

ENVELHECIMENTO E DECLÍNIO COGNITIVO LIGEIRO

Filipa Correia Ribeiro e Manuela Gil Guerreiro

Resumo Várias capacidades cognitivas sofrem alterações com a idade. Nalguns casos estas alterações são superiores às esperadas num envelhecimento normal, podendo ser indicativas de estados iniciais de demência. As situações de transição entre o envelhecimento normal e a demência têm merecido particular atenção nos últimos anos. Vários conceitos surgiram para caracterizar estas situações de declínio cognitivo sem demência. O declínio cognitivo ligeiro (DCL de MCI — *mild cognitive impairment*) (Petersen *et al.*, 1999) é um desses conceitos e o que mais tem sido utilizado ultimamente. Saber se essas situações evoluem para demência, em particular para-doença de Alzheimer (DA), é uma das preocupações actuais nesta área.

Palavras-chave Envelhecimento, declínio cognitivo, demência.

Introdução

O envelhecimento é um processo natural múltiplo e gradual, do qual não se conhecem ainda, na totalidade, as causas e o seu o início.

Várias capacidades cognitivas sofrem alterações com a idade, provavelmente relacionadas com diminuições na velocidade de processamento, na capacidade de concentração e na capacidade de utilizar estratégias eficazes de aprendizagem. Nalguns casos estas alterações são superiores às esperadas num envelhecimento normal, podendo ser indicativas de estados iniciais de demência.

Uma das questões que ainda divide os especialistas consiste em saber se a demência, em particular a doença de Alzheimer (DA), é uma consequência inevitável do envelhecimento ou se é uma patologia específica que se manifesta a partir de determinada idade.

Esta questão tem preocupado os investigadores, desde a identificação da doença de Alzheimer, uma vez que as alterações que surgem na DA são semelhantes, em alguns aspectos, ao envelhecimento normal. De facto, os seus marcadores anátomo-patológicos como os novos fibrilares e as placas neuríticas, a perda celular e até determinados marcadores genéticos, estão também presentes nos casos de envelhecimento sem DA (Price *et al.*, 1991).

A memória é a primeira capacidade cognitiva afectada, na maioria dos casos

de demência degenerativa, e uma das capacidades que sofre modificações evidentes durante o envelhecimento normal. Simultaneamente, é responsável por um grande número de queixas em sujeitos com mais de cinquenta anos.

As situações de transição entre o envelhecimento normal e a demência têm merecido particular atenção nos últimos anos. Vários conceitos surgiram para caracterizar estas situações de declínio cognitivo sem demência. O declínio cognitivo ligeiro (DCL de MCI — *mild cognitive impairment*; Petersen *et al.* 1999) é um desses conceitos e o que mais tem sido utilizado ultimamente. Saber se essas situações evoluem para demência, em particular para DA, é uma das preocupações actuais nesta área. Por um lado, é necessário prever em que casos essa evolução se fará e encontrar os instrumentos adequados a uma detecção tão precoce quanto possível. Por outro, é necessário conhecer os mecanismos biológicos dessa evolução, para poder intervir farmacologicamente quando isso for possível.

Alterações cognitivas relacionadas com a idade

Métodos de estudo

A avaliação das alterações cognitivas relacionadas com a idade tem sido feita em estudos transversais ou longitudinais, de natureza diferente e ambos com aspectos positivos e negativos. Nos estudos transversais comparam-se, em determinada altura no tempo, os resultados obtidos por grupos de idades diferentes. Os aspectos negativos deste tipo de estudos relacionam-se, entre outras, com a dificuldade de controlar factores relacionados com a escolaridade e com a dificuldade de detecção de casos de doença demenciante nas fases iniciais, ou incipientes, nos grupos mais idosos. Os estudos longitudinais seguem um grupo de sujeitos (*cohort*) durante vários anos e testam esses indivíduos em várias fases da vida. São estudos complicados pelo tempo que demoram, os custos envolvidos e a dificuldade em manter a amostra ao longo dos anos. Além destes aspectos é necessário evitar os efeitos de aprendizagem que se podem fazer sentir ao avaliar consecutivamente um mesmo sujeito com uma mesma tarefa. Embora morosos e de custos elevados, hoje em dia, quando necessário e possível efectuam-se estudos de características múltiplas: dois ou mais estudos transversais conduzidos em dois ou mais momentos ou dois ou mais estudos longitudinais em grupos diferentes (Cavanaugh, 1993).

Cuidados a ter quando se estudam sujeitos de idades avançadas. A definição de uma população normal

A definição de normal para as populações idosas levanta alguns problemas, não

existindo ainda um consenso generalizado sobre a forma de o fazer. As alterações do funcionamento cognitivo podem estar relacionadas com o processo de envelhecimento do cérebro (no qual pode estar envolvido o envelhecimento geral do organismo que causa alterações sensoriais, motoras, circulatórias e hormonais), com o surgimento de doenças degenerativas, bem como com alterações no estilo de vida (reforma, diminuição dos contactos sociais).

Se considerarmos normais os idosos em condições óptimas de envelhecimento, sem doença sistémica ou neurológica e sem declínio cognitivo, então estaremos a falar de uma franja muito reduzida da população. A definição de envelhecimento óptimo aplica-se a sujeitos cujo nível de actividade cognitiva não sofre alterações com a idade, podendo mesmo ultrapassar o de sujeitos jovens. Outra definição é a de envelhecimento de sucesso. Os velhos de sucesso são aqueles que, apesar de sofrerem algumas alterações do ponto de vista cognitivo, adaptam-se a essas alterações, sendo capazes de manter a sua actividade e uma qualidade de vida satisfatória (UCB, 2000).

A situação mais frequente e que, talvez por isso, deva ser considerada como a normal, é a dos sujeitos que, durante o processo de envelhecimento, apresentam situações como hipertensão, doença coronária, alterações sensoriais e outras, que devem ser avaliadas para se entender em que medida provocam modificações nas capacidades cognitivas (Peterson, 2000b).

Alguns autores são de opinião de que se devem excluir dos estudos de envelhecimento normal não só os sujeitos com estados iniciais de demência como também os que, pela presença de patologias associadas à idade, estão em maior risco de desenvolver demência (Goldman *et al.*, 2001).

Alterações cerebrais relacionadas com a idade

Alterações biológicas

As alterações biológicas relacionadas com o envelhecimento são múltiplas, embora não sejam totalmente conhecidas as relações entre elas. As alterações morfológicas, anatómicas e bioquímicas no cérebro de adultos idosos ocorrem numa percentagem significativa de indivíduos, mas não em todos. Os estudos longitudinais permitirão obter resultados mais claros quanto à evolução temporal destas alterações.

A medição dos volumes cerebrais revela uma atrofia cerebral progressiva na maioria (mas não em todos) dos sujeitos dos estudos efectuados, sendo a perda neuronal a causa mais frequentemente apontada para essa atrofia. Os estudos contradizem-se quanto à idade de início desta diminuição de volume cerebral. Alguns autores obtiveram medidas que sugerem alterações desde a segunda década de vida, enquanto outros referem alterações só a partir dos 60 anos

(Creasey & Rapoport, 1985). Estudos histológicos caracterizaram as alterações estruturais que os neurónios sofrem durante o envelhecimento. Algumas dessas alterações, como as placas neuríticas e os novos fibrilares, permitem, consoante a sua distribuição, fazer o diagnóstico de doença de Alzheimer (Price *et al.*, 1991). A utilização de técnicas de medição da actividade metabólica cerebral como a TEP — tomografia por emissão de positrões —, e a RMF — ressonância magnética funcional —, tem demonstrado uma redução do metabolismo de glucose em certas áreas cerebrais, nomeadamente no lobo temporal e no lobo frontal, e do fluxo sanguíneo cerebral. Alguns autores são de opinião que estas alterações estão relacionadas com a presença de outras patologias, nomeadamente vasculares (Creasey & Rapoport, 1985), que podem ser evitáveis com o envelhecimento. Estudos recentes revelam diferenças na lateralização da actividade metabólica relacionada com várias tarefas cognitivas entre adultos jovens e mais velhos (Cabeza, 2001). Reduções no fluxo sanguíneo, em alguns vasos, são também relatadas, bem como alterações na quantidade de neurotransmissores, receptores e outras alterações bioquímicas (Katzman & Rowe, 1992; Cavanaugh, 1993).

Alterações cognitivas

No início do século XX o aparecimento de testes psicométricos permitiu a avaliação objectiva de várias capacidades cognitivas. A aplicação desses testes a grupos etários mais avançados revelou diferenças nos desempenhos relacionadas com a idade em alguns testes (Wechsler, 1955). Essas diferenças não se faziam sentir nos testes de conhecimento semântico e de capacidades verbais. A psicologia cognitiva e as neurociências têm também estudado, com regularidade e, em particular, nas últimas décadas, as alterações cognitivas relacionadas com o envelhecimento. As alterações em vários aspectos da atenção, da velocidade de processamento, da linguagem, da aprendizagem e da memória estão hoje bem documentadas e têm-se procurado as razões para essas mudanças (Katzman & Terry, 1992; Cavanaugh, 1993; Albert, 1990).

Um aspecto relevante e consensual destes estudos é o aumento da variabilidade das respostas com a idade. Um estudo recente, numa comunidade finlandesa, revelou que uma amostra não seleccionada da população, sem queixas espontâneas cognitivas ou funcionais, era de facto composta por grupos com perfis neuropsicológicos diferentes (Ylikoski *et al.*, 1999). Embora a variabilidade nos desempenhos em testes neuropsicológicos aumente nos grupos etários mais velhos, os resultados obtidos em vários testes pioram com a idade, como se pode verificar pelos valores normativos dos mesmos. Estas alterações estão bem documentadas sobretudo para os vários tipos de memória.

Alterações da memória

Em relação à memória, as alterações podem fazer-se sentir em processos diferentes. A literatura sobre o assunto é extensa e nem sempre consensual. Algumas capacidades da memória parecem sofrer grandes modificações com a idade e outras são relativamente resistentes ao envelhecimento (Katzman & Terry, 1992).

Memória de curto termo, imediata ou primária

A maioria dos estudos não mostra alterações relevantes nesta capacidade com o envelhecimento, quando avaliada com tarefas de repetição directa de séries de dígitos ou de palavras.

Memória de trabalho

A memória de trabalho (Baddeley, 1986) foi implicada nas alterações que surgem com o envelhecimento normal. A capacidade da memória de trabalho e a ansa fonológica avaliadas, pelas tarefas de *digit span* (repetição de séries de dígitos), não parece sofrer muito com o envelhecimento, como já ficou dito atrás. No entanto, nos *spans* inversos (repetição inversa de séries de dígitos), em que a tarefa exige mais do executivo central, existe um decréscimo com a idade (Carlesimo *et al.*, 1998). De resto, muitas das alterações do funcionamento cognitivo, relacionadas com o envelhecimento, parecem estar relacionadas com o executivo central e a sua capacidade de gerir a nova informação e conjugá-la com a que está dentro do sistema cognitivo. Parece ser esse o caso das dificuldades sentidas pelos adultos mais velhos em tarefas de atenção dividida em paradigmas de *dual-task* (tarefa concorrente) (Baddeley, 1998).

Memória de longo termo

A memória de longo termo é constituída por sistemas ou processos diferentes, nomeadamente a memória declarativa e a não declarativa (Squire, 1987). Da memória declarativa fazem parte os sistemas que lidam com os acontecimentos num contexto espaço temporal, a chamada memória episódica, e os sistemas que lidam com a informação factual, a memória semântica. Nas memórias não declarativas ou implícitas incluem-se os procedimentos motores e cognitivos, os condicionamentos e o *priming* (Squire & Knowlton, 1995).

Memória episódica

É na memória episódica que se fazem sentir as maiores alterações durante o envelhecimento. A gravidade das alterações varia com o tipo de material a ser processado e com a forma como é codificado e evocado. Carlesimo *et al.* (1998) encontraram um continuum no declínio de quase todas as tarefas de memória episódica, desde os jovens adultos até aos adultos idosos, declínio esse que se

continua na doença de Alzheimer. Davis *et al.* (2001) obtiveram resultados que mostram que os sujeitos idosos têm notas progressivamente mais baixas em todos os testes de memória declarativa ao longo dos 10 anos que durou o estudo. Le Moal *et al.* (1997) estudaram o desempenho de jovens, idosos e doentes de Alzheimer numa tarefa de aprendizagem de listas semanticamente relacionadas, e concluíram que o grupo de idosos (saudáveis) obtinha valores mais baixos que os adultos jovens em todas as medidas. Petersen *et al.* (1992), num estudo transversal, compararam as capacidades de memória e aprendizagem de adultos, dos 60 aos 100 anos, agrupados por décadas de idade. Concluíram que existia um declínio constante e significativo da aprendizagem com a idade, mas que a capacidade de evocação se mantinha relativamente estável. Pelo contrário, em fases iniciais de DA, são as tarefas de evocação com intervalo de interferência as primeiras a mostrar deterioração (Welsh *et al.*, 1991).

Memória semântica

A maioria dos estudos não mostra alterações significativas na memória semântica com o envelhecimento. As diferenças encontradas na avaliação da memória semântica dependem das medidas usadas. Alguns testes cujo resultado depende do acesso ao léxico encontram-se alterados. Este facto parece dependente de alterações relacionadas com a velocidade de processamento que afecta a recuperação de informação e não com a perda de informação (como acontece na DA). Ainda no estudo de Carlesimo *et al.* (1998), foram encontradas alterações progressivas na memória semântica, desde os adultos jovens até aos idosos normais, com deterioração mais acentuada nos sujeitos com demência (em provas de fluência verbal e de conhecimento geral). Quando os sujeitos idosos, sem demência, recebem ajudas (semânticas ou fonológicas) ou quando a memória é testada com tarefas de reconhecimento, a diferença entre novos e velhos deixa de ser significativa. Estes resultados revelam dificuldades no acesso à informação, mas são contra a ideia de perda da informação semântica.

Memória prospectiva

Este é o tipo de memórias que usamos para cumprir os nossos compromissos, é a nossa agenda interna. Este tipo de memória para acções que devem ser desencadeadas num futuro mais ou menos próximo, é muito importante para a independência funcional. Os poucos resultados publicados sobre alterações no envelhecimento neste tipo de memória reflectem provavelmente a dificuldade de estudar este tipo de memória em laboratório. O RBMT (*Rivermead Behavioral Memory Test*; Wilson *et al.*, 1985) é um teste de memória comportamental que foi desenvolvido no Reino Unido com o propósito de avaliar alterações na memória após lesão cerebral. É constituído por testes que tentam avaliar, em laboratório, tarefas em que os sujeitos com lesão cerebral e alguns idosos com alguma deterioração cognitiva têm dificuldades no dia-a-dia. Muitos destes sujeitos têm queixas relacionadas com a memória prospectiva.

Quando se utilizou o RBMT para avaliar sujeitos com mais de 60 anos verificou-se que as provas mais sensíveis ao efeito da idade eram, de facto, as provas de memória prospectiva (Cockburn & Smith, 1991). No entanto, alguns estudos indicam que, se for possível a utilização de ajudas externas, os sujeitos idosos tem desempenhos na memória prospectiva tão bons quanto os sujeitos mais novos. No caso de sujeitos com declínio cognitivo sem demência e em fases iniciais de demência, a memória prospectiva pode estar alterada, estando o desempenho destas tarefas totalmente dependente de ajudas externas.

Memória implícita

A maioria dos estudos não encontra alterações na memória implícita, com o envelhecimento. Em relação à memória de procedimentos, Carlesimo *et al.* (1998), estudaram o desempenho de grupos de adultos normais de idades diferentes e um grupo de DA, e não encontraram alterações em tarefas de aprendizagem visuo-motoras e visuoperceptivas. No já citado estudo de Davis *et al.* (2001), e apesar de os desempenhos dos idosos serem inferiores aos dos jovens, não foi medida nenhuma deterioração ao longo dos 10 anos do estudo.

Os processos mnésicos mais afectados durante o envelhecimento são os da memória episódica (Small *et al.*, 1999), estando sobretudo comprometidos os processos relacionados com a evocação espontânea e, em menor grau, os processos de aprendizagem de informação nova. Foram apontados vários factores que contribuem para estas dificuldades como, por exemplo, a não utilização de estratégias eficazes na codificação dos estímulos, as alterações na atenção, no executivo central e na velocidade de processamento. Estes factores encontram-se todos relacionados, sendo difícil apontar um só. Nos casos de DA os processos mnésicos sofrem alterações mais graves, existindo, desde as fases iniciais, dificuldades marcadas na aprendizagem (Morris & Fulling, 1988). Várias características do defeito de memória podem ajudar a distinguir DA de outras alterações mnésicas. Em provas de aprendizagem com interferência, os desempenhos são muito baixos nestes doentes e não melhoram com ajuda (Petersen *et al.*, 1994).

Resta saber porque é que há sujeitos que não sofrem alterações cognitivas durante o envelhecimento e outros apresentam alterações, algumas progressivas, que conduzem ao aparecimento quadros demenciais (na maioria DA).

A hipótese frontal

As alterações referidas em relação à memória, bem como as outras atrás descritas, podem ser compreendidas como resultantes de alterações nos circuitos neuronais de que faz parte o lobo frontal (Greenwood, 2000). O envolvimento do lobo frontal nas tarefas em que os idosos têm piores resultados tem sido demonstrado em muitos estudos de activação cerebral, apoiando a hipótese frontal. São exemplos as tarefas de memória de trabalho que exigem a participação do executivo central, a

codificação e a recuperação de informação em tarefas de memória episódica (modelo HERA, Tulving *et al.* (1994)) e a memória prospectiva. No entanto, os dados não são ainda conclusivos, tanto mais que as alterações estruturais e metabólicas mais acentuadas se fazem sentir, como ficou dito, também nos lobos temporais (Rabbitt & Lowe, 2000).

Do envelhecimento normal à demência passando pelo declínio cognitivo ligeiro

As alterações cognitivas resultantes do envelhecimento têm um impacto variável na vida de cada um. As alterações da memória são a razão das primeiras queixas espontâneas e frequentemente a causa da ida ao neurologista. Em muitos casos, essas queixas não são corroboradas pelos testes neuropsicológicos, sendo consideradas normais para o grupo etário e de escolaridade a que o sujeito pertence. Noutros casos, a avaliação neuropsicológica dá conta de um declínio cognitivo (quase sempre atingindo as capacidades mnésicas), mais acentuado que aquele que era esperado para o grupo a que pertence o sujeito.

A presença deste declínio na memória não é sinónimo de instalação de demência, mas vários estudos sugerem que, numa percentagem significativa, pode corresponder a uma fase incipiente de DA. Identificar a doença de Alzheimer nos seus estádios pré-clínicos é de importância fundamental, para que a terapêutica farmacológica possa ser iniciada o mais precocemente possível.

Situações de declínio cognitivo sem demência

As dificuldades na caracterização cognitiva de sujeitos idosos normais também se sentem quando se avaliam idosos, com queixas de defeito de memória mas que não apresentam dificuldades relevantes nas actividades de vida diária. Um dos diagnósticos diferenciais difícil é entre os estádios precoces de declínio cognitivo com risco de evoluir para demência e o envelhecimento normal.

O grande número de diagnósticos de declínio cognitivo sem demência existentes relaciona-se com essa dificuldade de caracterização e com as opiniões dos especialistas acerca da natureza dessas situações. Por um lado, estão aqueles que consideram o declínio cognitivo como estando relacionado com a idade e por isso benigno e não patológico (Kral, 1962). Por outro lado, estão os que consideram que o declínio das capacidades cognitivas, principalmente da memória, para valores superiores aos esperados para a idade é um indicador de presença de patologia, nomeadamente de doença degenerativa do sistema nervoso central

(Morris *et al.* 2001; Goldman *et al.*, 2001). Os dados mais recentes apoiam a segunda hipótese. Assim, vários estudos revelam que a maioria dos sujeitos idosos com defeitos cognitivos ligeiros, determinados pela avaliação clínica e pelos testes neuropsicológicos, manifestam deterioração mental progressiva característica de demência (Petersen *et al.*, 1999). Um dos objectivos actuais é a definição dos melhores preditores neuropsicológicos (psicométricos) para distinguir entre alterações patológicas e as ditas benignas, em sujeitos idosos com defeitos ligeiros.

O acompanhamento de sujeitos que, por pertencerem a famílias com maior incidência de DA, estão em maior risco de a desenvolver, permitiu constatar que as primeiras alterações cognitivas (memória, mas não só) podem aparecer cinco anos antes de estarem preenchidos os critérios de DA, sendo na maioria dos casos o defeito na memória episódica o melhor indicador de desenvolvimento de DA (Fox *et al.*, 1998).

Diagnósticos de declínio cognitivo sem demência

Sinais e sintomas de presença de defeito cognitivo ligeiro são frequentemente referidos na literatura, em associação com situações médicas, neurológicas e de abuso de substâncias. Gutierrez *et al.* (1993) propuseram a inclusão no DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* — manual de diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria, 4.^a edição) da categoria de “perturbação neurocognitiva ligeira”, PNL (American Psychiatric Association, 1994), que consiste no aparecimento de uma deficiência na actividade neurocognitiva devida a um estado físico geral. Contudo, este defeito cognitivo mais ligeiro pode ter implicações significativas para o funcionamento quotidiano. Este defeito é comum numa larga proporção de doenças médicas, pelo que é necessária uma nosologia mais descritiva inerente à especificidade do diagnóstico e a um eventual tratamento (para os critérios de diagnóstico ver apêndice). Outros diagnósticos de defeito cognitivo ligeiro relacionado com a presença de situações médicas, em qualquer grupo etário, são:

MCD (mild cognitive disorder)

PCL, perturbação cognitiva ligeira (ICD-10, “International Classification of Disease”, 1992). Declínio no funcionamento cognitivo, é muito semelhante à anterior PNL do DSM IV. Pode preceder, acompanhar ou seguir uma variedade de doenças infecciosas e físicas. Pode ter duração limitada (poucas semanas). Evidência neurológica directa de envolvimento cerebral não está necessariamente presente, mas pode, contudo, ser desgastante e interferir com as actividades usuais. Os limites desta categoria estão ainda para ser definidos de forma clara.

Quando associados com doença física da qual o doente recupera, o defeito cognitivo ligeiro não permanece mais do que poucas semanas.

BSF (benign senescent forgetfulness)

EBS, esquecimento benigno da senescência (Kral, 1962). Kral foi um dos primeiros autores a chamar a atenção para as alterações na memória relacionadas com o envelhecimento, a que chamou benignas (por oposição às malignas, que evoluiriam para demência). Os sujeitos com EBS apresentavam queixas espontâneas de memória mas em teste não apresentavam diferenças significativas em relação aos idosos sem queixas.

AAMI (age-associated memory impairment)

DMAI, defeito de memória associado à idade (Crook *et al.*, 1986 - NIMH) (ver Apêndice). O grupo caracterizado por Kral como EBS foi considerado pouco preciso, tanto do ponto de vista clínico como neuropsicológico. O diagnóstico DMAI foi proposto para caracterizar de forma mais precisa um grupo, sem doença neurológica, com queixas e alterações de memória com potenciais reflexos na funcionalidade dos sujeitos. As críticas a este conceito foram proporcionais à divulgação do mesmo e centravam-se em diferentes aspectos como os critérios de inclusão, os instrumentos utilizados para cumprir esses critérios, o grupo definido, a sua estabilidade e a sua evolução, entre outros. O termo DMAI foi muito divulgado, nem sempre usado para referir a mesma entidade e os estudos apresentados com este conceito são muitas vezes contraditórios. Também pareceu pouco correcta a muitos autores a utilização do termo defeito de memória para caracterizar alterações que se supunham benignas, por serem decorrentes do envelhecimento normal. Também pela definição dos critérios de diagnóstico o grupo resultante demonstrou ser bastante abrangente e semelhante à população normal.

ARCD (age related cognitive decline)

DCRI, declínio cognitivo relacionado com a idade (American Psychiatric Association, 1994). Declínio objectivamente identificável do funcionamento cognitivo consequente do processo de envelhecimento, que está dentro dos limites esperados para a idade. O défice não pode ser atribuído a uma perturbação mental específica ou a uma situação neurológica. Substitui o DMAI no DSM-IV. O conceito é semelhante a DMAI e pretende caracterizar os sujeitos com declínio cognitivo (que pode afectar outros domínios para além da memória) com valores dentro dos esperados para a idade, mas que pode interferir na funcionalidade do sujeito.

AACD (age associated cognitive decline)

DCAI, declínio cognitivo associado à idade (Levy, 1994) (Apêndice). O conceito surgiu da tentativa de caracterizar um grupo com declínio superior ao do seu grupo etário e de escolaridade, em qualquer área cognitiva, mas sem critérios para diagnóstico de demência. Os critérios não são suficientes para diagnosticar quais os casos que estão em risco de desenvolver demência, sendo o grupo definido muito heterogêneo.

MCI (mild cognitive impairment)

DCL, defeito cognitivo ligeiro (Petersen *et al.* 1999). O termo DCL foi originalmente utilizado por Reisberg para caracterizar o estágio 3 da escala de deterioração global GDS (*global deterioration scale*) (valores 1 a 7, sendo 7 o grau de maior deterioração, correspondente aos sujeitos com DA grave), correspondendo a um defeito cognitivo muito ligeiro com um reflexo também ligeiro na funcionalidade (Reisberg *et al.*, 1982). Os sujeitos assim caracterizados não têm dificuldades na execução de tarefas básicas do seu dia-a-dia, embora possam revelar dificuldades em tarefas mais complexas. Seguidos em estudo longitudinal, 16% dos sujeitos caracterizados inicialmente com o grau 3 da GDS passaram ao fim de três anos para um grupo com deterioração superior, enquanto que só 5,5% dos que se apresentavam no grau 2 evoluíram negativamente (UCB, 2000); ou seja, uma percentagem significativa destes sujeitos sofre deterioração cognitiva suficiente para que, em poucos anos, seja considerado o diagnóstico de demência.

O conceito, tal como utilizado por Petersen *et al.* (1999), pretende caracterizar um estágio de transição entre o envelhecimento normal e a DA, com referência a uma escala clínica de avaliação da gravidade da demência CDR (*clinical dementia rating scale*) (Hughes *et al.*, 1982). O conceito de DCL aplica-se, segundo o autor, a indivíduos com uma pontuação de 0,5 numa escala clínica de avaliação de demência — CDR (pontuada de 0 a 3, em que 3 corresponde a demência grave). Um valor de 0,5 na CDR aplica-se a sujeitos com suspeita de demência caracterizada por algum defeito de memória, alguma dificuldade em lidar com a orientação temporal, dificuldades ligeiras em resolver problemas e com poucas dificuldades na sua vida quotidiana.

Como se pode verificar, não é fácil caracterizar, recorrendo somente a este tipo de escalas clínicas, um grupo cuja principal característica são as queixas de memória, acompanhadas de um declínio efectivo nesta área cognitiva. Foram então propostos os seguintes critérios de diagnóstico para DCL (Smith *et al.*, 1996; Petersen *et al.*, 1999): queixas subjectivas de memória, corroboradas por um cuidador; defeito em testes de memória, quando os valores obtidos em teste estão entre 1,5 a 2 desvios-padrão abaixo da média para o grupo de idade respectivo; funções cognitivas globalmente mantidas; actividades do dia-a-dia mantidas; uma pontuação de 0,5 na escala CDR; e sem demência.

Declínio cognitivo ligeiro ou DA sem demência?

A utilização do conceito DCL em estudos longitudinais, com duração de vários anos, permitiu verificar que, dentro deste grupo, existiam de facto dois subgrupos: um que sofria deterioração evidente em poucos anos e outro que se mantinha estável. Apesar de existirem grupos de diferente prognóstico, o cálculo da taxa de conversão anual para DA foi de 10 a 15% (Petersen, 2000a), de 11,1% em três anos (Ritchie *et al.*, 2001), ou 20% em 9,5 anos (Morris *et al.*, 2001). A taxa de conversão para DA, numa população normal da mesma idade, foi calculada entre 1 a 2% (Petersen, 2000b).

O estudo dos sujeitos definidos como DCL permitiu a sua caracterização para além do perfil neuropsicológico. Estudos neuropatológicos mostraram que os sujeitos com DCL têm lesões do hipocampo e das áreas adjacentes semelhantes às dos doentes de Alzheimer (Leon *et al.*, 2001; Kordowe *et al.*, 2001) e perfis genéticos mais próximos dos sujeitos com DA do que dos controlos (Small, 2001).

As diferenças de resultados, obtidas pelos vários investigadores em relação à caracterização do grupo correspondente a este conceito, estão relacionadas com a pouca precisão de alguns dos critérios de diagnóstico. Como caracterizar um funcionamento cognitivo globalmente mantido? Podem incluir-se no grupo sujeitos com outras alterações cognitivas sem ser nas capacidades mnésicas? Qual o processo mnésico que, uma vez alterado, preenche o segundo critério e com que teste ou testes deve ser avaliado? Não podem ser admitidos sujeitos com quaisquer alterações nas suas actividades do dia a dia? E como e com que instrumentos avaliar estas actividades?

Têm surgido na literatura numerosos estudos utilizando o conceito de DCL mas, infelizmente, ainda não há homogeneidade de critérios em relação aos aspectos práticos atrás referidos. Cada autor tem utilizado, na aplicação do conceito, os testes e as escalas que tradicionalmente utiliza na avaliação da memória e das actividades do dia-a-dia. No entanto, tem sido feito um esforço no sentido da homogeneização.

A utilização do conceito de DCL tem vindo a impor-se em relação aos outros conceitos descritos, nomeadamente entre os clínicos, devido ao facto de ser considerada uma entidade patológica, que carece por isso de intervenção. Outro aspecto que tem contribuído para a afirmação deste conceito é o grande número de ensaios clínicos a decorrer em todo mundo e que utilizam, para selecção dos grupos de estudo, os critérios de diagnóstico propostos para DCL.

Alguns estudos comparam DCL com outros grupos relacionados, como DCAI, concluindo que o DCL, tal como definido por Petersen (sem qualquer outro defeito cognitivo para além da memória), não é uma síndrome homogénea, pois não tem estabilidade temporal, nem mostra fronteiras definidas em relação aos sujeitos normais. As prevalências encontradas na população foram também diferentes, DCL-3,2%; DCAI-19,3% (Ritchie *et al.*, 2001) e DCL-6,7%, AACD-11% (Ylikoski *et al.*, 1999). No entanto, o mesmo estudo conclui que as queixas de defeito

cognitivo ligeiro não são benignas, não devendo ser consideradas como decorrentes do envelhecimento, e devem por isso ser verificadas por exame neuropsicológico (Ritchie *et al.*, 2001). As críticas deste autor à aplicação do conceito DCL são todas dirigidas à falta de clareza do critério de diagnóstico, nomeadamente em relação aos testes que se devem utilizar para detectar alterações na memória e como avaliar a integridade das tarefas do dia-a-dia.

A comparação dos perfis neuropsicológicos e genéticos de DMAI e DCL e controlos mostrou existirem maiores semelhanças entre DCL e AD do que entre DCL e normais. O grupo de DMAI é mais heterogéneo, mas os que pertenciam simultaneamente a este grupo e ao DCL apresentam o perfil descrito (Bartres-Faz *et al.*, 2001).

Quer se olhe para o grupo DCL como um grupo estático ou como um grupo de transição entre a normalidade e a DA, é importante ter valores que nos permitam prever o risco de evolução para demência de um sujeito pertencente a este grupo.

Recentemente a Academia Americana de Neurologia (AAN) pronunciou-se sobre vários aspectos relacionados com o diagnóstico deste grupo (Petersen *et al.*, 2001). Nesse estudo, o comité da AAN pretendia averiguar se seria benéfico para a detecção de demência o estudo de grupos de idosos com DCL. Foi reconhecido que este grupo correspondia a uma fase de transição e foi reafirmado o risco de demência nesse grupo. As *guidelines* aprovadas propõem o uso de testes de detecção de demência (ex: MMSE) e de baterias neuropsicológicas, em sujeitos com suspeita de declínio cognitivo.

Diagnóstico precoce de doença de Alzheimer

Como vimos, existe um risco aumentado de demência na população com defeito cognitivo ligeiro, em que existem alterações exageradas nas capacidades mnésicas para o grupo etário e de escolaridade, mas como se pode prever quais os sujeitos que vão desenvolver DA? Não existindo ainda um único marcador biológico com especificidade suficiente, os investigadores continuam a procurar qual o conjunto de testes mais eficaz. De facto, o que se pretende saber é se DCL é um estágio precoce da DA ou se é outra entidade em que alguns dos casos evoluem para DA. Será que é possível refinar os critérios de inclusão e de exclusão e, juntamente com os critérios de diagnóstico, definir um grupo que contenha indivíduos que tenham um risco muito elevado de desenvolver DA? Muitos grupos de investigadores tentam, de várias maneiras, responder a esta pergunta. Em alguns estudos investigou-se o poder preditivo dos marcadores biológicos, noutros estudos foi investigado o perfil neuropsicológico e noutros, ainda, o dos métodos de imagem. Todos estes factores têm relevância, mas não existe ainda um consenso quanto à importância de cada um deles, separadamente. No entanto, a maioria concorda

que, pontuações baixas em testes de memória com interferência podem ser o primeiro sinal de instalação de doença de Alzheimer (Welsh *et al.*, 1991; Flicker *et al.*, 1991).

Num estudo retrospectivo de um grupo de 48 sujeitos, com defeito de memória, sem demência ou depressão, foi avaliada a influência da presença de outros defeitos cognitivos na avaliação inicial. Os autores concluíram que os sujeitos, que na primeira avaliação apresentavam outras alterações para além da memória (na maioria essas alterações registaram-se no teste dos cubos de Kohs), evoluíram para DA em número muito superior ao dos que só apresentavam defeito de memória isolado (Bozoki *et al.*, 2001). Já anteriormente outros autores tinham caracterizado neuropsicologicamente os estádios pré-clínicos de DA, concluindo que a maioria dos sujeitos apresentava alterações noutras capacidades cognitivas para além da memória (Masur *et al.*, 1994; Jacobs *et al.*, 1995).

No entanto, as alterações da memória podem surgir em idosos normais e em DCL e, em muitos destes casos, o defeito não evolui para demência. Medidas quantitativas de atrofia da região hipocámpica podem ajudar a distinguir os casos que declinam dos que não declinam (Jack *et al.*, 1999; Kaye, 1997; Leon *et al.*, 2001). O nível da proteína tau no líquido céfalo-raquidiano, juntamente com a presença no genótipo do alelo epsilon 4 da apolipoproteína (apo), pode aumentar o grau de confiança num diagnóstico precoce de DA (Tierney *et al.*, 1996). No entanto, embora adequado para estabelecer grupos rigorosos para estudos clínicos e de investigação, este procedimento é muito complexo. A necessidade de testar cognitivamente, de utilizar métodos de imagem e de pesquisa genética torna a detecção deste grupo de risco muito difícil para ser generalizada na clínica (Celsis, 2000).

Deverão estas situações ser consideradas precursoras de DA e por isso serem incluídas nos ensaios clínicos que requerem inclusão de doentes em fases muito precoces? Se estas situações forem consideradas como precursoras de demência, nomeadamente de DA, então a prevalência de DA aumenta dramaticamente. A maioria dos autores citados vê os sujeitos com DCL como um grupo de risco para o desenvolvimento de DA e que deve por isso ser seguido clínica e neuropsicologicamente, com avaliações sucessivas para caracterizar melhor a sua evolução.

Referências

- Albert, M. S. (1990). Cognition and aging. In W. Hazzard, R. Andres, & E. Bierman (Eds.), *Principles of geriatric medicine and gerontology* (pp. 913-919). Nova Iorque: McGraw Hill.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Press.

- Baddeley, A. -D. (1986). *Working memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A. -D. (1998). *Essentials of human memory*. UK: Psychology Press.
- Bartres-Faz, D., Junque, C., Lopez-Alomar, A., Valveny, N., Moral, P., Casamayor, R., Salido, A., Bel, C., & Clemente, I. -C. (2001). Neuropsychological and genetic differences between age-associated memory impairment and mild cognitive impairment entities. *Journal of the American Geriatric Society*, 49 (7), 985-990.
- Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J. -L., Berent, S., & Foster, N. -L. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology*, 58, 411-416.
- Cabeza, R. (2001). Cognitive neuroscience of aging: contributions of functional neuroimaging. *Scandinavian Journal of Psychology*, 42 (3), 277-286.
- Carlesimo, G. -A., Mauri, M., Graceffa, M. A. S., Fadda, L., Loasses, A., Lorusso, S., & Caltagirone, C. (1998). Memory performances in young, elderly, and very old healthy individuals versus patients with Alzheimer's disease: Evidence for discontinuity between normal and pathological aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20 (1), 14-29.
- Cavanaugh, J. -C. (1993). *Adult development and aging*. California: Wadsworth.
- Celsis, P. (2000). Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? *Annals of Medicine*, 32 (1), 6-14.
- Cockburn, J., & Smith, P. -T. (1989). Rivermead behavioral memory test: Elderly people (suppl. 3). UK: TVTC.
- Cockburn, J., & Smith, P. -T. (1991). The relative influence of intelligence and age on everyday memory. *Journal of Gerontology*, 46 (1), 31-36.
- Creasey, H., & Rapoport, S. -I. (1985). The aging human brain. *Ann. Neurol.*, 17, 2-10.
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P. Cohen, G. D., & Gershon, S. (1986). Age — associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. *Developmental Neuropsychology*, 2, 261-276.
- Davis, H. -P., Trussell, L. -H., & Klebe, K. -J. (2001). A ten-year longitudinal examination of repetition priming, incidental recall, free recall, and recognition in young and elderly. *Brain and Cognition*, 46 (1-2), 99-104.
- Fletcher, P. -C., Shallice, T., & Dolan, R. -J. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory: I encoding. *Brain*, 121, 1239-1248.
- Flicker, C., Ferris, S. -H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006-1009.
- Fox, N. -C., Warrington, E. -K., Seiffer, A. -L., Agnew, S. -K, Rossor, M. -N. (1998). Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease: A longitudinal prospective study. *Brain*, 121, 1631-1639.
- Goldman, W. -P., Price, J. -L., Storandt, M., Grant, E. -A., McKeel, D. -W., Rubin, E. -H., & Morris, J. -C. (2001). Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, 56, 361-367.
- Greenwood, P. -M. (2000). The frontal aging hypothesis evaluated. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 6 (6), 705-726.
- Gutierrez, W. P., Atkinson, J. H., & Grant, I. (1993). Milde neurocognitive disorder: needed addition to the nosology of cognitive impairment disorders. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 5 (2), 161-177.

- Hughes, C. -P., Berg, L., Danziger, W. -L., Coben, L. -A., & Martin, R. -L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, *140*, 566-572.
- International Classification of Disease (ICD-10). World Health Organization (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders*. Geneva: World Health Organization.
- Jacobs, D. -M., Sano, M., Dooneief, G., Marder, K., Bell, K. L., & Stern, Y. (1995). Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, *45*, 957-962.
- Jack, C. -R., Petersen, R. -C., Xu, Y. -C., O'Brien, P. -C., Smith, G. -E., Ivnik, R. -J., Boeve, B. -F., Waring, S. -C., Tangalos, E. -G., & Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, *52*, 1397-1403.
- Katzman, R., & Terry, R. (1992). Normal aging of the nervous system. In Katzman, R. & J. W. Rowe (Eds.), *Principles of geriatric neurology*. USA: F. A. Davis.
- Kaye, J. A. (1997). Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology*, *48*, 1297-1304.
- Kordowe, J. -H., Chu, Y., Stebbins, G. -T., DeKosky, S. -T., Cochran, E. -J., Bennett, D., & Mufson, E. -J. (2001). Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *49* (2), 202-213.
- Kral, V. -A. (1962). Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, *86*, 257-68.
- Le Moal, S., Reymann, J. -M., Thomas, V., Cattenoz, C., Lieury, A., & Allain, H. (1997). Effect of normal aging and of Alzheimer's disease on episodic memory. *Dement Geriatric Cognitive Disorders*, *8* (5), 281-7.
- Leon, M. -J., Convit, A., Wolf, O. -T., Tarshish, C. -Y., DeSanti, S., Rusinek, H., Tsui, W., Kandil, E., Scherer, A. -J., Roche, A., Imossi, A., Thorn, E., Bobinski, M., Caraos, C., Lesbre, P., Schlyer, D., Poirier, J., Reisberg, B., & Fowler, J. (2001). Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with FDG/PET. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, *98* (19), 10966- 10971.
- Levy, R. (1994). Aging — associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, *6*, 63-68.
- Masur, D. -M., Sliwinsky, M., Lipton, R. -B., Blau, A. -D., & Crystal, H. -A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, *44*, 1427-1432.
- Morris, J. & Fulling, K. (1988). Early Alzheimer's disease: Diagnostic considerations. *Archives of Neurology*, *45*, 345-349.
- Morris, J. -C., Storandt, M., Miller, J. -P., McKeel, D. -W., Price, J. -L., Rubin, E. -H., & Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *58* (3), 397-405.
- Petersen, R. C., Smith, G. -E., Kokmen, E., Ivnik, R. -J., & Tangalos, E. (1992). Memory function in normal aging. *Neurology*, *42*, 396-401.
- Petersen, R. C., Smith, G. -E., Kokmen, E., Tangalos, E. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, *44*, 867-872.

- Petersen R. C., Smith G. E., Waring S. C., Ivnik R. J., Tangalos E. G., & Kokmen E (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56 (3), 303-8.
- Petersen, R. C. (2000a). Mild cognitive impairment or questionable dementia? *Archives of Neurology*, 57 (5), 643-4.
- Petersen, R. C. (2000b). Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia*, 15 (3), 93-101.
- Petersen, R. C., Stevens, J. -C., Ganguli, M., Tangalos, E. -G., Cummings, J. -L., & DeKosky, S. -T. (2001). Practice parameter: Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review) — Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56 (9), 1133-42.
- Price, J. -L., Davis, P. -B., Morris, J. -C., & White, D. -L. (1991). The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 12, 295-312.
- Rabbitt P., & Lowe C. (2000). Patterns of cognitive ageing. *Psychological Research*, 63 (3-4), 308-316.
- Reisberg, B., Ferris, S. -H., Leon, M. -J., & Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1136-1139.
- Ritchie, K., Artero, S., & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology*, 56, 37-42.
- Rubin, E. -H., Storandt, M., Miller, J. -P., Kinshers, D. -A., Grant, E. -A., Morris, J. -C., & Berg, L. (1998). A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Archives of Neurology*, 55, 395-401.
- Small, S. -A., Stern, Y., Tang, M., & Mayeux, R. (1999). Selective decline in memory function among healthy elderly. *Neurology*, 52, 1392-1396.
- Small, S. - A., (2001). Age- related memory decline. Current concepts and future directions. *Archives of Neurology*, 58, 360-364.
- Smith, G. -E., Petersen, R. -C., Parisi, J. -E., Ivnik, R. -J., Kokmen, E., Tangalos, G., & Waring, S. (1996). Definition, course, and outcome of mild cognitive impairment. ageing. *Neuropsychology and Cognition*, 3, 141-147.
- Squire, L. -R (1987). *Memory and brain*. Nova Iorque: Oxford University Press.
- Squire, L. -R, & Knowlton, B. -J. (1995). Memory, hippocampus and brain systems. In Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 825-837). Cambridge, MA: MIT Press.
- Tierney, M. -C., Szalai, J. -P., Snow, W. -G., Fisher, R. -H., Nores, A., Nadon, G., Dunn, E., & St. George-Hyslop, P. -H. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A longitudinal study. *Neurology*, 46, 661-665.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. -I., M., Markowittsh, H. -J., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 91, 2016-2020.
- UCB (2000). Consensus paper on mild cognitive impairment.

- Ylikoski, R., Ylikoski, A., Keskivaara, P., Tilvis, R., Sulkava, R., & Erkinjuntti, T. (1999). Heterogeneity of cognitive profiles in aging: Successful aging, normal aging, and individuals at risk for cognitive decline. *European Journal of Neurology*, 6 (6), 645-52.
- Wechsler, D. (1955). *WAIS manual*. Nova Iorque: The Psychological Corporation.
- Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., & Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, 48, 278-281.
- Wilson, B. -A., Cockburn, J., & Baddeley, A. -D. (1985). *The rivermead behavioral memory test*. Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company.

Apêndice

Critérios para os vários diagnósticos de declínio cognitivo sem demência

MND-PNL, perturbação neurocognitiva ligeira (American Psychiatric Association, 1994):

- A) Presença de alterações em 2 ou mais das seguintes (durante pelo menos duas semanas):
 - 1) memória;
 - 2) funções executivas;
 - 3) atenção ou velocidade de processamento;
 - 4) capacidade perceptivo-motora;
 - 5) linguagem.
- B) Há evidência objectiva de um estado físico ou neurológico etiológicamente relacionado com a perturbação.
- C) Alteração nos testes neuropsicológicos.
- D) Mal-estar em áreas importantes do funcionamento social/profissional representando declínio em relação a um nível anterior.
- E) Sem *delirium*, demência ou outra perturbação mental.

AAMI-DMAI, defeito de memória associado à idade (Crook *et al.*, 1986-NIMH):

- idade \geq (50 anos);
- queixas subjectivas de declínio progressivo na memória;
- desempenho em testes de memória \geq 1 desvio-padrão (dp) abaixo da média dos adultos jovens (memória recente);
- funcionamento intelectual normal;

- não dementes;
- sem doença médica ou psiquiátrica.

AACD- DCAI, declínio cognitivo associado à idade (Levy, 1994):

- idosos;
- queixas subjectivas de memória ou declínio cognitivo;
- declínio gradual em, pelo menos, uma área cognitiva (valores ≥ 1 dp abaixo, para a idade e escolaridade);
- tempo de evolução \geq (6 meses);
- não dementes.

Aging and mild cognitive impairment (abstract) Normal aging of the nervous system is characterized by slow, most of the time continuous, changes in several cognitive processes. Sometimes these changes exceed what is expected for normal aging. This is frequently the case with memory changes. The problem, for the clinician, is to know whether these changes reflect normal aging or represent an incipient dementia. A number of clinical labels have been proposed to describe these states of cognitive impairment without dementia. The concept of mild cognitive impairment (MCI, Petersen *et al.*, 1999) has predominated. To determine if the presence of MCI leads to an increased risk of developing Alzheimer's disease (AD) is one of the major concerns in this area.