

## Comprometimento cognitivo leve

### *Mild cognitive impairment*

Márcia Radanovic<sup>1</sup>, Florindo Stella<sup>2</sup>, Orestes V. Forlenza<sup>3</sup>

Radanovic M, Stella F, Forlenza OV. Comprometimento cognitivo leve / *Mild cognitive impairment*. Rev Med (São Paulo). 2015 jul.-set.;94(3):162-8.

**RESUMO:** O termo comprometimento cognitivo leve (CCL) designa um quadro clínico em que ocorre declínio em um ou mais domínios cognitivos, o que pode levar a um relativo prejuízo da capacidade de realização de atividades mais complexas (por exemplo, atividades no campo profissional), sem que o indivíduo preencha critérios diagnósticos para demência. O CCL pode ter diversas etiologias, incluindo doenças clínicas mal controladas, polimedicação, depressão, etc; no entanto, em muitos casos corresponde a um estágio ainda incipiente de alguma forma de demência, como a doença de Alzheimer ou demência vascular. Indivíduos com CCL podem apresentar melhora do quadro, estabilização, ou progressão para demência, de acordo com a causa subjacente. O diagnóstico de CCL é baseado em critérios clínicos, e os exames subsidiários tem por objetivo identificar causas tratáveis e tentar identificar os indivíduos com maior risco de conversão para demência. O tratamento é orientado para a doença subjacente ao quadro, quando esta pode ser identificada. Reabilitação cognitiva pode apresentar resultados favoráveis no tratamento de déficits específicos, como os de atenção e memória.

**Descritores:** Comprometimento cognitivo leve; Idoso; Demência; Doença de Alzheimer.

**ABSTRACT:** The term mild cognitive impairment (MCI) describes a clinical entity in which there is a decline in one or more cognitive functions, leading to a relative loss of ability to perform complex activities (e.g. professional activities); individual with MCI do not meet diagnostic criteria for dementia. MCI may be secondary to diverse etiologies, including poorly controlled systemic diseases, polypharmacy, depression, etc; however, in many cases, it corresponds to an incipient stage of dementia, such as Alzheimer's disease or vascular dementia. Individuals with MCI may improve, stabilize, or progress to a fully developed dementia, according to the underlying cause. The diagnosis of MCI is based on clinical criteria and complimentary tests aim to disclose treatable diseases and to identify individuals with increased risk of conversion to dementia. Treatment is targeted to the underlying condition, whenever identifiable. Cognitive rehabilitation may prove useful in the management of specific deficits, such as attention and memory.

**Keywords:** Mild cognitive impairment; Aged; Dementia; Alzheimer disease.

1. Neurologista, Mestre e Doutora pelo Programa de Neurologia da FMUSP (SP). Laboratório de Neurociências (LIM-27), Departamento e Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo-SP. E-mail: [marciaradanovic@gmail.com](mailto:marciaradanovic@gmail.com).
2. Psiquiatra, Doutor em Psiquiatria e Neurologia pela Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Laboratório de Neurociências (LIM-27), Departamento e Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo-SP; UNESP - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Campus de Rio Claro, SP. E-mail: [fstello@gmail.com](mailto:fstelldo@gmail.com).
3. Psiquiatra, Mestre e Doutor pelo Programa de Psiquiatria FMUSP (SP), Professor Associado (Livre Docente) do Departamento de Psiquiatria da FMUSP (SP). Laboratório de Neurociências (LIM-27), Departamento e Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo-SP. UNESP – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Campus de Rio Claro, SP. E-mail: [forlenza@usp.br](mailto:forlenza@usp.br).

**Suporte financeiro:** Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo (FAPESP Grant nº 09/52825-8, Brazil); Associação Beneficente Alzira Denise Hertzog da Silva (ABADHS); JNK Empreendimentos e Incorporações.

**Endereço para correspondência:** Orestes V. Forlenza. Laboratório de Neurociências (LIM-27), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da FMUSP-SP. Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785. CEP: 05403-010. São Paulo, SP, Brasil. e-mail: [forlenza@usp.br](mailto:forlenza@usp.br)

## INTRODUÇÃO

As manifestações clínicas da doença de Alzheimer e de outras demências de caráter neurodegenerativo passam, anteriormente, por uma etapa designada de comprometimento cognitivo leve (CCL), embora nem todos os indivíduos com esta condição progridam para um quadro demencial.

Alterações de memória episódica, tais como esquecimentos relacionados às situações da vida cotidiana, e outras alterações cognitivas envolvendo atenção, linguagem, orientação no tempo e no espaço, reconhecimento de ambientes e pessoas bem como, organização e planejamento de pensamentos e ações podem fazer parte das características clínicas do CCL. A importância clínica dessas alterações tende a ser criteriosamente valorizada na medida em que elas passam a deflagrar impacto desfavorável no desempenho das atividades da vida diária.

A caracterização diagnóstica do CCL implica a ocorrência de queixas de memória episódica ou de alterações em outros domínios da cognição pelo próprio paciente, a necessidade de comprovação desses eventos por parte de um informante e, finalmente, a confirmação por meio de testagem objetiva por meio de avaliação neuropsicológica<sup>1</sup>. É uma condição observada em indivíduos para os quais ainda não se aplica o diagnóstico de demência, mas que pode representar a transição para um estado de deterioração clínica persistente, especialmente nos indivíduos que iniciam uma curva de declínio das atividades ocupacionais e sociais<sup>2,3</sup>.

O propósito do presente trabalho consiste na descrição dos aspectos clínicos e neurobiológicos do CCL e os principais fatores envolvidos na transição desta condição para um quadro demencial.

### Diagnóstico do CCL

Do ponto de vista clínico, os critérios operacionais do diagnóstico de CCL foram descritos há vários anos e

implicam a ocorrência de declínio de memória episódica com a preservação relativa das atividades de vida diária<sup>1</sup>, além de alterações em outros domínios cognitivos<sup>2</sup>, sem que haja um quadro demencial estabelecido (Quadro 1).

**Quadro 1:** Diagnóstico clínico do CCL

Comprometimento leve de memória episódica relatado pelo indivíduo.
Déficit de memória episódica leve confirmada por testagem cognitiva.
Em geral, funções cognitivas preservadas, ou com alterações discretas confirmadas por testagem cognitiva.
Atividades funcionais (sociais e ocupacionais) preservadas ou com discretas alterações naquelas de maior complexidade, porém, sem impacto relevante no desempenho das tarefas da vida cotidiana.
Ausência de demência.

Fonte: Adaptado de Petersen et al.<sup>1</sup>

Mais recentemente, exames subsidiários foram incorporados à prática clínica com a finalidade de detectar possíveis mecanismos etiológicos responsáveis pela ocorrência do CCL, na tentativa de obter uma melhor discriminação dos pacientes com maior chance de permanecerem estáveis e aqueles em que há maior chance de progressão para alguma forma de demência neurodegenerativa, como a doença de Alzheimer (DA)<sup>3,4</sup>. Esta estratégia implica a inclusão do padrão de biomarcadores líquidos compatíveis com a neuropatologia da DA, tais como, redução do peptídeo amiloide e aumento da proteína tau total e da proteína tau fosforilada. A adição de neuroimagem estrutural (ressonância magnética de crânio), neuroimagem funcional com base em estudos de metabolismo da glicose ou de perfusão (SPECT - *Single Photon Emission Computed Tomography* e PET - *Positron Emission Tomography*) e, especialmente, de neuroimagem molecular com traçador de depósito de amiloide no parênquima cerebral (PiB-PET - *Pittsburgh compound B-PET*), representam recursos valiosos de diagnóstico, podendo, nessas situações, confirmar *in vivo* o CCL como uma condição prodrômica da DA<sup>3</sup> (Quadro 2).

**Quadro 2:** Diagnóstico de doença de Alzheimer prodrômica em indivíduos com CCL amnésico

CCL como Condição Prodrômica da Doença de Alzheimer		
<b>DA prodrômica</b>	Confirmação clínica e por avaliação neuropsicológica de déficit leve principalmente de memória episódica, eventualmente acompanhado de alterações de outras funções cognitivas.	<b>Diagnóstico clínico + líquido + neuroimagem estrutural e funcional</b>
	Confirmação clínica e por testagem específica de preservação das atividades ocupacionais e sociais, ou com mínimas alterações em tarefas complexas, sem impacto relevante na vida cotidiana.	
	Exame do líquido com redução do peptídeo amiloide e aumento da proteína tau total e de tau fosforilada.	
	Exame de ressonância magnética estrutural com de atrofia do hipocampo e do córtex entorrinal bilateralmente, desproporcional à atrofia do restante do córtex-subcórtex.	
	Exame de neuroimagem funcional indicativo de diminuição do metabolismo da glicose em regiões temporais e parietais e, sobretudo, neuroimagem molecular compatível com a retenção do peptídeo amiloide no parênquima cerebral.	

Fonte: Informações extraídas de Albert et al.<sup>3</sup> e Dubois et al.<sup>4</sup>

O número e o tipo de alterações cognitivas determinam o padrão de diagnóstico de CCL. Assim, um indivíduo com comprometimento unicamente de memória episódica recebe a diagnóstico de CCL amnésico. Indivíduos com alterações de memória e de outras funções cognitivas são diagnosticados como tendo CCL amnésico e de múltiplos domínios. E aqueles com memória inteiramente preservada, mas que apresentam comprometimento de outras funções cognitivas recebem o diagnóstico de CCL de múltiplos domínios. A identificação do tipo de CCL merece um cuidado especial porque a natureza clínica de cada um deles pode representar uma condição prodromática própria ou antecipar a conversão para um padrão específico de demência<sup>5</sup>.

A avaliação neuropsicológica contribui decisivamente para a compreensão tanto das alterações cognitivas sutis, como das funções ainda íntegras. Este tipo de avaliação compreende uma investigação abrangente dos processos cognitivos, tais como memória (episódica, semântica, operacional, de trabalho), linguagem (fluência, nomeação, complexidade do discurso), atenção e concentração, orientação no tempo e no espaço, praxias (atividade motora complexa aprendida), gnosias (reconhecimento de lugares, pessoas, situações), funções executivas (planejamento, organização do pensamento e das atividades, automonitoramento das ações, pensamento lógico, atividade abstrativa, produção linguística dentro de uma categoria semântica, tomada de decisão), habilidades visuoespaciais e visuoespaciais (desenhos ou cópia de figuras com certo grau de complexidade), dentre outros. Além da avaliação do perfil cognitivo, o diagnóstico de CCL implica a investigação da capacidade funcional do sujeito, como desempenho profissional, execução de atividades complexas que envolvam finanças, escolha de produtos apropriados ao fazer compras, executar tarefas que exijam organização do pensamento e abstração, etc.

### **Dados epidemiológicos**

Estima-se a prevalência geral do CCL na população idosa, em torno de 15 a 20%<sup>6</sup>, embora admita-se uma variação extensa dessas taxas, em razão de diferentes estratégias metodológicas de investigação, distintos instrumentos de avaliação cognitiva, idade da população estudada e variabilidade dos critérios operacionais de diagnóstico. Considerando-se a aglutinação dos diferentes subtipos de CCL, os estudos têm apontado, também, uma incidência anual bastante variável dessa condição, com taxas de 51 a 77 por 1.000 idosos<sup>7</sup>. Em um estudo abrangente, a prevalência geral de CCL situou-se em torno de 16%, sendo que a prevalência de CCL amnésico foi de 11,1% e de CCL não-amnésico, de 4,9%<sup>8</sup>.

Para o CCL amnésico, a incidência anual tem taxas de 10 a 40 por 1.000 idosos, enquanto que as taxas dos subtipos não-amnésicos situam-se entre 28 a 36 por

1.000 idosos. Os riscos de incidência de CCL incluem níveis baixos de educação formal e presença de doença cerebrovascular, além da idade avançada<sup>7</sup>.

Investigações sobre a prevalência e a incidência de CCL no Brasil ainda são bastante limitadas. Um estudo clínico, desenvolvido em nosso meio, apontou que um terço dos idosos que frequentavam uma clínica de memória de um centro universitário preenchiam os critérios clínicos para CCL, sendo que 60% apresentavam CCL de múltiplos domínios, 30% tinham CCL amnésico e em 10% configurava-se o CCL não-amnésico<sup>9</sup>. Um estudo desenvolvido no sul do Brasil apontou uma incidência anual de CCL de 13 indivíduos por 1000 idosos<sup>10</sup>.

### **Conversão de CCL para demência**

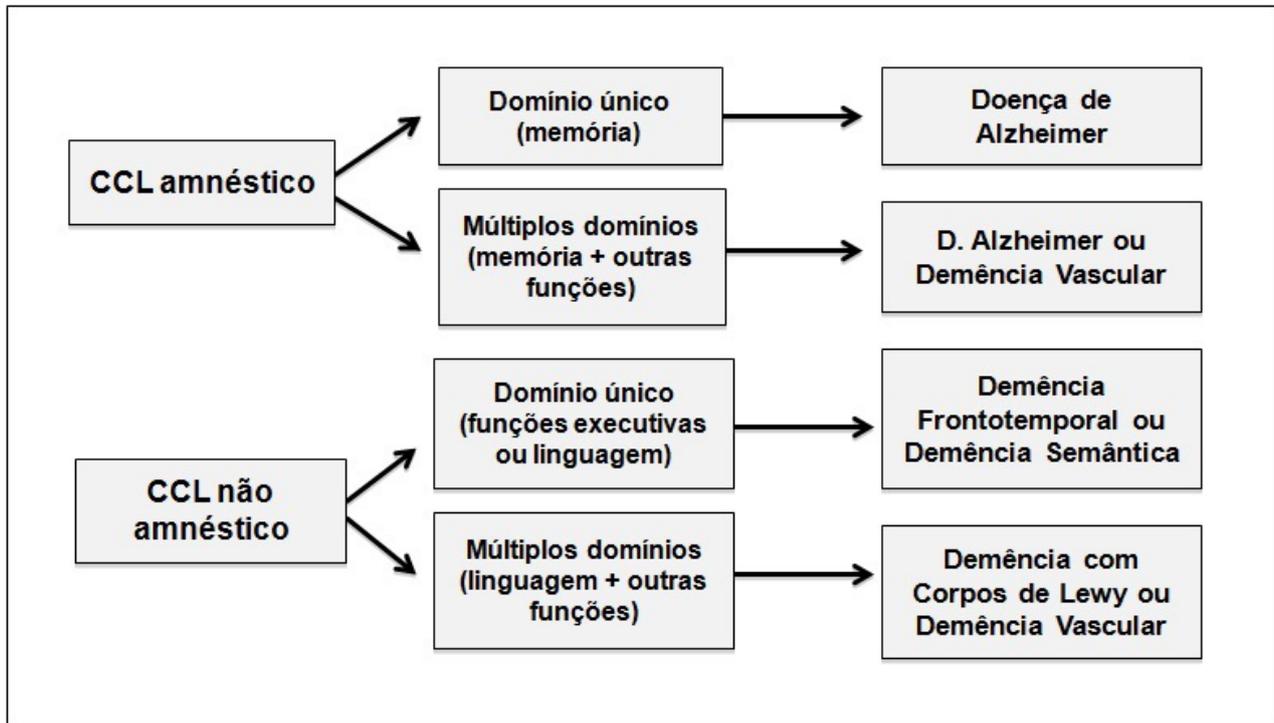
Os esquecimentos observados nos idosos podem manter-se estáveis ou retornar à condição de normalidade. Além disso, diversas causas podem levar a baixo desempenho cognitivo em idosos, como uso de polimedicação, doenças sistêmicas mal controladas (hipertensão, diabetes, DPOC, cardiopatias de baixo débito, hipotireoidismo, etc) e depressão; nestes casos, quando as causas são identificadas e adequadamente tratadas, ocorre estabilização e até mesmo reversão do quadro de prejuízo cognitivo. No entanto, em um subgrupo, o CCL tende a progredir para um quadro definitivo de demência, e isso acontece especialmente naqueles com doenças neurodegenerativas e doença cerebrovascular (comprometimento cognitivo vascular). Atualmente, o conceito de CCL vem sendo expandido para englobar declínio cognitivo relacionado a diversas doenças neurológicas, como Doença de Parkinson, esclerose múltipla, etc, embora nestes casos o diagnóstico etiológico já esteja presente quando o declínio cognitivo se instala.

Estudos desenvolvidos em diferentes centros e com desenhos metodológicos distintos têm apontado taxas de conversão bastante variáveis. Em comparação com indivíduos cognitivamente preservados, em torno de 10 a 12% dos sujeitos com CCL amnésico têm risco elevado de progredir para demência no intervalo de um ano, especialmente DA<sup>1</sup>, enquanto indivíduos sem CCL tem uma taxa de conversão de 1 a 2%/ano<sup>11</sup>. Diferentes publicações têm apontado taxas de conversão de CCL para DA com variação de 10 a 40% ao ano<sup>12,13</sup>. Um estudo abrangente, de três anos de acompanhamento, identificou uma taxa de conversão para demência de 46% em indivíduos com CCL, enquanto que, em sujeitos sem CCL, essa taxa situou-se em 3,3%<sup>14</sup>. Uma investigação longitudinal, com duração de cinco anos, e com critérios de inclusão abrangentes, identificou risco de progressão para demência em 47% dos indivíduos com CCL e de 15% naqueles com cognição preservada<sup>15</sup>.

A conversão de CCL para um padrão específico de demência depende, em grande parte, do subtipo de CCL. Quando há comprometimento de memória episódica, o

CCL puramente amnésico tem risco mais elevado de conversão para DA, enquanto que CCL amnésico com a co-ocorrência de alterações em múltiplos domínios tende a progredir para DA ou demência vascular. CCL de múltiplos domínios sem alterações de memória episódica, mas com alterações das funções executivas, apresenta

risco mais elevado de progredir para degeneração lobar frontotemporal, em especial, demência frontotemporal, ou demência com corpúsculos de Lewy. CCL não amnésico e com comprometimento predominantemente de linguagem tende a progredir para demência semântica<sup>16,17</sup>. A Figura 1 esquematiza a progressão de CCL para demência.



**Figura 1:** Tendência geral de progressão de comprometimento cognitivo leve para demência (adaptado de Ames<sup>17</sup>)

A progressão de um subtipo específico de CCL para um determinado padrão de demência não se dá necessariamente como descrito acima, uma vez que pode ocorrer sobreposição de domínios cognitivos com progressão para um quadro demencial não previsível. Ademais, certos subgrupos de indivíduos com CCL mantêm-se estáveis ao longo do tempo, ou seja, não progredem para nenhum tipo de demência, e outros retornam ao patamar cognitivo anterior, isto é, de normalidade cognitiva<sup>2,18,19</sup>.

Fatores como idade avançada, alterações cognitivas relativamente acentuadas na avaliação inicial, níveis baixos de escolaridade, presença do alelo  $\epsilon 4$  da apolipoproteína E (APOE), redução do volume do hipocampo verificada por meio de ressonância magnética, bem como as alterações liquóricas já descritas constituem os principais preditores de conversão para demência, em especial, DA<sup>20,21</sup>.

Atualmente, indivíduos com CCL, particularmente amnésico, que apresentam alterações liquóricas compatíveis com DA bem como depósito de placas amiloides no parênquima cerebral detectado por PiB-PET recebem o diagnóstico de DA prodrômica (CCL-DA)<sup>3</sup>.

### **Como distinguir CCL de demência incipiente?**

Um intrigante desafio com o qual o clínico se depara consiste na diferenciação entre um CCL e uma demência incipiente. Do ponto de vista da cognição, ambas as condições tendem a apresentar alterações cognitivas discretas, podendo assemelhar-se quanto aos escores das avaliações neuropsicológicas. Uma das estratégias que propiciam uma melhor acurácia na identificação dessas condições baseia-se na exploração qualitativa dos componentes do desempenho de atividades complexas da vida diária. Assim, recomenda-se ao clínico investigar o padrão da funcionalidade do paciente, por exemplo, sobre como ele administra as próprias finanças, desempenho em tarefas que demandam tomadas de decisão, atividades que envolvem exigências de memória lógica (lembrar-se de um fato e descrevê-lo com base em etapas concatenadas), raciocínio abstrato, planejamento sobre como atender aos compromissos, dentre outros. Para a investigação dessas atividades, deve-se sempre comparar a qualidade do desempenho do paciente nessas atividades com a de etapas

anteriores da sua vida.

Neste contexto, um indivíduo com CCL mantém preservada sua autonomia quanto ao desempenho das atividades cotidianas. Eventualmente, ele apresenta alguma dificuldade, porém não progressiva, na execução de tarefas complexas<sup>2</sup>, e é capaz de elaborar estratégias para lidar com essa dificuldade (por exemplo, intensificando o uso de agenda ou anotações para não se esquecer de seus compromissos). No entanto, a redução persistente da capacidade de desempenho, particularmente quanto às tarefas complexas, em comparação com o estado anterior de funcionamento, sugere um quadro de demência em fase inicial. Isto significa que o sujeito está perdendo insidiosamente sua autonomia funcional com tendência a uma deterioração clínica progressiva<sup>22</sup>. Do ponto de vista clínico, comprometimentos da autonomia funcional associados ao declínio de memória e de outras funções cognitivas, sugerem a condição de demência.

O médico pode lançar mão de testes cognitivos de rastreio quando diante de um paciente com queixas cognitivas. A bateria MoCA (Montreal Cognitive Assessment)<sup>23</sup> foi desenvolvida especificamente para identificar pacientes com CCL, e traduzida para uso no Brasil<sup>24</sup>. Para a investigação da funcionalidade do sujeito, existem várias escalas, dentre elas o questionário de atividades funcionais de Pfeffer<sup>25</sup> e a *Direct Assessment of Functional State, Revised* (DAFS-R), validada para a população brasileira<sup>26,27</sup>. Caso não seja possível ter certeza do diagnóstico de CCL utilizando-se instrumentos de rastreio, a avaliação neuropsicológica está indicada.

Como já descrito, a utilização de biomarcadores líquidos e de ressonância magnética estrutural e funcional são recursos que devem ser incorporados à avaliação clínica, a fim de identificar os pacientes que apresentam maior risco de conversão para demência<sup>3,4</sup>. Estes pacientes devem ser reavaliados periodicamente, a fim de se garantir que a conversão, se houver, seja detectada e o tratamento para a demência seja iniciado o mais precocemente possível.

### **Sintomas Neuropsiquiátricos no CCL**

A presença de sintomas neuropsiquiátricos em indivíduos com CCL tende a agravar o declínio cognitivo. Depressão, ansiedade, irritabilidade, agitação,

apatia, desinibição e distúrbios do sono têm sido consistentemente associados ao aumento do risco de progressão para demência em indivíduos com CCL<sup>28-31</sup>. Algumas pesquisas associam a ocorrência de depressão com as lesões neuropatológicas típicas da DA, particularmente, emaranhados neurofibrilares, fato que confere risco aumentado de progressão para DA<sup>32</sup>. Outras sugerem que apatia eleva a chance deste tipo de progressão<sup>33</sup>. Nesses casos, é intrigante pensar que essas alterações neuropsiquiátricas poderiam constituir condições prodromáticas da DA em curso, ainda na fase sem alterações cognitivas e funcionais compatíveis com um quadro demencial.

Em sujeitos cognitivamente preservados, a ocorrência persistente de sintomas neuropsiquiátricos do tipo depressão, ansiedade, apatia, irritabilidade, distúrbios do sono e agitação, dentre outros, também contribuem para acelerar a trajetória para o CCL, com risco relativamente elevado de deterioração da cognição e da funcionalidade e, finalmente, convergindo para uma condição demencial<sup>29,34-36</sup>.

A ocorrência comum de sintomas neuropsiquiátricos no CCL sugere a necessidade de uma avaliação abrangente de indivíduos com esta condição, com a investigação, além da cognição e da funcionalidade, também de depressão, apatia, agitação, alterações do sono, e outras síndromes psicopatológicas.

### **Tratamento**

A utilização de tratamento específico para CCL ainda depende de que se possa diagnosticar com mais precisão quais pacientes realmente fazem parte do grupo que já se encontra na fase pré-clínica de uma demência neurodegenerativa, por exemplo, DA. A abordagem atual preconiza a investigação de causas tratáveis (depressão, doenças metabólicas mal controladas, uso inadequado de medicações que interferem com a cognição, etc) e sua correção. Sintomas neuropsiquiátricos, quando presentes, e especialmente quando levam a comprometimento da qualidade de vida do paciente, devem ser tratados com o uso de antidepressivos e ansiolíticos. Abordagens não-farmacológicas, como reabilitação cognitiva, podem favorecer mecanismos compensatórios para déficits cognitivos específicos, como atenção e memória.

## **REFERÊNCIAS**

1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-8. doi: 10.1001/archneur.56.3.303.
2. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256(3):240-6. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers*

- Dement. 2011;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;613(6):614-29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
  5. Forlenza OV, Diniz BS, Stella F, Teixeira AL, Gattaz WF. Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and predictors of dementia. *Rev Bras Psiquiatria.* 2013;35(2):178-85. doi: 10.1590/1516-4446-2012-3503.
  6. Lopez O, Jagust WJ, Dekosky S, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol.* 2003;60(10):1385-9. doi:10.1001/archneur.60.10.1385.
  7. Luck T, Lupp M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(2):164-75. doi: 10.1159/000272424.
  8. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology.* 2010;75(10):889-97. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f11d85.
  9. Diniz BS, Nunes PV, Yassuda MS, Pereira FS, Flaks MK, Viola LF, et al. Mild cognitive impairment: cognitive screening or neuropsychological assessment? *Rev Bras Psiquiatria.* 2008;30(4):316-21. doi: 10.1590/S1516-44462008000400003.
  10. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2009;22(3):181-7. doi: 10.1177/0891988709332942.
  11. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001;58(12):1985-92. doi:10.1001/archneur.58.12.1985.
  12. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr.* 2004;16(2):129-40. doi:10.1017/S1041610204000092.
  13. Mitchell A, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(12):1386-91. doi: 10.1136/jnnp.2007.142679.
  14. Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Lyketsos CG, Corcoran C, Green RC, Hayden K, et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study. *Neurology.* 2006;67(2):229-34. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.049.
  15. Tuokko H, Frerichs R, Graham J, Rockwood K, Kristjansson B, Fisk J, et al. Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia. *Arch Neurol.* 2003;60(4):577-82. doi:10.1001/archneur.60.4.577.
  16. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004;256(3):183-94. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
  17. Ames D. For debate: is mild cognitive impairment a clinically useful concept? Introduction. *Int Psychogeriatr.* 2006;18(3):393-414. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610206003929>.
  18. Visser PJ, Brodaty H. MCI is not a clinically useful concept. *Int Psychogeriatr.* 2006;18(3):402-9. doi: 10.1017/S1041610206233921.
  19. Diniz BS, Nunes PV, Yassuda MS, Forlenza O. Diagnosis of mild cognitive impairment revisited after one year. Preliminary results of a prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27:224-31. doi: 10.1159/000203346.
  20. Petersen RC. Clinical practice. mild cognitive impairment. *N Eng J Med.* 2011; 364(23):2227-34. doi: 10.1056/NEJMc0910237.
  21. Forlenza OV, Diniz BS, Talib LL, Radanovic M, Yassuda MS, Elida B, et al. Clinical and biological predictors of Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Rev Bras Psiquiatria.* 2010;32(3):216-22. doi: 10.1590/S1516-44462010005000002.
  22. Hughes TF, Chang CC, Bilt JV, Snitz BE, Ganguli M. Mild cognitive deficits and everyday functioning among older adults in the community: the Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(10):836-44. doi: 10.1097/JGP.0b013e3182423961.
  23. Nasredinne ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
  24. Sarmiento ALR, Bertolucci PHF, Wajman JR. MoCA: versão experimental brasileira. São Paulo: UNIFESP; 2007. Disponível em: [http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-Portuguese\\_Brazil.pdf](http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-Portuguese_Brazil.pdf).
  25. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol.* 1982;37(3):323-9. doi: 10.1093/geronj/37.3.323.
  26. Loewenstein DA, Bates CB. The direct assessment of functional status revised (DAFS-R). Manual for administration and scoring. neuropsychological laboratories. Miami Beach, FL: Mount Sinai Medical Center, The Wien Center for Alzheimer's Disease and Memory Disorders; 2006.
  27. Pereira FS, Oliveira AM, Diniz BS, Forlenza OV, Yassuda MS. Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the DAFS-R in a sample of Brazilian older adults. *Arch Clin Neuropsychol.* 2010;25(4):335-43. doi: 10.1093/arclin/acq029.
  28. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, Dekosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA.* 2002;288(12):1475-83. doi:10.1001/jama.288.12.1475.
  30. Di Iulio F, Palmer K, Blundo C, Casini AR, Gianni W, Caltagirone C, et al. Occurrence of neuropsychiatric symptoms

- and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(4):629-40. doi: 10.1017/S1041610210000281.
29. Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola D, Serrano CM, Loñ L, Lyketsos CG. Mild behavioral impairment and risk of dementia. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):584-92. doi: 10.4088/JCP.08m04181.
31. Rosenberg P, Mielke MM, Appleby B, Oh E, Leoutsakos JM, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(4):364-72. doi: 10.1002/gps.2535.
32. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V, Sano M. Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(2):168-74. doi: 10.1097/JGP.0b013e31816029ec.
33. Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, Gianni W, Sancesario G, Caltagirone C, Spalletta G. Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *J Alzheimers Dis*. 2010; 20(1):175-83. doi: 10.3233/JAD-2010-1352.
34. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol*. 2004;61(8):1290-3. doi:10.1001/archneur.61.8.1290.
35. Lopez-Anton R, Santabárbara J, De-la-Cámara C, Gracia-García P, Lobo E, Marcos G, et al. Mild cognitive impairment diagnosed with the new DSM-5 criteria: prevalence and associations with non-cognitive psychopathology. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131(1):29-39. doi: 10.1111/acps.12297.
36. Stella F, Radanovic M, Balthazar MLE, Canineu PR, de Souza LC, Forlenza OV. Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(3):230-5. doi: 10.1097/YCO.0000000000000050.