

1. Introdução

A queixa de dificuldades cognitivas, especialmente de memória, é frequente entre idosos e, de fato, no envelhecimento normal, ocorre um declínio mensurável da memória, que não acarreta declínio funcional significativo. O termo CCL foi criado por Petersen para abranger o transtorno amnésico do idoso sem outros problemas cognitivos ou funcionais (Petersen et al., 1999) que talvez fosse preditivo de declínio patológico. Um dos critérios para exclusão do diagnóstico de demência consiste na preservação da capacidade do indivíduo desempenhar suas atividades instrumentais de vida diária. (Petersen, et al., 2001a; Winblad et al., 2004).

Nos últimos anos, o conceito de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) em idosos têm sido amplamente discutido na literatura sobre envelhecimento e demência. Refere-se a idosos que apresentam algum grau de perda cognitiva quando comparados a pessoas normais da mesma faixa etária, mas que não preenchem critérios para demência (Petersen et al., 2011) podendo representar, em muitos casos, um estágio de transição entre as alterações cognitivas que fazem parte do envelhecimento normal e os primeiros sintomas da DA (Burns et al., 2002).

A linguagem é uma função cerebral inata, sendo definida como um complexo e dinâmico sistema de símbolos convencionais que é utilizado de vários modos para o pensamento e a comunicação (ASHA, 1983). É um comportamento governado por regras, descrito por pelo menos cinco parâmetros – fonológico, morfológico, sintático, semântico e pragmático. Dessa forma, a linguagem se apoia em outras funções cognitivas, como atenção, funções executivas e memória operacional, que dão suporte ao processamento linguístico primário.

Segundo Stebbins et al. (2002), no envelhecimento normal ocorre um declínio

das funções cognitivas relacionadas às habilidades verbais, visuais e temporais, em decorrência do processo de envelhecimento fisiológico natural dos lobos frontais. A linguagem também sofre modificações com o envelhecimento, sendo as principais a dificuldade em achar palavras específicas durante a conversação (“word finding”), dificuldade em lembrar de nomes próprios, e o fenômeno de “ponta de língua”, que representam dificuldades na recuperação de itens lexicais (Mansur, 2004).

Levando-se em conta que o CCL pode representar um estágio transicional entre o envelhecimento saudável e a DA, o estudo das alterações de linguagem no CCL procura estabelecer comparações com os déficits descritos em ambos, com o intuito de detectar prejuízos que possam auxiliar na detecção precoce de indivíduos com declínio cognitivo que apresentem maior risco de conversão para demência.

Tarefas de fluência verbal (FV) em categorias semânticas e fonêmicas permitem a avaliação da integridade do sistema semântico de uma forma rápida e simples, daí o seu uso difundido em diversas baterias de avaliação do estado cognitivo.

No Brasil existem, até o momento, quatro estudos publicados enfocando o desempenho de sujeitos com CCL em tarefas de FV (Quadro 2). Em um destes estudos (Radanovic et al., 2009), desenvolvido em nosso grupo de trabalho, observamos que a FV na categoria frutas mostrou acurácia levemente superior na discriminação entre idosos normais e com CCL quando comparada à fluência de animais. Desta forma, surgiu o interesse em avaliar o desempenho de idosos com CCL em tarefas de FV em diferentes categorias semânticas e fonêmicas, a fim de verificar se alguma delas permite melhor discriminação entre estes e idosos cognitivamente saudáveis, o que motivou a realização do presente estudo.

1.1 - Revisão de Literatura

CCL

Pacientes com diagnóstico de CCL apresentam risco aumentado para desenvolver demência, particularmente DA, com uma taxa de conversão anual que varia de 5 a 40% ao ano (Brusscoli e Lovestone, 2004). De acordo com Petersen, a taxa de conversão de CCL para doença de Alzheimer situa-se em torno de 10 a 15% ao ano, contrastando com a de indivíduos sem CCL, que varia de 1 a 2% ao ano (Petersen et al., 2005).

Ainda, segundo Petersen et al. (2013), os critérios estabelecidos para o diagnóstico de CCL são:

- 1) Queixa cognitiva, geralmente memória, de preferência confirmada por um informante;
- 2) Comprometimento cognitivo de um ou mais, dos quatro domínios cognitivos da bateria de testes neuropsicológicos - memória; atenção / função executiva; linguagem e habilidades visoespaciais;
- 3) Atividades de vida diária preservadas;
- 4) Ausência de demência.

Petersen et al. (2013) propuseram que o CCL pode ser subdividido em: 1) CCL amnésico - com comprometimento de memória; 2) CCL não amnésico - sem comprometimento da memória; além disso, pode ser classificado em único domínio (apenas uma função cognitiva é afetada) e múltiplos domínios (mais de uma função cognitiva é afetada). Desta forma, existe a possibilidade de o indivíduo ser categorizado em uma de quatro formas clínicas, como demonstrado na Figura 1.

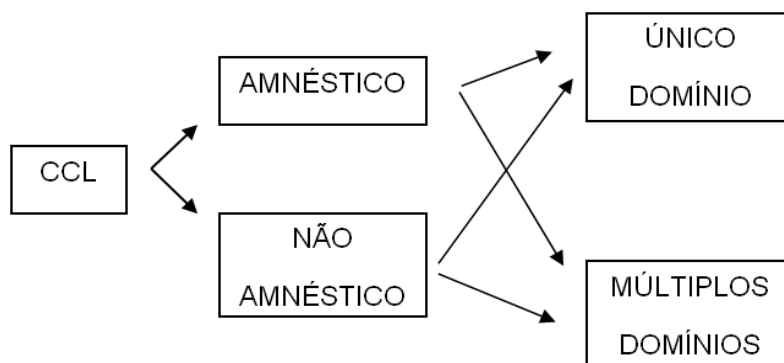


Figura 1: CCL e suas classificações.

Segundo Artero et al. (2006), esta subdivisão aumenta o poder preditivo do acompanhamento do curso do CCL em estudos longitudinais. Além disso, idosos com CCL amnésico apresentam mais chances de conversão para a DA comparados a idosos com CCL não amnésico (Fischer et al., 2007).

Além disso, o CCL pode estar relacionado a uma heterogeneidade de condições clínicas (Petersen et al., 2005), como o doença de Alzheimer, doença cerebrovascular, demência frontotemporal, doenças cardiovasculares, traumatismo craniano, transtornos metabólicos, e depressão, entre outros. Alguns estudos mostram certa correlação entre o subtipos de CCL, suas possíveis etiologias e o tipo de evolução. Por exemplo, o CCL amnésico único domínio, o mais estudado na literatura, tem uma presumível etiologia degenerativa, e os pacientes tenderiam a progredir para DA. O CCL amnésico múltiplos domínios evolui com maior probabilidade para DA ou demência vascular (DV); o CCL não-amnésico domínio único tem maior chance de representar o estado prodromico da demência frontotemporal (DFT), e o CCL não-amnésico múltiplos domínios parece evoluir mais frequentemente para demência com corpos de Lewy (DCL) ou DV (Petersen et al., 2005).

Recentemente, realizou-se, um novo consenso para critérios diagnósticos para CCL publicado em 2011 pelo *National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines*, onde foram estabelecidos os critérios para a fase pré-demencial sintomática da DA, e neste consenso foi proposto o termo “CCL devido à DA” (Albert et al., 2011). Os critérios são expostos no Quadro 1.

Quadro 1: *Critérios diagnósticos para CCL-DA (Albert et al., 2011)*

1) Preocupação com mudanças na cognição relatadas pelo paciente em comparação aos últimos anos, se possível corroboradas por um informante ou por um médico especializado que conheça bem o paciente;
2) Evidência de desempenho rebaixado em um ou mais domínios cognitivos além do que seria esperado, para a idade e escolaridade;
3) As mudanças podem ocorrer em uma variedade de funções cognitivas, incluindo memória, função executiva, atenção, linguagem e visuoconstrução, e personalidade;
4) Preservação da independência nas habilidades funcionais: idosos com CCL podem mostrar dificuldades leves no desempenho de tarefas funcionais complexas (como pagar contas), mostrando-se mais lentificados, e cometendo mais erros, mas as atividades de vida diária de forma global devem estar preservadas;
5) As alterações cognitivas devem ser suficientemente leves para não trazer prejuízos significativos no funcionamento social e ocupacional;
6) Deve-se observar se o declínio não é derivado de causas primárias conhecidas como: depressão, doenças vasculares, traumas;
7) Genética: mutações na proteína precursora do amiloide, presenilina 1 e 2 aumentam as chances do CCL ser devido a DA;
8) O alelo 4 da apolipoproteína E também recebe maior atenção e, quando presente auxilia na confirmação da hipótese diagnóstica;
9) Biomarcadores: os marcadores de deposição do beta-amiloide no líquido cefalorraquidiano (LCR), tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia por

emissão de fóton único (SPECT), marcadores de TAU total e TAU fosforilada são alguns dos exemplos de biomarcadores que devem ser levados em consideração para auxiliar neste diagnóstico.

Alterações de linguagem no CCL

Linguagem é a habilidade de codificar idéias. É composta pela palavra (associação som-significado – interface léxico-semântica) e pela gramática (sistema de regras que compreende a fonologia, morfologia e sintaxe). O uso da linguagem depende de conhecimentos múltiplos, incluindo sistemas de informação linguística e sistemas de informação conceptual e perceptual não linguísticas. Alterações de linguagem estão entre os sintomas frequentes em casos de declínio cognitivo.

No caso das demências, a linguagem é particularmente afetada na DA (especialmente na sua forma pré-senil) e afasia progressiva primária (APP).

Na DA, é bem estabelecido que desde a fase leve ocorrem alterações no eixo léxico-semântico, que se reflete em empobrecimento do vocabulário, anomia (na fala espontânea e em tarefas de nomeação por confrontação visual), parafasias semânticas, perseverações, disfluência, jargão e circunloquções (há o esquecimento da intenção linguística, ocasionando inúmeras perífrases). Na fase moderada da doença, a desintegração semântica leva a dificuldades de compreensão oral e “esvaziamento do discurso”, que progridem até o estágio de déficit de compreensão para palavras isoladas e produção verbal caracterizada por um grande número de parafasias semânticas e fonêmicas. Aspectos relacionados à sintaxe e fonologia começam a sofrer prejuízo na fase moderada da doença (Mansur, 2011).

Na APP – descrita por Mesulam em 1982 - ocorre a dificuldade de encontrar as palavras ou nomes de pessoas e lugares. Com o tempo as dificuldades vão se tornando

mais acentuadas e, comprometem outras habilidades como a compreensão da linguagem, a capacidade de formar frases corretamente, a articulação, prosódia, a leitura e a escrita. Em fases avançadas, os pacientes podem apresentar mutismo. Com o avanço da doença, outras habilidades mentais que estavam preservadas nos primeiros anos tornam-se comprometidas, no entanto, o comprometimento da linguagem permanece como o sintoma mais grave (Mesulam, 1982; 2003)

Na prática clínica, observamos que pacientes com CCL apresentam muito frequentemente queixas relacionadas a “*word finding*” (dificuldade de achar palavras durante a conversação), fenômeno de “ponta de língua”, e dificuldades de nomeação, especialmente para nomes próprios. Estas queixas são muitas vezes confundidas pelo paciente ou interpretadas pelos familiares e profissionais de saúde como “perda de memória”.

Apesar da relevância do tema, pouco é conhecido sobre as alterações de linguagem no CCL. Uma pesquisa na base de dados PubMed através dos termos “MCI” e “language” em todos os campos, retornou apenas 12 artigos cujo desfecho primário refere-se a tarefas específicas de linguagem. Destes, quatro enfocam tarefas de FV. A mesma pesquisa, usando-se os termos “MCI”, “verbal fluency” e “fluency” em todos os campos, retornou apenas 21 artigos, sendo quatro destes estudos realizados no Brasil.

Os estudos mostram que pacientes com CCL apresentam prejuízo no aprendizado de nomes (Gronholm-Nyman et al., 2010), em tarefas que envolvem o eixo léxico-semântico como definição de palavras, contextualização, inibição semântica (Thomas-Anterion et al., 2010; Belanger e Belleville, 2009; Olichney, 2008), em tarefas de nomeação (Arnold et al., 2008; Woodard et al., 2009), decisão lexical e pré-ativação (Duong et al., 2006). Um estudo verificou diminuição de ativação em córtex temporal posterior em tarefa de leitura de palavras (Vandenberg et al., 2007).

CCL e Tarefas de FV

A linguagem pode ser avaliada através de diversas tarefas linguísticas, englobando provas de compreensão e de produção. Entre as provas de produção, destacam-se as tarefas de FV, que fornecem informações acerca da capacidade de armazenamento do sistema de memória semântica, da habilidade de recuperar a informação guardada na memória e do processamento das funções executivas, especialmente, da capacidade de organizar o pensamento e as estratégias utilizadas para a busca de palavras (Chiappetta et al., 2008).

Assim, na avaliação das funções executivas, isto é, as habilidades cognitivas envolvidas no planejamento, iniciação, seguimento e monitoramento de comportamentos complexos dirigidos a um fim, frequentemente se utilizam tarefas de FV, que avaliam a produção espontânea do maior número possível de itens de determinada categoria semântica (animais, frutas, vegetais, itens de supermercado) ou fonêmica (palavras iniciadas por determinada letra) durante um espaço estabelecido de tempo (usualmente um minuto) (Controlled Oral Word Association Test, COWAT, Benton e Hamsher, 1989 apud Lezak, Howieson, Loring, 2004). O teste se correlaciona com nomeação, solução de problemas, sequenciação, perseveração e vários aspectos da memória operacional, da capacidade de organização e de auto-regulação.

Os testes de FV encontram-se inseridos em grande parte das avaliações neuropsicológicas breves ou mais extensas, como a Bateria Breve de Rastreo Cognitivo (BBRC-Edu) (Nitrini et al., 1994), CAMCOG (Roth et al., 1986), Bateria Arizona para Desordens da Comunicação em Demência (ABCD) (Bayles e Tomoeda, 1994), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005), ADAS – Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive) (Weyer et al., 1997), Addenbrooke's Cognitive Examination Revised Version (ACE-R) (Mioshi et al., 2006) entre outras.

Provas de FV são de fácil aplicação, breves, não necessitam de treinamento extenso ou material específico para sua realização (pode-se usar apenas lápis, papel e relógio que permita marcar um minuto), podendo ser aplicadas por profissionais das várias áreas que avaliam e reabilitam pacientes com transtornos cognitivos.

Estudos realizados com neuroimagem funcional têm demonstrado que um bom desempenho nas tarefas de FV semântica e fonêmica depende, respectivamente, mais do lobo temporal e do frontal. A FV semântica exige maior ativação das regiões do lobo temporal e depende do acesso e da integridade da memória semântica, sendo esta um componente da memória de longo prazo que contém a representação permanente do nosso conhecimento sobre objetos, fatos e conceitos, bem como palavras e seus significados. Na prova de FV fonêmica, há maior ativação do lobo frontal, o processo de procura é menos automático e exige a criação de estratégias não habituais, baseadas primariamente nas representações lexicais. As diferenças de ativação são atribuídas às diversas estratégias usadas durante estas tarefas (Perani et al., 1999; Birn et al., 2010).

A FV aparece alterada em vários processos patológicos, tais como as demências degenerativas (DA, DFT), nas lesões frontais esquerdas ou bilaterais e nas enfermidades psiquiátricas como a esquizofrenia e a depressão (Chiappetta et al., 2008).

Pesquisa realizada por Artero et al. (2003), mostra que adultos normais que, eventualmente, podem desenvolver DA, apresentam um declínio nos testes de FV semântica cerca de três a cinco anos antes do diagnóstico. E, pacientes com CCL também apresentam declínio em FV semântica.

Os estudos demonstram que o desempenho dos sujeitos com CCL amnésico nas tarefas de fluência verbal assemelham-se aos sujeitos com DA. O uso de múltiplas categorias semânticas pode aumentar a precisão da avaliação da fase pré-clínica da demência (Brandt e Manning, 2009; Nutter-Upham, 2008).

A prova de fluência na categoria *verbos* é também sensível para detectar precocemente a presença de alterações cognitivas em indivíduos com CCL (Steiner e Mansur, 2013). Esta prova é utilizada para diferenciar DA de outras demências onde existe predomínio de alterações fronto-estriatais (DCL, doença de Parkinson com demência e doença de Huntington) (Azambuja et al., 2007, McDowd et al., 2011, Delbeuck et al., 2013). Encontramos na literatura apenas quatro estudos utilizando a fluência de verbos em CCL (Östberg et al., 2005; Östberg et al., 2007, Nutter-Upham et al. 2008, Clark et al., 2014).

Dessa forma, tendo em vista que até o momento, em nosso levantamento na base de dados PubMed: a) foram publicados na literatura mundial 23 estudos enfocando especificamente o desempenho de indivíduos com CCL em tarefas de FV (i.e., aqueles em que o desempenho na prova de FV constituiu o desfecho primário do estudo); b) destes, apenas quatro são brasileiros; c) há apenas um estudo brasileiro (ainda não publicado) avaliando a fluência fonêmica e de verbos em CCL, justifica-se o interesse por este tema (Quadros 2 e 3).

Quadro 2 – *Estudos brasileiros sobre FV em CCL*

<i>Estudos (N)</i>	<i>Idade</i>	<i>Escolaridade</i>	<i>Animais</i>	<i>Frutas</i>
Balthazar et al., 2007 (45)				
C(15)	69,4 ± 7,2	6,7 ± 3,5	19,4±3,3	
CCLa(15)	66,2 ± 10,2	5,9 ± 4,1	13,8 ± 3,8	
DA(15)	75,6 ± 7,6	4,8 ± 4,7	10,2 ± 3,4	
Radanovic et al., 2007 (74)				
C(33)	76,7 ± 5	1,8 ± 2,7	12,9±3,5	10,3±2,1
CCL(17)	76,9 ± 6,6	0,4 ± 0,8	10,2±3	7,6±1,8
DA(24)	79,3 ± 5,4	1,7 ± 3,3	7±2,6	5,8±2,5
			NC:	NC:
			C x DA-10	C x DA-8
			C x CCL-11	C x CCL-8
			CCL x DA-6	CCL x DA-5
Radanovic et al., 2009 (178)				
C(70)	72,4 ± 4,3	11,6 ± 5,6	19±4,4	14,7±3,3
CCL(70)	72,3 ± 5,5	10,1 ± 4,8	15,9±5	12,3±3,1
DA(38)	74,4 ± 4,2	10,8 ± 7	11,8±4,3	5±3
			NC:	NC:
			C x CCL-16	C x CCL-13
			C x DA-13	C x DA- 2
			CCL x DA-12	CCL x DA-10
Bertola et al., 2014 (100)	Mediana	Mediana	Mediana	
C(25)	76	4	14	
CCLa(25)	75	4	11	
CCLmd(25)	79	3	11	
DA(25)	78	4	9	

Nota: C- controles; Cq- controles queixosos; CCL- comprometimento cognitivo leve; a - não-amnóstico; DA- Doença de Alzheimer; NC – nota de corte

Quadro 3 – Estudos estrangeiros sobre FV em CCL que apresentam escores brutos por categoria e grupo

<i>Estudos (N)</i>	<i>Idade</i>	<i>Escolaridade</i>	<i>Animais</i>	<i>Frutas</i>	<i>FAS-COWA</i>	<i>Outros</i>
Cooper et al., 2004 (69)						
C(23)	67,7 ± 6,6	14,4 ± 2,6	20,9±6,1			
CCLa(23)	69,0 ± 6,2	13,8±2,7	15±5,4			
DA(23)	69,0 ± 6,2	14,4±2,0	12,1±3,8			
Adlam et al., 2006 (31)						
C(10)	62	12			41,6 ± 12,4	
CCL(10)	69	12			42,8 ± 13	
DA(11)	69	10			26,7 ± 13,9	
Cunje et al.,2007 (146)						Cidades 18,3 ± 23,1 11,3 ± 16,1 5,7 ± 8,4 Nomes próprios 19,6 ± 24,4 12,3 ± 17,3 9,5 ± 12,8
C(46)	73,2 ± 78,3	12,6 (11,6 ± 13,6)	16,9 ± 20,1			
CCL(45)	74,0 ± 78,3	11,7 (10,6 ± 12,8)	10,2 ± 13,5			
DA(55)	75,7 ± 81,2	10,1 (9,2 ± 11,0)	6,4 ± 8,3			
Muangpaisan et al., 2007 (107)					letra Koh/Soh	
C(30)	63,7 ± 7,3	6,7 ± 3,2	17,3 ± 6,4	15,8 ± 3,7	9,7 ± 6/10±5,8	
CCL(77)	66,3 ± 7,9	6,1 ± 3,3	14,6 ± 5	13,1 ± 4,1	6,1±4,4/6,4±4,2	
			NC: 14	NC: 15	NC: 9 / 7	
Nutter–Upham et al., 2008 (107)						verbos 20,9 ± 4,2 19 ± 4,6 17,8 ± 4,6 itens de supermercado 19,9 ± 0,3 19,6 ± 0,9 19,3 ± 1,4
C(33)	71,0 ± 5,5	17,2 ± 2,4			44,5 ± 10,4	
Cq(37)	73,3 ± 5,9	16,4 ± 2,9			44,1 ± 10,0	
CCL(37)	71,7 ± 6,6	16,2 ± 2,8			37,5 ± 10,7	

Nota: C- controles; Cq- controles queixosos; CCL- comprometimento cognitivo leve; a amnésico; na não-amnésico; DA- Doença de Alzheimer; NC – nota de corte

(continua)

Quadro 3 – Estudos estrangeiros sobre FV em CCL que apresentam escores brutos por categoria e grupo

Estudos (N)	Idade	Escolaridade	Animais	Frutas	FAS-COWA	Outros
Brandt et al., 2009 (143)			Efeito de grupo C > CCL > DA		Efeito de grupo C > CCL > DA	
C(40)	74,5 ± 5,7	15,6 ± 2,6				
CCLa(25)	74,7 ± 5,3	15,7 ± 2,5				
CCLamd(27)	78,0 ± 6,9	15,7 ± 2,6				
CCLna(22)	77,3 ± 6,7	15,4 ± 2,2				
DA(29)	76,3 ± 5,7	15,3 ± 3,3				
Clark et al., 2009 (239)						Itens de supermercado
C(96)	74,4 ± 8,5	14,1 ± 2,9	19,7 ± 4,8		40,6 ± 13,2	25,1 ± 6,4
CCL (21)	80,5 ± 7,4	14,1 ± 2,9	15,4 ± 4,6		37,1 ± 9,5	20,2 ± 6
DA (122)	75,5 ± 7,0	13,2 ± 3,3	7,9 ± 4,2		19,8 ± 12,1	10,1 ± 5,2
Kawano et al., 2010 (468)					letra [ka]	
CCLa(123)	69,9 ± 4,1	8,7 ± 0,4	13,1 ± 4,3		7,9 ± 4,2	
DA(345)	69,0 ± 5,0	13,2 ± 2,2	14,5 ± 4,3		9,5 ± 4,2	
	70,0 ± 4,5	8,6 ± 0,7	11,2 ± 3,8		6,6 ± 3,6	
	69,6 ± 5,6	12,7 ± 2,0	12,1 ± 4,1		7,0 ± 3,6	
Hall et al., 2011 (488)						
C(45)	73,7 ± 6,7	15,0 ± 2,5	19,6 ± 3,8			
CCL(97)	76,8 ± 7,2	14,5 ± 2,6	16,2 ± 4,1			
DA(248)	80,2 ± 7,2	12,9 ± 3,1	10,2 ± 4,2			
Malek-Ahmadi et al., 2011 (66)	74,8 ± 5,7	14,2 ± 2,2			41,7 ± 10,5	
C(33)					28 ± 9,9	
CCLa(33)						
Elgamal et al., 2011 (38)	67,8 ± 4,4	16,5 ± 4,2	21,4 ± 5,6		21,4 ± 5,6	
Delgado Derio et al., 2012 (214)					Letra P	
C(118)	70 ± 7	12 ± 4			14 ± 5	
CCL(47)	75 ± 7	9 ± 5			11 ± 5	
DA(49)	73 ± 7	12 ± 4			8 ± 4	

Nota: C- controles; Cq- controles queixosos; CCL- comprometimento cognitivo leve; a - amnésico; na - não-amnésico; DA- Doença de Alzheimer; NC – nota de corte

(continua)

					A	12,4 (2,9)
					9,7 (4,3)	9,0 (4,0)
					8,1 (3,9)	9,4 (4,8)
					6,9 (5,4)	Barcos
						9,1 (2,7)
					S	6,7 (3,0)
					13,5 (4,7)	4,2 (2,8)
					11,0 (4,6)	Ferramentas
					10,7 (5,6)	12,6 (2,7)
						9,7 (4,0)
						8,0 (4,7)
						Substantivos
						81,5 (9,7)
						61,8 (17,2)
						45,8 (18,5)

Nota: C- controles; Cq- controles queixosos; CCL- comprometimento cognitivo leve; a - amnésico; amd – amnésico múltiplos domínios; na - não-amnésico; DA- Doença de Alzheimer; NC – nota de corte

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Comparar o padrão de desempenho de pacientes com CCL em provas de FV semântica (frutas, animais, meios de transporte), FAS-COWA (fluência fonêmica) e fluência de verbos com o de um grupo de idosos cognitivamente saudáveis.

2.2. Objetivos Específicos

(1) Determinar qual categoria de FV dentre as estudadas permite a melhor discriminação entre controles e CCL;

(2) Determinar as notas de corte que discriminam controles de CCL nas categorias de FV estudadas;

(3) Comparar o desempenho de controles e CCL nas provas de FV em função de intervalos de tempo (15, 30, 45 e 60 seg).

3. Casuística e Método

3.1. Casuística

Foram incluídos 67 indivíduos de ambos os sexos, com idade mínima de sessenta e três (63) anos e escolaridade mínima de oito anos (8). Trinta e sete (37) sujeitos pertenciam ao grupo controle e trinta (30) sujeitos ao grupo CCL.

Os indivíduos avaliados fazem parte de um estudo sobre Alterações Cognitivas no Envelhecimento em andamento desde 2002 no ambulatório de Psicogeriatria do Laboratório de Investigações Médicas – 27 (LIM-27) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPQ – HCFMUSP) e, foram submetidos a protocolo de avaliação clínico e neuropsicológico padronizado e publicado pela equipe (Nunes et al, 2008).

3.2. Diagnóstico

As avaliações clínicas do protocolo compreendem: versão brasileira da Entrevista Estruturada Para Diagnóstico de Transtornos Mentais em Idosos de Cambridge (CAMDEX) (Roth et al., 1986a; Roth et al., 1986b; Bottino et al., 1999), o qual provê escores para o Teste Cognitivo de Cambridge (CAMCOG), Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein et al., 1975) Teste do Desenho do Relógio (TDR) (Sunderland et al., 1989).

Os diagnósticos foram estabelecidos por meio de reunião com equipe multidisciplinar composta por psiquiatras, neurologistas, geriatras, neuropsicólogos, terapeutas ocupacionais.

Para investigar a existência de déficits cognitivos devido a causas vasculares ou por sintomatologia depressiva, foram empregados o Escore Isquêmico de Hachinski (Hachinski et al., 1975) e a Escala de Depressão de Hamilton (HDRS-D; Hamilton,

1960), respectivamente, tendo sido utilizada para ambos a nota de corte de 7.

As avaliações neuropsicológicas são compostas pelo Teste Comportamental de Memória de Rivermead (Wilson et al., 1985; Oliveira & Schmidt, 1999; Yassuda et al., 2006), *Fuld Object- Memory Evaluation* (FOME; Fuld, 1980; Diniz, et al., 2007), Teste de Trilhas A e B (Army Individual Test Battery, 1944), Teste Breve de Performance Cognitiva (*Short Cognitive Test* - SKT; Erzigkeit, 1991; Flaks et al., 2006) e o subtestes Vocabulário e Cubos da Escala Wechsler revisada para adultos (*WAIS-R*) (Wechsler, 1981).

Evidências de declínio funcional foram investigadas por meio do *Questionnaire of Cognitive Disorders of the Elderly* (IQCODE) (Jorm e Jacomb, 1989). Exames laboratoriais também foram realizados para descartar causas reversíveis do comprometimento cognitivo incluindo: dosagem sanguínea de hormônios tireoidianos, hemograma completo, dosagem sanguínea de ácido fólico e vitamina B12, perfil lipídico do sangue, reação sorológica para sífilis e estudos de neuroimagem.

A pesquisadora executante deste estudo não teve contato com os participantes, previamente à sua convocação para a realização das provas de fluência verbal, e participou da realização do diagnóstico executado pelos demais membros da equipe multidisciplinar.

3.3. Critérios de inclusão para todos os Grupos:

- Termo de Consentimento Aprovado pelo Comitê de Ética assinado pelo participante ou seu representante legal, quando apropriado (ANEXO I);
- Idade igual ou superior a 60 anos;
- Fluência no Português Brasileiro, definida como ser falante nativo da língua ou usá-la

diariamente em conversação por mais de 15 anos ininterruptos;

- Apresentar oito anos ou mais de escolaridade;
- Ter boa acuidade visual para a leitura podendo usar lentes corretivas;
- Ter acuidade auditiva funcional.

3.4. Critérios de inclusão específicos para os Grupos 1 e 2:

Grupo 1 – Controle

- não preencher os critérios para diagnóstico de transtorno neurocognitivo menor ou maior de acordo com o DSM-V (APA, 2013);
- preencher os critérios da Mayo Older American Normative Studies (MOANS) de classificação como normal para indivíduos de 55 anos ou mais (Smith et al., 2003) (ANEXO II);

Grupo 2 – CCL

- CCL definido de acordo com os critérios de Petersen (2001) e como estágio CDR 0,5 na escala Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes et al., 1982). Foram inseridos pacientes com CCL amnésico e não amnésico, único e múltiplos domínios.

3.5. Critérios de exclusão para todos os grupos:

- Antecedentes ou evidência de outras doenças neurológicas e/ou psiquiátricas que possam interferir nas habilidades cognitivas (incluindo depressão);
- Doenças sistêmicas descompensadas;
- Uso de medicações com efeito em SNC em doses que possam interferir no desempenho cognitivo, ou que tivessem sido introduzidas ou cujas dosagens tivessem

sido modificadas nas ultimas duas semanas.

- Antecedentes de déficit de linguagem devido a lesão cerebral (secundária a acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico, tumores ou outras doenças neurológicas) - Antecedentes de dificuldades de aprendizagem (dislexia, disgrafia ou ocorrências sucessivas de repetência escolar).

3.6. Método

Todos os indivíduos que participaram da pesquisa foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento. A seguir, foram preenchidos os dados da ficha de identificação (ANEXOS IV e V), verificando-se os critérios de inclusão para o estudo. A avaliação de dominância manual foi realizada através do teste de Edinburgh (Oldfield, 1971) (ANEXO III).

Foi aplicado o teste de FV nas categorias semânticas: animais, frutas, meios de transporte; o teste de FV fonêmica (FAS-COWA) e o teste de fluência de verbos.

Para o teste de FV semântica foi solicitado aos indivíduos que dissessem o maior número possível de itens na categoria solicitada em um minuto. A pontuação foi dada pelo número de itens gerados, não sendo aceitas derivações de gênero, número e tamanho (por exemplo: gato, gata, gatinho). Para o teste de FV fonêmica, solicitou-se aos pacientes que dissessem o maior número de palavras possíveis começando com as letras F, A, S, em um minuto para cada letra. A pontuação foi dada pela soma de todas as palavras recordadas nas três letras, não sendo aceitos neologismos ou palavras que não constam no dicionário da Língua Portuguesa, nomes próprios e diferentes tempos de um mesmo verbo. (Spreeen & Strauss, 1998). Para o teste de fluência de verbos solicitou-se aos indivíduos que dissessem o maior número de verbos no infinitivo que conseguissem

se lembrar em um minuto. A pontuação foi dada pelo número de verbos gerados corretamente, não sendo aceitas formas que não fossem o infinitivo.

As aplicações dos testes foram registradas através do Programa Garage Band. Os arquivos gravados foram salvos automaticamente no computador em formato WAV e, transcritos posteriormente. A divisão do tempo em quatro quartis de quinze segundos foi realizada com o tempo que é apresentado pelo programa, isto é, para cada paciente, a cada 15 segundos, a gravação foi pausada e o número de palavras foi registrado para ser tabulado, posteriormente.

4. Análise Estatística

Foi realizada a análise descritiva das variáveis de interesse em termos de médias, desvio-padrão, valores mínimos e máximos. A comparação do desempenho entre os grupos nas provas de fluência verbal, foi realizada através do teste *t* de Student, para amostras independentes, tendo em vista que os dados respeitavam a distribuição gaussiana. A comparação da frequência de distribuição para variáveis categóricas (sexo e dominância manual) foi realizada através do teste de Qui-quadrado de Pearson. Os grupos foram comparados quanto ao desempenho total (escores brutos nas provas de FV), escores fracionados (distribuição das respostas em intervalos de 15 segundos) e escores cumulativos (distribuição das respostas em intervalos de tempo cumulativos: 15, 30, 45 e 60 seg). Foi analisada a associação entre escolaridade e desempenho nas diversas tarefas de FV através do teste de correlação de Pearson. Foram determinadas as notas de corte para que melhor diferenciem os dois grupos através da análise da curva ROC (*receiver operator characteristics*), com as respectivas sensibilidades e especificidades. As AUC foram comparadas através do método de DeLong, a fim de determinar se alguma categoria de FV apresentava maior acurácia na discriminação entre os grupos. Realizamos também análise de regressão logística através Forward LR, a fim de verificar qual associação de categorias de FV permitiria a melhor acurácia diagnóstica entre os dois grupos. O nível de significância adotado para todas as análises foi de 5%. Foi utilizado o programa SPSS versão 20.0 para Windows.

5. Resultados

Em relação às variáveis demográficas, observa-se que os dois grupos encontram-se equiparados quanto à idade, escolaridade e distribuição por sexo (Tabela 1).

Tabela 1: Dados demográficos dos participantes

<i>Variável</i>	<i>Controles (37)</i> <i>M (DP)</i> <i>min-máx</i>	<i>CCL (30)</i> <i>M (DP)</i> <i>Mín-máx</i>	<i>valor de p</i>
Idade (anos)	72,5 (4,5) 65-83	74,5 (5,4) 63-86	0,109
Escolaridade (anos)	13,5 (3,4) 8-20	12 (3,1) 8-17	0,065
Sexo			0,077
F	26	22	
M	11	08	
Dominância manual			0,190
D	37	30	
E	0	3	

Nota: M – Média; DP = Desvio Padrão; CCL = comprometimento cognitivo leve; F = feminino; M = masculino; D = direita; E = esquerda

Observa-se na Tabela 2 que em todas as categorias de FV houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, sendo que o grupo CCL apresentou pior desempenho em relação ao grupo controle.

Tabela 2 – Comparação entre o desempenho dos grupos Controle e CCL nas provas de FV

<i>Categoria</i>	<i>Controles (37)</i> <i>M (DP)</i> <i>mín-máx</i>	<i>CCL (30)</i> <i>M (DP)</i> <i>mín-máx</i>	<i>valor de p</i>
Animais	18,4 (5,9) 9-35	12,5 (4,1) 5-20	<0,0001
Frutas	14,8 (3,2) 8-22	11,9 (2,9) 6-16	<0,0001

Nota: M = média; DP = desvio-padrão; CCL = comprometimento cognitivo leve; F = feminino; M = masculino; D = direita; E = esquerda

(continua)

Tabela 2 – Comparação entre o desempenho dos grupos Controle e CCL nas provas de FV

<i>Categoria</i>	<i>Controles (37) M (DP) mín-máx</i>	<i>CCL (30) M (DP) mín-máx</i>	<i>valor de p</i>
Meios de transporte	11,9 (2,9) 7-21	10,6 (2,6) 2-16	0,002
Verbos	16,5 (5,5) 6-28	12,5 (6,6) 2-33	0,012
FAS- COWA	40,0 (11,9) 15-64	29,9 (11) 10-53	0,001
F	13,6 (3,9) 3-22	10,1 (3,9) 2-17	<0,0001
A	13,3 (9,8) 5-22	9,8 (3,9) 3-17	0,001
S	8,8 (2,9) 5-23	6,3 (3,2) 2-22	0,001

Nota: M = média; DP = desvio-padrão; CCL = comprometimento cognitivo leve; F = feminino; M = masculino; D = direita; E = esquerda

Com relação as categorias de FV estudadas, encontramos diferença estatisticamente significante entre os dois grupos em todos os intervalos cumulativos considerados, com exceção dos intervalos 0-15 s. para frutas, meios de transporte e verbos. Os pacientes do grupo CCL apresentaram desempenho inferior ao dos controles de forma consistente durante todo o período de cronometragem das provas (Tabela 3).

Tabela 3 – Desempenho dos grupos controle e CCL nas provas de FV, considerando a distribuição das respostas em intervalos de tempo cumulativos de 15 segundos.

<i>Categoria / Tempo (s)</i>		<i>Controles (37)</i> <i>M (DP)</i> <i>Min-máx</i>	<i>CCL (30)</i> <i>M (DP)</i> <i>mín-máx</i>	<i>valor de p</i>
Animais	0-15	7,8 (1,9)	6,7 (2,3)	0,042
	0-30	12,3 (3,3)	8,8 (2,9)	<0,0001
	0-45	15,4 (4,5)	10,9 (3,4)	<0,0001
	0-60	18,4 (5,9)	12,5 (4,1)	<0,0001
Frutas	0-15	7,3 (1,7)	6,6 (1,6)	0,082
	0-30	10,7 (2,5)	9,2 (1,7)	0,007
	0-45	12,9 (2,8)	11,1 (2,4)	0,005
	0-60	14,8 (3,2)	11,9 (2,9)	<0,0001
Meios de transporte	0-15	6,0 (1,3)	5,8 (1,6)	0,473
	0-30	9,2 (1,9)	7,9 (1,8)	0,006
	0-45	11,2 (2,5)	9,4 (2,4)	0,003
	0-60	11,9 (2,9)	10,6 (2,6)	0,002
Verbos	0-15	5,9 (2,4)	4,8 (2,8)	0,093
	0-30	9,4 (3,4)	7,6 (4,0)	0,049
	0-45	12,9 (4,4)	10,3 (5,3)	0,031
	0-60	16,5 (5,5)	12,5 (6,6)	0,012
FAS F	0-15	5,3 (1,7)	4,2 (1,6)	0,012
	0-30	8,7 (2,6)	6,7 (2,9)	0,004
	0-45	11,4 (3,2)	8,4 (3,6)	0,001
	0-60	13,6 (3,9)	10,1 (3,9)	<0,0001
A	0-15	5,2 (1,9)	4,3 (1,7)	0,038
	0-30	8,4 (2,8)	6,2 (2,3)	0,001
	0-45	11,2 (3,4)	8,0 (3,0)	<0,0001
	0-60	13,3 (9,8)	9,8 (3,9)	0,001

S	0-15	5,3 (1,9)	3,9 (2,0)	0,009
	0-30	8,8 (2,9)	6,3 (3,2)	0,001
	0-45	11,6 (3,6)	8,4 (3,8)	0,001
	0-60	13,7 (3,8)	10,0 (4,5)	0,00

Nota: M = média; DP = desvio-padrão; CCL = comprometimento cognitivo leve; F = feminino; M = masculino; D = direita; E = esquerda

A Tabela 4 apresenta o desempenho dos grupos controle e CCL nas provas de FV, de acordo com a distribuição das respostas em intervalos de 15 segundos. Nota-se diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para todos os quartis de tempo na fluência de animais, 15-30s e 45-60s na fluência de frutas, 15-30s na fluência de meios de transporte, 0-15s, 15-30s e 30-45s nas fluências das letras F, A e S, e 45-60s na fluência de verbos. Não houve diferença entre dois os grupos para os quartis 0-15s nas fluências de frutas, meios de transporte e verbos, 15-30s na fluência de verbos, 30-45s nas fluências de frutas, meios de transporte e verbos, e 45-60s nas fluências de meios de transporte e das letras F, A, S. Os pacientes do grupo CCL apresentaram tendência de desempenho inferior ao dos controles de forma consistente nos quatro quartis de tempo.

Tabela 4 – Desempenho dos grupos controle e CCL nas provas de FV, de acordo com a distribuição das respostas em intervalos de 15 segundos.

<i>Categoria / Tempo (s)</i>		<i>Controles (37)</i>	<i>CCL (30)</i>	<i>valor de p</i>
		<i>M (DP)</i>	<i>M (DP)</i>	
Animais	0-15	7,8 (1,9)	6,7 (2,3)	0,042
	15-30	4,5 (2,4)	2,1 (1,3)	<0,0001
	30-45	3,1 (1,8)	2,1 (1,6)	0,020
	45-60	3,2 (2,4)	1,6 (1,4)	

Nota: M = média; DP = desvio-padrão; CCL = comprometimento cognitivo leve; F = feminino; M = masculino; D = direita; E = esquerda

(continua)

Tabela 4 – Desempenho dos grupos controle e CCL nas provas de FV, de acordo com a distribuição das respostas em intervalos de 15 segundos

<i>Categoria / Tempo (s)</i>	<i>Controles (37) M (DP)</i>	<i>CCL (30) M (DP)</i>	<i>valor de p</i>
Frutas			
0-15	7,3 (1,7)	6,6 (1,6)	0,082
15-30	3,3 (1,4)	2,6 (1,0)	0,017
30-45	2,3 (1,4)	1,9 (1,3)	0,204
45-60	1,8 (1,3)	0,8 (0,9)	<0,0001
Meios de transporte			
0-15	6,0 (1,3)	5,8 (1,6)	0,473
15-30	3,2 (1,3)	2,1 (1,2)	<0,0001
30-45	1,9 (1,3)	1,5 (1,3)	0,123
45-60	1,7 (1,3)	1,3 (1,3)	
FAS			
F			
0-15	5,3 (1,7)	4,2 (1,6)	0,012
15-30	3,4 (1,3)	2,5 (1,6)	0,013
30-45	2,7 (1,4)	1,8 (1,3)	0,009
45-60	2,2 (1,2)	1,6 (1,4)	0,073
A			
0-15	5,2 (1,9)	4,3 (1,7)	0,038
15-30	3,2 (1,4)	1,9 (1,4)	0,001
30-45	2,8 (1,3)	1,7 (1,3)	0,002
45-60	2,0 (1,7)	1,9 (1,5)	0,652
S			
0-15	5,3 (1,9)	3,9 (2,0)	09
15-30	3,6 (1,6)	2,4 (1,4)	0,001
30-45	2,7 (1,4)	2,0 (1,2)	0,036
45-60	2,0 (1,0)	1,6 (1,3)	0,152
Verbos			
0-15	5,9 (2,4)	4,8 (2,8)	093
15-30	3,5 (1,9)	2,8 (1,9)	0,127
30-45	3,5 (1,7)	2,7 (1,9)	0,087

45-60	3,6 (2,2)	2,1 (1,7)	0,002
-------	-----------	-----------	--------------

Nota: M = média; DP = desvio-padrão; CCL = comprometimento cognitivo leve; F = feminino; M = masculino; D = direita; E = esquerda

As notas de corte, sensibilidade e especificidade das provas de FV na diferenciação entre controles e CCL, estão descritas na Tabela 5 e na Figura 2. Observa-se que os valores de AUC para todas as categorias de FV mantiveram-se entre 0,7 e 0,8. A comparação par a par das curvas ROC não mostrou diferença estatisticamente significativa entre as AUC, ou seja, as provas são equivalentes na diferenciação entre controles e CCL.

Tabela 5 – Notas de corte, sensibilidade e especificidade das provas de FV na diferenciação entre controles e CCL

<i>Categoria</i>	<i>Nota de corte</i>	<i>AUC (IC 95%)</i>	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>	<i>valor de p</i>
Animais	14	0,794 (0,678-0,883)	73,3%	72,9%	<0,0001
Frutas	12	0,740 (0,618-0,839)	53,3%	81,0%	0,0001
Meios de transporte	12	0,719 (0,596-0,822)	76,7%	62,2%	0,0005
FAS-COWA	41	0,744 (0,622-0,843)	86,6%	54,0%	0,0001
Verbos	11	0,700 (0,576-0,806)	53,3%	81,0%	0,002

Nota: AUC = área sob a curva

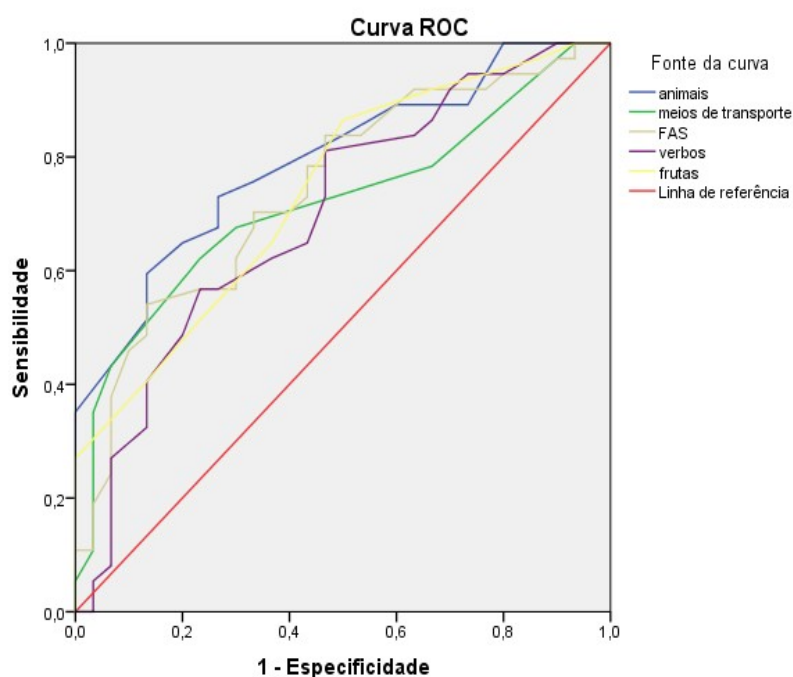


Figura 2 – Diagrama com as curvas ROC para as diversas categorias de fluência verbal

Houve fraca correlação positiva entre escolaridade e desempenho nas tarefas de FV para as categorias FAS ($r=0,328$, $p=0,042$) e verbos ($r=0,456$, $p=0,004$) no grupo controle; não houve correlação entre escolaridade e desempenho nas tarefas de fluência verbal no grupo CCL.

A regressão logística mostrou que a tarefa de FV de animais, isoladamente, foi a mais acurada, classificando corretamente 73,9% dos indivíduos ($p<0,0001$).

6. Discussão

A escolha dos testes de FV semântica, fonêmica (F A S) e verbos, se deu devido a sua aplicação (Lopes et al., 2009), de simples pontuação e eficientes para detectar a disfunção executiva e comprometimento léxico-semântico sendo largamente utilizadas em doentes com suspeita de demência, mas a sua precisão para detecção de comprometimento cognitivo leve (CCL) ainda está sob investigação.

Idade e escolaridade, em particular, podem influenciar o desempenho dos indivíduos em tarefas de linguagem. O estudo de Carnero et al. (1999) avaliou o quanto a escolaridade influenciaria a FV em pacientes idosos sem demência e, verificou que os sujeitos menos escolarizados apresentavam menor escore total e mencionavam menor variedade de animais. Charchat-Firchman et al (2009) investigaram o efeito da idade e níveis educacionais na fluência semântica de animais em idosos saudáveis. Concluíram que o desempenho da fluência de animais é melhor em idosos saudáveis com idade igual ou inferior a 75 anos, com alto nível de escolaridade (8 anos ou mais) comparados a idosos analfabetos e com um menor nível de escolaridade.

No estudo de Brucki et al. (1997), que avaliou 336 indivíduos sem demência e 65 pacientes com disfunção cognitiva (não especificada), os autores não observaram diferenças de desempenho em função da idade, mas sim da escolaridade. As notas de corte que melhor discriminaram pacientes de controles foram 9 animais para escolaridade menor que 8 anos e 13 animais para idosos com mais de 8 anos de escolaridade. Brucki e Rocha (2004) descreveram efeito da idade apenas no número de categorias geradas e no número de mudanças de categoria (*switching*), em um estudo englobando 257 indivíduos, com pior desempenho dos indivíduos mais idosos. Silva et al. (2011), avaliando 383 idosos saudáveis, encontraram influência da idade na geração

total de animais (especialmente nos primeiros 15 segundos da prova) e número de grupos formados (*clustering*), e da escolaridade no total de animais gerados, no número de categorias e no número de mudanças de categoria (*switching*).

Em nossa amostra, a idade não influenciou o desempenho dos indivíduos. A escolaridade apresentou influência fraca no desempenho dos indivíduos saudáveis, e apenas na fluência fonêmica e de verbos. Essa influência não foi verificada no grupo CCL. No único estudo recente que encontramos enfocando esta variável (Kawano et al., 2010) em controles e CCL, foi demonstrado que a maior escolaridade favoreceu melhores escores nas provas de FV semântica e fonêmica. No entanto, este estudo compara sujeitos com baixa (0 a 9 anos) e alta (acima de 9 anos) escolaridades, o que explica a forte influência desta variável. Nosso grupo apresentava escolaridade mínima de oito anos, e nesta faixa, os efeitos da educação formal em tarefas de linguagem já são menos proeminentes (nossos artigos do Boston).

Alguns estudos apontam influência do gênero em testes de fluência verbal. Lezak et al., (2004) documentam que as mulheres apresentam melhor desempenho em fluência com restrição semântica (categoria ferramentas e frutas). Além disso, pontuou-se que as mulheres mantêm desempenho superior no envelhecimento normal. Crossley, D'Arcy e Rawson (1997) relataram em seu estudo realizado com indivíduos normais, pacientes com DA e com DV, que as mulheres apresentaram melhor desempenho em fluência com restrição semântica, porém, os homens superaram as mulheres em fluência com restrição fonêmica. No estudo de Silva et al. (2011) as diferenças a favor dos homens (os quais geraram maior número de animais e formaram maior quantidade de grupos) podem estar associadas à escolaridade mais alta dos mesmos; entretanto, sexo destacou-se como preditor positivo significativo de melhores escores na FV no modelo de regressão que incluiu escolaridade. Neste estudo, não realizamos a comparação do

desempenho em função do sexo, em virtude do pequeno número de homens em cada subgrupo de nossa casuística.

Com relação aos resultados gerais, constatamos que houve diferença estatisticamente significativa entre controles e CCL em todas as provas de FV, sendo que o grupo CCL apresentou pior desempenho de forma consistente. Nossos resultados mostram que a média da FV de animais dos sujeitos do grupo CCL ($12,5 \pm 4,1$), assemelha-se à encontrada no estudo de Balthazar et al., 2007, situando-se em um valor intermediário ao dos outros dois estudos brasileiros (Radanovic et al., 2007 e 2009). Em relação à fluência verbal de frutas, a média encontrada foi superior aos achados de Radanovic et al. (2007), mas semelhante ao dos estudo de Radanovic et al. (2009). Tais variações podem ser explicadas, a nosso ver, pela diferença em níveis de escolaridade e por fatores relacionados à heterogeneidade de desempenho cognitivo em pacientes classificados genericamente como “CCL”. No estudo de Bertola et al. (2014) os resultados são apresentados em forma de medianas, não sendo possível a comparação com nossos dados.

Quanto às fluências fonêmica e de verbos, o estudo de Steiner (2013) revelou médias mais baixas do que a deste estudo para a fluência fonêmica ($32,7 \pm 9,5$ para controles e $32,2 \pm 10,1$ para CCL), não tendo sido discriminadas as três letras separadamente; para a fluência de verbos, foram encontrados resultados semelhantes aos nossos ($15,5 \pm 4,8$ para controles e $12,4 \pm 4,1$ para CCL. Nenhuma das duas categorias foi capaz de diferenciar os dois grupos, ao contrário do que verificamos em nossa amostra. Quanto à fluência de meios de transporte, não encontramos outros estudos brasileiros que avaliassem estas categorias; o estudo de Clark et al., 2014 apresenta a categoria “veículos” e “barcos” separadamente, sendo que a categoria “meios de transporte” aplicada neste estudo inclui formas de transporte terrestre, aquático e aéreo

(Bayles e Tomoeda, 1993).

Em relação aos estudos estrangeiros, 12 enfocaram a FV de animais. Nesta categoria, nossos resultados se assemelham aos de Cunje et al. (2007), Kawano et al. (2010) (para a faixa de escolaridade até 9 anos), Eppig et al. (2012) (para os grupos CCL disexecutivo e múltiplos domínios), e aos de Lopez-Higes et al. (2013), sendo inferiores aos dos demais estudos. Para a fluência de frutas, há apenas um trabalho (Muangpaisan et al., 2007) com resultado semelhante ao nosso.

Com relação à fluência fonêmica, avaliada em 12 estudos, observamos que a média brasileira assemelha-se ao encontrados por Malek-Ahmadi et al. (2011), Eppig et al. (2012) (para o grupo CCL disexecutivo apenas), sendo bastante inferior às dos demais estudos que empregaram o FAS-COWA. Nos estudos de Muangpaisan et al. (2007) e Kawano et al. (2010) foram utilizadas letras do alfabeto tailandês e japonês, respectivamente, não sendo possível a comparação. O mesmo ocorre com relação ao trabalho de Delgado Derio et al. (2012), que empregou apenas a letra “P”. Analisando o desempenho dos grupos para cada letra isoladamente, constatamos que as médias obtidas para as letras “F” e “A” são bastante semelhantes, sendo esta média menor para a letra “S” em ambos os grupos. Há muito se discute se a tríade de letras FAS é adequada para avaliação de sujeitos falantes da língua portuguesa, especialmente no caso da letra “s”, já que o fonema /s/ pode ter como correspondência os grafemas “S” e “C” no início das palavras (além de vários outros em posições intermediárias e final), o que é particularmente problemático para indivíduos menos escolarizados. Dois estudos abordam o desempenho de indivíduos brasileiros na fluência fonêmica. No entanto, o estudo de Machado et al. (2009) não analisa as três letras separadamente e avaliou apenas indivíduos cognitivamente saudáveis. O estudo de Passos et al. (2011), empregou apenas a letra “F”. Steiner et al. (2013) analisaram duas formas alternativas

de apresentação da fluência fonêmica (FAS e FAP) em idosos cognitivamente saudáveis, concluindo que as duas formas são equivalentes. No estudo de Clark et al., (2014), realizado com falantes nativos de inglês americano, observamos uma média semelhante à obtida em nosso estudo para a letra “F”, e um padrão “inverso” ao nosso para as letras “A” e “S”, em ambos os grupos ou seja, os americanos geram relativamente mais palavras com “S” do que com “A”, enquanto os brasileiros geram mais palavras com “A” do que com “S”. Desta forma, os dados de que dispomos até o momento não permitem uma discussão aprofundada sobre esta questão, tendo em vista que esta depende, entre outras variáveis, de dados fidedignos a respeito da frequência de ocorrência de palavras começadas com cada fonema no português brasileiro.

Quatro estudos estrangeiros analisaram a fluência de verbos (Ostberg et al., 2005; Ostberg et al., 2007; Nutter – Upham et al., 2008; Clark et al., 2014). Os estudos de Östberg et al. (2005, 2007) não apresentam os escores brutos obtidos nas provas, de forma a permitir comparação com nossos resultados. O estudo de Nutter – Upham et al. (2008) demonstrou resultados superiores à média de nossa coorte para os grupos CCL e controle; o estudo de Clark et al. (2014) mostrou resultados comparáveis aos nossos. A escolaridade média dos sujeitos nos dois estudos era superior ao da nossa amostra. O interesse no estudo desta categoria deveu-se ao fato de haver descrições da melhor acurácia desta prova para detectar o CCL (Östberg et al., 2005). O estudo de Östberg et al. (2007) correlacionou hipoperfusão em lobo temporal e níveis mais baixos de escolaridade com mau desempenho em tarefa de fluência de verbos, ao passo que a hipoperfusão em região temporoparieto-occipital e idade mais avançada correlacionaram-se com mau desempenho em tarefa de FV semântica.

Não encontramos na literatura estudos enfocando a fluência de meios de transporte, que é utilizada em um instrumento destinado especificamente para avaliação

de quadros demenciais, a Bateria Arizona para Desordens da Comunicação em Demência (Bayles e Tomoeda, 1993), o que motivou sua inclusão em nosso estudo. As autoras não discutem o racional da escolha desta categoria, e podemos apenas especular que sua escolha possa ter sido baseada na tentativa de usar uma categoria que apresentasse grau de dificuldade superior à de fluência de animais (usada como “treino” na aplicação desta bateria), e que apresentasse menor influência de variáveis como gênero, ocupação profissional, e outras.

A análise do desempenho dos indivíduos levando-se em conta os escores em função do intervalo de tempo cumulativo foi sugerida como uma forma de sensibilizar a prova de FV, e permitir uma melhor discriminação entre indivíduos normais e levemente comprometidos do ponto de vista cognitivo. Esta suposição se baseia na premissa de que, na tarefa de geração de itens, existe um processo semiautomático de recuperação de nomes na fase inicial, seguido de uma fase final em que há maior demanda cognitiva (Fernaes e Almkvist, 1998). Com relação aos escores dos indivíduos em intervalos de tempo cumulativos, observamos que nas provas de FV de animais e fonêmica houve um padrão consistente, em que o grupo CCL apresentou desempenho inferior ao longo de toda a tarefa. Nas provas de fluência de frutas e meios de transporte não houve diferença entre controles e CCL nos primeiros quinze segundos, mas as diferenças foram significantes em todo o restante da prova. Na prova de fluência de verbos, as diferenças só aparecem na segunda metade da prova.

Ao analisar cada quartil (intervalos de 15 segundos) separadamente, notamos que na prova de fluência de animais ocorreu um padrão consistente, em que há diferenças entre os grupos em todos os quartis. De forma semelhante, na fluência fonêmica encontramos diferença entre os dois grupos nos três primeiros quartis, que deixou de existir nos 15 segundos finais. Na fluência de verbos ocorreu o oposto, ou

seja, a diferença foi evidente apenas nos últimos 15 segundos da tarefa. As provas de fluência de frutas e meios de transporte demonstram resultados menos consistentes. Em todos os casos, entretanto existe consistência em que o grupo CCL sempre apresentou os piores resultados, e que o número de palavras geradas decresceu progressivamente para cada quartil de tempo isolado em todas as categorias, em ambos os grupos.

Östberg et al. (2005) descreveu o desempenho de controles, CCL e pacientes com DA em seis intervalos consecutivos de tempo em tarefas de FV fonêmica, de animais e verbos, observando um decréscimo progressivo dos número de palavras geradas em todas as categorias nos três grupos.

Cunje et al. (2007) e Weakley et al. (2013) investigaram o padrão de desempenho na fluência fonêmica e de animais em controles e CCL em dois intervalos de tempo de 30 segundos e observaram decréscimo relativo nos escores de ambos os grupos na segunda metade da prova. Este padrão foi reproduzido em nosso estudo.

López-Higes et al. (2014) analisaram o desempenho indivíduos cognitivamente saudáveis e CCL na prova de FV de animais nos quatro quartis de 15 segundos, evidenciando decréscimo progressivo da produção de itens à medida que o tempo passa, de forma semelhante ao que encontramos em nosso estudo.

As notas de corte para diferenciação entre controles e CCL em nosso estudo foram de 14 para a fluência de animais, 12 para a fluência de frutas e meios de transporte, 41 para a fluência fonêmica e 11 para a fluência de verbos. Embora a comparação par a par não tenha demonstrado diferenças significantes entre os valores da AUC nas diversas categorias, observamos que o valor mais alto corresponde à categoria animais. Tal resultado se confirma pela regressão logística, que revelou ser a fluência de animais, isoladamente, a mais acurada para discriminar os dois grupos.

Comparando-se nossos resultados ao dos estudos brasileiros, notamos que as

notas de corte que melhor diferenciaram os dois grupos (14 para animais e 12 para frutas) são intermediárias às descritas por Radanovic et al., 2007 (11 e 8 respectivamente) e Radanovic et al., 2009 (16 e 13, respectivamente). A acurácia obtida neste estudo foi semelhante à dos dois estudos citados para fluência de animais (0,79 e 0,74, respectivamente) e inferior ao do primeiro estudo (0,82) para a fluência de frutas. Entendemos que essas discrepâncias se devam a diferenças metodológicas, já que o trabalho de Radanovic et al. (2007) deriva de um estudo epidemiológico, em que os critérios de inclusão e classificação dos sujeitos basearam-se exclusivamente em dados clínicos e testes de rastreio.

Dois estudos estrangeiros descrevem notas de corte para tarefas de FV. Muangpaisan et al. (2007) encontraram nota de corte de 14 para animais e 15 para frutas, porém com acurácia inferior à obtida em nossa casuística (0,62), em uma população menos escolarizada que a do nosso estudo. Já Teng et al. (2013) descrevem acurácias para as provas de fluência de animais e FAS bem semelhantes às encontradas em nosso estudo (0,79 e 0,72, respectivamente).

Em relação a distinção entre tipos de CCL, esta foi realizada em dez estudos, sendo que em cinco foram estudados apenas indivíduos com CCLa (Cooper et al., 2004; Balthazar et al., 2007; Kawano et al., 2010; Malek-Ahmadi et al., 2011 e López-Higes et al., 2014). Um estudo comparou os grupos CCLa e CCLna nas fluências de animais e fonêmica, encontrando desempenho inferior em indivíduos com CCLa em ambas as fluências (Teng et al., 2013).

Dois estudos compararam o desempenho de pacientes com CCLa, CCLa múltiplos domínios e CCLna: no primeiro (Brandt et al., 2009), o grupo amnésico apresentou melhores escores do que os grupos amnésico múltiplos domínios e não amnésico na categoria animais, sendo que os dois últimos grupos apresentaram

desempenho semelhante. No segundo (Weakley et al., 2013), os desempenhos foram semelhantes para os três grupos na fluência de animais, tendo o grupo CCLa apresentado escores ligeiramente superiores aos dos grupos CCLa múltiplos domínios e CCLna na fluência fonêmica. Um aspecto interessante deste estudo é o fato de que os sujeitos com CCLa apresentaram desempenho semelhante ao do grupo controle, o que leva os autores a concluir que o déficit em tarefas de FV em CCL ocorre quando algum domínio além da memória é afetado.

Eppig et al. (2012) classificaram seus pacientes em três grupos: CCLa, CCL múltiplos domínios e CCL disexecutivo e seus resultados demonstram desempenhos semelhantes para os grupos CCLa e CCL disexecutivo na tarefa de FV de animais, com o grupo CCL múltiplos domínios apresentando o pior resultado. Na tarefa de FV fonêmica os grupos CCL disexecutivo e CCL múltiplos domínios apresentaram resultados semelhantes, e bastante inferiores ao do grupo CCLa.

Em um trabalho brasileiro concluído em 2013, Steiner avaliou o desempenho de pacientes com CCL em tarefas de FV nas categorias animais, itens de supermercado, FAS e verbos, observando diferenças entre estes e o grupo controle apenas na fluência de verbos, tanto nos escores totais quanto na análise em quatro quartis de tempo. Os sujeitos deste estudo apresentam uma maior heterogeneidade quanto à idade (51 a 84 anos) e escolaridade (3 a 23 anos) do que os de nossa amostra, o que provavelmente explica a discrepância entre os resultados obtidos.

Desta forma, até o momento os dados da literatura permitem concluir que pacientes com CCL amnésico único domínio tendem a apresentar melhor desempenho em tarefas de FV do que pacientes com outras formas de CCL, sejam estas a forma amnésica múltiplos domínios ou formas não amnésicas. Este achado poderia apontar para o maior peso das funções executivas e de alocação de recursos atencionais nesta

tarefa em pacientes com pouco comprometimento cognitivo, e que ainda não possuem um grau acentuado de desintegração do eixo léxico-semântico (Weakley et al., 2013).

Com relação às especificidades neurolinguísticas das categorias estudadas, a fluência fonêmica é considerada altamente dependente de mecanismos de recuperação lexical baseados na forma ortográfica das palavras (Östberg, 2005), e não necessariamente se restringem a uma mesma categoria gramatical (de fato, é frequente que os indivíduos evoquem substantivos, verbos, preposições, etc). No caso das fluência baseadas em categorias semânticas, supõe-se a existência de um mecanismo de busca baseado em critérios dependentes da organização taxonômica das palavras nas redes de memória semântica, elementos subordinados (beija-flor) e superordenados (pássaro, ave), em que a sobreposição de elementos de relação em uma dada categoria e entre categorias correlatas tornaria a recuperação sensível a mecanismos de pré-ativação (Pulvermüller, 2005). A fluência de verbos, entretanto, não se baseia em critérios taxonômicos tão bem organizados como os substantivos, sendo as relações de significados entre verbos bem menos representadas como relações “hierárquicas” de super- e subordinação. Desta forma, a recuperação destes itens teoricamente se basearia mais na atuação entre estruturas hipocampais, perirrinalis e entorrinalis, cuja função é coordenar a busca de informações distribuídas no neocórtex (Burwell, 2000). Tais características podem explicar a maior influência da escolaridade nas fluências fonêmica (especialmente a dependência do componente ortográfico) e de verbos (menor apoio em redes semânticas organizadas e cristalizadas, maior dependência de conhecimento gramatical) (Östberg et al., 2007).

Em conclusão, nosso objetivo foi o de executar um estudo eminentemente clínico que pudesse contribuir para o melhor conhecimento do padrão de desempenho de pacientes com CCL em tarefas de FV na população brasileira, um campo ainda

pouco explorado na literatura. Pudemos observar, a partir de nossos resultados, que não houve superioridade de nenhuma categoria de FV em termos de acurácia, embora a regressão logística tenha apontado a fluência de animais como a que se destacou isoladamente na discriminação dos grupos. Em termos clínicos, uma preocupação sempre presente em avaliações longitudinais é a possibilidade de que o paciente apresente algum “efeito de aprendizado” em tarefas, o que levaria a subestimação do declínio cognitivo ao longo do tempo (Cooper et al., 2004). Desta forma, nosso trabalho demonstra que as categorias estudadas podem ser utilizadas de forma intercambiável quando a re-testagem se faz em intervalos de tempo curtos (por exemplo, menores do que um ano), e que o fato do paciente ser submetido a diferentes baterias cognitivas que utilizem categorias diversas de FV não impede que se possa constatar estabilidade ou deterioração do quadro cognitivo.

Também pudemos observar um padrão de diminuição progressiva da geração de itens em função do tempo de prova, o que provavelmente reflete a maior demanda cognitiva (especialmente atencional e executiva) necessária para o processo de recuperação lexical nas etapas finais da prova (Weakley et al., 2013).

Entendemos que a principal limitação deste estudo é que o pequeno número de sujeitos no grupo CCL não permitiu que pudéssemos subdividi-los de acordo com o padrão de acometimento cognitivo. Outra limitação é não termos incluído a tarefa de FV com itens de supermercado, também utilizada na prática clínica. Perspectivas futuras deste estudo incluem a análise de *clustering* (geração de palavras dentro de subcategorias) e *switching* (mudança entre os diferentes *clusters*, ou agrupamentos) como elementos que podem incrementar a sensibilidade da prova de FV a realização de um estudo longitudinal a fim de permitir maior compreensão sobre a utilidade dos testes de FV como marcadores precoces de declínio cognitivo.

7. Conclusões

1. Pacientes com CCL apresentaram pior desempenho do que idosos cognitivamente saudáveis em todas as provas de FV estudadas (frutas, animais, meios de transporte, FAS-COWA e fluência de verbos);
2. As provas de FV estudadas são equivalentes na diferenciação entre controles e CCL, com discreta superioridade para a fluência de animais;
3. As notas de corte que discriminaram o grupo controle do grupo CCL nas provas de FV foram: 14 (animais), 12 (frutas e meios de transporte), 41 (fonêmica) e 11 (verbos);
4. Os pacientes do grupo CCL apresentaram desempenho inferior ao dos controles de forma consistente durante todo o período de cronometragem das provas; o número de palavras geradas decresceu progressivamente em cada quartil de tempo em todas as categorias, em ambos os grupos.

8. ANEXOS**ANEXO I***TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO***HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME: Roberta Massariolli Mirandez

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : 29.267.385-1

SEXO : M F

DATA NASCIMENTO: 01/03/1982

ENDEREÇO Alameda das Perobas Nº 023

BAIRRO: Aldeia da Serra

CIDADE: Santana de Parnaíba

CEP:06519-335 TELEFONE: DDD (011) 9 8585-4655 / 4192-2896

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº

APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:.....

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Estudo da fluência verbal em categorias múltiplas no comprometimento cognitivo leve

PESQUISADOR : Roberta Massariolli Mirandez

CARGO/FUNÇÃO: Fonoaudiólogo

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 15.241-SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Neurologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: _____

***HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP***

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): O objetivo deste estudo é avaliar, através de uma lista de palavras especificada pelo examinador, por exemplo, lista de animais; frutas; meios de transportes; verbos e, palavras que comecem com as letras F A S, quais destas listas melhor contribuem para o diagnóstico de pessoas com problemas de memória.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: serão selecionados pacientes com CCL e Controles, que aceitem participar da pesquisa. O senhor(a) terá um minuto – contado no cronômetro por mim – para falar todos os animais que lembrar, qualquer tipo de animal: ar, água e terra. Após esta categoria, a mesma ordem será dada, porém, para falar todas as frutas e, também, meios de transportes (aquático, terrestre e aéreo), respectivamente, que lembrar no tempo de um minuto. Continuando, todas e quaisquer palavras que comecem com as letras F A S (exceto: nomes próprios; números e verbos conjugados) , respectivamente, no tempo sugerido. Ao final, o senhor (a) no tempo de um minuto deve falar todos os verbos que lembrar. Este procedimento será gravado por mim.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – avaliação clínica realizada por médicos especialistas em demências.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3 -
Não Apresenta Risco tal pesquisa

5 – Benefícios para o participante: Não há benefício direto para o participante, tendo o presente estudo o objetivo de contribuir para a melhora do diagnóstico de problemas de linguagem em pacientes com problema de memória e doença de Alzheimer em fase inicial.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar; Em caso de haver necessidade, sendo constatado qualquer déficit, poderá ser encaminhado para terapia fonoaudiológica.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal

investigador é a Roberta Massariolli Mirandez. que pode ser encontrado no endereço R. Ovídio Pires de Campos, 785 – 4º andar, Telefone: 3069-7924. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – O(A) sr(a) poderá ter acesso no momento que desejar, à qualquer informação referente à pesquisa, como os procedimentos, os riscos e os benefícios a que está sendo submetido, e esclarecer quaisquer eventuais dúvidas que surgirem no decorrer da pesquisa

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo de Lista de Palavras de categorias Múltiplas aplicadas em pessoas com problemas de Memória. Eu discuti com a **Roberta Massariolli Mirandez** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a

qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

ANEXO II

Mayo Older American Normative Studies: MOANS

(Smith & Ivnik, 2003)

Critérios para classificação como normal para indivíduos de 55 anos ou mais

- Ausência de doença psiquiátrica ou neurológica em atividade.
- Ausência de queixa de dificuldade cognitiva durante a anamnese e interrogatório sobre os diferentes aparelhos, e ausência, ao exame físico, de achado sugestivo de transtornos com potencial para afetar a cognição.
- Ausência de uso de medicação psicotrópica em quantidades que possam comprometer a cognição ou sugerir transtorno neuropsiquiátrico.
- Status de vida independente na comunidade.
- Histórias pregressas de transtornos (p. ex.: alcoolismo) com potencial para afetar a cognição não são excluídos automaticamente, desde que os transtornos não estejam em atividade e tenha havido recuperação sem seqüela cognitiva aparente.
- Doenças médicas crônicas não são excluídas desde que a condição não seja relatada pelo médico como responsável por comprometimento da cognição.

ANEXO IV***Ficha de Identificação – Controles*****I. IDENTIFICAÇÃO:**

Nome: _____

Data Avaliação: _____ D/N: _____

Sexo: () masculino () feminino Escolaridade: _____

Estado Civil: _____ Profissão anterior: _____

Endereço: _____

Telefones: _____ Reside com: _____

II. AVALIAÇÃO CLÍNICA:

Diabetes: 0 – Não 1- Sim

Hipertensão Arterial: 0 – Não 1 - Sim

AVC: 0 – Não 1 – Sim Quantas vezes? _____

Trauma de crânio com perda de consciência: 0 – Não 1 – Sim Quando?

Tratamento Psiquiátrico anterior à doença atual: 0 – Não 1 – Sim Qual? _____

Outros antecedentes: _____

Medicamentos em uso:

Comunicação Alterada: 0 – Não 1 – Sim

Atividades da vida diária: Quais? _____

ANEXO V***Ficha de Identificação – Pacientes*****I. IDENTIFICAÇÃO:**

Nome: _____

Data Avaliação: _____ D/N: _____

Sexo: () masculino () feminino Escolaridade: _____

Estado Civil: _____ Profissão anterior: _____

Endereço: _____

Telefones: _____ Reside com: _____

II. AVALIAÇÃO CLÍNICA:

Diabetes: 0 – Não 1- Sim

Hipertensão Arterial: 0 – Não 1 - Sim

AVC: 0 – Não 1 – Sim Quantas vezes? _____

Trauma de crânio com perda de consciência: 0 – Não 1 – Sim Quando? _____

Tratamento Psiquiátrico anterior à doença atual: 0 – Não 1 – Sim Qual? _____

Outros antecedentes: _____

Medicamentos em uso: _____

Queixas cognitivas (memória e outras): _____

Comunicação Alterada: 0 – Não 1 – Sim

Atividades da vida diária: Quais? _____

Distúrbio Visual: 0 – Não 1 – Sim

Distúrbio Auditivo: 0 – Não 1 – Sim, _____

Disfagia: 0 – Não 1 – Sim Início: _____

Diagnóstico da Doença de Alzheimer: _____ (anos)

Idade de Início: _____ (anos)

Classificação da Demência: CDR: _____

Famíliares com DA: _____

9. Referências Bibliográficas:

Adlam AL, Bozeat S, Arnold R, Watson P, Hodges JR. Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Córtex* 2006; 42(5):675-84.

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. *Alzheimer's Dement* 2011; 7(3): 270-79.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 ed. Washington, DC: Am Psychiatric Assoc 2013.

Artero S, Petersen R, Rouchon J, Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 22(5-6): 465-70.

Arnold R, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR. Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. *Cortex*. 2008 Jun; 44(6): 746-52.

ASHA Committe on Language. Definition of Language. ASHA, 25: 44, 1983.

Azambuja MJ, Haddad MS, Radanovic M, Barbosa ER, Mansur LL. Semantic, phonologic, and verb fluency in Huntington's disease. *Dement Neuropsychol* 2007; 1(4): 381 - 85.

Balthazar MLF, Cendes F, Damasceno BP. Category verbal fluency performance may be impaired in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Neuropsychol* 2007; 1(2): 161-65.

Bayles KA, Tomoeda CK. Arizona Battery for Communication Disorders in Dementia (ABCD). Tucson: Canyonlands Publishing; 1994.

Belanger S, Belleville S. Semantic inhibition impairment in mild cognitive impairment: a distinctive feature of upcoming cognitive decline? *Neuropsychology*. 2009 Sep; 23(5): 592-606.

Bertola L, Mota NB, Copelli M, Rivero T, Diniz BS, Romano-Silva MA, Ribeiro S, Malloy-Diniz LF. Graph analysis of verbal fluency test discriminative between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls. *Aging Neuroscience* 2014 Jul; 6:185.

Bertola L, Lima MLC, Romano-Silva MA, Moraes EN, Diniz BS, Malloy-Diniz L. Impaired generation of new subcategories and switching in a semantic verbal fluency test in older adults with mild cognitive impairment. *Aging Neuroscience* 2014 Jul; 6: 141.

Birn R, Kenworthy L, Case L, Caravella L, Jones TB, Bandettini PA, Martin A. Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*. 2010; 49(1): 1099-107.

Bottino CMC, Almeida OP, Tamai S, Forlenza OV, Scalco MZ e Carvalho IAM.

CAMDEX: The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly - tradução e adaptação para o português. São Paulo: Instituto e Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1999.

Brandt J, Manning KJ. Patterns of word-list generation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol*. 2009; 23(5): 870 - 9.

Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o uso do teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55(1): 56-61.

Brucki SMD, Rocha MSG. Category fluency test: Effects of age, gender and education on total scores, clustering, in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37(12): 1771- 7.

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

Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* 2002; 360: 1963 - 65.

Burwell RD. The parahipocampal region: corticocortical connectivity. *Ann NY Acad Sci*. 2000; 911: 25-42.

Carnero C, Lendínez A, Maestre J, Zunzunegui MV. Fluência verbal semântica en pacientes neurológicos sin demência y bajo nível educativo. *Rev Neurol* 1999; 28 (9): 858 - 62.

Charchat Fichman H, Fernandes CS, Nitri R, Lourenço RA, Paradela EMP, Carthery-Goulart MT, Caramelli P. Age and educational level effects on the performance of normal elderly on category verbal fluency tasks. *Dement Neuropsychol* 2009; 3(1): 49-54.

Chiappetta ALM, Yamashita ET, Rodrigues AB. Teste de fluência verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal. *CEFAC* 2008; 10(4): 443-51.

Clark DG, Wadley VG, Kapur P, DeRamus TP, Singletary B, Nicholas AP, Blanton PD, Lokken K, Deshpande H, Marson D, Deutsch G. Lexical factors and cerebral regions influencing verbal fluency performance in MCI. *Neuropsychologia* 2014; 54: 98 – 111.

Clark LJ, Gatz M, Zheng L, Chen Y-L, McCleary C, Mack WJ. Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical and prevalent Alzheimer disease. *Am J Alzheimer Dis Other Dement* 2009; 24(6):461 - 68.

Cooper DB, Lacritz LH, Weiner MF, Rosenberg RN, Cullum CM. Category fluency in mild cognitive impairment: reduced effect of practice in test-retest conditions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18(3): 120 - 2.

Crossley M, D'Arcy C, Rawnsion NS. Letter and Category Fluency in community-dwelling Canadian seniors: A comparison of normal participants to those with dementia

of the Alzheimer or vascular type. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19(1): 52-62.

Cunje A, Molloy DW, Standish TI, Lewis DL. Alternate forms of logical memory and verbal fluency tasks for repeated testing in early cognitive changes. *Int Psychogeriatr* 2007; 19(1): 65-75.

Delbeuck X, Debachy B, Pasquier F & Moroni C. Action and noun fluency testing to distinguish between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J of Clin Exp Neuropsychol* 2013; 35(3): 259 - 68.

Delgado Derio C, Guerrero Bonnet S, Troncoso Ponce M, Araneda Yanez A et al. Memoria, fluidez y orientación: prueba de cribado de deterioro cognitivo en 5 minutos. *Neurologia* 2013; 28(7): 400 - 07 .

DeLong, ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristics curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44(3): 837 - 45.

Diniz BS, Yassuda MS, Nunes PV, Radanovic M e Forlenza OV. Mini – Mental State Examination performance in mild cognitive impairment subtypes. *International Psychogeriatrics* 2007; 19(4): 647-56.

Duong A, Whitehead V, Hanratty K, Chertkow H. The nature of lexico-semantic processing deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2006; 44(10): 1928-35.

Elgamal SA, Roy EA, Sharratt MT. Age and verbal fluency: the mediating effect of

speed of processing. *Can Geriatr J.* 2011 Sep; 14 (3): 66 – 72.

Eppig J, Wambach D, Nieves C, Price CC, Lamar M et al. Dysexecutive functioning in mild cognitive impairment: derailment in temporal gradients. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012; 18(1): 20 - 8.

Erzigkeit H. The development of the SKT project. In: Hindmarch I, Hippus H, Wilcock GK, editors. *Dementia: molecules, methods and measures.* Chichester: Wiley; 1991. p.101-8.

Fernaes S. E., & Almkvist, O. Word production: dissociation of two retrieval modes of semantic memory across time. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1998; 20(2):137 – 43.

Fisher P, Jungwirth S, Phil M, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurol.* 2007; 68(4): 288 - 91.

Flaks MK, Yassuda MS, Regina ACB, Cid CG, Camargo CHP, Gattaz WF, Forlenza OV. The short cognitive performance test (SKT): a preliminary study of its psychometric properties in Brazil. *Inter Psychogeriatric.* 2006;18(1):121-133.

Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. The Mini-Mental State: a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patientes for the Clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.

Fuld P. Guaranteed stimulus processing in the evaluation of memory and learning. *Cortex* 1980;16: 255-71.

Gronholm-Nyman, P, Rinne JO, Laine M. Learning and forgetting new names and objects in MCI and AD. *Neuropsychologia*. 2010 Mar; 48(4):1079-88.

Hachinski VC, Iliff LD, Zilkha E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32(9): 632 – 37

Hall JR, Harvey M, Vo HT, O'Bryant EO. Performance on a measure of category fluency in cognitively impaired elderly. *Aging, Neuropsychol Cognition* 2011; 18(3): 353 - 61.

Hamilton M. Rating for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.

Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Brit J Psychiatry* 1982; 45:31-2.

Jorm AF, Jacomb PA. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med* 1989; 19:1015-22.

Kawano N, Umegaki H, Suzuki Y, Yamamoto S, Mogi N e Iguchi A. Effects of educational background on verbal fluency task performance in older adults with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2010; 22(6): 995-1002.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Verbal Functions and Languages Skills. In: Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004.

Lopes M, Brucki SMD, Giampaoli V et al. Semantic Verbal fluency test in dementia: preliminary retrospective analysis. *Dement Neuropsychol* 2009; 3(4): 315-20.

López-Higes R, Prados JM, Del Rio D, Galindo-Fuentes M, Reinoso AL, Lozano-Ibáñez M. Fluidez verbal semântica de animales en el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico. *Rev Neurol* 2014; 58: 493-9.

Machado TH, Charchat Fircman H, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, Fernandes CS, Lourenço RA, Paradela EMP, Caramelli P. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dement Neuropsychol*. 2009; 3(1): 55 – 60.

Malek-Ahmadi M, Small BJ, Raj A. The diagnostic value of controlled oral word association test-FAS and category fluency. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32: 235-40.

Mansur, LL. Language Alterations in Alzheimer's Disease and other Dementias. In: Radanovic, M, Mansur, LL. Language Disturbances in Adulthood: New Advances from the Neurolinguistics Perspective (E-book). Bentham Books. 2011, pp:59-70.

McDowd J, Hoffman L, Rozek E, Lyons KE, Pahwa R, Burns J, Kemper S.

Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Neuropsychology* 2011; 25(2): 210-25.

Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11(6): 592-8

Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001; 49(4): 425-32.

Mesulam MM. Current Concepts: Primary progressive aphasia - A language-based dementia. *N Engl J Med.* 2003; 349 (16): 1535 - 42.

Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The addenbrooke's cognitive examination revised (ACE-R): a brief cognitive testbattery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(11):1078-85.

Muangpaisan W, Intalaporn S, Assantachai P. Digit span and verbal fluency tests in patients with mild cognitive impairment and normal subjects in Thai-community. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(2): 224-30.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian 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.

Nitrini R, Lefevre BH, Mathias SC, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples

para o diagnóstico de demência. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52(4): 457-65.

Nunes PV, Diniz BS, Radanovic M, Abreu ID, Borelli DT, Yassuda MS, Forlenza OV. CAMCOG as a screening tool for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia in a Brazilian clinical sample of moderate to high education. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(11): 1127-33.

Nutter-Upham KE, Saykin AJ, Rabin LA, Roth RM, Wishart HA, Pare N, Flashman LA. Verbal fluency performance in amnesic MCI and older adults with cognitive complaints. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23(3): 229-41.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9(1): 97-113.

Olichney JM, MD, Taylor JR, PHD, Gatherwright J, BS, Salmon DP, Bressier AJ, BS, Kutas M, PHD, Iragui-Madoz VJ, MD, PHD. Patients with MCI N400 or P600 abnormalities are at very high risk conversion to dementia. *Neurology* 2008; 70 (19Pt2): 1763 - 70.

Oliveira R, Schmidt SL. *Teste Comportamental de Memória de Rivermead*. Rio de Janeiro: Cognição, 1999.

Ostberg P, Ferneaus SE, Hellstrom A, Bogdanovic N, Wahlund LO. Impaired verb fluency: a sign of mild cognitive impairment. *Brain and Lang*. 2005; 95(2): 273 – 79.

Ostberg P, Crinelli RM, Danielsson R, Wahlund LO, Bogdanovic N, Fernaeus SE. A temporal lobe factor in verb fluency. *Cortex* 2007; 43(5): 607 - 15.

Passos VMA, Giatti I, Barreto SM, Figueiredo RC, Caramelli P, Bensenor I, Fonseca MJM, Cade NV, Goulart AC, Nunes MA, Alves MGM, Trindade AAM. Verbal fluency tests in reliability in a Brazilian multicentric study – ELSA – Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011; 69(5): 814 – 16.

Perani D, Cappa SF, Schnur T, Tettamanti M, Collina S, Rosa MM, Fazio F. The neural correlates of verb and noun processing: a PET study. *Brain*. 1999; 122(12): 2337-44.

Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56(6): 303-8.

Petersen, R.C, Thomas, R.G, Grundman, M. et al. Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med*. 2005; 352 (23): 2379 - 88.

Petersen R. Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2227-34.

Petersen RC, Aisen P, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Ann Neurol* 2013; 74(2): 199 - 208.

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.

Petersen RC. Focal dementia syndromes: in search of the gold standard. *Ann Neurol* 2001(a); 49(4): 421-3.

Pulvermuller F. Words in the brain. In: *The neuroscience of language: on brain circuits of words and serial order*. Cambridge University Press. Cambridge. 2005: pp. 50-65.

Radanovic M, Carthery-Goulart MT, Charchat-Fichman H, Jr EH, Lima EEP, Smid J, Porto CS e Nitrini R. Analysis of brief language tests in the detection of cognitive decline and dementia. *Dement Neuropsychol* 2007; 1(1): 37-45.

Radanovic M, Diniz BS, Mirandez RM, Navaretti TM, Flacks MK, Yassuda M.S, Forlenza OV. Verbal fluency in the detection of mild cognitive impairment and Alzheimer`s disease among Brazilian Portuguese speakers: the influence of education. *Int Psychogeriatr* 2009; 21(6):1081-7.

Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, Goddard R. CAMDEX. A standardized instrument for the diagnosis of mental disorders in the elderly with special reference to early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 698-709.

Silva TBL, Yassuda MS, Guimarães VV, Florindo AA. Fluência verbal e variáveis sociodemográficas no processo de envelhecimento: um estudo epidemiológico. In: *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2011; 24(4): 739 – 46.

Smith GE, Ivnik RJ. Normative neuropsychology. In Petersen RC: *Mild cognitive*

impairment. New York: Oxford University Press; 2003.p. 63-88.

Spreen O, Strauss E. A Compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 2a ed. NY: Oxford University Press; 1998.

Squire LR, Zola-Morgan S. Structure and function of declarative and nondeclarative memory subsystems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 46: 121-5.

Stebbins GT, Carrillo MC, Dorfman J, Dirkse C, Desmond JE, Truner DA, Bennett DA, Wilson RS, Glover G & Gabrielli D. Aging effects on memory encoding in frontal lobes. *Psychology and Aging* 2002; 17(1): 44 – 55.

Steiner VAG e Mansur LL. Fluência semântica, fonêmica e de verbos em indivíduos com comprometimento cognitivo leve [Doutorado]. São Paulo (São Paulo): Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37(8): 725-29.

Teng E, Leone-Friedman J, Lee GJ, Woo S, Apostolova LG, Harrell S, Ringman J, Lu PH. Similar verbal fluency Patterns in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2013; 28(5): 400 – 10.

Thomas-Anterion C, Borg C, Basaglia-Pappas S, Laroche L, Minvielle B, Bedoin N.

Semantic knowledge in MCI and Alzheimer's disease: the French version of the new words interview. *Rev Neurol (Paris)*. 2010; 166(4): 419 - 27.

Vandenbulcke M, Peeters R, Dupont P, Van Hecke P, Vandenberghe R.. Word reading and posterior temporal dysfunction in amnesic mild cognitive impairment. *Cereb Cortex*. 2007;17(3): 542 - 51.

Wilson B, Cockburn J, Baddeley AD. Rivermead behavioural memory test (RBMT). Suffolk, England: Thames Valley Test Company; 1985.

Weakley A, Schmitter-Edgecombr M, Anderson J. Analysis of Verbal Ability in Amnesic and Non-Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Arch Clin Neuropsychol Adv Access* 2013; 28 (7): 721 - 31.

Wechsler DI. Examiner's manual: Wechsler adult intelligence scale - revised. New York: Psychological Corporation; 1981.

Weyer G, Erzigkeit H, Kanowski S, Ihl R, Hadler D. Alzheimer's disease assessment scale: reliability and validity in a multicenter clinical trial. *Int Psychogeriatr* 1997; 9(2):123 - 38.

Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, 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 – 46.

Woodard JL, Seidenberg M, Nielson KA, Antuono P, Guidotti L, Durgerian S, Zhang Q, Lancaster M, Hantke N, Butts A e Rao SM. Semantic memory activation in amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 2009; 132(8): 2068 – 78.

Yassuda MS, Tavares SS, Fortes AG, Neri AL. Treino de memória em idosos saudáveis: Mecanismos e benefícios. *Psicologia. Reflexão e Crítica*. 2006; 19(3): 470-48.

Zhao Q, Guo Q, Hong Z. Clustering and switching during a semantic verbal fluency test contribute to differential diagnosis of cognitive impairment. *Neurosci Bull* 2013 Feb; 29(1): 75-82.