cognitiva do indivíduo (Rosen et al., 1984). Desta forma, os resultados reflectem um agravamento do desempenho cognitivo com a progressão do défice. O mesmo se conclui analisando a pontuação média obtida no CDR que sofreu um aumento ao longo do tempo, embora não estatisticamente significativo. Para além do declínio cognitivo, estes resultados relativos ao CDR reflectem igualmente um maior compromisso nas actividades de vida diárias, ao longo da evolução (Hughes et al., 1982).

Foi possível estabelecer uma correlação entre as queixas depressivas e de ansiedade dos doentes e as escalas de metamemória (QSM). Verificou-se que quanto maior era a percepção

do doente relativamente ao seu défice e compromisso cognitivos, maior era o seu estado depressivo e de ansiedade. Ao longo da evolução do défice, com perda da consciência do mesmo, houve então uma diminuição da pontuação média obtida na GDS e, portanto, uma menor frequência de queixas depressivas, no grupo dos não conversores. Não se verificaram, contudo, diferenças estatisticamente significativas ao longo do tempo, no grupo dos conversores. A menor pontuação obtida na escala GDS, à medida que o défice evolui, no grupo dos não conversores pode evidenciar a importância do reconhecimento do défice como um dos factores causais dos sintomas psiquiátricos. Assim, a depressão presente no DCL poderá ser entendida de duas formas: por um lado, pode resultar de um distúrbio com base sobretudo neurobiológica; por outro lado, os sintomas depressivos podem estar eventualmente relacionados com a noção do défice cognitivo, sendo por isso mais evidentes na fase inicial (Crocco & Loewenstein, 2005), ou seja, embora seja inegável que a presença de sintomas depressivos possa predizer um risco acrescido para declínio cognitivo, este pode levar também a queixas depressivas (Jajodia & Borders, 2011).

Relativamente às manifestações neuropsiquiátricas, como delírio, alucinações, agitação, irritabilidade, ansiedade e outros, verificou-se, segundo relato dos cuidadores, uma diminuição das mesmas, ao longo de toda a evolução do doente, tendo havido então uma diminuição da pontuação média obtida no NPI, embora não estatisticamente significativa.

Quanto ao desgaste do cuidador, a análise dos resultados das três avaliações aponta para um aumento do mesmo numa fase inicial, o qual se relaciona directamente com o agravamento do défice. No entanto, na terceira avaliação verificou-se uma ligeira diminuição da pontuação do NPI referente ao desgaste do cuidador. Perante estes resultados, pode concluir-se que apesar do impacto que as alterações do doente têm inicialmente no seu cuidador, numa fase posterior pode eventualmente haver uma adaptação por parte do mesmo. Este processo adaptativo e o facto de aparentemente não se verificar um aumento sistemático

no stress do cuidador, apesar da má evolução do doente, estão já descritos na literatura (Danhauer et al., 2004). Estes resultados são de igual forma coerentes com outros estudos que indicam que sintomas comportamentais e psicológicos estão associados com maior desgaste do cuidador (Rabin et al., 1982), daí que neste estudo se tenha verificado um maior desgaste na fase inicial.

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, a amostra de estudo é ainda ligeiramente reduzida, com um número significativo de casos de *drop-out*, o que limita forçosamente a interpretação dos resultados. Uma outra limitação essencial diz respeito à relativa autonomia dos doentes com DCL que faz com que estes frequentemente compareçam nas consultas de seguimento sem acompanhante. Além disso, a avaliação da metamemória dos doentes foi feita mediante a aplicação de apenas uma escala, a QSM, sendo igualmente importante e adequado, tendo em conta o âmbito do trabalho, a utilização de outros instrumentos de avaliação existentes com essa finalidade. Embora as conclusões se revelem coerentes com a literatura, torna-se oportuno a realização de novos estudos com amostras mais robustas.

AGRADECIMENTOS

A ajuda e apoio de algumas pessoas foram imprescindíveis para a realização e aperfeiçoamento deste trabalho de investigação e, portanto, queria deixar uma palavra de agradecimento.

Agradeço à Exma. Professora Doutora Isabel Santana, Professora de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, e à Dr.^a Diana Duro, Bolseira de Investigação na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Psicóloga em colaboração no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, minhas orientadora e co-orientadora, respectivamente, pelo desafio proposto, por terem permitido a minha integração neste projecto de investigação no âmbito da Neurologia, área que me desperta bastante interesse e curiosidade, pela orientação prestada e pela ajuda na revisão e correcção do trabalho.

Agradeço à Professora Bárbara dos Santos Oliveiros, Investigadora do Instituto de Biofísica e Biomatemática da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pela sua disponibilidade e ajuda na interpretação dos resultados.

Agradeço aos meus pais e irmã pelo apoio incondicional que manifestaram durante a execução deste trabalho.

Por fim, agradeço a todos os meus amigos, igualmente por todo o apoio e preciosa ajuda que sempre me deram.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, I., FORLENZA, O. & BARROS, H. (2005), *Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia*, Rev. Psiq. Clín. 32 (3), pp.131-136.

APOSTOLOVA, L. & CUMMINGS, J. (2008), *Neuropsychiatric Manifestations in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of the Literature*, Dement Geriatr Cogn Disord, 25:115–126.

BERG, L. (1988), *Clinical Dementia Rating (CDR)*, Psychopharmacol Bull; 24: pp.637-639.

BERRIOS G. & HODGES J. (2000), *Memory Disorders in Psychiatric Practice*, Cambridge University Press.

BERRY, J. et al. (1989), *Reliability and validity of the self-efficacy questionnaire*, Developmental Psychology, 25, 701-713.

BLESSED, G. et al. (1968), *The association between quantitative measures of dementia and senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects*. Br J Psychiat 114: 797–811

BRUSCOLI, M. & LOVESTONE, S. (2004), *Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies*, Int Psychogeriatr., 16(2): 129-40.

BURNS A. et al. (2002), *Rating Scales in old age psychiatry*, Br. J. Psychiatry, Feb 2002; 180: 161 - 167.

BURNS, A. & ZAUDIG, M. (2002), *Mild cognitive impairment in older people*, Lancet, Vol 360, pp.1963–1965.

CALDEIRA, A. & RIBEIRO, R. (2004), *The Challenge of Caregivers dealing with older people with Alzheimer's Disease*, Arquivo Ciência Saúde, 11 (2).

CAROLI, A. et al. (2007), *Cerebral perfusion correlates of conversion to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment*, J Neurol 254:1698–1707.

CLARE, L. (2003), *Managing threats to self: awareness in early stage Alzheimer's disease*, Social Science & Medicine, Volume 57, Issue 6, 1017–1029.

CROCCO & LOEWENSTEIN (2005), *Psychiatric aspects of mild cognitive impairment current*, Psychiatry Reports, 7 , pp.32-36.

CUMMINGS et al. (1994), *The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia*, Neurology, 44, 2308-2314

DANHAUER, S. et al. (2004), *Do Behavioral Disturbances in Persons With Alzheimer's Disease Predict Caregiver Depression Over Time?*, Psychology and Aging, Vol 19(1).

GOEMAN & DE DEYN (2003), *Mild cognitive impairment*. In Memory: Basic Concepts, Disorders and Treatment (De Deyn et al.), pp. 243-249, Uitgeverij Acco.

DIXON, R & HULTSCH, D. (1983), *Metamemory and memory for text relationships in adulthood: A cross-validation study*, Journal of Gerontology, 38, 689-694.

DOURADO, M. et al. (2006), *Consciência da Doença na demência*, Rev. Psiq. Clín. 33 (6), pp.313-321.

FLAVELL, J. H. (1971). *First discussant's comments: What's memory development the development of?* Human Development, 14, 272-278.

FLAVELL, J. H. (1979), *Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive-developmental inquiry*, American Psychologist, 34, 906–911.

FRATIGLIONI, L. et al, (1993), *Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: A population-based, case-control study.*” Annals of Neurology; 33(3):258–266.

FOLSTEIN, N. et al. (1975), “*Mini-Mental State*”: *A practical method for grading the cognition state of patients for the clinician*, Journal of Psychiatry Research, 12, 189–198.

GAUTHIER, S. et al. (2006), *Mild cognitive impairment*, Lancet, 367, pp.1262–70.

GELINAS, I. et al. (1999), *Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the Disability Assessment for Dementia*, American Journal of Occupational Therapy, 53, 471-481.

GILEWSKI, M. et al, (1983), *Abbreviating the metamemory questionnaire: Factor structure norms for adults*. Trabalho apresentado no encontro da American Psychological Association, Anaheim, CA.

GRUNDMAN, M. et al. (2004), *Mild Cognitive Impairment can be distinguished from Alzheimer Disease and Normal Aging for Clinical Trials*, Arch Neurol. 61, pp.59-66.

HAMILTON, M. (1960), *A rating scale for depression*, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 23, 56-62.

HART, J. (1965), *Memory and the feeling-of-knowing experiments*, Journal of Educational Psychology, 56, 208–216.

HWANG, J. et al. (2004), *Mild Cognitive Impairment is Associated with characteristic Neuropsychiatric Symptoms*, Vol 18, pp.17-21.

HEBERT, LE. et al. (2001), *Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men?* American Journal of Epidemiology; 153(2):132–136.

HUGHES, C. et al. (1982), *A New Clinical scale for the staging of dementia*, British Journal of Psychiatry, 140 , pp.566-572.

JAJODIA, A. & BORDERS, A. (2011), *Memory Predicts Changes in Depressive Symptoms in Older Adults: A Bidirectional Longitudinal Analysis*, The Journals of Gerontology, Series B.

JORM, A. et al. (1997), *Do cognitive complaints either predict future cognitive decline or reflect past cognitive decline? A longitudinal study of an elderly community sample*, *Psychological Medicine*, 27, 91–98.

KALBE, E. et al. (2005), *Anosognosia in Very Mild Alzheimer's Disease but Not in Mild Cognitive Impairment*, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 19:349-356.

KAUSLER, D. et al. (2007), *The Essential Guide to Aging in the Twenty-first Century: Mind, Body, and Behavior*, University of Missouri Press.

KRISHNAMOORTHY, E. et al. (2010), *Dementia: A Global Approach*, Cambridge University Press.

LOPES, M. & BOTTINO, C. (2002), *Prevalência de Demência em diversas regiões do mundo*, *Arq. Neuro-Psiquiatr.* vol.60 no.1.

MAIOLI, F. et al. (2007), *Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: A preliminary study in a memory and cognitive disorder*, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, Volume 44, 233–241.

MICHON, A. et al. (1994), *Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57: 805-809.

MIMURA, M. (2008), *Memory Impairment and Awareness of Memory Deficits in Early-Stage Alzheimer's Disease*, *Tohoku J. Exp. Med.*, 215, 133-140.

MOHS, R. et al. (1983), *The Alzheimer's Disease Assessment Scale: an instrument for assessing treatment efficacy*, Psychopharm Bull; 19: pp.448-50.

MORRIS, JC. (2006), *Mild Cognitive Impairment Is Early-Stage Alzheimer Disease*, Arch Neurol., 63:15-16.

NELSON, T. & NARENS, L. (1990), *Metamemory: a Theoretical Framework and new findings*, The Psychology of Learning and Motivation, vol 26, pp.125-173.

PALMER, K. et al. (2002), *Differential Evolution of Cognitive Impairment in Nondemented Older Persons: Results From the Kungsholmen Project*, Am J Psychiatry, 159: 436-442.

PERROTIN, A. et al. (2007), *Metamemory monitoring in mild cognitive impairment: Evidence of a less accurate episodic feeling-of-knowing*, Neuropsychologia 45, 2811–2826.

PETERSEN, R. et al., (1999), *Mild Cognitive Impairment*, Arch Neurol., 56:303-308.

PETERSEN, R. et al. (2001), *Current Concepts in Mild Cognitive Impairment*, Arch Neurol. 58: 1985-1992.

RABIN, P. et al. (1982), *The impact of dementia in the family*, JAMA;248, pp.333-335.

RITCHIE, K. et al. (2001), *Classification criteria for mild cognitive impairment*, Neurology, vol. 56 no.1, 37-42.

ROCCHI, A. et al. (2003), *Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review*, Brain Research Bulletin 61: 1-24.

ROSEN, W. et al. (1984), *A new rating scale for Alzheimer's Disease*, Am J Psychiatry; 141: pp. 1356-64.

ROZZINI, L. et al. (2009), *Anxiety symptoms in mild cognitive impairment*, International Journal of Geriatric Psychiatry, Alzheimer Disease & Associated Disorders, Vol 24, 300–305.

SCHLINDWEIN-ZANINI, R. (2010), *Demência no idoso: aspectos neuropsicológicos*, Rev Neurocienc, 18 (2), 220-226.

SCHMAND, B. et al. (1996), *Neurology*, Vol. 46. pp 121-125.

SOUCHAY, C. (2007), *Metamemory in Alzheimer's Disease*, Cortex 43 (7), pp.987-1003.

TABERT, M. et al. (2002), *Functional deficits in patients with mild cognitive impairment*, *Neurology*, vol. 58 no. 5, 758-764.

TIERNEY, M. et al. (1996), *The prediction of Alzheimer disease. The role of patient and informant perceptions of cognitive deficits*, Archives of Neurology, 53, 423–427.

VOGEL, A. et al (2004), *Awareness of Deficits in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Do MCI Patients Have Impaired Insight?*, Dement Geriatr Cogn Disord, 17, pp.181–187.

WEST et al. (2001), *Effects of goal-setting and feedback on memory performance and beliefs among older and younger adults*, Psychology and Aging, 16, 2, 240-250.

YASSUDA, M. (2005), *Meta-memória e Auto-eficácia: Um Estudo de Validação de Instrumentos de Pesquisa sobre Memória e Envelhecimento*, Psicologia: Reflexão e Crítica, 18(1), 78-90.

YESAVAGE, JA et al. (1983), *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*, J Psychiatr Res.