

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

VIVIANE AMARAL CARVALHO

O Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R) no
diagnóstico diferencial das demências degenerativas

São Paulo
2022

VIVIANE AMARAL CARVALHO

O Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R) no diagnóstico diferencial das demências degenerativas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli

São Paulo
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Amaral-Carvalho, Viviane

O Exame Cognitivo de Addenbrooke - versão
revisada (ACE-R) no diagnóstico diferencial das
demências degenerativas / Viviane Amaral-Carvalho. -
- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Paulo Caramelli.

Descritores: 1.Cognição 2.Demência 3.Demência
frontotemporal 4.Doença de Alzheimer
5.Envelhecimento 6.Testes neuropsicológicos

USP/FM/DBD-103/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Amaral-Carvalho, V. O Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R) no diagnóstico diferencial das demências degenerativas. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2022.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Paulo Caramelli (orientador)

Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo

Prof. Dra.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dra.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dra.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedico este trabalho ao meu pai, Waldemar [sempre presente no meu coração], e à minha mãe Dezinha, meus maiores exemplos de amor e apoio!

AGRADECIMENTOS

Ao meu admirável orientador, Prof. Dr. Paulo Caramelli, muito obrigada por tantos ensinamentos que me formaram como profissional e como pessoa, pelo investimento em mim, por não desistir e pelo exemplo de excelência, competência, respeito, gentileza, retidão, organização e liderança nesses dezessete anos de convivência. Prof. Paulo é uma referência que certamente complementou a presença do meu próprio pai, Waldemar. Acho que nunca conseguirei expressar ou retribuir de forma justa a minha estima e gratidão...

À atenciosa Prof. Dra. Eneida Mioshi e ao Prof. Dr. John R. Hodges pela gentileza em disponibilizarem a versão original revisada do ACE-R inglês para o nosso estudo, assim como por sua pronta cooperação desde que iniciamos a adaptação brasileira do instrumento em 2005.

À Prof. Dra. Eliane Correa Miotto, à Prof. Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki e à Prof. Dra. Sabine Pompeia pela contribuição e incentivo durante o exame de qualificação.

À psicóloga e neuropsicóloga Flávia Pinheiro Machado, que me recebeu ainda como estagiária da graduação em Psicologia com tanta disponibilidade e me presenteou com preciosas oportunidades, como o aprendizado e a recomendação do meu nome ao Prof. Paulo Caramelli, meu orientador e mentor!

Às amigas e colegas Etelvina Lucas dos Santos e Dra. Thais Helena Machado, minha sincera gratidão pelo carinho e suporte ao longo de tantos anos, desde que iniciei o Mestrado.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, que me disponibilizam tanto aprendizado e motivação pela ciência. Em

especial, agradeço ao Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza, ao Dr. Henrique Cerqueira Guimarães, à Prof. Dra. Maira Tonidandel Barbosa, à Dra. Elisa de Paula Resende e ao colega neuropsicólogo Luciano Inácio Mariano pela participação direta no recrutamento e coleta de dados.

Aos parceiros do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por compartilharem pacientes e dados que agregaram muito a esta pesquisa. Em especial, agradeço ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini, à Prof. Dra. Monica Sanches Yassuda e à Prof. Valéria Santoro Bahia, à Dra. Thais Bento Lima Silva e ao Dr. Mario Amore Cecchini.

À amiga neurologista Dra. Rachael Brant Machado Rodrigues, pelos ensinamentos e confiança de seus pacientes para este estudo.

Às minhas amigas-irmãs e seus gentis maridos que sempre me acolhem em seus lares paulistanos, Teresa Faleiro e Ricardo Agostini, e Carla Queiroz e Flávio lizuka.

Ao grupo de colegas neuropsicólogas que me acompanham desde os tempos de Especialização em Neuropsicologia na USP, que certamente contribuem diariamente para o meu aprimoramento com ricas discussões sobre temas atuais da área, casos que nos desafiam e pesquisas, a quem nos referimos carinhosamente como “nossa pós-graduação contínua”.

Às amigas de caminhada, Ana Carolina Lacerda, Angélica Carvalho, Carolina Dias, Isabel Dias, Liliane Barbosa, Maria Cristina Bessa, Patrícia Araújo, Sofia Luchesi [em ordem alfabética], pelo colo, carinho e torcida.

Ao Ronaldo, meu parceiro tão carinhoso e sempre pronto a ajudar com ideias, planilhas ou cuidados.

À minha psicóloga, Dra. Ana Lydia Santiago, pelo suporte e fortalecimento em tantos momentos importantes da minha vida.

Às Unidades Tupinambás, Santa Quitéria e Floresta do Serviço Social de Comércio de Minas Gerais, bem como ao Programa Cabeça de Prata do Minas Tênis Clube que abriram suas portas para a realização do estudo de normatização do ACE-R.

À Thais Figueira, secretária da Pós-graduação do Departamento de Neurologia do ICHC da FMUSP, muito obrigada pelo carinho, paciência e presteza constantes.

À equipe da minha clínica querida SER.COG, que me compreendeu e apoiou nos momentos de ausência e compartilha comigo o sonho de aprender para contribuir com a saúde dos nossos pacientes e familiares.

A todos os idosos participantes e suas famílias, meu agradecimento pela pronta aceitação ao convite à participação nesta pesquisa. Por partilharem comigo tantas experiências acumuladas ao longo de suas vidas que serão sempre lembradas por mim como grandes lições de amor e vida.

Por fim, meu agradecimento a Deus, por mostrar diariamente a minha missão de vida por meio da Neuropsicologia. São muitas graças, como a conclusão deste trabalho de Doutorado.

RESUMO

Amaral-Carvalho, V. O Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R) no diagnóstico diferencial das demências degenerativas. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2022.

O aumento da expectativa de vida implica no surgimento de condições neurológicas crônico-degenerativas, como o comprometimento cognitivo e a demência. Entre os transtornos mais frequentes, estão o comprometimento cognitivo leve (CCL), a doença de Alzheimer (DA) e a demência frontotemporal variante comportamental (DFTvc), o que justifica o delineamento de seus perfis cognitivos em instrumentos de investigação breve adequados à realidade brasileira. O Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R) é uma bateria de testes que pode contribuir para a diferenciação e pesquisa sobre tais transtornos. O objetivo desta tese é investigar o valor diagnóstico do ACE-R em CCL, DA e DFTvc. Para isso, o ACE-R foi administrado a 102 pacientes com demência leve devido à DA provável, 37 com DFTvc leve, 87 com CCL amnésico e a 161 controles. Os desempenhos de pacientes e controles foram analisados por curvas ROC para aferir a capacidade de discriminação do instrumento no diagnóstico de DA e DFTvc. Por método de regressão logística e análise de escala Mokken, novos modelos foram propostos para refinar a acurácia diagnóstica do ACE-R. Observou-se que as médias da pontuação total no ACE-R foram 70,2 para pacientes com DA, 72,2 para DFTvc, 79,8 para CCL e 85,1 para controles. A Razão VLOM mostrou área sob a curva (ASC) de 0,816, com 87% e 71% de sensibilidade (S) e especificidade (E), 73% de valor preditivo positivo (VPP) e 86% de valor preditivo negativo (VPN) para diferenciação entre DFTvc e DA. O logaritmo proposto para discriminar DFTvc e DA mostrou-se superior, com ASC de 0,865. A escala Mokken da DA x DFTvc revelou ASC = 0,922, com 88% S e E, 71% VPP e 96 VPN. Com a escala Mokken de CCL x controles, o ACE-R evidenciou ASC de 0,859, com 78% S, 79% E, 66 VPP e 86 VPN. Esses dados permitem concluir, portanto, que o ACE-R brasileiro alcançou alto poder discriminatório entre DA e DFTvc e CCL e controles nesta amostra. Métodos mais sofisticados de análises dos componentes da bateria podem ser implementados para refinar o valor diagnóstico do ACE-R.

Palavras-chave: Cognição. Demência. Demência frontotemporal. Doença de Alzheimer. Envelhecimento. Testes Neuropsicológicos.

ABSTRACT

Amaral-Carvalho, V. The Brazilian version of Addenbrooke`s Cognitive Examination – Revised (ACE-R) in the differential diagnosis of neurodegenerative dementias [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2022.

The increase in life expectancy implies the emergence of chronic-degenerative conditions, such as cognitive impairment and dementia. Among the most frequent disorders, Mild Cognitive Impairment (MCI), Alzheimer's disease (AD) and behavioral variant of Frontotemporal dementia (bvFTD) can be cited, which justifies the design of their cognitive profiles in brief investigation instruments within our midst. The Addenbrooke Cognitive Examination-Revised (ACE-R) is a cognitive battery that can add to this context. The aim was to investigate the diagnostic value of ACE-R in MCI, AD and bvFTD. The ACE-R was administered to 102 patients with mild dementia due to probable AD, 37 with mild bvFTD, 87 with amnesic MCI and 161 controls. The performances of patients and controls were analyzed by ROC curves to assess the instrument's ability to discriminate in the diagnosis of AD and bvFTD. By means of logistic regression and Mokken scale analysis, new models were proposed to refine the diagnostic accuracy of the ACE-R. The mean total score on the ACE-R was 70.2 for AD patients, 72.2 for bvFTD, 79.8 for MCI and 85.1 for controls. The VLOM ratio showed an area under the curve (AUC) of 0.816, with 87% and 71% sensitivity (S) and specificity (E), 73% positive predictive value (PPV) and 86% negative predictive value (NPV) to differentiate bvFTD from AD. The logarithm proposed to discriminate bvFTD and AD proved to be superior, with an AUC of 0.865. The Mokken scale of AD versus bvFTD revealed ASC = 0.922, with 88% S and E, 71% PPV and 96 NPV. Using the Mokken scale of CCL versus controls, the ACE-R showed an ASC of 0.859, with 78% S, 79% E, 66% PPV and 86% NPV. We may conclude that the Brazilian ACE-R achieved high discriminatory power to differentiate AD and bvFTD, as well MCI and controls in this sample. More sophisticated analysis methods using battery components can be implemented to refine the diagnostic value of the ACE-R.

Keywords: Cognition. Dementia. Frontotemporal Dementia. Alzheimer's Disease. Aging. Neuropsychological Tests.

FIGURAS

Figura 1: Razão VLOM	26
Figura 2: Organograma do pareamento dos grupos para análises discriminativas univariadas (Seção 5.2)	39

QUADROS

Quadro 1: Critérios de inclusão e exclusão	33
Quadro 2: Descrição dos 26 itens do ACE-R – versão brasileira	36
Quadro 3: Escores parciais e totais no ACE-R.....	37
Quadro 4: Descrição dos itens que compuseram a MokACE-R-DA	81
Quadro 5: Descrição dos itens que compuseram a MokACE-R-CCL	94

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Curvas ROC do desempenho no ACE-R de pacientes com DA x controles	49
Gráfico 2: Curvas ROC do desempenho no ACE-R de pacientes com DFTvc x controles	51
Gráfico 3: Curvas ROC de indivíduos com CCL x controles	54
Gráfico 4: Curvas ROC do desempenho no ACE-R de pacientes DFTvc x DA	57
Gráfico 5: Curvas ROC do desempenho no ACE-R de demência (DFTvc x DA) x controles	59
Gráfico 6: Gráfico normal de probabilidades com envelope simulado DA x controles	63
Gráfico 7: Gráfico de dispersão das subescalas com os valores preditos para DA x controles	64
Gráfico 8: Gráfico de dispersão das variáveis preditoras e o resíduo de Pearson do modelo	65
Gráfico 9: Curva ROC do ajuste de modelo em validação cruzada (<i>leave-one-out</i>) na discriminação entre DA x controles	66
Gráfico 10: Comparação das curvas ROC do modelo proposto e o MEEM na discriminação entre DA x controles	66
Gráfico 11: Gráfico normal de probabilidades com envelope simulado do modelo para DFTvc x controles	70
Gráfico 12: Gráfico de dispersão das subescalas com os valores preditos para DFTvc x controles	71
Gráfico 13: Gráfico de dispersão das subescalas com os valores preditos para DFTvc x controles em relação ao sexo	71
Gráfico 14: Gráfico de dispersão das variáveis preditoras e o resíduo de Pearson do modelo DFTvc x controles	72
Gráfico 15: Curva ROC do ajuste de modelo em validação cruzada (<i>leave-one-out</i>) na discriminação entre DFTvc x controles	72
Gráfico 16: Comparação das curvas ROC do modelo proposto e o MEEM na discriminação entre DFTvc x controles	73
Gráfico 17: Gráfico Normal de Probabilidades com Envelope Simulado DFTvc x DA	76

Gráfico 18: Gráfico de dispersão das subescalas com os valores preditos para DA x DFTvc	77
Gráfico 19: Gráfico de dispersão das variáveis preditoras e o resíduo de Pearson do modelo DA x DFTvc	78
Gráfico 20: Curva ROC do ajuste de modelo em validação cruzada (<i>leave-one-out</i>) na discriminação entre DFTvc x DA	78
Gráfico 21: Comparação das curvas ROC do modelo proposto, MEEM e VLOM na discriminação entre DFTvc x DA	79
Gráfico 22: Gráfico normal de probabilidades com envelope simulado da MokACE-R-DA e outras variáveis independentes x controles	84
Gráfico 23: Gráfico de dispersão da MokACE-R-DA e outras variáveis independentes com os valores preditos	85
Gráfico 24: Gráfico de dispersão das variáveis preditoras e o resíduo de Pearson do modelo	86
Gráfico 25: Comparação das curvas ROC do modelo proposto com a MokACE-R-DA e o MEEM e o VLOM na discriminação entre DA x controles	87
Gráfico 26: Gráfico normal de probabilidades com envelope simulado da MokACE-R-DA e outras variáveis independentes X DFTvc	90
Gráfico 27: Gráfico de dispersão da MokACE-R-DA e outras variáveis independentes com os valores preditos	90
Gráfico 28: Gráfico de dispersão das variáveis preditoras e o resíduo de Pearson do modelo	91
Gráfico 29: Comparação das curvas ROC do modelo proposto com a MokACE-R-DA e o MEEM e o VLOM na discriminação entre DA x DFTvc.....	92
Gráfico 30: Gráfico normal de probabilidades com envelope simulado da MokACE-R-CCL e outras variáveis independentes X controles	97
Gráfico 31: Gráfico de dispersão da MokACE-R-CCL e outras variáveis independentes com os valores preditos	98
Gráfico 32: Gráfico de dispersão das variáveis preditoras e o resíduo de Pearson do modelo	99
Gráfico 33: Comparação das curvas ROC do modelo proposto com a MokACE-R-CCL e o MEEM e o VLOM na discriminação entre CCL x controles.....	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização da amostra do estudo normativo original	34
Tabela 2: Dados demográficos e desempenho cognitivo da amostra geral com 387 indivíduos.....	44
Tabela 3: Dados demográficos e desempenho cognitivo da amostra de DA x controles	47
Tabela 4: Área sob a curva de pacientes com DA x controles.....	48
Tabela 5: Dados demográficos e desempenho cognitivo da amostra com DFTvc x controles	50
Tabela 6: Área sob a curva no ACE-R de pacientes com DFTvc x controles	51
Tabela 7: Dados descritivos da amostra de indivíduos com CCL x controles	53
Tabela 8: Área sob a curva de indivíduos com CCL x Controles.....	54
Tabela 9: Dados demográficos e desempenho cognitivo das amostras de DFTvc x DA.....	55
Tabela 10: Área sob a curva no ACE-R de pacientes com DFTvc x DA.....	56
Tabela 11: Dados descritivos da amostra de indivíduos com Demência (DA+DFTvc) x Controles.....	58
Tabela 12: Área sob a curva no ACE-R de demência x controles	59
Tabela 13: Dados demográficos e desempenho na DRS dos grupos de DA e controles	61
Tabela 14: Fator de inflação da variância (VIF) na análise de DA x controles	62
Tabela 15: Modelo de regressão logística com validação cruzada (<i>leave-one-out</i>) de pacientes com DA x controles	62
Tabela 16: Tabela de confusão do modelo para DA x controles (ponto de corte $\tau = 0,36$)	67
Tabela 17: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do ponto de corte ótimo do modelo proposto para distinguir DA x controles	67
Tabela 18: Dados demográficos e desempenho na DRS dos grupos de DFTvc e controles	68
Tabela 19: Fator de inflação da variância para o modelo de DFTvc x controles.....	69
Tabela 20: Modelo de regressão logística com validação cruzada (<i>leave-one-out</i>) de pacientes com DFTvc X controles	69

Tabela 21: Tabela de confusão do modelo para DFTvc x controles (ponto de corte: -0,588)	73
Tabela 22: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do ponto de corte ótimo do modelo proposto para distinguir DFTvc x controles.....	73
Tabela 23: Dados demográficos e desempenho na DRS dos grupos de DA e DFTvc	74
Tabela 24: Fator de inflação da variância (VIF) para o modelo DA x DFTvc	75
Tabela 25: Modelo de regressão logística com validação cruzada (<i>leave-one-out</i>) de pacientes com DFTvc X DA	75
Tabela 26: Tabela de confusão do modelo DA x DFTvc (ponto de corte $\tau = -0,98$) .	79
Tabela 27: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do ponto de corte ótimo do modelo proposto para distinguir DA x DFTvc	80
Tabela 28: Escala Mokken do ACE-R na DA: análise de escalabilidade e violações	82
Tabela 29: Fator de inflação da variância (VIF) na análise da MokACE-R-DA x controles	83
Tabela 30: Modelo de regressão logística com validação cruzada (<i>leave-one-out</i>) da MokACE-R-DA e outras variáveis independentes X controles	83
Tabela 31: Tabela de confusão do modelo para DA x controles (ponto de corte $\tau = -0,45$)	87
Tabela 32: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do ponto de corte ótimo do modelo proposto para distinguir DA x controles	88
Tabela 33: Fator de inflação da variância (VIF) na análise da MokACE-R-DA x DFTvc	88
Tabela 34: Modelo de regressão logística com validação cruzada (<i>leave-one-out</i>) da MokACE-R-DA e outras variáveis independentes X DFTvc	89
Tabela 35: Tabela de confusão do modelo para DA x DFTvc (ponto de corte $\tau = -0,82$)	93
Tabela 36: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do ponto de corte ótimo do modelo proposto para distinguir DA x DFTvc	93
Tabela 37: Escala Mokken do ACE-R no CCL: análise de escalabilidade e violações	95
Tabela 38: Fator de inflação da variância (VIF) na análise da MokACE-R-CCL x controles	95

Tabela 39: Modelo de regressão logística com validação cruzada (<i>leave-one-out</i>) da MokACE-R-CCL e outras variáveis independentes x controles	96
Tabela 40: Tabela de confusão do modelo para CCL x controles (ponto de corte $\tau = -0,64$)	100
Tabela 41: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do ponto de corte ótimo do modelo proposto para distinguir CCL x controles	101
Tabela 42: Síntese dos principais resultados dos três níveis de análises estatísticas	104
Tabela 42 (continuação): Síntese dos principais resultados dos três níveis de análises estatísticas	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

#vi	Número de violações
ACE	Addenbrooke's Cognitive Examination
acefluen	Subescala Fluência do ACE-R
aceling	Subescala Linguagem do ACE-R
acemem	Subescala Memória do ACE-R
ACE-R	Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada
acetori	Subescala Atenção e Orientação do ACE-R
ANOVA	Análise de variância
ASC	Área sob a curva
BBRC	Bateria Breve de Rastreio Cognitivo
CASI-S	The Cognitive Abilities Screening Instrument – Short Form
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CDR	Escala de Avaliação Clínica da Demência
DA	Doença de Alzheimer
DFT	Demência Frontotemporal
DFTvc	Demência Frontotemporal – variante comportamental
DP	Desvio-padrão
DRS	Escala Mattis para Avaliação de Demência
Espec.	Especificidade
e^{β}	Valor Exponencial de efeito da chance
Fazekas	Escala visual de avaliação de doença cerebrovascular
H	Escalabilidade
Hi	Coefficiente de escalabilidade de item
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBM SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
IIO	ordem invariante de itens
logit τ	escala de chance
M	Média
Máx	Máximo
MEEM	Mini-exame do Estado Mental
Min	Mínimo
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MokACE-R-CCL	Escala Mokken do ACE-R no CCL
MokACE-R-DA	Escala Mokken do ACE-R na DA
n	Tamanho amostral
NPI	Inventário Neuropsiquiátrico
p-valor	Valor de Significância
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
ROC	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
Sens.	Sensibilidade
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRI	Teoria de Resposta Ao Item
VIF	Fator de Inflação Da Variância
VLOM	Razão VLOM
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
β	Valor de Beta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 Avaliação cognitiva no diagnóstico de demência	25
1.2 Hipóteses	28
2 JUSTIFICATIVA	30
3 OBJETIVOS	31
3.1 Geral	31
3.2 Específicos	31
4 MÉTODOS	32
4.1 População estudada	32
4.2 Estudo prévio de normatização	33
4.3 Materiais	34
4.3.1 Escala de avaliação clínica na demência – CDR	34
4.3.2 Escala de avaliação de demência (DRS)	35
4.3.3 Inventário neuropsiquiátrico	35
4.3.4 Exame cognitivo de Addenbrooke (ACE-R – versão brasileira)	36
4.4 Procedimentos	37
4.5 Análise dos dados	38
4.5.1 Nível I de investigação estatística – análises discriminativas univariadas	38
4.5.2 Nível II de investigação estatística – análises discriminativas multivariadas	39
4.5.3 Nível III de investigação estatística – análise de Mokken + análises discriminativas multivariadas	40
5 RESULTADOS	44
5.1 Amostra geral	44
5.2 Nível I: Análises discriminativas univariadas dos grupos em pares	46
5.2.1 DA x controles	46
5.2.2 DFTvc x controles	49
5.2.3 CCL x controles	52
5.2.4 DA x DFTvc	55
5.2.5 Demência x controles	57
5.3 Nível II: Análises discriminativas multivariadas dos grupos	60

5.3.1 DA x controles.....	61
5.3.2 DFTvc x controles	67
5.3.3 DFTvc x DA.....	74
5.4 Nível III: análises de Mokken + análises discriminativas multivariadas ..	80
5.4.1 Escala Mokken do ACE-R na DA.....	80
5.4.1.1 MokACE-R-DA x controles.....	83
5.4.1.2 MokACE-R-DA x DFTvc.....	88
5.4.2 Escala Mokken do ACE-R no CCL.....	93
5.4.2.1 MokACE-R-CCL x controles	95
5.5 Síntese dos resultados	101
6 DISCUSSÃO.....	106
7 CONCLUSÕES	114
REFERÊNCIAS	116
ANEXOS.....	123

1 INTRODUÇÃO

Segundo dados apresentados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística no censo demográfico parcial de 2017, o ritmo de crescimento da população idosa brasileira tem sido sistemático e consistente ao longo dos anos. Esse último censo demográfico revelou que há cerca de 30,2 milhões de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos (PARADELLA, 2018). A Organização Mundial de Saúde estima que em 2050 a população idosa mundial represente 22% do total de indivíduos no planeta, tendo seu volume mais expressivo em regiões como África, Ásia e América Latina (World Health Organization, 2012). Esse fenômeno deve-se à melhoria das condições de saúde associada à combinação entre redução das taxas de natalidade e de mortalidade por doenças infecciosas e transmissíveis (World Health Organization, 2012). Apesar da maior expectativa de vida, a longevidade implica no declínio fisiológico das funções orgânicas do indivíduo, o que aumenta a probabilidade do surgimento de condições crônico-degenerativas e incapacitantes (Jeckel-Neto; Cunha, 2006). Dentre elas, destacam-se síndromes neurológicas como transtornos cognitivos e demência (Herrera et al., 2002; Chaves et al., 2009; Nitrini et al., 2009; César, 2014).

A demência pode ser definida como uma síndrome caracterizada pelo declínio persistente do funcionamento intelectual, secundário ao comprometimento do sistema nervoso central e que independe de alterações no nível de consciência. Este declínio deve ter intensidade suficiente para produzir prejuízo funcional, seja em atividades profissionais, sociais ou da vida diária. O quadro clínico se caracteriza por comprometimento em pelo menos duas funções cognitivas, tais como memória, linguagem, praxias, gnosis e funções executivas ou em uma função cognitiva associada com distúrbios neuropsiquiátricos, portanto, sem a necessidade de alteração de memória (Mckhann et al., 2011)

A prevalência de demência no primeiro estudo de base populacional brasileiro foi de 7,1% em idosos com 65 anos ou mais de idade (Herrera et al., 2002). O estudo também mostrou um aumento considerável de casos com o avançar da idade, com uma tendência ao dobro de número de ocorrências a cada cinco anos. Em outro estudo realizado por César e colaboradores, em 630 indivíduos avaliados, a prevalência de demência em idosos com idade igual ou superior a 60 anos foi de 17,5% e a de comprometimento cognitivo sem demência foi de 19,5% (César, 2014).

O diagnóstico sindrômico de demência exige a comprovação objetiva do comprometimento cognitivo e funcional. A avaliação cognitiva deve ser feita inicialmente com testes cognitivos breves ou de rastreio, que permitam identificar os casos suspeitos que, se necessário (particularmente nos casos de demência leve), devem ser encaminhados para avaliação neuropsicológica complementar com finalidade de confirmação diagnóstica.

Nos casos em que o indivíduo apresente apenas alterações cognitivas sem prejuízo significativo das atividades diárias, o diagnóstico sindrômico compatível é de comprometimento cognitivo leve – CCL, (Petersen et al., 2001; Liang et al., 2019). Esta condição deve ser considerada diante de queixa de declínio cognitivo em relação ao estado prévio corroborada por um informante, além de ser também delineada por testagem objetiva.

Os subtipos de CCL são definidos com base na presença ou ausência de dificuldade de memória (CCL amnésico e CCL não amnésico) e nos domínios cognitivos afetados complementarmente. A partir dessa proposta de diagnóstico sindrômico clínico, o indivíduo pode ser classificado como CCL amnésico de domínio único, CCL amnésico de múltiplos domínios, CCL não amnésico de domínio único e CCL não amnésico de múltiplos domínios. O indivíduo com CCL puramente amnésico tem maior risco de conversão para doença de Alzheimer (DA), enquanto o CCL amnésico acompanhado de alterações em múltiplos domínios tende a progredir para DA ou demência vascular. Em contrapartida, o quadro de CCL de múltiplos domínios sem alterações de memória episódica, mas com alterações das funções executivas, apresenta risco mais elevado de progressão para degeneração lobar frontotemporal, em especial demência frontotemporal (DFT)-variante comportamental (DFTvc) ou demência com corpos de Lewy. Aqueles quadros de CCL não amnésicos com comprometimento predominantemente de linguagem tendem a progredir para demência semântica (Petersen, 2011).

Em 2011, o *National Institute on Aging* (NIA) e a *Alzheimer's Association* (AA) estabeleceram critérios diagnósticos para CCL devido à DA que consistem em: comprometimento de memória progressivo há meses ou anos, ausência de parkinsonismo, alucinações visuais ou anormalidades do sono REM, exclusão de fatores de risco relevantes para doença cerebrovascular significativa (ou identificada por neuroimagem), sem alteração de linguagem ou de comportamento proeminentes,

sem declínio cognitivo de rápida progressão e/ou presença de história familiar positiva de DA (Albert et al., 2011).

Em estudo de coorte brasileiro, Chaves e colaboradores (Chaves et al., 2009) identificaram 13,2/1000 pessoas de taxa de incidência anual de casos de CCL. O reconhecimento desses casos é particularmente importante, porque indivíduos com CCL demonstram risco de conversão para síndrome demencial de até 80% ao final de cinco anos (Visser et al., 2006). Nesse estudo realizado na região Sul do Brasil, os pesquisadores acompanharam sujeitos com comprometimento cognitivo entre 40 e 85 anos de idade por 10 anos e reportaram taxas de conversão para DA de 27% naqueles indivíduos com queixas cognitivas, 28% entre os que apresentavam declínio cognitivo associado à idade, 44% em indivíduos com comprometimento funcional leve e 48% em sujeitos com CCL do tipo amnésico. De forma especial, essa relação patológica é observada naqueles pacientes que apresentam predominantemente déficit de memória, pois estão mais sujeitos a apresentar características pré-clínicas da DA (Petersen et al., 2001; Winblad et al., 2004; Albert et al., 2011).

A DA é a maior responsável pelo desenvolvimento de demência em idosos. Em estudo brasileiro anteriormente citado (Herrera et al., 2002), ela representou 55,1% dos casos de demência em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. Em outro estudo colaborativo de bases populacionais com dados de seis países da América Latina, a DA foi responsável por 49,9% a 84,5% dos casos de demência (Nitrini et al., 2009).

O quadro clínico típico da DA se inicia de modo lento e insidioso (meses ou anos) e compreende o comprometimento progressivo de memória episódica e sinais de desorientação no espaço, seguidos de dificuldades de encontrar palavras (anomia), alterações de funções executivas e de habilidades visuais-espaciais (Kertesz; Mohs, 2001). Em casos iniciados antes dos 65 anos (DA pré-senil), o prejuízo de linguagem pode se apresentar mais proeminente em comparação ao perfil senil da doença.

Na apresentação não-amnésica da DA, o quadro pode se iniciar com alterações de linguagem (nomeação), habilidades visuais-espaciais (cognição espacial, agnosia aperceptiva para faces ou objetos, simultanagnosia ou alexia) ou funções executivas, como alteração do raciocínio, julgamento e resolução de problemas, além de alterações comportamentais (Mckhann et al., 2011).

O diagnóstico clínico da demência na DA é baseado na observação de sintomas e sinais compatíveis com o perfil da doença e na exclusão de outras causas de demência por meio de exames laboratoriais e de neuroimagem estrutural. A tomografia computadorizada e, particularmente, a ressonância magnética revelam atrofia da formação hipocampal e do córtex cerebral, de distribuição difusa ou de predomínio em regiões posteriores. Nesses casos, os critérios diagnósticos indicam para a denominada demência devido à DA provável (Mckhann et al., 2011). Há também o diagnóstico de demência devido à DA possível, em que o início ou evolução da doença é atípico, ou a evidências de outras etiologias concomitantes ou ainda como comorbidade não neurológica, por exemplo pelo uso de medicação que provoque efeito substancial sobre a cognição (Mckhann et al., 2011). O diagnóstico definitivo só é possível por exame neuropatológico ou pela identificação de mutação genética patogênica conhecida.

Seguida da DA, a segunda causa mais prevalente entre as demências neurodegenerativas pré-senis é a DFT (Johnson et al., 2005). Estima-se que aproximadamente 15% dos diagnósticos das demências neurodegenerativas na população idosa mundial preencha critérios para o diagnóstico de DFT (Miller et al., 1997). A DFT engloba um espectro de alterações cognitivas e comportamentais associadas à degeneração dos lobos frontais e temporais anteriores. Três síndromes compõem o espectro da DFT: a DFTvc (Rascovsky et al., 2011), a afasia progressiva fluente ou demência semântica e a afasia progressiva primária não fluente (Gorno-Tempini et al., 2011). Neste estudo, será adotada a sigla DFT para designar a DFTvc.

O diagnóstico em fases iniciais da DFT provável é baseado na presença de pelo menos três de seis sintomas específicos (desinibição, apatia/inércia, perda da simpatia/empatia, comportamento perseverativo/compulsivo, hiperoralidade e um perfil neuropsicológico disexecutivo), declínio funcional significativo e na presença de alterações características em exames de neuroimagem estrutural ou funcional (atrofia ou hipometabolismo/hipoperfusão acometendo regiões frontotemporais). O diagnóstico de DFT possível viabiliza que casos muito leves sejam abordados precocemente, uma vez que não exige declínio funcional ou alterações nos exames de neuroimagem (Rascovsky et al., 2011).

Geralmente, os achados cognitivos na DFT evidenciam sinais de alterações das funções executivas e desempenho insatisfatório em testes de julgamento crítico e social, bem como em tarefas de “teoria da mente” (Gleichgerrcht et al., 2011).

Estudos recentes revelaram a possibilidade de a memória episódica se mostrar alterada precocemente (Hornberger; Piguet, 2012). Mesmo nessas apresentações da doença, as capacidades de nomear figuras, reconhecer o significado de palavras e as habilidades visuais-espaciais se mostram relativamente íntegras.

1.1 Avaliação cognitiva no diagnóstico de demência

Apesar da importância da avaliação cognitiva, observa-se um número relativamente reduzido de instrumentos específicos validados no Brasil. É indiscutível a necessidade de estudos de validação tanto de escalas como de testes cognitivos que possam ser utilizados adequadamente na população brasileira e que considerem diversas faixas etárias, diferentes níveis de escolaridade, possibilitando rastrear os diagnósticos mais comuns na prática clínica.

Recentemente, a Academia Americana de Neurologia (Foster et al., 2019) publicou novas métricas com o intuito de melhorar a qualidade do acompanhamento de pessoas idosas. Considerando o risco aumentado – e progressivo – de quadros demenciais no envelhecimento, a entidade propôs maior atenção aos indivíduos a partir de 65 anos de idade. Por isso, entre as recomendações da Academia encontra-se a realização de avaliação cognitiva breve anual em idosos a fim de averiguar quadros sugestivos de CCL periodicamente.

No Brasil, no último consenso proposto em 2011 pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia, foram elencadas as principais ferramentas para se avaliar a DA em nosso meio (Chaves et al., 2011). Para a avaliação cognitiva breve, a entidade manteve a recomendação do uso do Mini-exame do Estado Mental – MEEM (Brucki et al., 2003) e, quando necessário um aprofundamento, ainda que breve, sugeriu-se o CASI-S (*The Cognitive Abilities Screening Instrument – Short Form*; (Burns; Lawlor, 1999); (Damasceno et al., 2005), a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo – BBRC (Nitrini et al., 1994) e o Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada – ACE-R (Mioshi et al., 2006), (Carvalho; Caramelli, 2007). Por fim, vale acrescentar à essa lista um instrumento que foi estudado posteriormente à publicação do consenso supramencionado, o *Montreal Cognitive Assessment – MoCA* (Nasreddine et al., 2005; Freitas et al., 2013; Apolinario et al., 2018).

Em relação ao ACE-R, sua versão original (ACE, *Addenbrooke's Cognitive Examination*) foi publicada há 16 anos pela Unidade de Neurologia Cognitiva da

Universidade de Cambridge, no Reino Unido. Esta bateria cognitiva breve foi desenhada para rastrear a cognição em estágios iniciais de quadros demenciais e diferenciar pacientes com DA e DFT. O ACE mostrou eficácia nessa diferenciação e apresentou altos valores de sensibilidade e especificidade na detecção de demência, tendo sido quase três vezes superior ao MEEM (Mathuranath et al., 2000). Nessa ocasião, também foi desenvolvida a fórmula VLOM (Fluência verbal (Escore máximo: 14 pontos) + Linguagem (Escore máximo: 26 pontos) / Orientação (Escore máximo: 10 pontos) + Memória episódica/recordação (Escore máximo: 7 pontos)), que se mostrou eficaz no auxílio do diagnóstico diferencial entre DA e DFT naquela amostra, exibida na Figura 1.

Figura 1: Razão VLOM

$$\text{Razão VLOM} = \frac{\text{Fluência Verbal (V) + Linguagem (L)}}{\text{Orientação (O) + Recordação da Memória Episódica (M)}}$$

Fonte: elaborada pela autora

A fim de facilitar a aplicação e aumentar a confiabilidade entre examinadores, os autores (Mioshi et al., 2006) apresentaram a versão revisada do ACE, o ACE-R. Nesta nova publicação, a aparência, a estrutura e a sequência das tarefas foram completamente refeitas e um guia de instruções foi elaborado para uniformizar a administração e a pontuação de cada item.

O ACE-R contempla seis domínios cognitivos representados em notas parciais para orientação e atenção (18 pontos), memória (26 pontos), fluência verbal (14 pontos), linguagem (26 pontos) e habilidades visuais-espaciais (16 pontos). O escore pleno da bateria totaliza 100 pontos. Também é possível se calcular o desempenho do paciente no MEEM (30 pontos; (BRUCKI et al., 2003). Sua aplicação demanda um tempo relativamente breve (16 a 20 minutos).

Na validação original do instrumento, duas notas de corte foram estabelecidas para a diferenciação entre 63 indivíduos controles e 142 pacientes com demência (DA, DFT e demência com corpos de Lewy): 82/100 (sensibilidade de 84% e especificidade de 100%) e 88/100 (94% e 89%, respectivamente). Pacientes com CCL também foram avaliados com o ACE-R nesse mesmo estudo, que mostrou escores intermediários

para essa população, ou seja, entre pacientes com demência e indivíduos saudáveis, conforme o esperado (Mioshi et al., 2006).

No Brasil, o ACE-R foi traduzido e adaptado em 2007 (Carvalho; Caramelli, 2007). A bateria e seu guia de instruções encontram-se nos Anexos 1 e 2 desta tese. Desde 2012, a versão brasileira do ACE-R dispõe de dados normativos (Amaral-Carvalho; Caramelli, 2012). Deste estudo participaram 144 indivíduos cognitivamente normais com idades entre 50 e 93 anos e escolaridade entre 4 e 24 anos de escolarização formal. Características demográficas mostraram influência no desempenho no ACE-R, especialmente a escolaridade. A idade também se mostrou importante, embora de modo menos expressivo do que a escolaridade.

Um estudo epidemiológico realizado na cidade de Tremembé, interior do estado de São Paulo, disponibilizou dados da bateria em uma segunda amostra, contendo 385 sujeitos com idade entre 60 e 94 anos, bem como indivíduos analfabetos e com escolaridade entre 1 a 24 anos (César et al., 2017). Os autores também observaram que o desempenho do ACE-R brasileiro foi suscetível a fatores como escolaridade e idade. Tais achados endossam a necessidade de interpretação dos resultados da bateria com base em normas adequadas.

Em outro estudo realizado em São Carlos, também interior do Estado de São Paulo, os autores apresentaram dados descritivos de 667 idosos da comunidade assistidos pelo programa público de Saúde da Família (Brigola et al., 2018). A maioria dos idosos avaliada tinha 4 anos ou menos de estudo formal e 68% dos idosos obtiveram resultados abaixo das notas de corte propostas por César e colaboradores (César et al., 2017).

As propriedades diagnósticas do ACE-R também têm sido investigadas em quadros demenciais em diversos países e mostraram resultados bastante positivos em estudo de metanálise (Larner; Mitchell, 2014). Em outra revisão sistemática sobre instrumentos cognitivos de rastreio, o ACE-R foi apontado entre os três instrumentos mais sensíveis e específicos para detectar demência entre os 10.263 pacientes reunidos pelos autores (Tsoi et al., 2015). O ACE-R também se mostrou útil na avaliação de outros tipos de transtorno, como no CCL (Alexopoulos et al., 2010; Lonie et al., 2010), além de ter sido indicada como parte da avaliação neuropsicológica (Hancock; Larner, 2009).

No Brasil, o ACE-R foi identificado como um instrumento com alta acurácia para o diagnóstico de DA (*Receiver Operator Characteristic* – Curva ROC – área sob a

curva: 0,947), o que possibilitou a aferição de notas de corte para idosos saudáveis e com diagnóstico de demência devido à DA em estágio leve (≥ 60 anos de idade) distribuídos em duas faixas de escolaridade. Para 10 anos de estudo ou menos, foi proposta a nota de corte no ACE-R < 68 pontos, com sensibilidade de 93% e especificidade de 96%. Para 11 anos ou mais, a nota de corte estabelecida na bateria foi < 78 pontos, com 100% e 87% de sensibilidade e especificidade, respectivamente (Carvalho et al., 2010).

Sete anos depois, os resultados do ACE-R em estudo epidemiológico mantiveram a alta acurácia da bateria para o diagnóstico de demência em nosso meio, mesmo entre idosos com baixa escolaridade (César et al., 2017). O ACE-R brasileiro também se mostrou um instrumento adequado para identificar comprometimento cognitivo não demencial, ainda que com menor precisão do que para detectar demência (César et al., 2017).

Em um único estudo brasileiro que utilizou o ACE-R com pacientes com DFTvc, enquanto controles obtiveram média (desvio-padrão) de 85,50 (5,22) na pontuação total da bateria, indivíduos com DA e DFTvc obtiveram 56,81 (4,63) e 60,16 (15,10), respectivamente. Vale salientar que o ACE-R foi utilizado como medida de avaliação cognitiva relacionada à funcionalidade em pacientes com diagnóstico de DFTvc, portanto, foram incluídos estágios leve a grave das doenças (Lima-Silva, 2012). Em artigo científico derivado desse mesmo estudo, a mediana do escore no ACE-R encontrado para pacientes com DFTvc foi de 58 pontos (Yassuda et al., 2018).

Em todos os anos desde sua adaptação brasileira, o ACE-R tem sido incorporado em pesquisas, serviços ambulatoriais públicos e privados do país como instrumento de avaliação cognitiva breve em diferentes cenários clínicos (Lima-Silva et al., 2013; Rocha et al., 2014; Sobreira et al., 2015; Beckert et al., 2016; Da Silveira; Portuguez, 2017; Gesualdo et al., 2017; Ordonez et al., 2017; Bento et al., 2018; Silveira; Portuguez, 2019; Dalpubel et al., 2019; De Almeida et al., 2019; Francisco et al., 2019; Mór Fukushima et al., 2019), o que fortalece a necessidade de estudo mais profundo sobre sua capacidade diferencial em grupos diagnósticos variados.

1.2 Hipóteses

Ainda que se saiba que o curso natural das doenças neurodegenerativas leve ao declínio cognitivo global com o avançar do processo, em estágios iniciais os déficits são relativamente seletivos nos quadros típicos. Na DA, os estudos apontam que o

prejuízo preferencial é de memória episódica/memória anterógrada, atenção e habilidades de funções executivas, além de relativa perturbação de memória operacional, memória semântica/nomeação e habilidades visuais-espaciais (Hodges, 2013). Na DFT, a literatura descreve alterações de cognição social e funções executivas, com relativa preservação de memória episódica verbal e percepção visual (Musa et al., 2020). São raros os relatos na literatura do comportamento de pacientes nos subdomínios no ACE-R. Geralmente o foco é na pontuação total da bateria. Contudo, alguns autores observaram que os pacientes com DA e DFT mostraram diferenças significativas no desempenho de diferentes componentes do ACE: Orientação, Atenção e Memória foram piores em pacientes com DA, enquanto a Fluência verbal – letra P, a Linguagem e a nomeação foram piores em pacientes com DFT (Mathuranath et al., 2000).

Neste estudo, nossa hipótese para pacientes com DA é de que mostrarão resultados inferiores nas subescalas de Atenção e Orientação, Memória, Fluência verbal – animais e nos itens Linguagem – nomeação e Visual-espacial – cópia de pentágonos, cubo e desenho do relógio. Em contrapartida, como aspectos da linguagem sintática e fonológica geralmente são poupados nos quadros típicos de DA, estimamos que os resultados nos itens da subescala Linguagem se mostrem semelhantes aos obtidos pelos controles, com exceção da Linguagem-nomeação.

Em relação à DFTvc, nossa hipótese é de que os pacientes tenham mais dificuldades nos itens de Fluência verbal – fonêmica e algum grau de dificuldade nas subescalas de Linguagem e de Memória – recordação.

Em se tratando de indivíduos com CCL amnésico, a literatura refere dificuldades que tendem a se concentrar no funcionamento da memória episódica/anterógrada. Em menor grau do que na DA leve, é possível que sejam identificadas disfunções da atenção, funções executivas e memória semântica/nomeação (Hodges, 2013). Em virtude desse perfil, nossa expectativa é de que os indivíduos apresentem escores intermediários na pontuação total do ACE-R em relação ao desempenho de controles e aos pacientes com DA. Do mesmo modo, estima-se que seu desempenho seja variável em itens de Fluência verbal, com melhor desempenho na Fluência verbal – letra P do que na Fluência verbal – animais.

2 JUSTIFICATIVA

Como apresentado acima, são observadas algumas lacunas sob o ponto de vista de informação científica e clínica a respeito do ACE-R brasileiro, que são de extrema importância para o diagnóstico precoce e sensível, especialmente de CCL e DFT e amostras maiores de pacientes com diagnóstico de DA. Portanto, nesse contexto, este estudo pretende caracterizar os perfis cognitivos de transtornos comuns na prática clínica. Apresentaremos dados mais robustos em quadros de demência (DA e DFT), inclusive em indivíduos com risco de desenvolver demência (CCL) em nosso meio, com o propósito final de possibilitar a investigação cognitiva breve em único instrumento, como o ACE-R.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar o valor diagnóstico do ACE-R em populações de pacientes com CCL e demência.

3.2 Específicos

- Comparar o desempenho entre controles e grupos de pacientes com DFT leve, demência leve devido à DA provável e CCL amnésico de múltiplos domínios na versão brasileira do ACE-R.
- Investigar o valor da razão VLOM na diferenciação entre DA e DFT.
- Investigar alternativas para selecionar itens mais adequados ao diagnóstico diferencial entre DA e DFT, e entre estas e os demais transtornos avaliados.
- Investigar a capacidade discriminativa de cada item do ACE-R e, assim, buscar novos coeficientes para o diagnóstico diferencial.

4 MÉTODOS

4.1 População estudada

Neste estudo foram incluídos pacientes com diagnóstico de demência devido à DA provável (Mckhann et al., 2011) e pacientes com DFT (Rascovsky et al., 2011); todos tendo grau leve de demência de acordo com os critérios da Escala de Avaliação Clínica da Demência – CDR (Chaves et al., 2007). Também foram selecionados sujeitos que preencham critérios diagnósticos para CCL amnésico de múltiplos domínios (Petersen, 2011). Os grupos foram comparados com controles saudáveis, os quais foram extraídos de amostra previamente examinada em estudo de normatização realizado pelos mesmos autores (Amaral-Carvalho; Caramelli, 2012).

Todos os indivíduos avaliados deveriam ter idade igual ou superior a 45 anos e escolaridade maior ou igual a quatro anos de estudo. Os pacientes incluídos apresentaram resultados equivalentes ou maiores do que o percentil 10, segundo os dados de normatização para a população brasileira da Escala Mattis para Avaliação de Demência – DRS (Mattis, 1988; Foss et al., 2013). Não participaram deste estudo indivíduos com formas clínicas atípicas de DA ou DFT, ou que apresentavam sintomatologia depressiva relevante associada, classificada como intensidade moderada (pontuação 2 ou 3) no item “Depressão” do Inventário Neuropsiquiátrico (NPI, Cummings et al., 1994; Camozzato et al., 2008). Os critérios completos de inclusão e exclusão estão expostos no Quadro 1.

Os pacientes dos grupos diagnósticos eram acompanhados ou selecionados pelo Ambulatório de Neurologia Cognitiva do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais ou pelo Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Alguns pacientes acompanhados em clínica privada também foram incluídos com o intuito de representar níveis socioeconômicos mais elevados e aumentar o tamanho amostral.

Todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (Anexo 3) e pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo 4).

Quadro 1: Critérios de inclusão e exclusão

Grupo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
DA	<ul style="list-style-type: none"> - Apenas DA provável (MCKHANN et al., 2011) - CDR 1 – estágio leve - Idade: ≥ 45 anos - Escolaridade: ≥ 4 anos - Pontuação na DRS: Percentil ≥ 10 ajustado para idade/escolaridade - Diagnosticados por equipe médica experiente - Consentimento formalizado através de assinatura do TCLE 	<ul style="list-style-type: none"> - Subtipos atípicos da DA (Afasia logopênica, subtipo comportamental da DA, Atrofia Cortical Posterior; Mckhann et al., 2011) - Sintomatologia depressiva no NPI (grau: 2 ou 3) - Demência moderada ou grave identificada como CDR 2 ou mais - Uso de medicações benzodiazepínicas - Doença cerebrovascular moderada (Fazekas ≥ 2)
DFT	<ul style="list-style-type: none"> - Apenas variante comportamental – DFTvc (MCKHANN et al., 2011) - CDR 1 – estágio leve - Idade: ≥ 45 anos - Escolaridade: ≥ 4 anos - Pontuação na DRS: Percentil ≥ 10 ajustado para idade/escolaridade - Diagnosticados por equipe médica experiente - Consentimento formalizado através de assinatura do TCLE 	<ul style="list-style-type: none"> - Subtipos de linguagem da DFT (Afasia Progressiva Primária fluente ou não fluente; (Mckhann et al., 2011) - Sintomatologia depressiva no NPI (grau: 2 ou 3) - Demência moderada ou grave identificada como CDR 2 ou mais - Uso de medicações benzodiazepínicas - Doença cerebrovascular moderada (Fazekas ≥ 2)
CCL	<ul style="list-style-type: none"> - Apenas subtipo amnésico de múltiplos domínios - CDR 0,5 – questionável - Idade: ≥ 45 anos - Escolaridade: ≥ 4 anos - Pontuação na DRS: Percentil ≥ 10 ajustado para idade/escolaridade - Diagnosticados por equipe médica experiente - Consentimento formalizado através de assinatura do TCLE 	<ul style="list-style-type: none"> - Demais subtipos de CCL (CCL amnésico de domínio único, CCL não amnésico) - Sintomatologia depressiva no NPI (grau: 2 ou 3) - Uso de medicações benzodiazepínicas - Doença cerebrovascular moderada (Fazekas ≥ 2)

Fonte: elaborado pela autora. DA: doença de Alzheimer, DFT: demência frontotemporal, CCL: Comprometimento Cognitivo Leve, CDR: Escala de Avaliação Clínica da Demência, DRS: Escala Mattis para Avaliação de Demência, TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido, Fazekas: Escala visual de avaliação de doença cerebrovascular (Fazekas et al., 1987), NPI: Inventário Neuropsiquiátrico.

4.2 Estudo prévio de normatização

Avaliamos 144 voluntários cognitivamente saudáveis com 50 anos ou mais (50% homens, 50% mulheres), recrutados da comunidade, predominantemente de organizações sociais para idosos. Todos os participantes pontuaram 123 pontos ou mais na DRS, não apresentavam queixas de declínio cognitivo ou histórico de doenças neurológicas ou doença psiquiátrica e não usavam drogas que pudessem

afetar o sistema nervoso central. Nenhum dos participantes cumpriu os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística-IV para depressão; todos pontuaram <8 pontos na escala Cornell para Depressão na demência.

Estratificamos os participantes por idade (50 a 59, 60 a 69, 70 a 79, 80 anos ou mais) e por anos de escolaridade (4 a 7, 8 a 11, ≥ 12 anos). A caracterização da amostra de normatização está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Caracterização da amostra do estudo normativo original

		Média	DP	Mediana	DRS	ACE-R	n
Idade (anos)	50 - 59	53,64	2,98	53,00	137,89 (4,68)	86,86 (7,62)	36
	60 - 69	65,08	2,57	65,00	137,47 (4,78)	87,44 (8,45)	36
	70 - 79	73,97	2,96	73,50	134,80 (5,47)	84,75 (8,07)	36
	≥ 80	83,81	3,64	82,00	134,27 (5,27)	82,00 (6,86)	36
Escolaridade (anos)	4 a 7	4,73	1,12	4	132,83 (4,74)	80,25 (7,57)	48
	8 a 11	10,10	1,22	11	135,73 (4,86)	84,75 (6,95)	48
	≥ 12	16,54	2,58	16	139,77 (3,63)	90,79 (5,57)	48
Sexo	Feminino	50%			136,15 (5,53)	84,82 (8,42)	72
	Masculino	50%			136,07 (5,01)	85,71 (7,56)	72

Fonte: adaptada de Amaral-Carvalho; Caramelli (2012). DP= desvio-padrão, DRS= Escala Mattis para Avaliação de Demência, ACE-R = Exame cognitivo de Addenbrooke – versão revisada

4.3 Materiais

4.3.1 Escala de avaliação clínica na demência – CDR

A CDR é composta por um questionário estruturado e uma escala que classifica a cognição e o comportamento, além da influência das perdas cognitivas na capacidade de realizar adequadamente as atividades de vida diária. É dividida em seis categorias: memória, orientação, julgamento ou resolução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais. Cada categoria deve ser classificada em: 0 (nenhuma alteração), 0,5 (questionável), 1 (demência leve), 2 (demência moderada) e 3 (demência grave), exceto a categoria cuidados pessoais, que não tem o nível 0,5. O escore final da CDR é obtido pela análise dessas classificações por categorias, seguindo um conjunto de regras elaboradas. A categoria memória é considerada a principal, por isso sua classificação influencia a classificação final (Chaves et al., 2007).

4.3.2 Escala de avaliação de demência (DRS)

É uma bateria de avaliação neuropsicológica específica para a investigação de demência. É capaz de fornecer informações sobre o *status* cognitivo do paciente, mesmo em estágios mais avançados, pois sua estrutura parte da investigação de funções mais complexas até aquelas mais simples, hierarquicamente. Isto é, quando o indivíduo falha ao realizar os primeiros itens de cada parte, são aplicadas então as tarefas menos exigentes. Além de um escore total máximo de 144 pontos, este instrumento oferece ainda resultados parciais, que são referentes a cinco domínios cognitivos: Atenção (37), Iniciativa e Perseveração (37), Construção (6), Conceituação (39) e Memória (25).

4.3.3 Inventário neuropsiquiátrico

Para a investigação dos sintomas comportamentais, a escala mais utilizada é o inventário neuropsiquiátrico, que avalia a frequência e a intensidade dos seguintes sintomas: delírios, alucinações, agitação, depressão, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante, alteração do sono e alteração dos hábitos alimentares, além de avaliar o estresse do cuidador relacionado a cada sintoma. Para este estudo, apenas as questões relacionadas à depressão foram consideradas, a fim de se excluir indivíduos com sintomatologia depressiva importante.

4.3.4 Exame cognitivo de Addenbrooke (ACE-R – versão brasileira)

Quadro 2: Descrição dos 26 itens do ACE-R – versão brasileira

Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada – ACE-R		
Domínios cognitivos / Subescalas	Itens do teste	Escore máximo
ATENÇÃO E ORIENTAÇÃO	Orientação no tempo	5
	Orientação no espaço	5
	Registro	3
	Atenção e Concentração	5
MEMÓRIA (1ª parte)	Memória – recordação de três palavras	3
	Memória anterógrada – curva de aprendizagem de nome e endereço	7
	Memória retrógrada	4
FLUÊNCIA	Fluência verbal – Letra P	7
	Fluência verbal – Animais	7
	Leitura de frase (e execução) “Feche os olhos”	1
	Compreensão “Pegue este papel...”	3
LINGUAGEM	Escrita de uma frase	1
	Repetição de palavras	2
	Repetição de frase “Acima, além e abaixo”	1
	Repetição de frase “Nem aqui, nem ali, nem lá”	1
	Nomeação (caneta e relógio MEEM)	2
	Nomeação de 10 figuras	10
	Compreensão semântica	4
	Leitura – palavras irregulares	1
	Cópia de pentágonos sobrepostos	1
	Cópia de um cubo	2
VISUAL-ESPACIAL	Desenho de um relógio	5
	Contagem de pontos	4
	Letras fragmentadas	4
	Recordação (evocação tardia espontânea do nome e endereço)	7
MEMÓRIA (2ª parte)	Reconhecimento do nome e endereço	5

Quadro 3: Escores parciais e totais no ACE-R

Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada – ACE-R	
Subescalas	Escore Máximo
Atenção e Orientação	18
Memória	26
Fluência	14
Linguagem	26
Visual-espacial	16
Pontuação Geral ACE-R	100
MEEM (ACE-R)	30
VLOM	

Se os escores forem totais: $14+26 / 10+7 = 2,35$

4.4 Procedimentos

Primeiramente, a DRS e o NPI foram aplicados nos indivíduos voluntariados e seus resultados indicaram ou não a possibilidade de inclusão nos critérios estabelecidos nesta pesquisa. Tais instrumentos já fazem parte do protocolo de atendimento dos Serviços de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os indivíduos que obtiveram desempenho nestes instrumentos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão desta pesquisa foram convidados a participar.

Após a explicação sobre a pesquisa ao participante e o devido acordo de sua parte, deu-se a assinatura do termo de consentimento, que consta no anexo 4. Assim, seguiu-se com a aplicação do ACE-R.

4.5 Análise dos dados

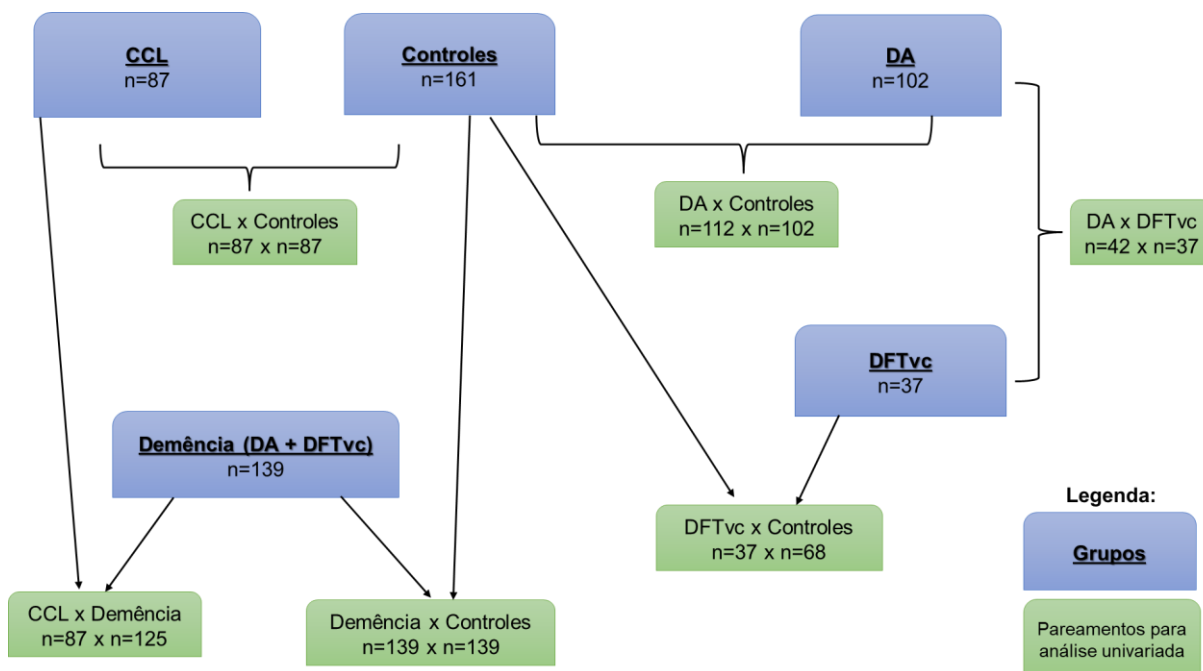
4.6 Nível I de investigação estatística – análises discriminativas univariadas

Para este nível de análise, cada par de grupo foi selecionado de modo a emparelhá-los entre si por fatores demográficos como idade, escolaridade e/ou sexo. Os pareamentos produzidos estão expostos na Figura 2. Os dados descritivos (média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo) da pontuação obtida para cada um dos grupos avaliados na bateria do ACE-R foram extraídos, com posterior comparação por meio de teste estatístico não paramétrico (Teste de Wilcoxon) e paramétrico (Teste T de Student) para duas amostras independentes, baseando-se no Teorema do Limite Central, que prevê que com o aumento amostral, a distribuição da média amostral converge para normal (Kwak; Kim, 2017). Para as comparações entre três grupos ou mais foi utilizada análise de ANOVA. Para a variável sexo, por se tratar de variável binária, foi aplicado o Teste Qui-Quadrado. O valor de significância de $p < 0,05$ foi adotado em todas as análises.

Em seguida, os dados foram submetidos à análise de regressão logística não linear univariada e averiguada área sob a curva ROC (ASC) para que fossem determinadas a sensibilidade e a especificidade de cada uma das medidas para cada grupo diagnóstico em relação a um grupo controle, bem como entre os grupos diagnósticos. Esta análise forneceu a identificação das melhores notas de corte para discriminar os grupos com base em cada subescala do ACE-R, na pontuação total da bateria, razão VL0M e MEEM.

As análises estatísticas foram realizadas pelo programa IBM SPSS Statistics 22 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

Figura 2: Organograma do pareamento dos grupos para análises discriminativas univariadas (Seção 5.2)



Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve na doença de Alzheimer, DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, CCL = comprometimento cognitivo leve

4.6.1 Nível II de investigação estatística – análises discriminativas multivariadas

Considerando que o ACE-R, como diversos testes cognitivos, é vulnerável à interferência de fatores demográficos (sexo, idade e escolaridade), optou-se por investigar a complexidade da influência de tais fatores, associados à importância com que cada subescala participa nos diferentes diagnósticos estudados. Para isso, foi aplicado o método estatístico de regressão logística multivariada, o que propiciou a criação de um modelo estatístico artesanal para o diagnóstico de cada grupo.

Inicialmente, foi aferido o fator de inflação da variância (VIF), visto que se trata de importante análise preliminar para a criação do modelo de regressão. Ele estima o aumento do erro padrão de um coeficiente, decorrente da correlação entre as variáveis preditoras (Idade, Escolaridade, Sexo e subescalas Atenção e Orientação, Memória, Fluência, Linguagem e Visual-espacial). Foram selecionadas para a próxima etapa somente as variáveis que respeitaram o limite de valor menor do que 2,50. A observação adequada dessa etapa garantiu que cada variável participe de modo

independente e que não haja redundância entre os seus efeitos (fenômeno de multicolinearidade).

Em seguida, por método de regressão logística com validação cruzada (*leave-one-out*) foram identificadas quais das variáveis independentes conjuntamente podem ser utilizadas na diferenciação diagnóstica entre os grupos, em pares. O fruto dessa análise é um modelo logístico proposto para cada par de grupos incluídos neste estudo. A qualidade desse modelo (ajuste do modelo) foi investigada por seu desvio residual, normalidade do resíduo, dispersão de cada subescala a partir dos valores preditos e resíduo complementar de Pearson. Observações discrepantes (*outliers*) foram verificadas pelo teste Bonferroni.

A fim de se maximizar a sensibilidade e a especificidade dos resultados foi escolhido o melhor ponto de corte (τ) na escala de probabilidade e seu equivalente na escala de chance ($\logit \tau$). Com o cálculo desse ponto de corte do modelo, foi possível averiguar estatisticamente a sua validade no próprio banco de dados deste trabalho. Por fim, foram aferidas a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo do modelo na distinção dos grupos nesta amostra.

As análises estatísticas foram realizadas pelo programa IBM SPSS Statistics 22 e Programa R versão 3.6.1, todos para Windows.

4.6.2 Nível III de investigação estatística – análise de Mokken + análises discriminativas multivariadas

A análise de Mokken é um método psicométrico de redução de dados. Sugerida pelo cientista político Rob Mokken em 1971, uma escala de Mokken é um conjunto de itens ou uma escala hierárquica no contexto de Teoria de Resposta ao Item (TRI) não paramétrica (Mokken, 1971). Ela implica que todos os itens da escala são ordenados em relação uns aos outros em termos de seu nível de dificuldade (ou seja, a facilidade com que um item é respondido) e que todos são ordenados ao longo de um traço latente. A Mokken possibilita o agrupamento desses itens que se relacionam considerando o mesmo traço latente.

Os 26 itens do ACE-R foram analisados. Alguns desses itens são compostos de várias questões reunidas, como "orientação no tempo", em que um paciente recebe uma pontuação de 0 a 5 com base em sua capacidade de identificar corretamente dia, data, mês, ano e hora corretos. A escala Mokken aceita dados politômicos, mas como

apenas a pontuação total desses itens (ou seja, uma pontuação de 5 para 'orientação no tempo') foi considerada, os itens incorporados (por exemplo, 'qual é o mês? ') não puderam ser isolados para análise. Em contrapartida, o dimensionamento de Mokken foi executado na pontuação do item composto politômico.

Métodos não paramétricos são atraentes para esses dados por vários motivos, pois são menos restritivos, exigindo suposições mínimas. Como os dados ACE-R não são normalmente distribuídos, a aplicação e técnicas de escalonamento de Mokken evita forçar os dados em uma estrutura que eles não têm. Uma vantagem chave dos métodos de TRI não paramétricos sobre outros modelos paramétricos comumente usados, como os de Rasch, é que eles têm suposições sobre o comportamento não linear das probabilidades de resposta em comparação com métodos de TRI paramétricos. Dentro da estrutura de escalonamento Mokken, nenhuma suposição é feita sobre a forma da relação entre a resposta a um item e a pontuação no traço latente – mais bem descritos como função de resposta ao item –, além de exigir que esta função seja monotônica e sem interseção (Mcgrory et al., 2015)

Os procedimentos de escalonamento Mokken fornecem vários parâmetros para determinar se os dados estão em conformidade com a escala Mokken produzida, como a escalabilidade, a monotonicidade, a não intersecção e a ordem invariante dos itens. A escalabilidade (H) é um índice de força e mede o quão bem um item está discriminando a variável latente que a escala Mokken supõe se relacionar a esses itens. Ela exprime o poder de discriminar o traço latente, mede até que ponto os respondentes podem ser ordenados de forma confiável no nível de traço latente por meio de sua pontuação total somada. H de Loevinger é uma medida da qualidade de uma escala Mokken. É uma expressão do grau em que os itens aparecem consistentemente na mesma ordem relativa e justifica seu uso na formação de uma variável latente unidimensional.

No entanto, é importante notar que enquanto H pode informar se um conjunto de itens produz uma escala unidimensional e monotônica, não é suficiente para determinar se os itens formam uma escala hierárquica. Para todo o conjunto de itens, existe um coeficiente de escalabilidade de teste, para cada item dentro de um teste há um coeficiente de escalabilidade de item (H_i).

H_i é um índice da discriminação do item, em que maiores valores refletem uma maior habilidade do item em discriminar entre diferentes níveis do traço latente. Geralmente H_i com valores abaixo de 0,3 indicam discriminação ruim ou ausência de

escalabilidade dos dados, portanto são excluídos da escala Mokken. O item excluído, desse modo, provavelmente não acompanha a monotonicidade do instrumento de que faz parte e é um item extremamente fácil ou difícil. Isso significa que o item não diferencia as pessoas e não se comporta corretamente ao longo da curva do traço latente. Da mesma forma, 0,3 para H geral é o índice mínimo para que uma escala de Mokken reflita maior força de ordenação e menos violações. Violações são definidas como quaisquer desvios dos dados do pedido esperado.

Além do mais, a monotonicidade e a não intersecção são parâmetros importantes na análise de Mokken. A monotonicidade implica que quanto maior o valor do traço latente, maior a probabilidade de haver uma resposta correta a um item medindo aquele traço latente em determinado grupo. Para itens com respostas dicotômicas, a não intersecção significa que as funções de resposta da etapa do item não se cruzam, o que resulta em itens que permanecem em ordem de classificação invariável.

Quando a ordem dos itens pelas pontuações médias é a mesma através de diferentes valores do traço latente, pode-se dizer que os itens estão em conformidade com uma escala hierárquica com ordem invariante de itens (IIO). Fundamentalmente, IIO significa que os itens em uma escala têm a mesma ordem em relação à dificuldade ou atratividade para todos os entrevistados. Em itens politômicos, para que a ordem invariante de itens seja mantida, não apenas as funções de resposta do item não devem se cruzar, mas também a função de resposta da etapa do item entre um nível e o próximo dentro de cada item não deve se cruzar.

IIO é uma propriedade muito importante. Uma vez que ela tenha sido estabelecida, a ordem do item dentro da escala em questão será a mesma para a população de interesse, junto com qualquer subgrupo da população. Hierarquias de IIO também podem ser úteis na detecção de padrões de pontuação inesperados e na caracterização de diferenças entre subgrupos e diferentes formas de demência. A análise de escala de Mokken com base nos princípios na TRI é comumente aplicada para determinar se escalas hierárquicas que atendem aos critérios de IIO existem nos dados (Mcgrory et al., 2015).

A segunda parte desta investigação estatística do ACE-R seguiu com as análises discriminativas multivariadas. Foi aferido o VIF, visto que se trata de importante análise preliminar para a criação do modelo de regressão. Ele estima o aumento do erro padrão de um coeficiente decorrente da correlação entre as variáveis

preditoras, como idade, escolaridade, sexo, escala de Mokken gerada para a DA ou para o CCL e os itens do ACE-R remanescentes que seriam relevantes para a patologia de referência (DFTvc), quando aplicável. Foram selecionadas para a próxima etapa somente as variáveis que respeitaram o limite de valor menor do que 2,50. A observação adequada dessa etapa garantiu que cada variável participe de modo independente sem redundância entre os seus efeitos (fenômeno de multicolinearidade).

Em seguida, por método de regressão logística com validação cruzada (*leave-one-out*) foram identificadas quais das variáveis independentes conjuntamente podem ser utilizadas na diferenciação diagnóstica entre os grupos, em pares. O fruto dessa análise é um modelo logístico proposto para cada par de grupos incluídos neste estudo. A qualidade desse modelo (ajuste do modelo) foi investigada por seu desvio residual, normalidade do resíduo, dispersão de cada subescala a partir dos valores preditos e resíduo complementar de Pearson. Observações discrepantes (*outliers*) foram verificadas pelo teste Bonferroni.

A fim de se maximizar a sensibilidade e a especificidade desses resultados foi escolhido o melhor ponto de corte (τ) na escala de probabilidade e seu equivalente na escala de chance ($\text{logit } \tau$). Com o cálculo desse ponto de corte do modelo, foi possível averiguar estatisticamente a sua validade no próprio banco de dados deste trabalho. Por fim, foram aferidas a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo do modelo na distinção dos grupos nesta amostra.

As análises estatísticas foram realizadas pelo programa IBM SPSS Statistics 22 e Programa R versão 3.6.1, todos para Windows.

5 RESULTADOS

5.1 Amostra geral

A amostra total neste estudo foi constituída por 387 indivíduos. Participaram 102 pacientes com diagnóstico de DA provável leve, 37 pacientes com DFTvc leve, 87 indivíduos com diagnóstico de CCL e 161 controles cognitivamente saudáveis.

A idade variou de 45 a 89 anos nos grupos de pacientes avaliados e de 50 a 93 anos no grupo controle. Em ambos os grupos, a escolaridade variou entre 4 e 24 anos de estudo formal. Os pacientes incluídos obtiveram resultados de 100 até 144 pontos na DRS.

As mulheres representaram 53% da amostra geral e a distribuição do sexo não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,170$), segundo o Teste Qui-quadrado. A análise de variância (ANOVA) evidenciou diferença significativa nos demais dados demográficos (idade e escolaridade) e nas subescalas referentes à ACE-R entre os quatro grupos estudados ($p < 0,001$). Como esperado, o grupo controle obteve o melhor desempenho na pontuação total do ACE-R e o grupo DA mostrou os menores resultados. As médias e desvios-padrão M (DP) foram 85,1 (8,2) e 70,2 (10,8), respectivamente (Tabela 2).

Os desempenhos de M (DP) na DRS foram 136,1 (5,4) no grupo controle, 130,5 (7,7) no grupo CCL e nos pacientes com diagnóstico de demência foram 120,2 (10,2) no grupo DA e 123,5 (11,5) no grupo DFTvc.

Salienta-se que nenhum dos grupos manifestou efeito teto na pontuação total do ACE-R (máximo de 98 pontos / 100). Entretanto, na DRS todos os grupos apresentaram participantes que alcançaram a nota máxima (144 pontos / 144), exceto no grupo DA (máximo 139 pontos / 144).

Tabela 2: Dados demográficos e desempenho cognitivo da amostra geral com 387 indivíduos

		Controles	CCL	DA	DFTvc	Demência (DA+DFTvc)	Geral	p-valor
	N	161	87	102	37	139	387	
Sexo	N (F/M)	92F/69M	45F/42 M	61F/41 M	9F/28 M	70F/69M	207F/180 M	0,17
	% Feminino	57%	51%	59%	24%	50%	53%	
	Média	69,4	74,8	75,6	64,6	73,1	70,6	
Idade	DP	10,9	6,2	7,9	8,4	9,1	10	<0,001
	Min	50	60	53	45	45	45	
	Max	93	86	89	79	89	93	

Escolaridade	Média	10,2	13,8	11,8	12,2	11,6	11,7	<0,001
	DP	5,2	4,8	5,0	6,2	5,2	5,3	
	Min	4	4	4	4	4	4	
	Max	24	23	22	24	23	24	
DRS	Média	136,1	130,5	120,2	123,5	120,9	130,4	<0,001
	DP	5,4	7,7	10,2	11,5	10,6	10,3	
	Min	123	104	100	100	100	100	
	Max	144	144	139	144	144	144	
Atenção e Orientação	Média	17	16,7	14,4	16,1	14,8	16,3	<0,001
	DP	1,1	1,3	2,3	2	2,3	1,9	
	Min	14	13	7	9	7	7	
	Max	18	18	18	18	18	18	
Memória	Média	19,2	15,9	12,8	15,7	13,5	16,8	<0,001
	DP	4	3,7	3,5	4,5	4,0	4,7	
	Min	8	9	3	6	3	3	
	Max	26	25	24	25	25	26	
Fluência	Média	10,3	9,8	7,7	6,9	7,5	9,3	<0,001
	DP	2,2	2,1	2,6	3	2,7	2,7	
	Min	4	2	1	1	1	1	
	Max	14	14	14	13	14	14	
Linguagem	Média	23,8	23	21,8	20,5	21,4	23	<0,001
	DP	2,6	2,6	3,8	4	3,8	3,2	
	Min	15	15	8	12	8	8	
	Max	26	26	26	26	26	26	
Visual-espacial	Média	14,7	14,3	13,4	13	13,3	14,2	<0,001
	DP	1,5	1,6	2,3	2,1	2,3	1,9	
	Min	10	10	8	9	8	8	
	Max	16	16	16	16	16	16	
ACE-R total	Média	85,1	79,8	70,2	72,2	70,8	79,5	<0,001
	DP	8,2	7,8	10,8	11,1	10,8	11	
	Min	62	57	42	51	42	42	
	Max	98	95	91	94	94	98	
MEEM	Média	26,7	26,2	23,3	25,1	23,8	25,7	<0,001
	DP	1,7	1,9	2,9	2,8	3,0	2,6	
	Min	20	21	16	17	16	16	
	Max	30	30	30	30	30	30	
VLOM	Média	2,54	3,13	3,66	2,52	3,36	2,92	<0,001
	DP	0,43	0,73	1,07	0,7	1,11	0,84	

Min	2	2	2	2	1,62	2
Max	4	6	7	5	6,75	7

Fonte: elaborada pela autora. Todas as comparações foram realizadas por método ANOVA, exceto a variável sexo (Qui-quadrado). CCL = comprometimento cognitivo leve, DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, DFTvc = demência frontotemporal variante comportamental, DRS = Escala de Avaliação em Demência, ACE-R total = pontuação total no Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada, MEEM = Mini-exame do Estado Mental, DP = desvio-padrão, p = valor de significância

5.2 Nível I: Análises discriminativas univariadas dos grupos em pares

As próximas subseções (5.2.1 a 5.2.6) apresentarão nesta ordem: dados descritivos do desempenho dos grupos (DA x controles, DFTvc x controles, CCL x controles, DA x DFTvc, demência x controles e demência x CCL) e análise da acurácia do ACE-R na discriminação entre pacientes, com respectivos valores de ASC, seguido de ponto de corte ótimo com sua sensibilidade e especificidade para cada Subescala do ACE-R (Atenção e Orientação, Memória, Fluência, Habilidades visuais-espaciais, pontuação total do ACE-R, MEEM) e a razão VL0M.

5.2.1 DA x controles

A Tabela 3 apresenta os dados descritivos das características demográficas (idade, escolaridade e sexo), seguidos do desempenho no ACE-R para o grupo com diagnóstico de DA (n = 102) e o grupo de controles saudáveis (n = 112). Como pode-se observar, a idade ($p > 0,05$), a escolaridade ($p > 0,05$) e o sexo ($p > 0,05$) nos grupos se mostraram semelhantes. Tanto a DRS como todas as variáveis relacionadas à ACE-R apresentaram resultados significativamente diferentes ($p < 0,001$).

Tabela 3: Dados demográficos e desempenho cognitivo da amostra de DA x controles

		Controles n=112 DA n=102	Média	DP	Mediana	Min	Máx	Variância	p-valor *
Controles DA	Sexo				Feminino: 65 Feminino: 61	Masculino: 47 Masculino: 41			0,901
Controles DA	Idade		73,79 75,63	8,80 7,85	74 76	54 53	92 89	38 36	0,108
Controles DA	Escolaridade		10,67 11,75	5,02 5,00	11 11	4 4	21 22	17 18	0,118
Controles DA	DRS		135,88 120,18	5,78 10,22	137 122	123 100	144 139	21 39	<0,001
Controles DA	Atenção e Orientação		17,04 14,42	1,09 2,32	17 15	14 7	18 18	4 11	<0,001
Controles DA	Memória		19,00 12,77	3,97 3,53	19 12,5	8 3	26 24	18 21	<0,001
Controles DA	Fluência		10,05 7,72	2,16 2,58	10 8	4 1	14 14	10 13	<0,001
Controles DA	Linguagem		23,79 21,82	2,50 3,75	25 23	15 8	26 26	11 18	<0,001
Controles DA	Visual-espacial		14,68 13,43	1,51 2,32	15 14	10 8	16 16	6 8	<0,001

Continua →

Tabela 3 (continuação): Dados demográficos e desempenho cognitivo da amostra de DA x controles

	Controles n=112 DA n=102	Média	DP	Mediana	Min	Máx	Variância	p-valor *
Controles		84,56	8,40	85	62	98	36	
DA	ACE-R Total	70,17	10,78	71	42	91	49	<0,001
Controles		26,47	1,70	27	20	30	10	
DA	MEEM	23,28	2,87	24	16	30	14	<0,001
Controles		2,52	0,40	2,50	1,71	3,60	1,89	
DA	VLOM	3,66	1,07	3,53	1,67	6,75	5,08	<0,001

Fonte: elaborada pela autora. Todas as comparações foram realizadas pelo Teste T, exceto a variável sexo (Qui-quadrado). DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, DRS = Escala de Avaliação em Demência, ACE-R total = pontuação total no Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada, MEEM = Mini-exame do Estado Mental, DP = desvio-padrão, p = valor de significância

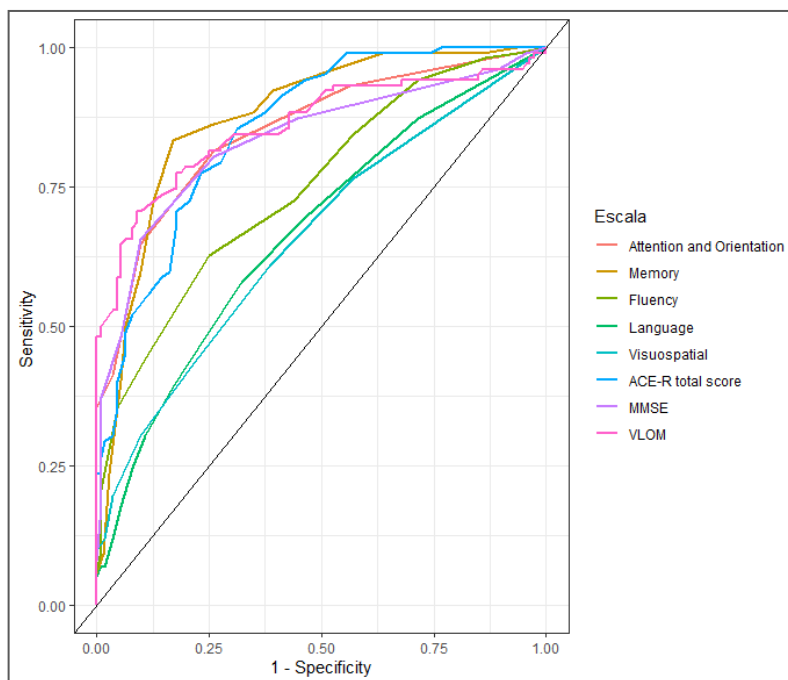
A Tabela 4 demonstra o poder de acurácia do ACE-R nesta amostra. As subescalas Memória, Atenção e Orientação, a razão VLOM, a pontuação total do ACE-R e o MEEM alcançaram grau moderado de acurácia (ASC >0,800). O ponto de corte ótimo encontrado na subescala Memória foi 16 pontos, com sensibilidade e especificidade de 83%. O escore total do ACE-R de 80 pontos mostrou ASC de 0,856, com 78% de sensibilidade e 77% de especificidade para discriminar pacientes com DA de indivíduos controles. O resultado de 3,09 na razão VLOM mostrou 71% de sensibilidade e 91% de especificidade. As ilustrações das análises de curvas ROC estão expostas no Gráfico 1.

Tabela 4: Área sob a curva de pacientes com DA x controles

ACE-R componentes	ASC	Nota de corte*	Sens.	Espec.	VPP	VPN
Atenção e Orientação	0,851	17	81%	74%	74%	81%
Memória	0,876	16	83%	83%	82%	85%
Fluência	0,750	9	63%	75%	70%	69%
Linguagem	0,669	24	58%	68%	62%	64%
Visual-espacial	0,658	15	61%	62%	59%	63%
ACE-R Total	0,856	80	78%	77%	75%	79%
MEEM	0,835	25	66%	90%	86%	74%
VLOM	0,859	3,09	71%	91%	88%	77%

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, ACE-R total = pontuação total no Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada, MEEM = Mini-exame do Estado Mental, ASC = Área sob a curva, EP = erro padrão, Sens. = Sensibilidade, Espec.= Especificidade, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo. * Indivíduos com escore abaixo na nota de corte são considerados com prejuízo, exceto no VLOM.

Gráfico 1: Curvas ROC do desempenho no ACE-R de pacientes com DA x controles



Fonte: elaborada pela autora. ASC = área sob a curva, DA = demência leve devido à doença de Alzheimer.

5.2.2 DFTvc x controles

A Tabela 5 apresenta os dados descritivos das características demográficas (idade, escolaridade e sexo), seguidos do desempenho no ACE-R para o grupo com diagnóstico de DFTvc ($n = 37$) em relação a sujeitos controles saudáveis ($n = 68$). Como pode-se observar, os grupos foram pareados por idade ($p > 0,05$) e escolaridade ($p > 0,05$), mas não por sexo ($p < 0,05$). Com exceção da razão VLOM, todas as demais variáveis apresentaram resultados significativamente diferentes entre os grupos ($p < 0,05$).

Tabela 5: Dados demográficos e desempenho cognitivo da amostra com DFTvc x controles

	Controles n= 68 DFTvc n=37	Média	DP	Mediana	Min	Máx	Variância	p- valor*
Controles DFTvc	Sexo			Feminino: 39 Feminino: 9	Masculino: 29 Masculino: 28			<0,05
Controles DFTvc	Idade	65,6 64,6	7,7 8,4	66 65	50 45	80 79	30 34	0,558
Controles DFTvc	Escolaridade	11,5 12,2	5,7 6,2	11 12	4 4	23 24	19 20	0,553
Controles DFTvc	DRS	137,7 123,5	5,0 11,5	140 124	126 100	144 144	18 44	<0,001
Controles DFTvc	Atenção e Orientação	17,3 16,1	0,8 2,0	17 17	15 9	18 18	3 9	<0,05
Controles DFTvc	Memória	19,6 15,7	4,1 4,5	20 16	10 6	26 25	16 19	<0,001
Controles DFTvc	Fluência	10,9 6,9	2,3 2,9	11 7	4 1	14 13	10 12	<0,001
Controles DFTvc	Linguagem	24,1 20,5	2,8 4,0	25 21	15 12	26 26	11 14	<0,001
Controles DFTvc	Visual-espacial	14,9 13,0	1,5 2,1	16 13	11 9	16 16	5 7	<0,001
Controles DFTvc	ACE-R Total	86,8 72,2	8,5 11,1	88 73	62 51	98 94	36 43	<0,001
Controles DFTvc	MEEM	27,0 25,1	1,6 2,8	27 26	23 17	30 30	7 13	<0,001
Controles DFTvc	VLOM	2,56 2,52	0,46 0,70	2,50 2,33	1,75 1,62	3,80 4,67	2,05 3,05	0,768

Fonte: elaborada pela autora. Todas as comparações foram realizadas pelo Teste T, exceto a variável sexo (Qui-quadrado). DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, DRS = Escala de Avaliação em Demência, ACE-R total = pontuação total no Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada, MEEM = Mini-exame do Estado Mental, DP = desvio-padrão, p = valor de significância

A Tabela 6 apresenta a análise da acurácia do ACE-R nesta amostra de DFTvc e controles. A subescala Fluência e a pontuação total do ACE-R foram as variáveis que melhor discriminaram os grupos. Ambas alcançaram grau moderado de acurácia

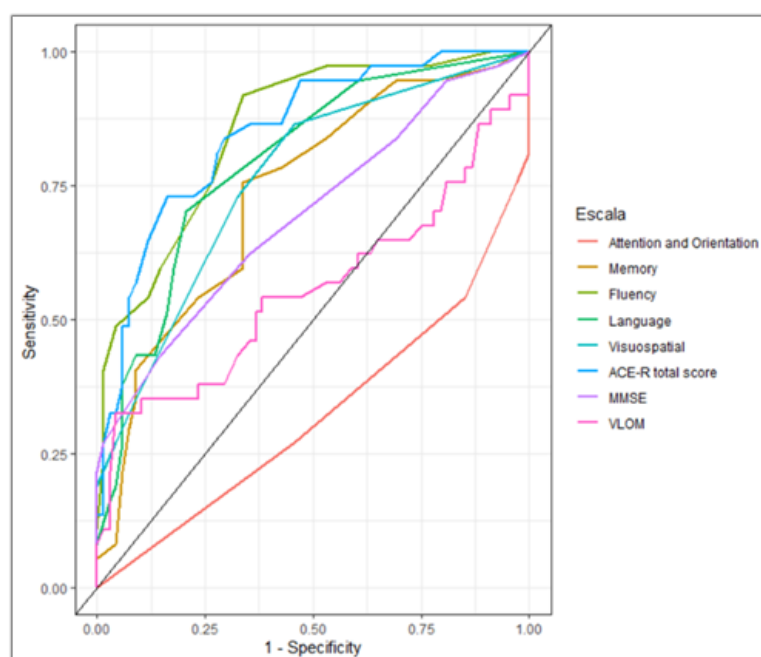
(ASC: > 0,800) por meio de análises de curvas ROC (Gráfico 2). A nota de corte < 11 na subescala Fluência demonstrou 92% de sensibilidade e 66% de especificidade. A nota de corte < 79 na pontuação total do ACE-R mostrou 73% de sensibilidade e 84% de especificidade, com ASC = 0,85. Os demais componentes do ACE-R apresentaram fraco poder de acurácia.

Tabela 6: Área sob a curva no ACE-R de pacientes com DFTvc x controles

ACE-R componentes	ASC	Nota de corte	Sens.	Espec.	VPP	VPN
Atenção e Orientação	0,322	-	-	-	-	-
Memória	0,735	19	76%	66%	55%	83%
Fluência	0,854	11	92%	66%	60%	94%
Linguagem	0,795	24	70%	79%	65%	83%
Visual-espacial	0,764	16	87%	54%	51%	88%
ACE-R Total	0,850	79	73%	84%	71%	85%
MEEM	0,696	26	43%	85%	62%	73%
VLOM	0,555	2,03	32%	96%	80%	72%

Fonte: elaborada pela autora. DFTvc= demência frontotemporal – variante comportamental, ACE-R total = pontuação total no Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada, MEEM = Mini-exame do Estado Mental, ASC = Área sob a curva, Sens. = Sensibilidade, Espec.= Especificidade, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo. * Indivíduos com escore abaixo na nota de corte são considerados com prejuízo, exceto no VLOM.

Gráfico 2: Curvas ROC do desempenho no ACE-R de pacientes com DFTvc x controles



Fonte: elaborada pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental.

5.2.3 CCL x controles

A Tabela 7 apresenta os dados descritivos das características demográficas (idade, escolaridade e sexo), seguidos do desempenho no ACE-R para o grupo com diagnóstico de CCL (n = 87) em relação a sujeitos controles saudáveis (n = 87). Como pode-se observar, os grupos foram pareados por idade ($p > 0,05$) e sexo ($p > 0,05$), mas não por escolaridade ($p < 0,05$). Os grupos diferiram ($p < 0,05$) na subescalas Atenção e Orientação, Memória, Linguagem, Visual-espacial, na pontuação total do ACE-R e na razão VLOM ($p < 0,05$), exceto a Subescala Fluência e o MEEM ($p > 0,05$).

Tabela 7: Dados descritivos da amostra de indivíduos com CCL x controles

	Controles n=87 CCL n=87	Média	DP	Mediana	Min	Máx	Variância	p-valor
Controles CCL	Sexo			Feminino: 51 Masculino: 36 Feminino: 45 Masculino: 42				0,445
Controles CCL	Idade	73,9 74,8	7,4 6,2	74 75	58 60	93 86	35 26	0,387
Controles CCL	Escolaridade	11,5 13,8	5,0 4,8	11 15	4 4	23 23	19 19	<0,05
Controles CCL	DRS	136,1 130,5	5,6 7,7	137 131	123 104	144 144	21 40	<0,001
Controles CCL	Atenção e Orientação	17,1 16,7	1,1 1,2	17 17	14 13	18 18	4 5	<0,05
Controles CCL	Memória	19,4 15,9	3,9 3,7	20 16	8 9	26 25	18 16	<0,001
Controles CCL	Fluência	10,3 9,8	2,3 2,1	11 10	4 2	14 14	10 12	0,120
Controles CCL	Linguagem	23,9 23,0	2,4 2,6	25 24	16 15	26 26	10 11	<0,05
Controles CCL	Visual-espacial	14,9 14,3	1,4 1,6	15 15	10 10	16 16	6 6	<0,05
Controles CCL	ACE-R Total	85,6 79,8	8,4 7,8	88 80	64 57	98 95	34 38	<0,001
Controles CCL	MEEM	26,7 26,2	1,7 1,9	27 26	20 21	30 30	10 9	0,121
Controles CCL	VLOM	2,51 3,13	0,39 0,73	2,47 3,10	1,71 1,89	3,60 5,67	1,89 3,78	<0,001

Fonte: elaborada pela autora. Todas as comparações foram analisadas pelo Test T, exceto a variável sexo (Qui-quadrado)

A Tabela 8 mostra a análise da acurácia do ACE-R nesta amostra. Os resultados revelaram o poder de acurácia ineficiente do ACE-R na discriminação entre

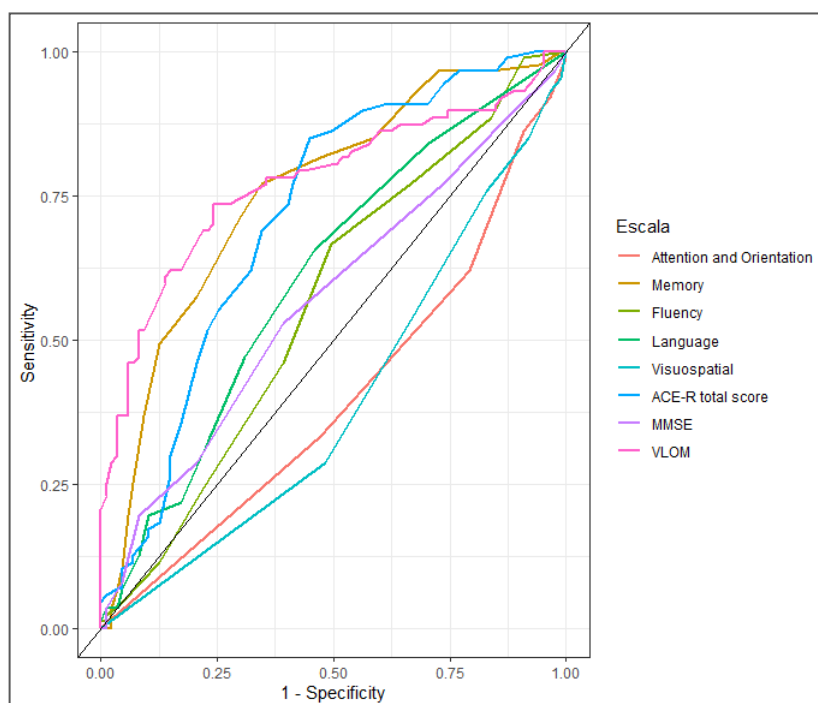
CCL e controles. Todas as subescalas, assim como a pontuação total do ACE-R e a razão VLOM apresentaram $ASC < 0,800$) por análises de curvas ROC (Gráfico 3).

Tabela 8: Área sob a curva de indivíduos com CCL x Controles

ACE-R subescalas	ASC	Nota de corte	Sens.	Espec.	VPP	VPN
Atenção e Orientação	0,401	-	-	-	-	-
Memória	0,754	19	77%	66%	69%	74%
Fluência	0,565	11	67%	51%	57%	60%
Linguagem	0,610	25	66%	54%	59%	61%
Visual-espacial	0,397	-	-	-	-	-
ACE-R Total	0,714	87	85%	55%	66%	79%
MEEM	0,569	27	53%	61%	58%	56%
VL0M	0,774	2,69	74%	76%	75%	74%

Fonte: elaborada pela autora. ACE-R total = pontuação total no Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada, MEEM = Mini-exame do Estado Mental, ASC = Área sob a curva, Sens. = Sensibilidade, Espec.= Especificidade, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo. * Indivíduos com escore abaixo da nota de corte são considerados com prejuízo, exceto no VL0M.

Gráfico 3: Curvas ROC de indivíduos com CCL x controles



Fonte: elaborada pela autora. CCL = comprometimento cognitivo leve

5.2.4 DA x DFTvc

A Tabela 9 apresenta os dados descritivos das características demográficas (idade, escolaridade e sexo), seguidos do desempenho no ACE-R para o grupo com diagnóstico de DFTvc (n = 37) em relação a pacientes diagnosticados com DA (n = 42). Como se pode observar, os grupos foram pareados por escolaridade (p = 0,652), mas não por idade e sexo (p < 0,05). O desempenho desses grupos não apresentou diferença significativa na DRS (p = 0,673), o que sugere que apresentavam status cognitivo semelhante, ainda que as idades fossem diferentes. As subescalas Atenção e Orientação, Memória, Fluência, o MEEM e a razão VLOM mostraram diferenças significativas entre os grupos (p < 0,05).

Tabela 9: Dados demográficos e desempenho cognitivo das amostras de DFTvc x DA

		DFT n=37	DA n=42	Média	DP	Mediana	Min	Máx	Variância	p-valor *
DFTvc	Sexo					Feminino: 9	Masculino: 28			<0,05
DA						Feminino 24	Masculino:18			
DFTvc	Idade			64,6	8,4	65,0	45	79	34	<0,05
DA				69,4	6,7	70,5	53	79	26	
DFTvc	Escolaridade			12,2	6,2	12,0	4	24	20	0,652
DA				12,8	5,3	15,0	4	22	18	
DFTvc	DRS			123,5	11,5	124,0	100	144	44	0,673
DA				122,4	9,8	125,0	101	138	37	
DFTvc	Atenção e Orientação			16,1	2,0	17,0	9	18	9	<0,05
DA				14,6	2,4	15,0	8	18	10	
DFTvc	Memória			15,7	4,5	16,0	6	25	19	<0,05
DA				13,4	3,8	13,0	6	24	18	
DFTvc	Fluência			6,9	2,9	7,0	1	13	12	<0,05
DA				8,3	2,5	8,0	3	14	11	
DFTvc	Linguagem			20,5	4,0	21,0	12	26	14	0,119
DA				21,9	4,0	23,0	11	26	15	
DFTvc	Visual-espacial			13,0	2,1	13,0	9	16	7	0,585
DA				13,3	2,8	14,0	8	16	8	

continua →

Tabela 9 (continuação): Dados demográficos e desempenho cognitivo das amostras de DFTvc x DA

	DFTvc n=37 DA n=42	Média	DP	Mediana	Min	Máx	Variância	p-valor *
DFTvc	ACE-R Total	72,2	11,1	73,0	51	94	43	0,787
DA		71,5	11,6	74,0	46	91	45	
DFTvc	MEEM	25,1	2,8	26,0	17	30	13	<0,05
DA		23,5	3,2	24,0	16	30	14	
DFTvc	VLOM	2,52	0,70	2,33	1,62	4,67	3,05	<0,001
DA		3,66	1,08	3,67	1,67	6,75	5,08	

Fonte: elaborada pela autora. Todas as comparações foram realizadas pelo Teste T, exceto a variável sexo (Qui-quadrado). DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, DFT = demência frontotemporal – variante comportamental, DRS = Escala de Avaliação em Demência, ACE-R total = pontuação total no Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada, MEEM = Mini-exame do Estado Mental, DP = desvio-padrão, p = valor de significância.

Ainda na Tabela 9, é possível constatar que o ACE-R total não apresentou diferença estatística entre os grupos ($p = 0,787$), enquanto o MEEM sim ($p < 0,05$). Neste caso, como o ACE-R total é o somatório de todas as subescalas, ele agrupa tanto variáveis importantes como variáveis que não são importantes na diferenciação entre os grupos.

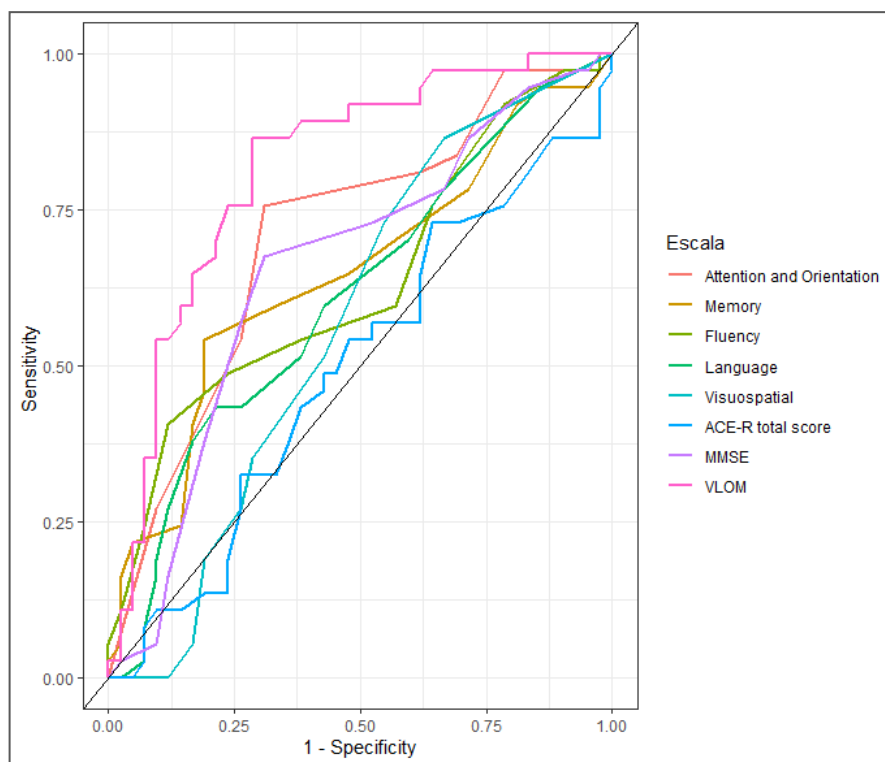
Em seguida, a Tabela 10 e o Gráfico 4 demonstram que apenas a razão VLOM obteve poder de acurácia na discriminação entre DA e DFTvc, com ASC de 0,816. A nota de corte 3,05 apresentou sensibilidade de 87% e especificidade de 71%. As demais variáveis analisadas não se mostraram eficientes nesta amostra ($AUC < 0,7$).

Tabela 10: Área sob a curva no ACE-R de pacientes com DFTvc x DA

	ASC	Nota de corte*	Sens.	Spec.	VPP	VPN
Atenção e Orientação	0,708	16	76%	69%	68%	76%
Memória	0,648	16	54%	81%	71%	67%
Fluência	0,634	6	41%	88%	75%	63%
Linguagem	0,612	20	43%	79%	64%	61%
Visual-espacial	0,569	16	87%	33%	53%	74%
ACE-R Total	0,496	79	73%	36%	50%	60%
MEEM	0,656	25	68%	69%	66%	71%
VLOM	0,816	3,05	87%	71%	73%	86%

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer DFTvc= demência frontotemporal – variante comportamental, ACE-R total = pontuação total no Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada, MEEM = Mini-exame do Estado Mental, ASC = Área sob a curva, Sens. = Sensibilidade, Espec.= Especificidade, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo. * Indivíduos com escore abaixo na nota de corte são considerados com prejuízo, exceto no VLOM.

Gráfico 4: Curvas ROC do desempenho no ACE-R de pacientes DFTvc x DA



Fonte: elaborada pela autora. ASC = área sob a curva, DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental.

5.2.5 Demência x controles

O grupo de demência compreendeu todos os pacientes nos grupos DA e DFTvc. Os 139 pacientes foram pareados com 139 controles por idade ($p = 0,171$), escolaridade ($p = 0,119$) e sexo ($p = 0,117$), conforme mostrado na Tabela 11.

Tabela 11: Dados descritivos da amostra de indivíduos com Demência (DA+DFTvc) x Controles

		Controles n=139						
		Demência n=139	Média	DP	Mediana	Min	Máx	Variância
								p-valor
Controles	Sexo							
Demência								0,117
Controles	Idade		71,1	9,9	70	50	93	43
Demência			73,1	9,2	74,5	45	89	44
Controles	Escolaridade		10,8	5,0	11	4	24	20
Demência			11,6	5,2	11	4	23	19
Controles	DRS		136,2	5,5	137,5	123	144	21
Demência			121,0	10,6	122,5	100	144	44
Controles	Atenção e Orientação		17,0	1,1	17	14	18	4
Demência			14,9	2,4	15	7	18	11
Controles	Memória		19,3	4,0	20	8	26	18
Demência			13,6	4,0	13	3	25	22
Controles	Fluência		10,3	2,2	10	4	14	10
Demência			7,5	2,7	8	1	14	13
Controles	Linguagem		24,1	2,3	25	15	26	11
Demência			21,4	3,9	22	8	26	18
Controles	Visual-espacial		14,8	1,5	15	10	16	6
Demência			13,3	2,3	14	8	16	8
Controles	ACE-R Total		85,5	8,2	86	62	98	36
Demência			70,8	10,9	71	42	94	52
Controles	MEEM		26,6	1,8	27	20	30	10
Demência			23,8	3,0	24	16	30	14
Controles	VLOM		2,50	0,40	2,52	1,71	3,8	2,09
Demência			3,40	1,10	3,31	1,62	6,75	5,13

Fonte: elaborada pela autora. Todas as comparações foram realizadas pelo Teste T, exceto a variável sexo (Qui-quadrado). DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, DRS = Escala de Avaliação em Demência, ACE-R total = pontuação total no Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada, MEEM = Mini-exame do Estado Mental, DP = desvio-padrão, p = valor de significância

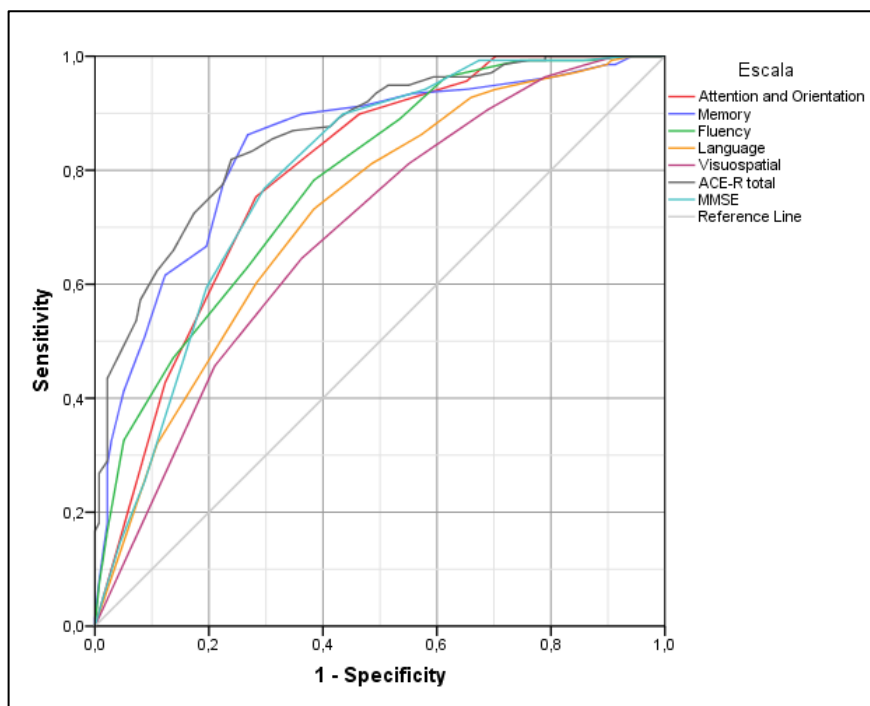
Pontuações de corte < 16 na subescala Memória e < 80 na pontuação total do ACE-R mostraram boa eficiência na identificação de demência, com ASC de 0,840 e 0,863, respectivamente. Os índices de sensibilidade foram 73,4% e 76,3% e de especificidade foram 85,8% e 81,3%, respectivamente, para a subescala de memória e pontuações ACE-R totais, conforme exposto na Tabela 12 e Gráfico 5.

Tabela 12: Área sob a curva no ACE-R de demência x controles

ACE-R componentes	ASC	Nota de corte	Sens.	Espec.	VPP	VPN
Atenção e Orientação	0,792	16,5	71,9%	76,9%	76,3%	72,5%
Memória	0,840	15,5	73,4%	85,8%	84,3%	75,7%
Fluência	0,779	8,5	61,9%	78,4%	74,8%	66,5%
Linguagem	0,724	23,5	61,2%	73,1%	70,3%	64,5%
Visual-espacial	0,690	14,5	64,0%	64,2%	65,0%	63,2%
ACE-R Total	0,863	79,5	76,3%	81,3%	80,9%	76,8%
MEEM	0,741	2,87	63,3%	82,8%	79,3%	68,5%

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, ACE-R total = pontuação total no Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada, MEEM = Mini-exame do Estado Mental, ASC = Área sob a curva, EP = erro padrão, Sens. = Sensibilidade, Espec.= Especificidade, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo. * Indivíduos com escore abaixo na nota de corte são considerados com prejuízo, exceto no VLOM

Gráfico 5: Curvas ROC do desempenho no ACE-R de demência (DFTvc x DA) x controles



Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental.

5.3 Nível II: Análises discriminativas multivariadas dos grupos

Sabe-se que testes cognitivos podem sofrer influência de fatores demográficos e que cada condição patológica segue padrões cognitivos específicos. Como já comprovado pela literatura, o desempenho no ACE-R também é dependente de tais observações. Por isso, nas próximas subseções, será descrito o desenvolvimento de modelos estatísticos mais sofisticados. O objetivo principal foi analisar a capacidade discriminatória do ACE-R nesta amostra ao considerar simultaneamente os diversos fatores que apresentam influência ou correlação com o diagnóstico de cada grupo diagnóstico, incluindo suas amostras totais: DA (n = 102), DFTvc (n = 37) e controles (n = 161).

Optou-se pelo modelo de regressão logística não linear, visto que o objetivo foi prever uma variável-resposta binária (DA ou DFTvc). Portanto, de modo geral, investigou-se como as variáveis demográficas (idade, escolaridade, sexo) e as subescalas do ACE-R (Atenção e Orientação, Memória, Fluência, Habilidades Visuais-espaciais) se relacionam na predição do diagnóstico entre DA x controles, DFTvc x controles e DA x DFTvc.

Por método de regressão logística com validação cruzada, foram aferidas quais variáveis independentes compartilharam a importância em relação à diferenciação diagnóstica entre o Grupo "A" e o Grupo "B". Para cada comparação, foi criado um modelo artesanalmente, incorporando as variáveis que apresentavam significância estatística ($p < 0,05$). O fruto deste modelo gerou uma função do logaritmo da chance para distinção diagnóstica. O conceito de chance é a probabilidade de o indivíduo ser do grupo A ÷ probabilidade de o indivíduo ser do grupo B. Portanto, o racional da equação é:

$$\text{Logaritmo da chance} = \text{valor Beta do } \textit{Intercept} \text{ (coeficiente) +} \\ \text{((coeficiente de Beta x score na 1ª variável) + (coeficiente x} \\ \text{score na 2ª variável) + (coeficiente x score na 3ª variável) +} \\ \text{(coeficiente x score na 4ª variável) + (coeficiente x score na 5ª} \\ \text{variável, se houver))}$$

5.3.1 DA x controles

Para esta análise foram incluídos todos os casos de DA (n = 102) e 135 controles, conforme apresentado integralmente na Tabela 13. A idade diferiu ($p = <0,001$) entre os grupos, mas não o sexo ($p = 0,856$) e a escolaridade ($p = 0,050$). Nesta amostra, a análise de regressão logística possibilitou a criação de um modelo

de uma função do logaritmo da chance, que visou distinguir indivíduos com diagnóstico de DA e controles.

Tabela 13: Dados demográficos e desempenho na DRS dos grupos de DA e controles

		Controles	DA	p-valor*
Sexo	N	135	102	
	N (F/M)	78F/57M	61F/41M	
	% Feminino	59%	59%	0,856
Idade	Média	71,4	75,6	
	DP	9,8	7,9	<0,001
	Min	50	53	
	Max	92	89	
Escolaridade	Média	10,4	11,8	
	DP	5,1	5,0	0,050
	Min	4	4	
	Max	23	22	
DRS	Média	136,1	120,2	
	DP	5,4	10,2	<0,001
	Min	123	100	
	Max	144	139	

Fonte: elaborada pela autora. Todas as comparações foram realizadas pelo Teste T, exceto a variável sexo (Qui-quadrado). DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, DRS = Escala de Avaliação em Demência, DP = desvio-padrão, p = valor de significância.

Inicialmente, foi aferido o VIF. Nesta amostra, todas as variáveis respeitaram o limite máximo de 2,50 do valor do VIF (Tabela 14). Portanto não há evidência de multicolinearidade, ou seja, a correlação entre as variáveis independentes no compartilhamento do peso na equação é adequada. Sendo assim, cada variável participa de modo independente, o que evita redundância no efeito sob o modelo.

Tabela 14: Fator de inflação da variância (VIF) na análise de DA x controles

Variáveis	VIF
Idade	1,235
Escolaridade	1,292
Atenção e Orientação	1,887
Memória	2,076
Fluência	1,939
Linguagem	2,000
Visual-espacial	1,796

Fonte: elaborada pela autora. VIF esperado <2,50.

Por método de regressão logística com validação cruzada foram identificadas quais variáveis independentes compartilharam a importância na diferenciação diagnóstica entre DA e controles. As subescalas Atenção e Orientação, Fluência, Memória e a Escolaridade foram selecionadas, visto que foram as variáveis que apresentaram significância estatística ($p < 0,05$), como se pode observar na Tabela 15.

Tabela 15: Modelo de regressão logística com validação cruzada (*leave-one-out*) de pacientes com DA x controles

	β	e^{β}	Erro Padrão	Valor P
(Intercept)	17,306	-	2,884	<0,001
Atenção e Orientação	-0,811	0,444	0,181	<0,001
Fluência	-0,236	0,789	0,110	< 0,05
Memória	-0,339	0,713	0,068	<0,001
Escolaridade	0,278	1,320	0,055	<0,001

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, β = (o valor de beta), e^{β} = (valor exponencial de efeito na chance), p = valor de significância.

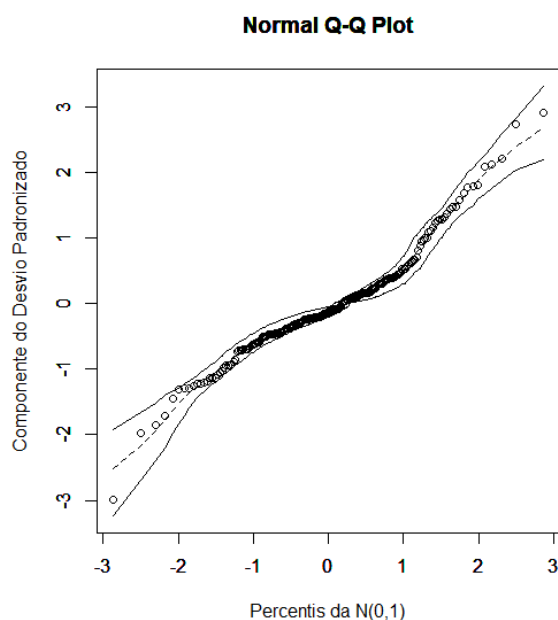
Na Tabela 15, o valor de β (beta) indica que quanto maior a escolaridade e menores os escores de Atenção e Orientação, Fluência e Memória a chance de o indivíduo ser DA nesta amostra se eleva. O valor exponencial de β (e^{β}) é interpretado como o tamanho do efeito da variável na chance de o sujeito ser do grupo diagnóstico (DA). Por exemplo, cada ponto a mais na variável Atenção e Orientação diminui em média a chance de o sujeito ser DA em relação ao controle (0,444 – diminui 66%) ou quanto mais escolarizado for o sujeito, torna-se mais provável que ele seja DA (1,320 aumenta em 1,3x). Neste caso, o indivíduo precisa obter um escore muito alto nas subescalas Atenção e Orientação, na Fluência e na Memória para que ele não seja

classificado como DA, pois a escolaridade eleva o ponto de corte. Seguindo este raciocínio, o logaritmo proposto para esta amostra é:

Logaritmo da chance = valor Beta do *Intercept* (17,306) + ((-0,811 x escore na Atenção e Orientação) + (-0,236 x escore na Fluência) + (-0,339 x escore na Memória) + (0,278 x anos de estudo))

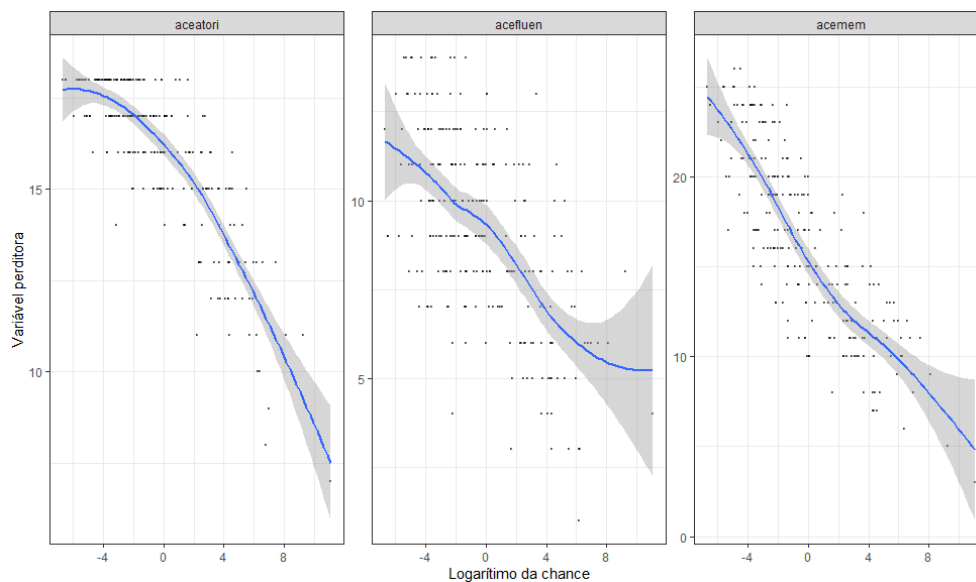
Ao se investigar o desvio residual deste modelo, não existe diferença significativa em relação ao modelo perfeito que se ajustaria a cada dado, p-valor (χ^2 323,94 GL=236) = 0,999. O Gráfico 6 apresenta a ilustração do envelope simulado do resíduo do modelo.

Gráfico 6: Gráfico normal de probabilidades com envelope simulado DA x controles



Fonte: elaborado pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer.

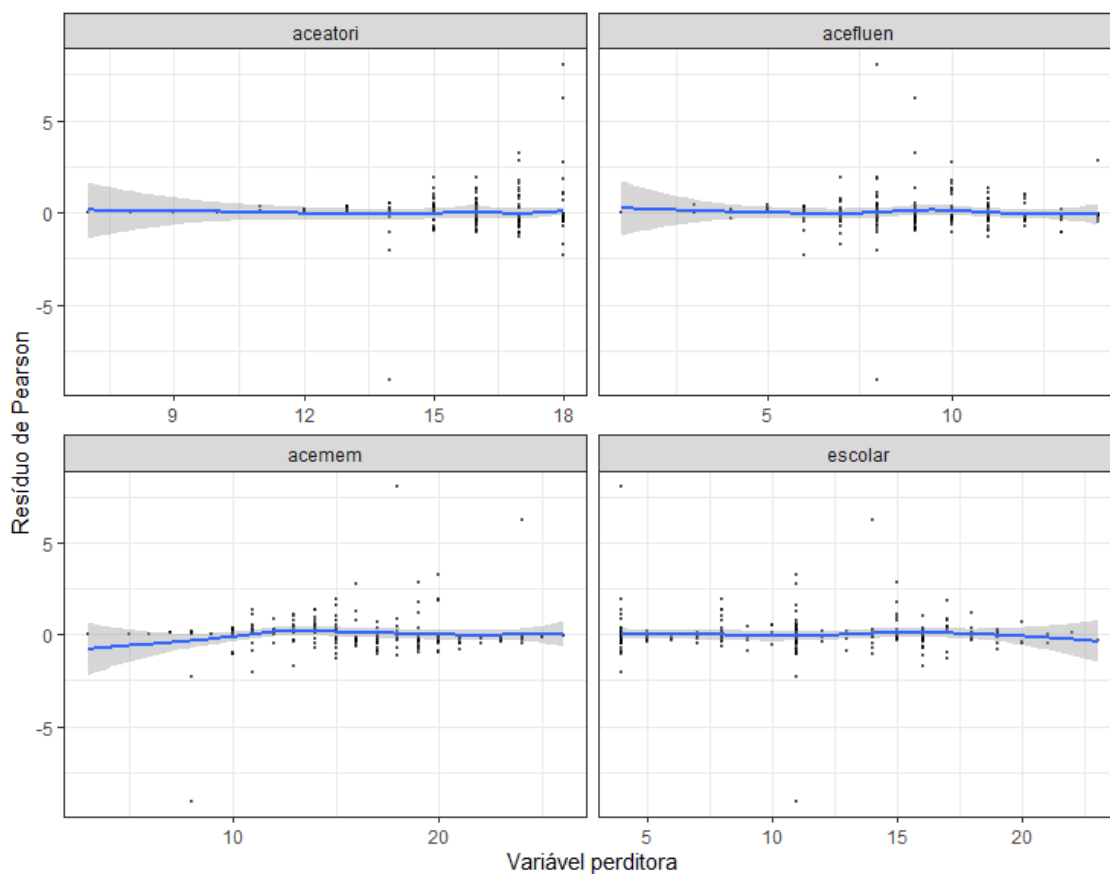
Gráfico 7: Gráfico de dispersão das subescalas com os valores preditos para DA x controles



Fonte: elaborado pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer.

Em conjunto, as subescalas apresentam uma relação linear com os valores preditos pelo modelo. Ou seja, as subescalas Atenção e Orientação (aceatori), Fluência (acefluen) e Memória (acemem) acompanham linearmente o efeito (Gráfico 7).

Gráfico 8: Gráfico de dispersão das variáveis preditoras e o resíduo de Pearson do modelo

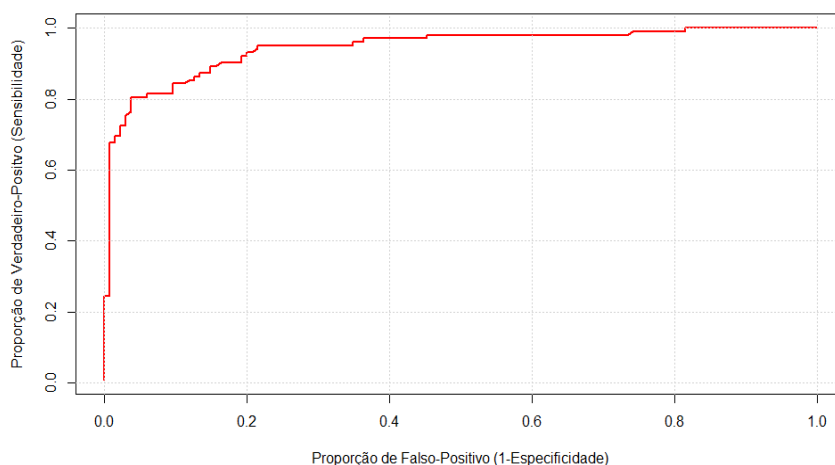


Fonte: elaborado pela autora.

No Gráfico 8, espera-se que o resíduo de Pearson seja em torno de 0, o que reforça a qualidade do modelo. Ainda nesta análise, nenhum *outlier* foi identificado, aferido pelo teste Bonferroni ($p < 0,05$).

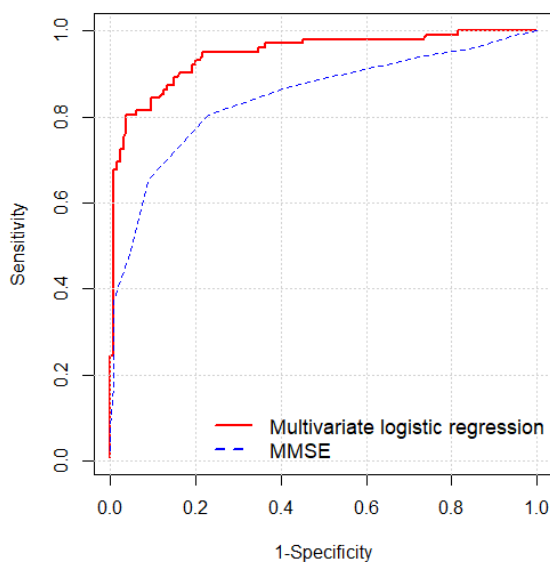
Na análise de validação cruzada, a ASC do modelo foi 0,936 (Gráfico 9), portanto um resultado classificado como bastante satisfatório e superior ao MEEM (ASC = 0,835), como observado no Gráfico 10. A fim de se maximizar a sensibilidade e a especificidade foi escolhido o ponto de corte à logit $\tau = -0,36$ na escala de chance.

Gráfico 9: Curva ROC do ajuste de modelo em validação cruzada (*leave-one-out*) na discriminação entre DA x controles



Fonte: elaborado pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer.

Gráfico 10: Comparação das curvas ROC do modelo proposto e o MEEM na discriminação entre DA x controles



Fonte: elaborado pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer.

Por fim, foi averiguada a validade do modelo nos próprios dados. Em 102 pacientes com DA, o modelo identificou corretamente 88 casos e se equivocou em 14 dos casos restantes. Em 135 controles, 118 sujeitos foram identificados corretamente e 17 casos foram incorretamente considerados como DA (Tabela 16).

Tabela 16: Tabela de confusão do modelo para DA x controles (ponto de corte $\tau = -0,36$)

	135 controles (observado)	102 pacientes com DA (observado)
Estimado pelo modelo como controle	118 casos corretos	14 casos incorretos
Estimado pelo modelo como DA	17 casos incorretos	88 casos corretos

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer.

Nesta análise, a sensibilidade e a especificidade do modelo foram 86% e 87%, respectivamente, O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram 83% e 89%, respectivamente (Tabela 17).

Tabela 17: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do ponto de corte ótimo do modelo proposto para distinguir DA x controles

Ponto de corte do logaritmo da chance	Sens.	Espec.	VPP	VPN
$\tau = -0,36$	86%	87%	83%	89%

Fonte: elaborada pela autora. Sens. = sensibilidade, Espec. = especificidade, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.

Portanto, a partir dos dados apresentados acima, pode-se concluir que a capacidade do ACE-R para discriminar DA e controles com uso do modelo proposto é bastante satisfatória.

5.3.2 DFTvc x controles

Para esta análise foram incluídos todos os casos de DFTvc ($n = 37$) e 131 controles, conforme apresentado integralmente na Tabela 18. A idade e o sexo diferiram ($p < 0,001$) entre os grupos, mas não a escolaridade ($p = 0,115$). Nesta amostra, a análise de regressão logística possibilitou a criação de um modelo de uma função do logaritmo da chance, que visou distinguir indivíduos com diagnóstico de DFTvc e controles.

Tabela 18: Dados demográficos e desempenho na DRS dos grupos de DFTvc e controles

		Controles	DFTvc	p-valor*
Sexo	N	135	37	
	(F/M)	78F/57M	9F/28M	<0,001
	% Feminino	59%	24%	
Idade	Média	71,4	64,6	
	DP	9,8	8,4	<0,001
	Min	50	45	
	Max	92	79	
Escolaridade	Média	10,4	12,2	
	DP	5,1	6,2	0,115
	Min	4	4	
	Max	23	24	
DRS	Média	136,1	123,5	
	DP	5,4	11,5	<0,001
	Min	123	100	
	Max	144	144	

Fonte: elaborada pela autora. Todas as comparações foram realizadas pelo Teste T, exceto a variável sexo (Qui-quadrado). DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, DRS = Escala de Avaliação em Demência, ACE-R total = pontuação total no Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada, MEEM = Mini-exame do Estado Mental, DP = desvio-padrão, p = valor de significância.

Inicialmente, foi aferido o VIF. Nesta amostra, todas as variáveis respeitaram o limite máximo de 2,50 do valor do VIF (Tabela 19). Portanto, não há evidência de multicolinearidade, ou seja, a correlação entre as variáveis independentes no compartilhamento do peso na equação é adequada. Sendo assim, cada variável participa de modo independente, o que evita redundância no efeito sob o modelo.

Tabela 19: Fator de inflação da variância para o modelo de DFTvc x controles

Variáveis	VIF
Idade	1,235
Escolaridade	1,292
Atenção e Orientação	1,887
Memória	2,076
Fluência	1,939
Linguagem	2,000
Visual-espacial	1,796

Fonte: elaborada pela autora* VIF esperado <2,50,

Por método de regressão logística com validação cruzada foram identificadas quais variáveis independentes compartilharam a importância em relação à diferenciação diagnóstica entre DFTvc e controles. Portanto, será considerada a relação entre Atenção e Orientação, Fluência, Linguagem, Sexo (Masculino), Idade e Escolaridade para identificar os sujeitos, visto que foram as variáveis que apresentaram significância estatística ($p < 0,05$), como se pode observar na Tabela 20.

Tabela 20: Modelo de regressão logística com validação cruzada (*leave-one-out*) de pacientes com DFTvc X controles

	β	e^{β}	Erro Padrão	p-valor
(Intercept)	26,711		6,111	0,000
Atenção e Orientação	-0,763	0,466	0,280	0,006
Fluência	-0,512	0,599	0,154	0,001
Linguagem	-0,265	0,767	0,106	0,012
Sexo=Masculino	2,363	10,619	0,742	0,001
Idade	-0,124	0,883	0,035	0,000
Escolaridade	0,201	1,223	0,070	0,004

Fonte: elaborada pela autora. DFT = demência frontotemporal – variante comportamental, β = (o valor de beta), e^{β} = (valor exponencial de efeito na chance), p = valor de significância.

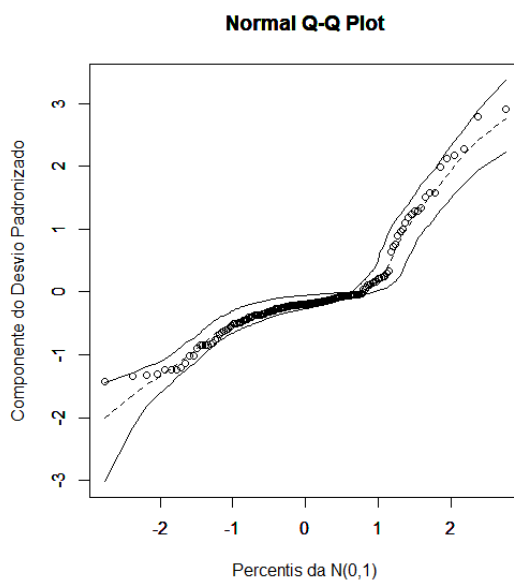
Na Tabela 20, o valor de β (beta) indica que se o sujeito for do sexo masculino, quanto maior a sua escolaridade e menores forem a idade e os escores de Atenção e Orientação, Fluência e Memória, a chance de o indivíduo ser DFTvc nesta amostra é potencializada. O valor exponencial de β (e^{β}) corresponde ao tamanho do efeito de cada variável na chance do ser DFTvc. Por exemplo, cada ponto a mais na variável Atenção e Orientação diminui, em média, a chance de o sujeito ser DA em relação ao controle (fator 0,466 – diminui 54%), ou quanto mais escolarizado for o sujeito, mais

provável torna-se que ele seja DFTvc (fator 1,223 aumenta em x 1,2). Caso o sujeito seja do sexo masculino, o efeito na chance de que ele tenha diagnóstico de DFTvc aumenta em mais de 10 vezes (fator 10,619) nesta amostra. Neste caso, o indivíduo homem precisa obter um escore mais alto nas subescalas (Atenção e Orientação, na Fluência e na Linguagem). Se o sujeito tiver mais idade, diminui sua chance de ser DFTvc. Por outro lado, a escolaridade tem um efeito inverso. Se ele for mais escolarizado será necessário obter escores mais altos nas subescalas para que ele não seja classificado como DFTvc. Em resumo, a escolaridade e o sexo masculino aumentam a média do ponto de corte na escala para que o sujeito não seja DFTvc. Seguindo este raciocínio, o logaritmo proposto para esta amostra é:

Logaritmo da chance = valor Beta do *Intercept* (26,711) + ((-0,763 x escore na Atenção e Orientação) + (-0,512 x escore na Fluência) + (-0,265 x escore na Linguagem) + (2,363 x 1 se for do sexo masculino) + (-0,124 x anos de idade) + (0,201 x anos de estudo)).

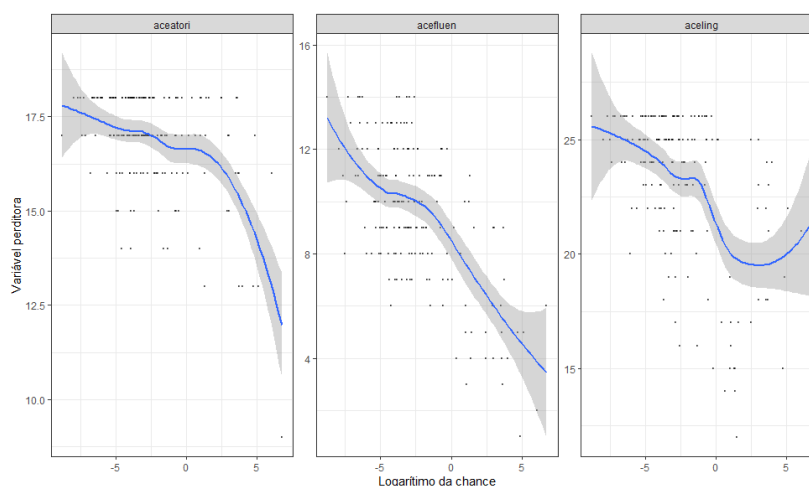
Ao se investigar o desvio residual deste modelo, não existe diferença significativa em relação ao modelo perfeito que se ajustaria a cada dado, p-valor (χ^2 75,326, GL=165) = 0,999. O Gráfico 11 apresenta a ilustração do envelope simulado do resíduo do modelo.

Gráfico 11: Gráfico normal de probabilidades com envelope simulado do modelo para DFTvc x controles



Fonte: elaborado pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental.

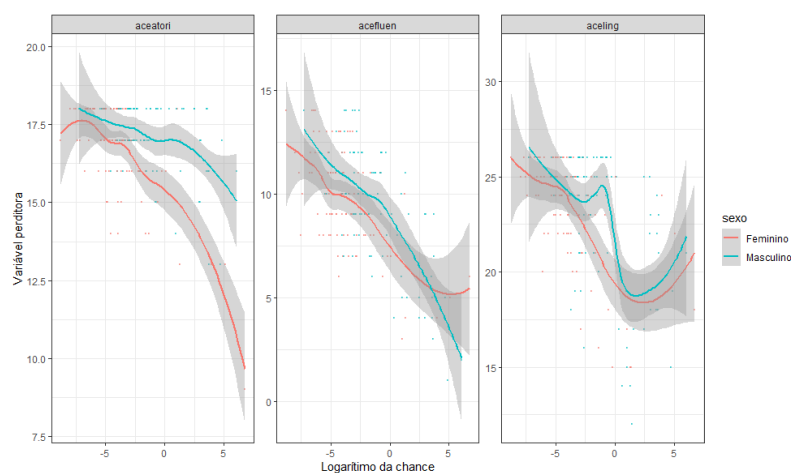
Gráfico 12: Gráfico de dispersão das subescalas com os valores preditos para DFTvc x controles



Fonte: elaborado pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental.

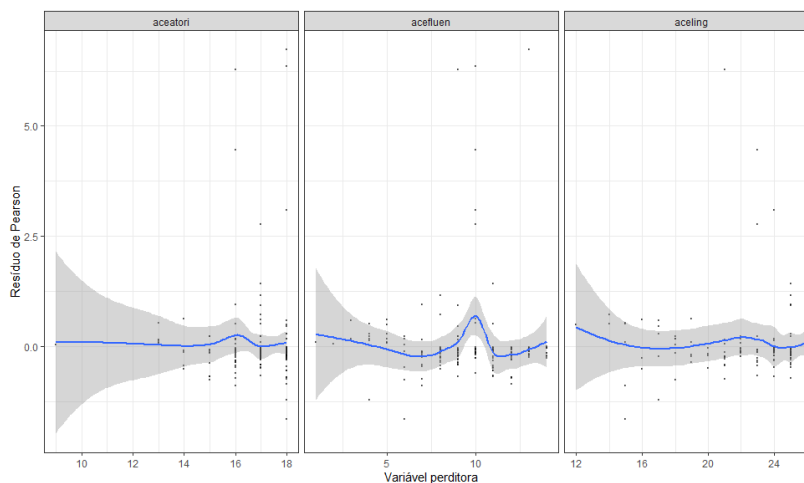
O Gráfico 12 demonstra a dispersão das subescalas com os valores preditos para DFTvc x controles. A Atenção e Orientação (*aceatori*) apresenta duas tendências diferentes (início e fim da escala), possivelmente decorrente de um efeito do sexo (ver Gráfico 13). A Linguagem (*aceling*) apresenta tendência não linear e não monotônica, o que sugere que alguns escores na subescala possam ter maior relevância. Tal fenômeno poderá ser mais bem identificado em análise futura em que cada item do ACE-R será individualmente investigado.

Gráfico 13: Gráfico de dispersão das subescalas com os valores preditos para DFTvc x controles em relação ao sexo



Fonte: elaborado pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental.

Gráfico 14: Gráfico de dispersão das variáveis preditoras e o resíduo de Pearson do modelo DFTvc x controles

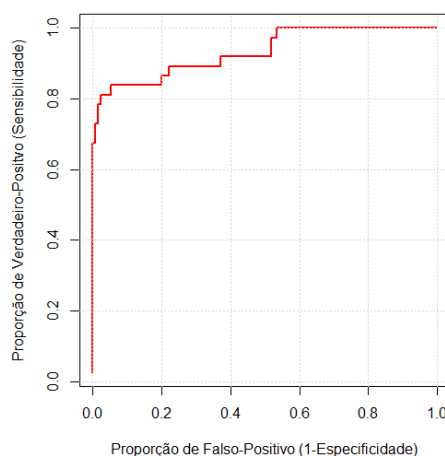


Fonte: elaborado pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental.

No Gráfico 14, espera-se que o resíduo de Pearson seja em torno de 0, o que reforça a qualidade do modelo. Ainda nesta análise, nenhum *outlier* foi identificado, aferido pelo teste Bonferroni ($p < 0,05$).

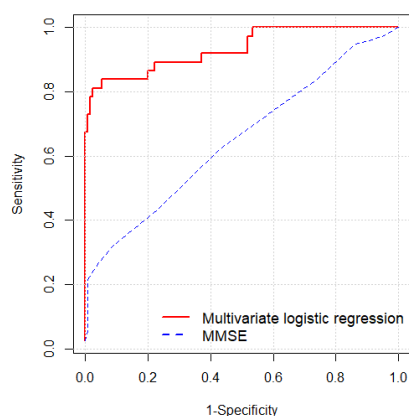
Na análise de validação cruzada, a ASC do modelo foi 0,908 (Gráfico 15), portanto um resultado classificado como bastante satisfatório e muito superior ao MEEM (ASC = 0,650), como observado no Gráfico 16. A fim de se maximizar a sensibilidade e a especificidade foi escolhido o ponto de corte $\tau = -0,588$ na escala de chance.

Gráfico 15: Curva ROC do ajuste de modelo em validação cruzada (*leave-one-out*) na discriminação entre DFTvc x controles



Fonte: elaborado pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental.

Gráfico 16: Comparação das curvas ROC do modelo proposto e o MEEM na discriminação entre DFTvc x controles



Fonte: elaborado pela autora. MEEM = Mini-exame do estado mental, DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental.

Por fim, foi averiguada a validade do modelo nos próprios dados. Em 37 pacientes com DFTvc, o modelo identificou corretamente 30 casos e se equivocou em 7 dos casos restantes. Em 135 controles, 129 sujeitos foram identificados corretamente e 6 casos foram incorretamente considerados como DFTvc (Tabela 21).

Tabela 21: Tabela de confusão do modelo para DFTvc x controles (ponto de corte: -0,588)

	135 controles (observado)	37 pacientes com DFT vc (observado)
Estimado pelo modelo como controle	129 casos corretos	7 casos incorretos
Estimado pelo modelo como DFTvc	6 casos incorretos	30 casos corretos

Fonte: elaborada pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental.

Nesta análise, a sensibilidade e a especificidade do modelo foram 81% e 95%, respectivamente. O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram 83% e 94%, respectivamente (Tabela 22).

Tabela 22: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do ponto de corte ótimo do modelo proposto para distinguir DFTvc x controles

Ponto de corte do logaritmo da chance	Sens.	Espec.	VPP	VPN
$\tau = -0,588$	81%	95%	83%	94%

Fonte: elaborada pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, Sens. = sensibilidade, Espec. = especificidade, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.

Portanto, a partir dos dados apresentados acima, pode-se concluir que a capacidade do ACE-R para discriminar DFTvc e controles com uso do modelo proposto é bastante satisfatória.

5.3.3 DFTvc x DA

Para esta análise foram incluídos todos os casos de DA (n=102) e DFTvc (n=37), conforme apresentado na Tabela 23. Não intencionalmente, os grupos apresentaram escolaridade semelhante ($p = 0,678$), mas diferiram quanto à idade e ao sexo ($p = <0,001$). Nesta amostra, a análise de regressão logística possibilitou a criação de um modelo de uma função do logaritmo da chance, que visou distinguir indivíduos com diagnóstico de DFTvc de pacientes com diagnóstico de DA.

Tabela 23: Dados demográficos e desempenho na DRS dos grupos de DA e DFTvc

		DA	DFTvc	p-valor*
	N	102	37	
Sexo	(F/M)	61F/41M	9F/28M	<0,001
	% Feminino	59%	24%	
Idade	Média	75,6	64,6	<0,001
	DP	7,9	8,4	
	Min	53	45	
	Max	89	79	
Escolaridade	Média	11,8	12,2	0,678
	DP	5,0	6,2	
	Min	4	4	
	Max	22	24	
DRS	Média	120,2	123,5	0,150
	DP	10,2	11,5	
	Min	100	100	
	Max	139	144	

Fonte: elaborada pela autora. Todas as comparações foram realizadas pelo Teste T, exceto a variável sexo (Qui-quadrado). DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, DRS = Escala de Avaliação em Demência, DP = desvio-padrão, p = valor de significância.

Inicialmente, foi aferido o VIF. Nesta amostra, todas as variáveis respeitaram o limite máximo de 2,50 do valor do VIF (Tabela 24). Portanto, não há evidência de multicolinearidade, ou seja, a correlação entre as variáveis independentes no

compartilhamento do peso na equação é adequada. Sendo assim, cada variável participa de modo independente, o que evita redundância no efeito sob o modelo.

Tabela 24: Fator de inflação da variância (VIF) para o modelo DA x DFTvc

Variáveis	VIF*
Idade	1,235
Escolaridade	1,292
Atenção e Orientação	1,887
Memória	2,076
Fluência	1,939
Linguagem	2,000
Visual-espacial	1,796

Fonte: elaborada pela autora. VIF esperado <2,50.

Por método de regressão logística com validação cruzada foram aferidas quais variáveis independentes compartilharam a importância em relação à diferenciação diagnóstica entre DFTvc e DA. Portanto, será considerada a relação entre Atenção e Orientação, Fluência, Linguagem e Idade para identificar os sujeitos, visto que foram as variáveis que apresentaram significância estatística ($p < 0,05$), como se pode observar na Tabela 25.

Tabela 25: Modelo de regressão logística com validação cruzada (*leave-one-out*) de pacientes com DFTvc X DA

	β	e^{β}	Erro Padrão	Valor P
(Intercept)	8,928	7540,17	3,271	<0,05
Atenção e Orientação	0,580	1,786	0,154	<0,001
Fluência	-0,228	0,796	0,115	<0,05
Linguagem	-0,166	0,847	0,075	<0,05
Idade	-0,194	0,824	0,039	<0,001

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental. Categoria de referência: DA, portanto o resultado da função logarítmica busca a identificação dos casos de DFTvc.

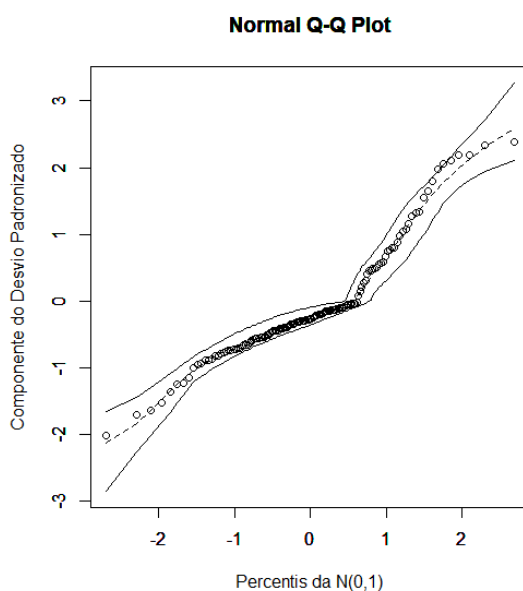
Na Tabela 25, o valor de β (beta) indica que cada ponto a mais nas variáveis afeta a chance de o sujeito ser DFTvc em relação a ser DA. Por exemplo, para cada ano a mais de idade, o valor de Beta reduz o valor exponencial de Beta (e^{β}) em 0,824, portanto diminui a possibilidade de que o sujeito seja DFTvc. Quanto maior o escore de Atenção e Orientação, aumenta a chance de o indivíduo ser DFTvc, nesta amostra,

em 1,7 vezes (fator 1,786). Seguindo este raciocínio, o logaritmo proposto para esta amostra é:

Logaritmo da chance = valor Beta do *Intercept* (8,928) + ((0,580*
escore obtido em Atenção e Orientação) + (-0,228* escore obtido
em Fluência) + (-0,166* escore obtido em Linguagem) + (-0,194*
Idade em anos do indivíduo)).

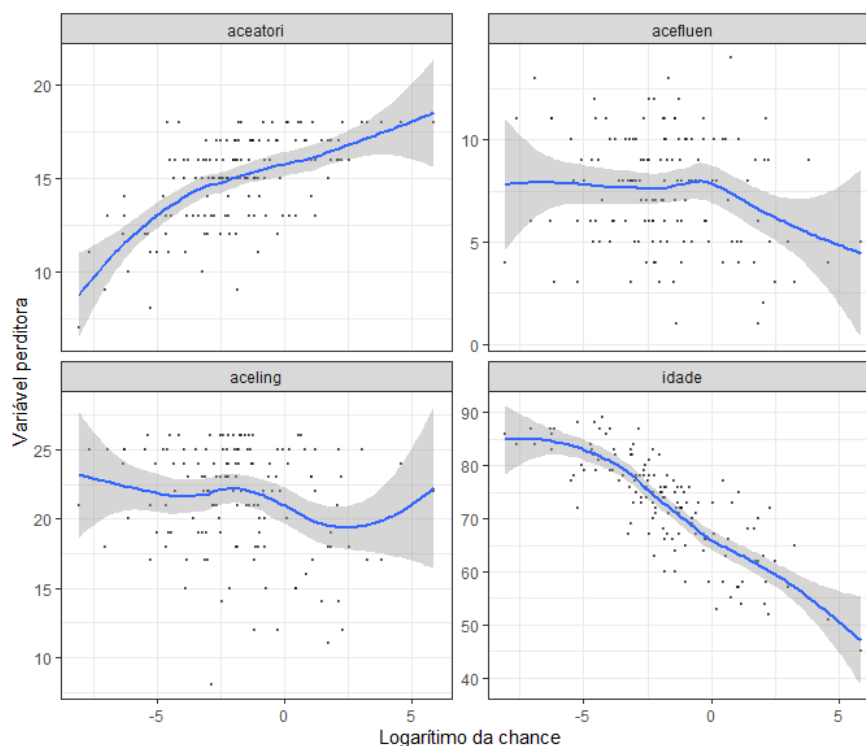
Ao se investigar o desvio residual deste modelo, não existe diferença significativa em relação ao modelo perfeito que se ajustaria a cada dado, p-valor (χ^2 92,29 GL = 134) = 0,997. O Gráfico 17 apresenta a ilustração do envelope simulado do resíduo do modelo.

Gráfico 17: Gráfico Normal de Probabilidades com Envelope Simulado DFTvc x DA



Fonte: elaborado pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, DA = demência devido à doença de Alzheimer.

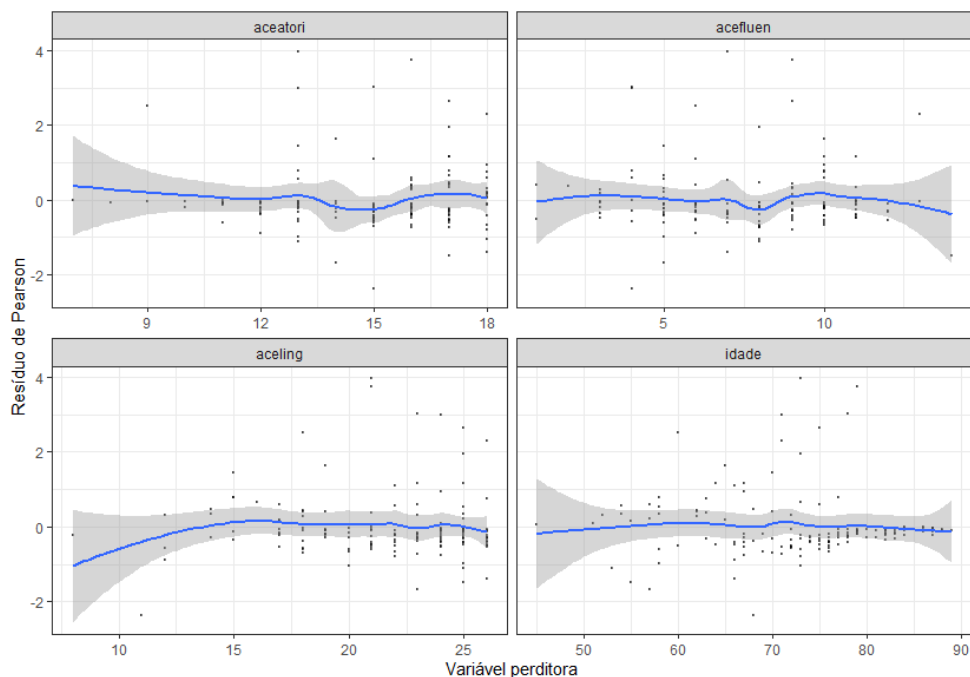
Gráfico 18: Gráfico de dispersão das subescalas com os valores preditos para DA x DFTvc



Fonte: elaborado pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, DA = demência devido à doença de Alzheimer.

O Gráfico 18 ilustra a convergência do modelo (logaritmo da chance) em relação à pontuação em cada variável preditora pertencente ao modelo, como as subescalas Atenção e Orientação, Fluência, Linguagem e Idade. Portanto, o gráfico mostra os pontos em que o modelo capta bem ou não os itens discriminatórios em questão. A partir da análise exploratória, é possível observar que na Atenção e Orientação (aceatori), à medida que a pontuação aumenta, o logaritmo da chance a acompanha. Na Fluência (acefluen), o efeito do modelo passa a aparecer a partir de certo ponto (estima-se que um escore $< 7,5$). Na Linguagem (aceling), ainda que bem captada sua influência na predição do diagnóstico, há dois pontos de oscilação, o que sugere que alguns escores na subescala possam ter maior relevância. Por último, a Idade apresenta uma relação linear com os valores preditos pelo modelo, portanto acompanha o efeito.

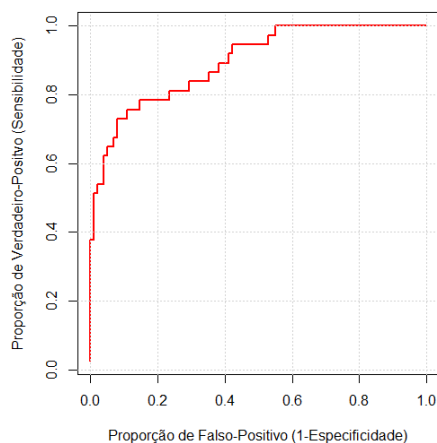
Gráfico 19: Gráfico de dispersão das variáveis preditoras e o resíduo de Pearson do modelo DA x DFTvc



Fonte: elaborado pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, DA = demência devido à doença de Alzheimer.

No Gráfico 19, espera-se que o resíduo de Pearson seja em torno de 0, o que reforça a qualidade do modelo. Ainda nesta análise, nenhum *outlier* foi identificado, aferido pelo teste Bonferroni ($p < 0,05$).

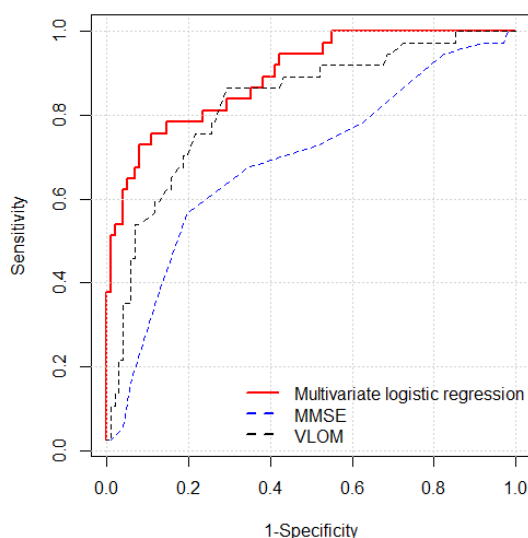
Gráfico 20: Curva ROC do ajuste de modelo em validação cruzada (*leave-one-out*) na discriminação entre DFTvc x DA



AUC = 0,865

Fonte: elaborado pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, DA = demência devido à doença de Alzheimer.

Gráfico 21: Comparação das curvas ROC do modelo proposto, MEEM e VLOM na discriminação entre DFTvc x DA



Fonte: elaborado pela autora. DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, DA = demência devido à doença de Alzheimer, MEEM = Mini-exame do estado mental.

Na análise de validação cruzada, a ASC do modelo encontrada foi 0,865, portanto um resultado classificado como muito bom (Gráfico 20) superior ao MEEM (ASC = 0,692) e ao VLOM (ASC = 0,829), como observado no Gráfico 21. Foi escolhido o ponto de corte de logit $\tau = -0,98$ na escala de chance, a fim de se maximizar a sensibilidade e a especificidade.

Tabela 26: Tabela de confusão do modelo DA x DFTvc (ponto de corte $\tau = -0,98$)

	102 pacientes com DA (observado)	37 pacientes com DFT vc (observado)
Estimado pelo modelo como DA	87 casos corretos	8 casos incorretos
Estimado pelo modelo como DFTvc	15 casos incorretos	29 casos corretos

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à Doença de Alzheimer, DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental.

Assim, foi averiguada a sua validade nos próprios dados. Entre os 102 pacientes de DA, o modelo identificou corretamente 87 casos e se equivocou em 15 casos. Entre os 37 pacientes com DFTvc, o modelo identificou corretamente 29 casos e se equivocou em oito dos casos restantes (Tabela 26).

Nesta análise, a sensibilidade e a especificidade do modelo foram 78% e 85%, respectivamente. O valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram 65% e 91%, respectivamente (Tabela 27).

Tabela 27: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do ponto de corte ótimo do modelo proposto para distinguir DA x DFTvc

Logaritmo da chance	Sens.	Espec.	VPP	VPN
$T = -0,98$	78%	85%	65%	91%

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, Sens. = sensibilidade, Espec. = especificidade, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.

Portanto, a partir dos dados apresentados acima, pode-se concluir que a capacidade do ACE-R para discriminar DFTvc e DA com uso do modelo proposto é bastante satisfatória.

5.4 Nível III: análises de Mokken + análises discriminativas multivariadas

A fim de sofisticarmos as análises, a análise de Mokken foi utilizada como uma medida não paramétrica para identificar o traço latente no grupo DA nos 26 itens do ACE-R. Em outro momento, o mesmo procedimento foi realizado para o grupo de CCL. Ambos os grupos foram escolhidos devido ao maior tamanho amostral disponível neste estudo. Posteriormente à análise de Mokken de cada um, foi realizada análise de regressão logística multivariada a fim de desenvolvermos um novo modelo logaritmo que estima uma relação conjunta entre a escala Mokken do ACE-R na DA (MokACE-R-DA) ou no CCL (MokACE-R-CCL) com outras variáveis preditoras para refinar a capacidade diagnóstica do ACE-R em pares como DA x controles, DA x DFTvc e CCL x controles. Finalmente, as análises de curvas ROC foram conduzidas para avaliar a precisão do novo logaritmo para cada par de grupos.

5.4.1 Escala Mokken do ACE-R na DA

Para esta análise, todos os dados dos 102 pacientes com DA foram incluídos. Os 12 subitens do ACE-R que medem o mesmo conceito latente estão expostos no Quadro 4. São eles: Memória Retrógrada, Fluência verbal – letra P, Fluência verbal – animais, Linguagem – leitura de frase, Linguagem – Repetição de palavras, Linguagem – Repetição da frase “Nem aqui, nem ali, nem lá”, Linguagem – nomeação

de 10 figuras, Linguagem – compreensão semântica, Linguagem – leitura de palavras irregulares, Visual-espacial – Cópia de um cubo, Visual-espacial – Desenho de um relógio e Visual-espacial – letras fragmentadas.

Quadro 4: Descrição dos itens que compuseram a MokACE-R-DA

Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada – ACE-R		
Domínios cognitivos / Subescalas	Itens do teste	Escore máximo
ATENÇÃO E ORIENTAÇÃO	Orientação no tempo	
	Orientação no espaço	
	Registro	
MEMÓRIA (1ª parte)	Atenção e Concentração	
	Memória – recordação de três palavras	
FLUÊNCIA	Memória anterógrada – curva de aprendizagem de nome e endereço	
	Memória retrógrada	4
	Fluência verbal – letra P	7
	Fluência verbal – animais	7
	Leitura de frase (e execução) “Feche os olhos”	1
	Compreensão “Pegue este papel...”	
	Escrita de uma frase	
LINGUAGEM	Repetição de palavras	2
	Repetição de frase “Acima, além e abaixo”	
	Repetição de frase “Nem aqui, nem ali, nem lá”	1
	Nomeação (caneta e relógio MEEM)	
	Nomeação de 10 figuras	10
	Compreensão semântica	4
	Leitura – palavras irregulares	1
VISUAL - ESPACIAL	Cópia de pentágonos sobrepostos	
	Cópia de um cubo	2
	Desenho de um relógio	5
	Contagem de pontos	
	Letras fragmentadas	4
MEMÓRIA (2ª parte)	Recordação (evocação tardia espontânea do nome e endereço)	
	Reconhecimento do nome e endereço	
TOTAL MokACE-R-DA		48

Todos esses itens respeitaram os coeficientes de escalabilidade do item ($H_i > 0,3$) e não mostraram violações de monotonicidade ou ordenação de item invariável ou sem interseção, conforme apresentado na Tabela 28. Os itens que apresentaram $H_i < 0,3$ foram descartados.

Tabela 28: Escala Mokken do ACE-R na DA: análise de escalabilidade e violações

Itens do ACE-R que foram incluídos na Mokken da DA* (H da escala total: 0,39)	Análise de violações			Ordem invariante do item
	Monotonicidade	Não-intersecção		
	Hi	#vi*	#vi*	
Memória retrógrada (Max 4)	0,36	0,00	2,00	0,00
Fluência verbal- letra P (Max 7)	0,35	0,00	3,00	0,00
Fluência verbal – Animais (Max 7)	0,39	0,00	3,00	0,00
Linguagem – leitura da frase "Feche os olhos" (Max 1)	0,60	0,00	0,00	0,00
Linguagem – repetição de palavras (Max 2)	0,31	0,00	3,00	0,00
Linguagem – repetição – Frase "Nem aqui, nem ali, nem lá" (Max 1)	0,46	0,00	0,00	0,00
Linguagem – nomeação (Max 10)	0,42	0,00	5,00	0,00
Linguagem – compreensão semântica (Max 4)	0,42	0,00	4,00	0,00
Linguagem – leitura de palavras (Max 1)	0,38	0,00	0,00	0,00
Visual-espacial – cópia do cubo (Max 2)	0,43	0,00	2,00	0,00
Visual-espacial – desenho do relógio (Max 5)	0,36	0,00	2,00	0,00
Visual-espacial – letras fragmentadas (Max 4)	0,48	0,00	0,00	0,00

Fonte: elaborada pela autora. H: coeficiente de escalabilidade da escala completa, H_i : coeficiente de escalabilidade do item, #vi: número de violações, * $p < 0,001$. Escore máximo da Escala Mokken do ACE-R na DA: 48 pontos.

5.4.1.1 MokACE-R-DA x controles

Inicialmente, foi aferido o VIF. Nesta amostra, todas as variáveis respeitaram o limite máximo de 2,50 do valor do VIF (Tabela 29). Portanto, não há evidência de multicolinearidade, ou seja, a correlação entre as variáveis independentes no compartilhamento do peso na equação é adequada. Sendo assim, cada variável participa de modo independente, o que evita redundância no efeito sob o modelo.

Tabela 29: Fator de inflação da variância (VIF) na análise da MokACE-R-DA x controles

Variáveis	VIF
Idade	1,097
Escolaridade	1,200
MokACE-R-DA	1,306

Fonte: elaborada pela autora. VIF esperado < 2,50.

Por método de regressão logística com validação cruzada foram identificadas quais variáveis independentes compartilharam a importância na diferenciação diagnóstica entre DA e controles. A MokACE-R-DA, a escolaridade, a orientação no tempo e a recordação da memória foram selecionadas, visto que foram as variáveis que apresentaram significância estatística ($p < 0,05$), como se pode observar na Tabela 30.

Tabela 30: Modelo de regressão logística com validação cruzada (*leave-one-out*) da MokACE-R-DA e outras variáveis independentes X controles

	β	e^{β}	Erro Padrão	p-valor
(Intercept)	18,413	-	3,684	<0,001
MokACE-R-DA	-0,183	0,832	0,054	<0,001
Escolaridade	0,315	1,370	0,069	< 0,001
Orientação no tempo	-3,019	0,049	0,623	<0,001
Recordação da memória	-0,795	0,451	0,167	<0,001

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à Doença de Alzheimer, β = valor de beta, e^{β} = valor exponencial de efeito na chance, p = valor de significância.

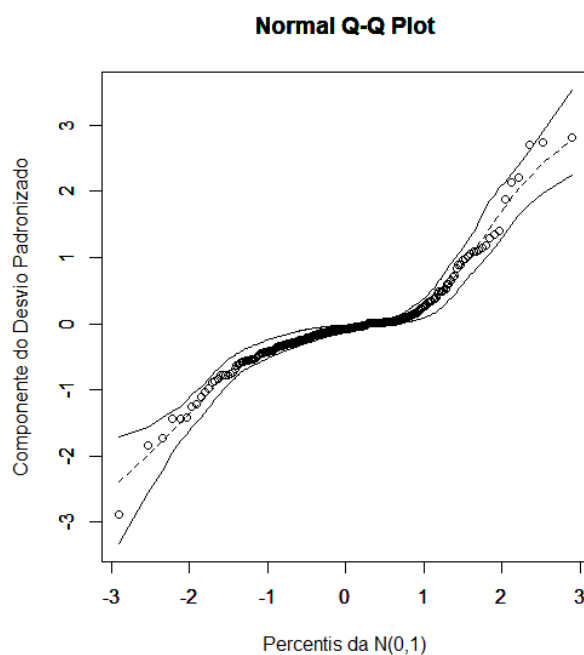
Na Tabela 30, o valor de β (beta) indica que quanto maior a escolaridade e menores forem os escores de MokACE-R-DA, Orientação no tempo e Recordação da memória, a chance de o indivíduo ser DA se eleva nesta amostra. O valor exponencial de β (e^{β}) é interpretado como o tamanho do efeito da variável na chance de o sujeito ser do grupo diagnóstico (DA). Por exemplo, cada ponto a mais na variável/item

Recordação da memória diminui em média a chance de o sujeito ser DA em relação ao controle (0,451 – diminui 55%) ou quanto mais escolarizado for o sujeito, torna-se mais provável que ele seja DA (1,370 aumenta em 1,3x). Neste caso, o indivíduo precisa obter um escore muito alto na Orientação no tempo e na MokACE-R-DA para que ele não seja classificado como DA, pois a escolaridade eleva o ponto de corte. Seguindo este raciocínio, o logaritmo proposto para esta amostra é:

$$\text{Logaritmo da chance} = \text{valor Beta do Intercept (18,413)} + ((-0,183 \times \text{escore na MokACE-R-DA}) + (0,315 \times \text{anos de estudo})) + (-3,019 \times \text{escore na Orientação no tempo}) + (-0,795 \times \text{escore na Recordação da memória})$$

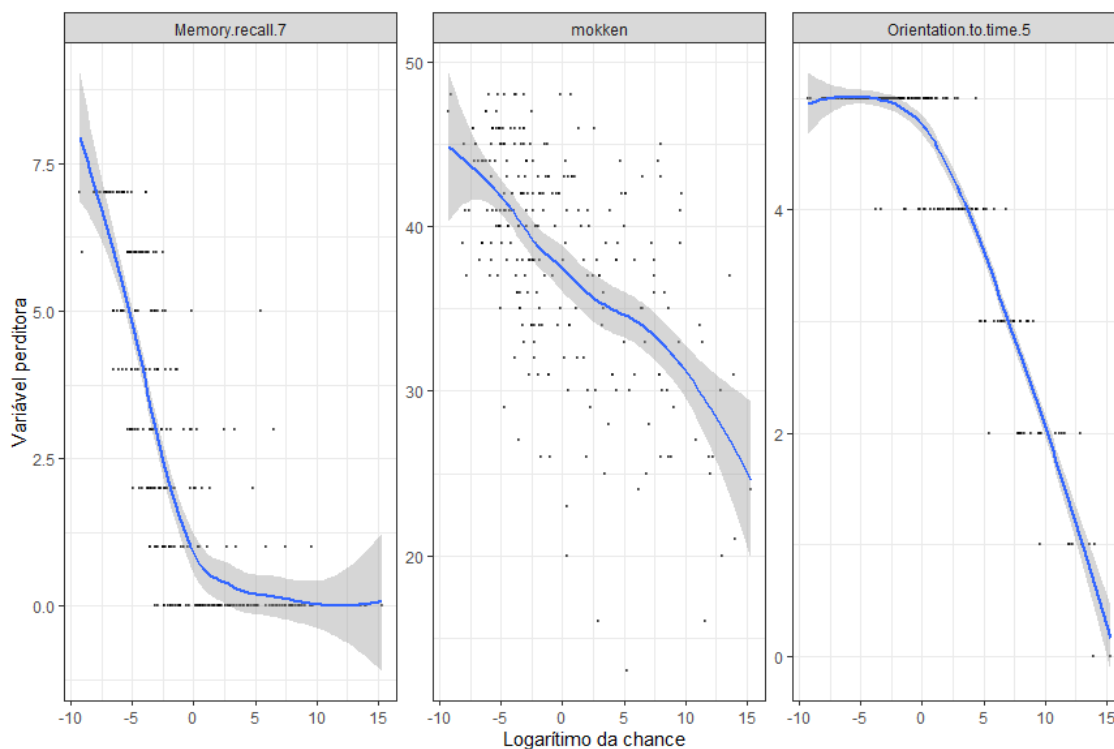
Ao se investigar o desvio residual deste modelo, não existe diferença significativa em relação ao modelo perfeito que se ajustaria a cada dado, p-valor ($\chi^2_{98,99 \text{ GL}=258} = 0,999$). O Gráfico 22 apresenta a ilustração do envelope simulado do resíduo do modelo.

Gráfico 22: Gráfico normal de probabilidades com envelope simulado da MokACE-R-DA e outras variáveis independentes x controles



Fonte: elaborado pela autora. MokACE-R-DA = escala Mokken do ACE-R na demência leve devido à doença de Alzheimer.

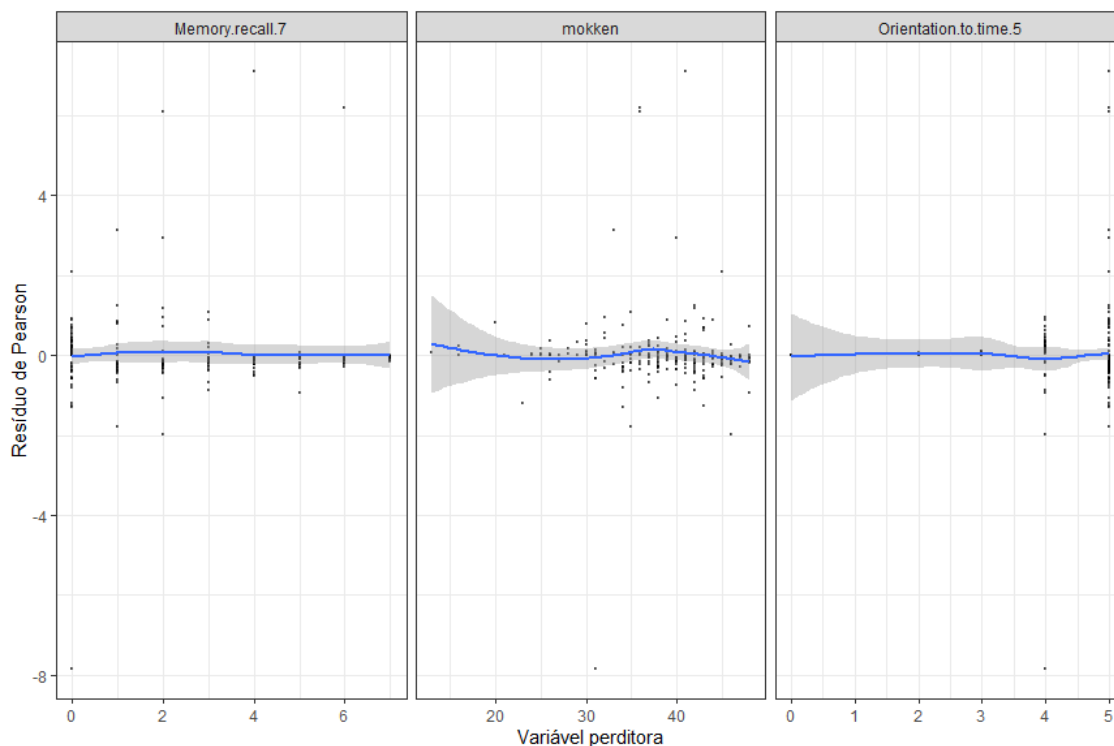
Gráfico 23: Gráfico de dispersão da MokACE-R-DA e outras variáveis independentes com os valores preditos



Fonte: elaborado pela autora. MokACE-R-DA = escala Mokken do ACE-R na demência leve devido à doença de Alzheimer. memory.recall.7 = Recordação da Memória, Mokken = MokACE-R-DA e Orientation.to.time.5 = Orientação no tempo.

Em conjunto, as variáveis apresentam uma relação linear com os valores preditos pelo modelo. Ou seja, a Recordação da Memória (memory.recall.7), a MokACE-R-DA (mokken) e a Orientação no tempo (Orientation.to.time.5) apresentam uma relação linear com os valores preditos no modelo (Gráfico 23).

Gráfico 24: Gráfico de dispersão das variáveis predictoras e o resíduo de Pearson do modelo

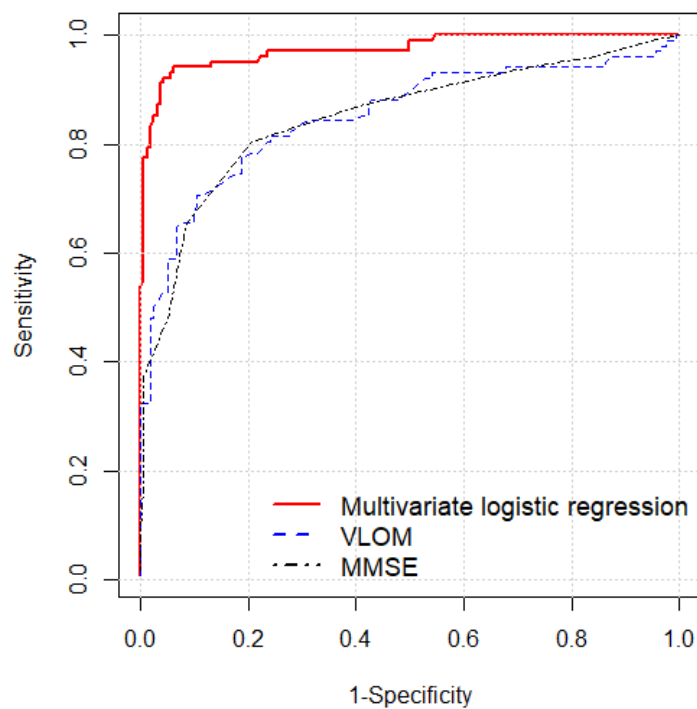


Fonte: elaborado pela autora. memory.recall.7 = recordação da memória, mokken = MokACE-R-DA e Orientation.to.time.5 = orientação no tempo.

No Gráfico 24, espera-se que o resíduo de Pearson seja em torno de 0, o que reforça a qualidade do modelo. Ainda nesta análise, nenhum *outlier* foi identificado, aferido pelo teste Bonferroni ($p < 0,05$).

Na análise de validação cruzada, a ASC do modelo foi 0,968 (Gráfico 25), portanto um resultado classificado como bastante satisfatório e superior ao MEEM (ASC = 0,835 e VLOM = 0,859) observado no Gráfico 25. A fim de se maximizar a sensibilidade e a especificidade foi escolhido o ponto de corte à logit $\tau = -0,45$ na escala de chance.

Gráfico 25: Comparação das curvas ROC do modelo proposto com a MokACE-R-DA e o MEEM e o VLOM na discriminação entre DA x controles



Fonte: elaborado pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, MokACE-R-DA = escala Mokken do ACE-R na demência leve devido à doença de Alzheimer, MMSE = MEEM.

Por fim, foi averiguada a validade do modelo nos próprios dados. Em 102 pacientes com DA, o modelo identificou corretamente 95 casos e se equivocou em 7 dos casos restantes. Em 161 controles, 151 sujeitos foram identificados corretamente e 10 casos foram incorretamente considerados como DA (Tabela 31).

Tabela 31: Tabela de confusão do modelo para DA x controles (ponto de corte $\tau = -0,45$)

	161 controles (observado)	102 pacientes com DA (observado)
Estimado pelo modelo como controle	151 casos corretos	7 casos incorretos
Estimado pelo modelo como DA	10 casos incorretos	95 casos corretos

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer.

Nesta análise, a sensibilidade e a especificidade do modelo foram 93% e 94%, respectivamente. O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram 90% e 95%, respectivamente (Tabela 32).

Tabela 32: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do ponto de corte ótimo do modelo proposto para distinguir DA x controles

Ponto de corte do logaritmo da chance	Sens.	Espec.	VPP	VPN
$\tau = -0,45$	93%	94%	90%	95%

Fonte: elaborada pela autora. Sens. = sensibilidade, Espec. = especificidade, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.

Portanto, a partir dos dados apresentados acima, pode-se concluir que a capacidade do ACE-R para discriminar DA e controles com uso do modelo proposto que engloba a MokACE-R-DA é bastante satisfatória.

5.4.1.2 MokACE-R-DA x DFTvc

Como de praxe, foi aferido o VIF. Nesta amostra, todas as variáveis respeitaram o limite máximo de 2,50 do valor do VIF (Tabela 33). Portanto, não há evidência de multicolinearidade, ou seja, a correlação entre as variáveis independentes no compartilhamento do peso na equação é adequada. Sendo assim, cada variável participa de modo independente, o que evita redundância no efeito sob o modelo.

Tabela 33: Fator de inflação da variância (VIF) na análise da MokACE-R-DA x DFTvc

Variáveis	VIF
Idade	1,041
Escolaridade	1,295
MokACE-R-DA	1,258

Fonte: elaborada pela autora. VIF esperado <2,50

Por método de regressão logística com validação cruzada foram identificadas quais variáveis independentes compartilharam a importância na diferenciação diagnóstica entre DA e DFTvc. Nesta análise, a MokACE-R-DA, ser do sexo masculino, a Idade, a Orientação no tempo, a Orientação no espaço e a Recordação da memória foram selecionados, visto que foram as variáveis que apresentaram significância estatística ($p < 0,05$), como se pode observar na Tabela 34.

Tabela 34: Modelo de regressão logística com validação cruzada (*leave-one-out*) da MokACE-R-DA e outras variáveis independentes X DFTvc

	β	e^{β}	Erro Padrão	Valor P
(Intercept)	-4,164	-	5,956	0,484
MokACE-R-DA	-0,194	0,824	0,058	<0,001
Sexo Masculino	1,681	5,370	0,725	<0,05
Idade	-0,182	0,833	0,048	<0,001
Orientação no tempo	1,516	4,555	0,528	<0,001
Orientação no espaço	2,926	18,651	1,209	<0,05
Recordação da memória	0,493	1,637	0,209	<0,05

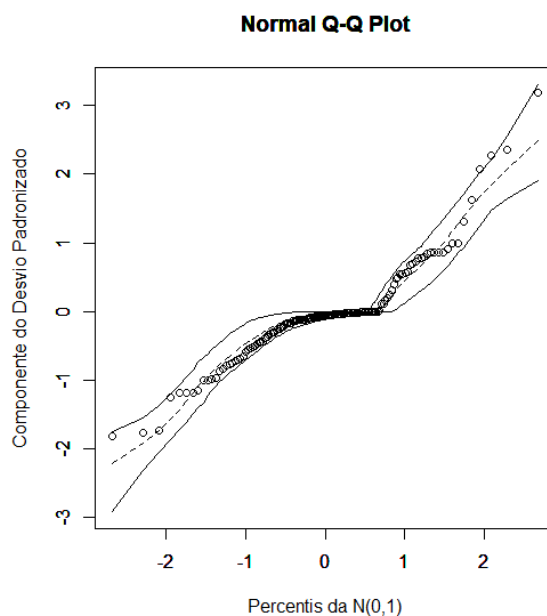
Fonte: elaborada pela autora. MokACE-R-DA = escala Mokken do ACE-R na demência leve devido à doença de Alzheimer, DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, β = (o valor de beta), e^{β} = (valor exponencial de efeito na chance), p = valor de significância.

Na Tabela 34, o valor de β (beta) indica que cada ponto a mais nos escores na Orientação do tempo, na Orientação no espaço, na Recordação da memória e se o indivíduo for do sexo masculino a chance de o indivíduo ser DFTvc, nesta amostra, se eleva. Do mesmo modo, cada ponto a mais no escore de MokACE-R-DA e cada ano a mais de vida do indivíduo, diminui a chance de ele ser DFTvc. O valor exponencial de β (e^{β}) é interpretado como o tamanho do efeito da variável na chance de o sujeito ser do grupo diagnóstico DFTvc. Por exemplo, cada ponto a mais na variável/item orientação no espaço aumenta em média a chance do sujeito ser DFTvc em relação ao DA (18,651, ou seja, 18x) ou se ele for do sexo masculino, torna-se mais provável que ele seja DFTvc (5,370 aumenta em 5,3x). Seguindo este raciocínio, o logaritmo proposto para esta amostra é:

Logaritmo da chance = valor Beta do *Intercept* (-4,164) + ((0,824 x escore obtido nos itens da MokACE-R-DA) +(5,370 x 1 se for sexo masculino) + (0,833 x idade) + (4,555 x escore na Orientação no tempo) + (18,651 x escore na Orientação no espaço) + (1,637 x escore na Recordação da Memória)).

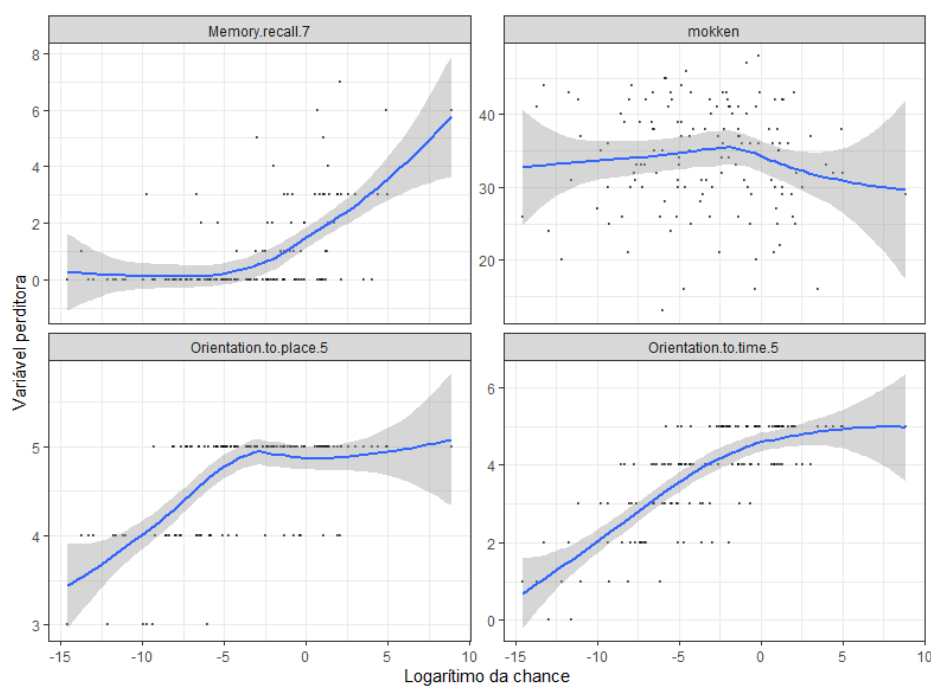
Ao se investigar o desvio residual deste modelo, não existe diferença significativa em relação ao modelo perfeito que se ajustaria a cada dado, p-valor (χ^2 93,95 GL=129) = 0,999. O Gráfico 26 apresenta a ilustração do envelope simulado do resíduo do modelo.

Gráfico 26: Gráfico normal de probabilidades com envelope simulado da MokACE-R-DA e outras variáveis independentes X DFTvc



Fonte: elaborado pela autora. MokACE-R-DA = escala Mokken do ACE-R na demência leve devido à doença de Alzheimer, DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental.

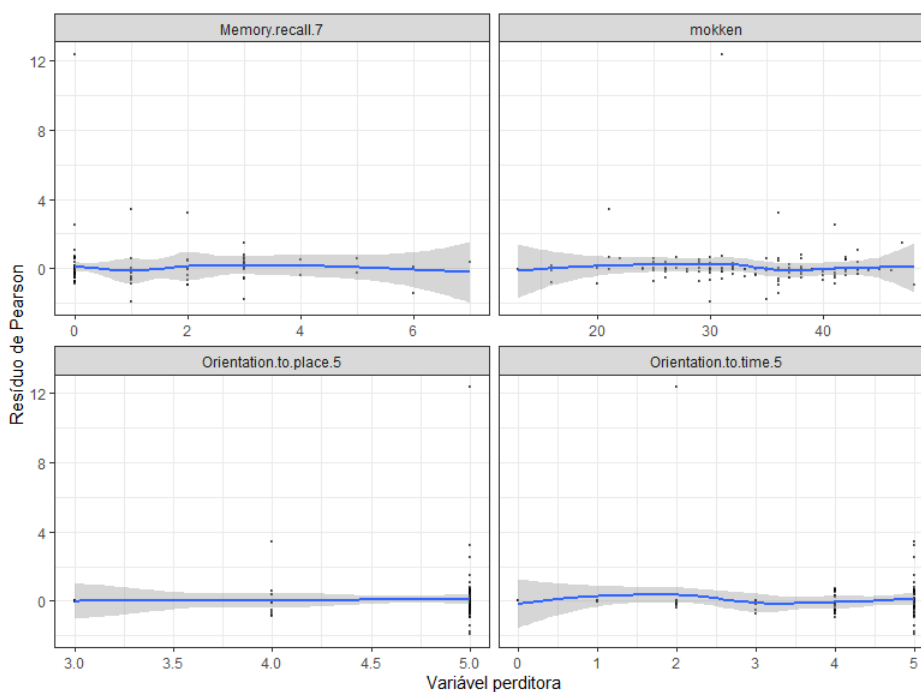
Gráfico 27: Gráfico de dispersão da MokACE-R-DA e outras variáveis independentes com os valores preditos



Fonte: elaborado pela autora. MokACE-R-DA = escala Mokken do ACE-R na demência leve devido à doença de Alzheimer. memory.recall.7 = Recordação da Memória, Mokken = MokACE-R-DA, Orientation.to.place.5 = orientação no espaço e Orientation.to.time.5 = orientação no tempo.

Em conjunto, as variáveis apresentam uma relação linear com os valores preditos pelo modelo. Ou seja, a Recordação da Memória (*memory.recall.7*), a MokACE-R-DA (Mokken), a Orientação no espaço (*Orientation.to.place.5*) e a Orientação no tempo (*Orientation.to.time.5*) apresentam uma relação linear com os valores preditos no modelo (Gráfico 27).

Gráfico 28: Gráfico de dispersão das variáveis predictoras e o resíduo de Pearson do modelo

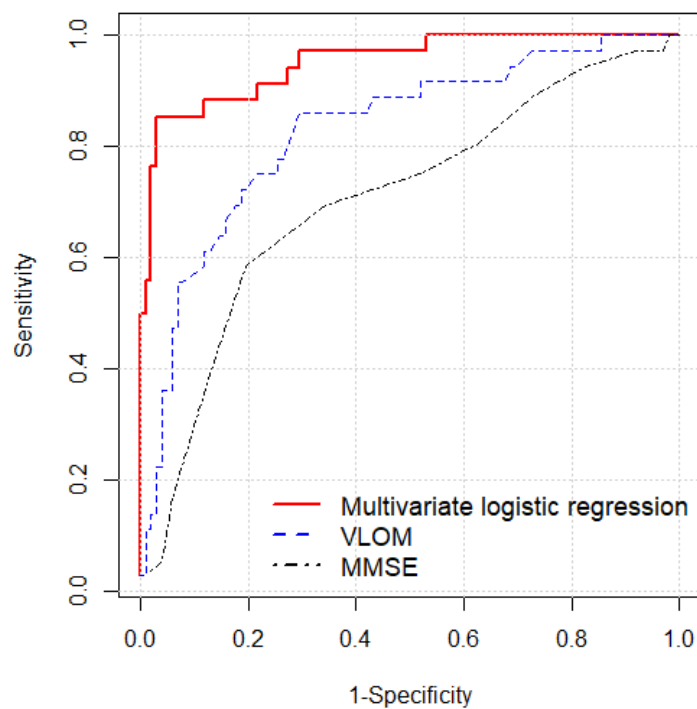


Fonte: elaborado pela autora. *memory.recall.7* = recordação da memória, Mokken = MokACE-R-DA, *Orientation.to.place.5* = orientação no espaço e *Orientation.to.time.5* = orientação no tempo.

No Gráfico 28, espera-se que o resíduo de Pearson seja em torno de 0, o que reforça a qualidade do modelo. Ainda nesta análise, três *outliers* foram identificados, o que foi aferido pelo teste Bonferroni ($p < 0,05$). Tais *outliers* foram retirados da construção do modelo logarítmico.

Na análise de validação cruzada, a ASC do modelo foi 0,922 (Gráfico 29), portanto um resultado classificado como bastante satisfatório e superior ao MEEM (ASC = 0,692) e ao VLOM (ASC = 0,829), como observado no Gráfico 29. A fim de se maximizar a sensibilidade e a especificidade foi escolhido o ponto de corte para logit $\tau = -0,82$ na escala de chance.

Gráfico 29: Comparação das curvas ROC do modelo proposto com a MokACE-R-DA e o MEEM e o VLOM na discriminação entre DA x DFTvc



Fonte: elaborado pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer. DFTvc= demência frontotemporal – variante comportamental, MokACE-R-DA = escala Mokken do ACE-R na demência leve devido à doença de Alzheimer, MMSE = MEEM.

Por fim, foi averiguada a validade do modelo nos próprios dados. Em 102 pacientes com DA, o modelo identificou corretamente 90 casos e se equivocou em 12 dos casos restantes. Em 34 DFTvc (3 sujeitos foram retirados após serem identificados como *outliers*), 30 sujeitos foram identificados corretamente como DFTvc e 4 casos foram incorretamente considerados como DA (Tabela 35).

Tabela 35: Tabela de confusão do modelo para DA x DFTvc (ponto de corte $\tau = -0,82$)

	102 pacientes com DA (observado)	34 DFTvc (observado)
Estimado pelo modelo como DA	90 casos corretos	4 casos incorretos
Estimado pelo modelo como DFTvc	12 casos incorretos	30 casos corretos

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer. DFTvc= demência frontotemporal – variante comportamental.

Nesta análise, a sensibilidade e a especificidade do modelo foram de 88%. O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram de 71% e 96%, respectivamente (Tabela 36).

Tabela 36: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do ponto de corte ótimo do modelo proposto para distinguir DA x DFTvc

Ponto de corte do logaritmo da chance	Sens.	Espec.	VPP	VPN
$\tau = -0,82$	88%	88%	71%	96%

Fonte: elaborada pela autora. Sens. = sensibilidade, Espec. = especificidade, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo, DA = demência leve devido à doença de Alzheimer. DFTvc= demência frontotemporal – variante comportamental.

Portanto, a partir dos dados apresentados acima, pode-se concluir que a capacidade do ACE-R para discriminar DA e DFTvc com uso do modelo proposto que engloba a MokACE-R-DA é bastante satisfatória.

5.4.2 Escala Mokken do ACE-R no CCL

Para esta análise, todos os dados dos 87 indivíduos com CCL foram incluídos. Os 10 subitens do ACE-R que medem o mesmo conceito latente neste grupo estão expostos no Quadro 5. São eles: Memória – memória anterógrada, Memória retrógrada, Fluência verbal – animais, Linguagem – escrita de uma frase, Linguagem – repetição de palavras, Linguagem – nomeação de 10 figuras, Linguagem – compreensão semântica, Linguagem – leitura de palavras irregulares, Visual-espacial – cópia de pentágonos sobrepostos, Memória – recordação.

Quadro 5: Descrição dos itens que compuseram a MokACE-R-CCL

Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada – ACE-R		
Domínios cognitivos / Subescalas	Itens do teste	Escore máximo
ATENÇÃO E ORIENTAÇÃO	Orientação no tempo	
	Orientação no espaço	
	Registro	
MEMÓRIA (1ª parte)	Atenção e Concentração	
	Memória – recordação de três palavras	
	Memória anterógrada – curva de aprendizagem de nome e endereço	7
FLUÊNCIA	Memória retrógrada	4
	Fluência verbal – letra P	
	Fluência verbal – animais	7
LINGUAGEM	Leitura de frase (e execução) “Feche os olhos”	
	Compreensão “Pegue este papel...”	
	Escrita de uma frase	1
	Repetição de palavras	2
	Repetição de frase “Acima, além e abaixo”	
	Repetição de frase “Nem aqui, nem ali, nem lá”	
	Nomeação (caneta e relógio MEEM)	
	Nomeação de 10 figuras	10
	Compreensão semântica	4
	Leitura – palavras irregulares	1
VISUAL-ESPACIAL	Cópia de pentágonos sobrepostos	1
	Cópia de um cubo	
	Desenho de um relógio	
	Contagem de pontos	
	Letras fragmentadas	
MEMÓRIA (2ª parte)	Recordação (evocação tardia espontânea do nome e endereço)	7
	Reconhecimento do nome e endereço	
TOTAL MokACE-R-CCL		44

Fonte: elaborado pela autora

Todos esses itens respeitaram os coeficientes de escalabilidade do item ($H_i > 0,3$) e não mostraram violações de monotonicidade ou ordenação de item invariável ou sem interseção, conforme apresentado na Tabela 37. Os itens excluídos apresentaram $H_i < 0,3$.

Tabela 37: Escala Mokken do ACE-R no CCL: análise de escalabilidade e violações

Análise de violações				
Itens do ACE-R que foram incluídos na Mokken de CCL* (H da escala total: 0,37)	Hi	Monotonicidade #vi*	Não-intersecção #vi*	Ordem invariante do item #vi*
Memória – aprendizagem (Max 7)	0,32	0,00	0,00	0,00
Memória retrógrada (Max 4)	0,45	0,00	0,00	0,00
Fluência verbal – animais (Max 7)	0,37	0,00	0,00	0,00
Linguagem – escrita (Max 1)	0,59	0,00	0,00	0,00
Linguagem – repetição de palavras (Max 2)	0,35	0,00	0,00	0,00
Linguagem – nomeação (Max 10)	0,37	0,00	0,00	0,00
Linguagem – compreensão semântica (Max 4)	0,42	0,00	0,00	0,00
Linguagem – leitura de palavras (Max 1)	0,40	0,00	0,00	0,00
Visual-espacial – cópia dos pentágonos (Max 1)	0,37	0,00	0,00	0,00
Memória – recordação da memória (Max 7)	0,34	0,00	0,00	0,00

Fonte: elaborado pela autora. H: coeficiente de escalabilidade da escala completa, Hi: coeficiente de escalabilidade do item, #vi: número de violações, *p <0,001. Escore máximo da Mokken de ACE-R no CCL: 44 pontos.

5.4.2.1 MokACE-R-CCL x controles

Foi realizada a aferição do VIF. Nesta amostra, todas as variáveis respeitaram o limite máximo de 2,50 do valor do VIF (Tabela 38). Portanto, não há evidência de multicolinearidade, ou seja, a correlação entre as variáveis independentes no compartilhamento do peso na equação é adequada. Sendo assim, cada variável participa de modo independente, o que evita redundância no efeito sob o modelo.

Tabela 38: Fator de inflação da variância (VIF) na análise da MokACE-R-CCL x controles

Variáveis	VIF
Idade	1,075
Escolaridade	0,230
MokACE-R-CCL	1,290

Fonte: elaborada pela autora. VIF esperado < 2,50.

Por método de regressão logística com validação cruzada foram identificadas quais variáveis independentes compartilharam a importância na diferenciação

diagnóstica entre CCL e controles. A MokACE-R-CCL, a Idade, a Escolaridade, a Orientação no tempo e a Memória – reconhecimento foram selecionadas, visto que foram as variáveis que apresentaram significância estatística ($p < 0,05$), como se pode observar na Tabela 39.

Tabela 39: Modelo de regressão logística com validação cruzada (*leave-one-out*) da MokACE-R-CCL e outras variáveis independentes x controles

	β	e^{β}	Erro Padrão	Valor P
(Intercept)	8,714	-	3,148	<0,001
MokACE-R-CCL	-0,214	0,807	0,044	<0,001
Idade	0,036	1,037	0,020	0,061
Escolaridade	0,288	1,334	0,046	<0,001
Orientação no tempo	-1,415	0,243	0,519	<0,001
Memória – reconhecimento	-0,310	0,733	0,206	0,131

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, β = (o valor de beta), e^{β} = (valor exponencial de efeito na chance), p = valor de significância.

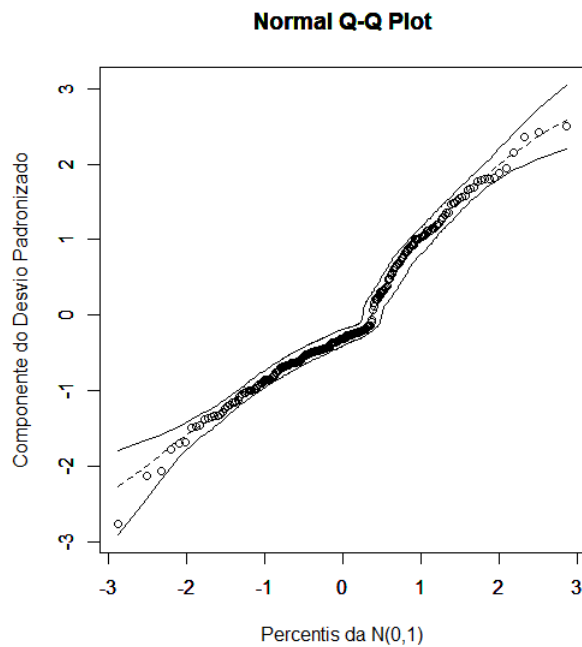
Na Tabela 39, o valor de β (beta) indica que quanto maior a Idade e a Escolaridade, a chance de o indivíduo ser CCL se eleva. Do mesmo modo, quanto maiores os escores de MokACE-R-CCL, na Orientação no tempo e na Memória-reconhecimento, a chance de o indivíduo ser CCL, nesta amostra, diminui. O valor exponencial de β (e^{β}) – é interpretado como o tamanho do efeito da variável na chance de o sujeito ser do grupo diagnóstico (CCL). Por exemplo, cada ponto a mais na variável/item Orientação no tempo, diminui em média a chance de o sujeito ser CCL em relação ao controle (0,243 – diminui 76%) ou quanto mais escolarizado for o sujeito, torna-se mais provável que ele seja CCL (1,334 aumenta em 1,3x) nesta amostra. Neste caso, o indivíduo precisa obter um escore muito alto na MokACE-R-CCL ou na Memória – reconhecimento para que ele não seja classificado como CCL, pois a escolaridade eleva o ponto de corte. Seguindo este raciocínio, o logaritmo proposto para esta amostra é:

$$\text{Logaritmo da chance} = \text{valor Beta do Intercept (8,714)} + ((0,807 \times \text{escore na MokACE-R-CCL}) + (1,037 \times \text{anos de estudo})) + (1,334 \times \text{anos de estudo}) + (0,243 \times \text{Orientação no tempo}) + (0,733 \times \text{escore Memória-reconhecimento})$$

Ao se investigar o desvio residual deste modelo, não existe diferença significativa em relação ao modelo perfeito que se ajustaria a cada dado, p-valor (χ^2

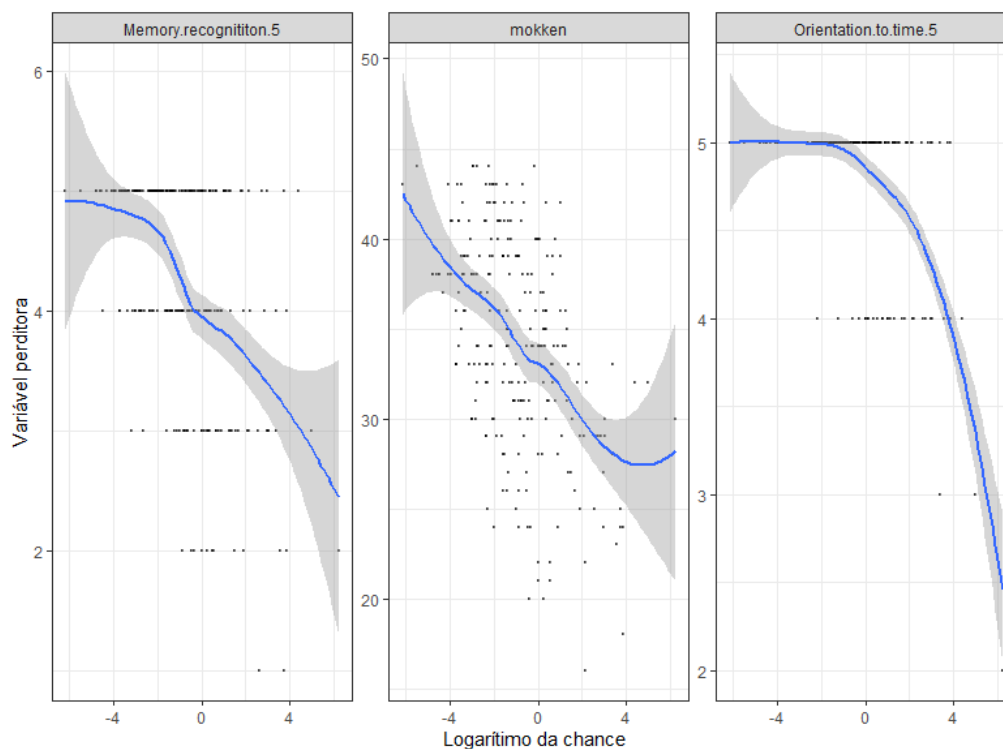
98,99 GL=258) = 0,999. O Gráfico 30 apresenta a ilustração do envelope simulado do resíduo do modelo.

Gráfico 30: Gráfico normal de probabilidades com envelope simulado da MokACE-R-CCL e outras variáveis independentes X controles



Fonte: elaborado pela autora. MokACE-R-CCL = escala Mokken do ACE-R no comprometimento cognitivo leve.

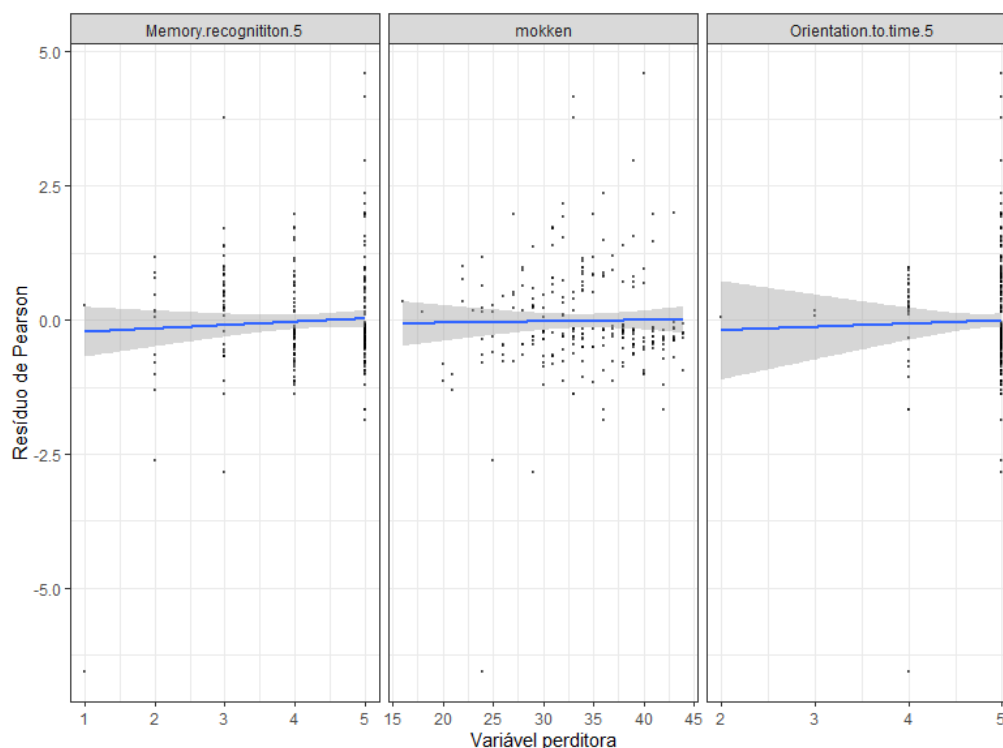
Gráfico 31: Gráfico de dispersão da MokACE-R-CCL e outras variáveis independentes com os valores preditos



Fonte: elaborado pela autora. MokACE-R-CCL = escala Mokken do ACE-R no comprometimento cognitivo leve. Memory.recognition.7 = Memória – reconhecimento, Mokken = MokACE-R-CCL e Orientation.to.time.5 = Orientação no tempo.

Em conjunto, as variáveis apresentam uma relação linear com os valores preditos pelo modelo. Ou seja, a Memória – reconhecimento (Memory.recognition.5), a MokACE-R-CCL (Mokken) e a Orientação no tempo (Orientation.to.time.5) apresentam uma relação linear com os valores preditos no modelo (Gráfico 31).

Gráfico 32: Gráfico de dispersão das variáveis preditoras e o resíduo de Pearson do modelo

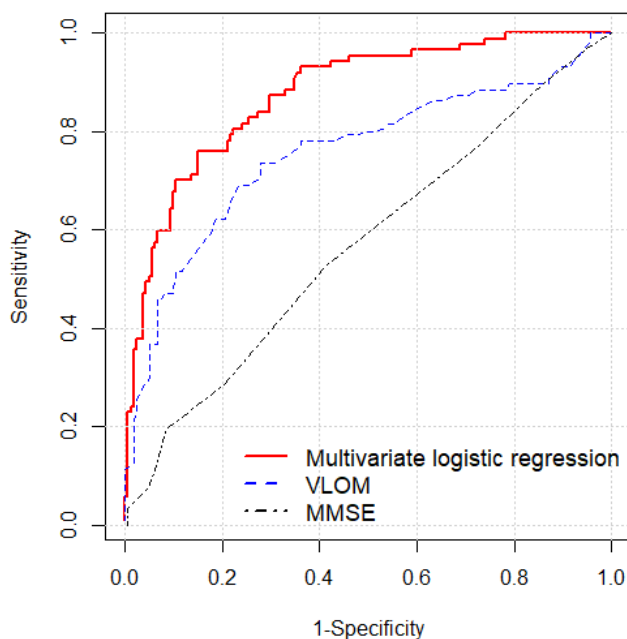


Fonte: elaborado pela autora.

No Gráfico 32, espera-se que o resíduo de Pearson seja em torno de 0, o que reforça a qualidade do modelo. Ainda nesta análise, nenhum *outlier* foi identificado, aferido pelo teste Bonferroni ($p < 0,05$).

Na análise de validação cruzada, a ASC do modelo foi 0,859 (Gráfico 33), portanto um resultado classificado como bastante satisfatório e superior ao MEEM (ASC = 0,569) e VLOM (ASC = 0,774), como observado no Gráfico 33. A fim de se maximizar a sensibilidade e a especificidade foi escolhido o ponto de corte à logit $\tau = -0,64$ na escala de chance.

Gráfico 33: Comparação das curvas ROC do modelo proposto com a MokACE-R-CCL e o MEEM e o VLOM na discriminação entre CCL x controles



Fonte: elaborado pela autora. MokACE-R-CCL = escala Mokken do ACE-R no comprometimento cognitivo leve. MMSE = MEEM.

Por fim, foi averiguada a validade do modelo nos próprios dados. Em 161 controles, o modelo identificou corretamente 127 casos e se equivocou em 34 dos casos restantes. Em 87 casos com CCL, 68 sujeitos foram identificados corretamente e 19 casos foram incorretamente considerados como controles (Tabela 40).

Tabela 40: Tabela de confusão do modelo para CCL x controles (ponto de corte $\tau = -0,64$)

	161 controles (observado)	87 sujeitos com CCL (observado)
Estimado pelo modelo como controle	127 casos corretos	19 casos incorretos
Estimado pelo modelo como CCL	34 casos incorretos	68 casos corretos

Fonte: elaborada pela autora. CCL = comprometimento cognitivo leve.

Nesta análise, a sensibilidade e a especificidade do modelo foram 78% e 79%, respectivamente. O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram 66% e 86%, respectivamente (Tabela 41).

Tabela 41: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do ponto de corte ótimo do modelo proposto para distinguir CCL x controles

Ponto de corte do logaritmo da chance	Sens.	Espec.	VPP	VPN
$\tau = -0,64$	78%	79%	66%	86%

Fonte: elaborada pela autora. CCL = comprometimento cognitivo leve, Sens. = sensibilidade, Espec. = especificidade, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.

Portanto, a partir dos dados apresentados acima, pode-se concluir que a capacidade do ACE-R para discriminar CCL e controles com uso do modelo proposto que considera a MokACE-R-CCL é bastante satisfatória.

5.5 Síntese dos resultados

Para melhor compreensão do leitor, os resultados mais expressivos dos três níveis de análises estatísticas aplicados neste estudo estão apresentados na Tabela 42.

Como se pode observar, ao parear **DA x controles** por idade/escolaridade/sexo utilizando método de análise discriminativa univariada, as subescalas de maior interesse, em ordem crescente, foram MEEM (ASC = 0,835), Atenção e Orientação (ASC = 0,851), razão VLOM (ASC = 0,859), a pontuação total do ACE-R (ASC = 0,856) e Memória (ASC = 0,876), que revelam acurácia em nível moderado.

Já na análise por regressão logística para DA x controles, o modelo que considera em conjunto a Escolaridade e as subescalas do ACE-R Atenção e Orientação, Fluência e Memória demonstra alta acurácia. Utilizando-se o ponto de corte de logit $\tau = -0,36$ na escala de chance, o modelo alcança ASC de 0,936.

Quando analisados todos os itens 26 itens do ACE-R e variáveis demográficas a partir de escala Mokken, na comparação entre DA x controles, os fatores que atuam em conjunto com a MokACE-R-DA de modo relevante são Escolaridade, Orientação no tempo e Recordação da memória. O ponto de corte logit $\tau = -0,45$ do modelo de regressão logística atinge acurácia ainda maior do que as demais: 96% de poder discriminativo (ASC = 0,968). Parâmetros como sensibilidade (93%), especificidade (94%), valor preditivo positivo (90%) e valor preditivo negativo (95%) mostraram-se bastantes expressivos.

Em relação à comparação de **DFTvc x controles**, a análise dos grupos pareando-os por idade e escolaridade mostrou que a subescala Fluência (ASC = 0,854) e a pontuação total do ACE-R (ASC = 0,850) foram as variáveis que melhor discriminaram os grupos.

Ao aplicar um modelo de regressão logística comiserando subescalas do ACE-R e variáveis demográficas nos grupos DFTvc x controles, a relação entre Atenção e Orientação, Fluência, Linguagem, Sexo (Masculino), Idade e Escolaridade para identificar os sujeitos, alcançou-se acurácia superior a 90% de acurácia (ASC = 0,908, $\tau = -0,588$), nesta amostra. Esse resultado reflete parâmetros como sensibilidade (81%), especificidade (95%), valor preditivo positivo (83%) e o valor preditivo negativo (94%) bastante interessantes.

Na comparação por análise discriminativa univariada entre os grupos diagnósticos **DFTvc x DA** pareados por nível educacional, apenas a razão VLOM mostrou poder de acurácia significativo. Com o ponto de corte de 3,05 obteve 81% (ASC = 0,816) de capacidade discriminatória, com sensibilidade (87%) mais interessante do que a especificidade (71%).

Por método de regressão logística, DFTvc x DA mostraram que a relação entre as subescalas Atenção e Orientação, Fluência, Linguagem e Idade melhor identifica os sujeitos. O ponto de corte de logit $\tau = -0,98$ na escala de chance atinge 86% de capacidade discriminatória (ASC = 0,865). A sensibilidade e a especificidade do modelo foram 78% e 85%, respectivamente. O valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram 65% e 91%, respectivamente.

Ao confrontar DFTvc x DA por método de regressão logística utilizando a escala Mokken gerada a partir do grupo DA, a relação entre a MokACE-R-DA, ser do sexo masculino, a Idade e os itens remanescentes do ACE-R Orientação no tempo, a Orientação no espaço e a Recordação da memória parecem melhor discriminar os grupos. O ponto de corte de logit $\tau = -0,82$ na escala de chance alcança 92% de poder discriminatório (ASC = 0,922), com 88% de sensibilidade e a especificidade e valor preditivo positivo de 71% e valor preditivo negativo de 96%.

Na comparação **demência (DA + DFTvc) x controles** por análise discriminativa univariada, o desempenho na subescala de Memória e na pontuação total do ACE-R mostraram mais de 84% de eficiência na identificação de demência. As pontuações de corte recomendadas foram: < 16 para Memória (ASC = 0,840, sens.

73,4% e espec. 85,6%) e < 80 para pontuação total do ACE-R (ASC = 0,863, sens. 76,3% e espec. 81,3%).

Por fim, ao confrontar os grupos **CCL x controles** por análise discriminativa univariada, o poder de acurácia do ACE-R se mostrou ineficiente na discriminação entre esses grupos (ASC $< 0,754$).

Entretanto, a escala Mokken gerada para o grupo de CCL seguida por método de regressão logística elevou a capacidade discriminatória entre CCL e controles para 85% (ASC = 0,859). O modelo apontou que a relação entre a MokACE-R-CCL, a Idade, a Escolaridade, a Orientação no tempo e a Memória – reconhecimento atua na discriminação dos grupos. O ponto de corte logit $\tau = -0,64$ na escala de chance apresentou sensibilidade e especificidade de 78% e 79%, respectivamente. O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram 66% e 86%, respectivamente.

Tabela 42: Síntese dos principais resultados dos três níveis de análises estatísticas

Nível I – Análises discriminativas univariadas dos grupos em pares (considera subescalas, totais e fatores demográficos)		NC <	ASC	Sens.	Espec.	VPP	VPN
DA x controles	Atenção e Orientação	17	0,851	81	74	74	81
	Memória	16	0,876	83	83	82	85
	ACE-R Total	80	0,856	78	77	75	79
	MEEM	25	0,835	66	90	86	74
	VLOM	3,09	0,859	71	91	88	77
DFTvc x controles	Fluência	11	0,854	92	66	60	94
	ACE-R Total	79	0,85	73	84	71	85
DFTvc x DA	VLOM	3,05	0,816	87	71	73	86
CCL x controles	Resultados insatisfatórios	---	0,754	---	---	---	---
Demência (DFTvc+DA) x controles	Memória	16	0,84	73	85	84	75
	ACE-R total	80	0,863	76	81	80	76
Nível II – Análises discriminativas multivariadas dos grupos (considerada subescalas e fatores demográficos)		logit τ	ASC	Sens	Espec.	VPP	VPN
DA x controles	Escolaridade + Atenção e Orientação + Fluência + Memória	-0,36	0,936	86	87	83	89
DFTvc x controles	Escolaridade + Idade + Sexo Masculino + Atenção e Orientação + Fluência + Linguagem	-0,588	0,908	81	95	83	94
DFTvc x DA	Idade + Atenção e Orientação + Fluência + Linguagem	-0,98	0,865	78	85	65	91

Continua →

Tabela 42 (continuação): Síntese dos principais resultados dos três níveis de análises estatísticas

Nível III – Análises de Mokken + Análises discriminativas multivariadas (considera itens e Fatores demográficos)		logit τ	ASC	Sens	Espec.	VPP	VPN
MokACE-R-DA x controles	MokACE-R-DA + Orientação no tempo + Recordação da memória	-0,45	0,968	93	94	90	95
MokACE-R-DA x DFTvc	MokACE-R-DA + Idade + Orientação no tempo + Orientação no espaço + Recordação da memória	-0,82	0,922	88	88	71	96
MokACE-R-CCL x controles	MokACE-R-CCL + Idade + Escolaridade + Orientação no tempo + Memória- reconhecimento	-0,64	0,859	78	79	66	86

Fonte: elaborada pela autora. DA = demência leve devido à doença de Alzheimer, DFTvc = demência frontotemporal – variante comportamental, CCL = comprometimento cognitivo leve, Sens. = sensibilidade, Espec. = especificidade, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo. MokACE-R-DA corresponde à soma dos itens: Memória Retrógrada, Fluência verbal – letra P, Fluência verbal – animais, Linguagem – leitura de frase, Linguagem – Repetição de palavras, Linguagem – Repetição da frase “Nem aqui, nem ali, nem lá”, Linguagem – nomeação de 10 figuras, Linguagem – compreensão semântica, Linguagem – leitura de palavras irregulares, Visual-espacial – Cópia de um cubo, Visual-espacial – Desenho de um relógio e Visual-espacial – letras fragmentadas. MokACE-R-CCL corresponde à soma dos itens: Memória – memória anterógrada, Memória retrógrada, Fluência verbal – animais, Linguagem – escrita de uma frase, Linguagem – repetição de palavras, Linguagem – nomeação de 10 figuras, Linguagem – compreensão semântica, Linguagem – leitura de palavras irregulares, Visual-espacial – cópia de pentágonos sobrepostos, Memória – recordação.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, investigamos o valor diagnóstico da versão brasileira do ACE-R em pacientes com comprometimento cognitivo com e sem demência. Foram realizadas análises com os grupos diagnosticados com demência leve devido à DA provável ($n = 102$), DFTvc leve ($n = 37$) e CCL amnésicos ($n = 87$), comparados com controles e entre si. Todos os grupos mostraram desempenhos diferentes no ACE-R, quando analisados a partir dos escores brutos obtidos ($p < 0,001$). As médias mais baixas dos escores cognitivos foram observadas no grupo de pacientes com diagnóstico de DA, seguidas do grupo de pacientes com diagnóstico de DFTvc, como também encontrado por autores argentinos (Torralva et al., 2011). O grupo de CCL obteve resultados melhores do que os grupos com demência, porém aquém do desempenho de controles, como também observado no estudo original do ACE-R (Mioshi et al., 2006).

Na análise comparativa entre pacientes com diagnóstico de DA em relação a controles, os grupos foram emparelhados por idade, escolaridade e sexo. O ACE-R mostrou-se capaz de distinguir os grupos com ASC maior do que 0,8 nas subescalas de atenção e orientação, memória, ACE-R total e VLOM, demonstrando ótimo poder de acurácia. Esses resultados confirmam outros achados na literatura que documentaram a boa capacidade discriminatória do ACE-R na distinção entre pacientes com DA e controles (Mioshi et al., 2006; Alexopoulos et al., 2010; Carvalho; Barbosa; Caramelli, 2010).

Na análise comparativa entre pacientes com diagnóstico de DFTvc em relação a controles, os grupos foram emparelhados por idade e escolaridade, mas não por sexo. O ACE-R mostrou boa acurácia diagnóstica, com ASC maior do que 0,8 na subescala Fluência e na pontuação total do ACE-R, demonstrando ótimo poder de acurácia nesses componentes da bateria. Estudos de cognição de indivíduos com diagnóstico de DFT demonstram prejuízo em tarefas de fluência verbal, como encontrado em nossa amostra (Libon et al., 2009; Suhonen et al., 2017; Van Den Berg et al., 2017).

Na análise comparativa entre pacientes com diagnóstico de DFTvc em relação à DA, os grupos foram emparelhados por escolaridade, mas por não por idade e sexo. Ainda que a DFTvc seja uma demência considerada de início pré-senil na maioria dos casos e a DA possa surgir em qualquer idade no idoso, consideramos o não emparelhamento dos pacientes nesse aspecto como uma falha. Contudo, vale

ressaltar que os grupos não mostraram diferença significativa no status cognitivo medido pela DRS ($p = 0,150$).

Ao analisar o poder de acurácia do ACE-R entre DFTvc e DA por método de análises discriminativas univariadas, apenas a razão VLOM mostrou eficiência na discriminação entre os grupos ($ASC = 0,816$). A nota de corte 3,05 apresentou sensibilidade de 87% e especificidade de 71%. Trata-se de dado bastante interessante, pois ela é facilmente calculada, tendo sido elaborada com o propósito de diferenciar DA e DFT e que, de modo independente, foi uma excelente medida de diferenciação entre os grupos. Em estudo de validação do ACE-R na Argentina, foi proposta nota de corte próxima à que encontramos, 3,5, com sensibilidade de 81% e especificidade de 79%, também aproximadas ao que verificamos (Torralva et al., 2011).

Entretanto, tais achados na América do Sul contrariam outros estudos de língua inglesa, que mostraram pouca eficiência da razão VLOM na distinção entre esses grupos de pacientes (Bier et al., 2004; Crawford et al., 2012). Informações contraditórias sugerem a possibilidade de que a razão VLOM (e o ACE-R) apresente limitações na capacidade de detectar DFTvc em outras amostras. De todo modo, consideramos que o aumento do tamanho amostral, o emparelhamento dos grupos também pela idade ou um método de análise estatística mais sofisticado poderiam trazer mais contribuições sobre o comportamento da bateria ACE-R em pacientes com DFTvc em nosso meio.

Adicionalmente, integramos os grupos DA e DFTvc a fim de investigar demência x controles. Em análise discriminativa univariada, as pontuações de corte < 16 na subescala Memória ($ASC = 0,840$, sens. 73,4% e espec. 85,6%) e < 80 na pontuação total do ACE-R ($ASC = 0,863$, sens. 76,3% e espec. 81,3%) mostraram boa eficiência na identificação de demência. Esses achados confirmam que o ACE-R é um bom instrumento para se detectar demência também no Brasil, assim como outros estudos internacionais reportaram (Mioshi et al., 2006; Larner, 2007, 2009, 2013; Terpening et al., 2011).

Por último neste nível I de nossas análises, ao compararmos CCL x controles por análise discriminativa univariada, o poder de acurácia do ACE-R se mostrou ineficiente na discriminação entre os grupos ($ASC < 0,754$). Embora os achados da literatura sejam controversos, há indicativos de que o ACE-R não seja acurado para identificar CCL (Hodges; Larner, 2017), quando utilizadas notas de corte.

Em suma, ainda que diversos relatos no ACE-R sejam contundentes sobre o uso do instrumento para identificar demência e DA (Tsoi et al., 2015), há ainda evidências contraditórias quanto à sua utilidade em indivíduos como CCL e DFTvc (Crawford et al., 2012). Acreditando que todo o potencial do instrumento não estivesse sendo explorado ao apenas empregar análise de acurácia para diferenciar os grupos, optamos por abordar os dados de modo mais aprofundado em um segundo nível de análise. Assim, considerando a possibilidade de que diversos fatores demográficos e cognitivos participem de modo complexo nas patologias supracitadas, conduzimos análises de regressão logística para identificar as subescalas do ACE-R e as variáveis demográficas mais relevantes na diferenciação entre os grupos. A identificação dos fatores importantes viabilizou a criação de um modelo estatístico, diferenciando o olhar sobre o poder diagnóstico do ACE-R.

Na análise de regressão logística com grupos de DA e controles foi identificado que a relação entre as subescalas Atenção e Orientação, Fluência, Memória e a Escolaridade tem efeito significativo sobre o diagnóstico de DA. O modelo logarítmico proposto com essas variáveis em conjunto alcançou excelente poder de acurácia, ASC = 0,936. O ponto de corte ótimo na escala de chance ($\tau = -0,36$) apresentou altas sensibilidade e especificidade, 86% e 87%, respectivamente. Ao utilizar esse método inédito em estudos com o ACE-R, foi possível verificar que o poder de acurácia do ACE-R se eleva de 87% para 93% nesta amostra.

Ótimos resultados também foram encontrados no modelo logarítmico na comparação dos grupos de DFTvc e controles. Foi evidenciado efeito significativo da relação entre as subescalas Atenção e Orientação, Fluência, Linguagem, Sexo (Masculino), Idade e Escolaridade sobre o diagnóstico de DFTvc em nossa amostra. A ASC do modelo logarítmico alcançou o valor de 0,908. O ponto de corte na escala de chance que maximizou a sensibilidade (81%) e a especificidade (95%) de modo bastante satisfatório foi logit $\tau = -0,588$. Assim, o poder de acurácia do ACE-R foi de 90%, quando considerada a relação de variáveis demográficas importantes com os componentes da bateria. Esse expressivo resultado contraria achados da literatura que utilizaram a nota de corte da pontuação total e sugeriram que o ACE-R fosse pouco eficiente ao distinguir DFTvc de controles (BIER et al., 2004) .

Por último, ao confrontar os grupos com demência, DFTvc e DA, as subescalas Atenção e Orientação, Fluência e Linguagem juntamente com a Idade mostraram efeito significativo na discriminação desses pacientes. O modelo logarítmico proposto

com a junção dessas variáveis revelou ASC de 0,865, evidenciando alta acurácia diagnóstica do ACE-R. O ponto de corte estabelecido na escala de chance foi $\tau=0,27$ e apresentou sensibilidade de 78% e especificidade de 85%. Esse método estatístico atingiu cinco pontos percentuais a mais no poder discriminatório (81% para 86%) em comparação com o simples uso da razão VLOM em nossa amostra.

Vale ponderar que, mesmo não intencionalmente, as amostras totais de DA e DFTvc utilizadas em nosso estudo apresentaram médias semelhantes de escolaridade: DA 11,75 (5,00) e DFTvc 12,22 (6,19). É possível que essa coincidência tenha acobertado a participação desse aspecto no modelo que analisou DFTvc x DA. Como bem documentado na literatura em revisão sistemática recente, o desempenho em testes cognitivos geralmente é suscetível ao grau de escolaridade dos indivíduos (Seblova; Berggren; Lövdén, 2019), do mesmo modo que no ACE-R brasileiro (Amaral-Carvalho; Caramelli, 2012; César et al., 2017). Portanto, consideramos importante a possibilidade de execução de nova análise de modelo com tamanho amostral maior e heterogêneo. Contudo, há evidências suficiente para afirmar que o modelo proposto se mostrou eficiente para essa faixa educacional (± 11 anos de estudo) em nossa amostra.

Por fim, em um último experimento, investigamos o poder de acurácia do ACE-R considerando não mais suas subescalas e pontuação total, mas os 26 itens da bateria individualmente. Em 2015, autores propuseram algo semelhante com dados do ACE-R para grupos de DA e outras demências (Mcgrory et al., 2015). Assim como eles, acreditamos que informações importantes podem ser negligenciadas quando são consideradas as pontuações totais. Por exemplo, dois indivíduos com processos cognitivos distintos podem alcançar a mesma pontuação, mesmo tendo demonstrado desempenho diferente em itens variados. Para apurar essa análise, a técnica de escalonamento de Mokken foi aplicada, o que viabilizou a extração dos itens que possuíam um mesmo traço latente. Assim, conseguimos gerar a escala de Mokken para o grupo DA e para o grupo CCL, MokACE-R-DA e MokACE-R-CCL, respectivamente.

A MokACE-R-DA em nossa amostra compreende 12 itens: Memória Retrógrada, Fluência verbal – letra P, Fluência verbal – animais, Linguagem – leitura de frase, Linguagem – Repetição de palavras, Linguagem – Repetição da frase “Nem aqui, nem ali, nem lá”, Linguagem – nomeação de 10 figuras, Linguagem – compreensão semântica, Linguagem – leitura de palavras irregulares, Visual-espacial

– Cópia de um cubo, Visual-espacial – Desenho de um relógio e Visual-espacial – letras fragmentadas.

Em comparação com os 11 itens que compõem a escala Mokken da DA australiana, coincidem apenas Memória Retrógrada, Desenho do relógio e Linguagem – compreensão sintática. Naquele estudo, os autores agruparam variados fenótipos da patologia de DA em um mesmo grupo, como a Afasia Progressiva – variante Logopênica (Mcgrory et al., 2015). Supõe-se que essa e outras diferenças entre as amostras possam ter provocado achados tão distintos. De todo modo, uma amostra significativamente maior poderia esclarecer essa dúvida.

Em sequência à formulação da escala Mokken da DA, realizamos a análise de regressão logística e as curvas ROC. Quando DA x controles foram analisados, os fatores encontrados como relevantes em conjunto com a MokACE-R-DA foram Escolaridade e os itens do ACE-R Orientação no tempo e Memória – recordação. O modelo com o ponto de corte logit $\tau = -0,45$ atingiu acurácia impressionante de 96% (ASC = 0,968), com sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo igualmente expressivos (93%, 94%, 90% e 95%, respectivamente). Como se trata de uma abordagem inédita na literatura relacionada ao ACE-R (ou qualquer outra versão do ACE), não temos dados disponíveis para comparação com os nossos achados. De todo modo, podemos concluir que estes são os dados de acurácia com parâmetros mais altos e consistentes descritos até o momento (Crawford et al., 2012; Larner; Mitchell, 2014; Tsoi et al., 2015).

Ao confrontar por método de regressão logística DFTvc x DA, a relação entre a MokACE-R-DA, ser do sexo masculino, a Idade, a Orientação no tempo, a Orientação no espaço e a Memória – recordação parecem melhor discriminar os grupos. O ponto de corte de logit $\tau = -0,82$ na escala de chance alcançou 92% de poder discriminatório (ASC = 0,922). A sensibilidade e a especificidade do modelo foram de 88%. O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram 71% e 96%, respectivamente. Esse dado supera a qualidade da razão VLOM (86%) encontrada em nosso estudo.

Se por um lado a razão VLOM pode ser uma forma prática de analisar a distinção entre DA e DFT, o fato de sua acurácia se apresentar variável entre os estudos (Hodges; Larner, 2017) pode sugerir que quanto menos elementos são considerados, maior é o risco de que fatores importantes escapem ao examinador. Acreditamos que o uso de um modelo mais complexo de investigação com o ACE-R

poderia cercar mais possibilidades que compõem o perfil diagnóstico e, assim, aumentar sua eficácia.

Por fim, considerando o sucesso desta combinação de métodos estatísticos, a escala Mokken foi gerada para o grupo de CCL, que foi comparado a controles por método de regressão logística e curvas ROC. Como nos demais, a capacidade discriminatória do modelo estatístico alcançou 85% (ASC = 0,859). O modelo apontou que a relação entre a MokACE-R-CCL, a Idade, a Escolaridade, a Orientação no tempo e a Memória – reconhecimento melhor discriminavam os grupos. A fim de se maximizar a sensibilidade e a especificidade, foi escolhido o ponto de corte à logit $\tau = -0,64$ na escala de chance. Nesta análise, a sensibilidade e a especificidade do modelo foram 78% e 79%, respectivamente. O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram 66% e 86%, respectivamente.

Ao utilizar notas de cortes dos totais do ACE-R, como realizado em diversos estudos compilados por Hodges e Larner em seu capítulo de livro (Hodges; Larner, 2017) e no primeiro nível de nossas análises, o desempenho do ACE-R para essa população com comprometimento cognitivo sem demência tinha se apresentado ineficaz.

Vale mencionar que em 2015, entre os mais de 40 testes de rastreio de demência contemplados em estudo de revisão sistemática internacional, o ACE-R foi indicado entre as duas melhores alternativas disponíveis (Tsoi et al., 2015), junto com o Mini-Cog test (Borson et al., 2000). Na época, o ACE-R não foi indicado como alternativa para avaliar CCL. Entretanto, é possível que abordagens mais complexas de análises, como a que aplicamos aqui, possam demonstrar resultados mais interessantes nesse sentido.

Por isso, os achados deste estudo destacam a necessidade de abordagem global dos fatores cognitivos e demográficos e sua relação com o desfecho dos diagnósticos. Os dados confirmam claramente que o fenômeno que investigamos – o diagnóstico – depende de uma relação entre diferentes variáveis. Para isso, cada modelo proposto foi submetido à validação, análise do erro e foi construído de modo a identificar a melhor forma de distinguir os grupos, o que torna a informação mais consistente e confiável. Ademais, as curvas ROC finais mostram a superioridade desse método em relação à análise das subescalas individualmente, como feito no nível I dos nossos resultados. Ainda que a utilização dos parâmetros de notas de corte tenha sido a maneira mais prática de manuseio no cotidiano da clínica até o momento,

recursos com cálculos automáticos por smartphone hoje são uma realidade bastante acessível e rápida.

Vale acrescentar que essa é uma proposta de modelo. A interpretação quantitativa e qualitativa dos achados deste estudo nos remete a mais análises. Como demonstrado em nossos resultados, é possível que na subescala Linguagem alguns itens sejam mais significativos para discriminar os grupos. Outro exemplo é a necessidade de se estabelecer o limite mínimo na pontuação da subescala Fluência para que o escore no logaritmo seja considerado a partir de certo ponto.

Nosso estudo tem outras limitações. O grupo DFTvc era mais jovem do que o grupo DA, o que pode ter influenciado nos achados no nível I de análise. Sabe-se que a idade pode influenciar os escores cognitivos (Amaral-Carvalho; Caramelli, 2012), (César et al., 2017). Embora a DFTvc se apresente mais comumente como demência de início precoce e a DA possa aparecer em qualquer idade, frequentemente após os 65 anos, consideramos a diferença de idade como uma limitação de nosso estudo para análises discriminativas univariadas, o que justificou a aplicação de análises multivariadas. É possível que alguns pesquisadores prefiram usar uma fórmula derivada de regressão para corrigir a educação e a idade. Porém, em nossa opinião, a equação gerada é menos adequada para a prática clínica. Acreditamos que amostras maiores e correspondência adequada dos grupos por idade podem contribuir ainda mais com a investigação do valor do ACE-R no diagnóstico de DFTvc em nosso meio, caso o clínico opte por utilizar notas de corte como parâmetro.

Outro ponto de limitação é que este estudo foi realizado em duas unidades brasileiras de Neurologia Cognitiva, então, pode-se supor que tenha havido variabilidade na aplicação de testes e entre examinadores. Os neuropsicológicos não desconheciam o diagnóstico clínico. No entanto, todos os profissionais envolvidos no estudo possuíam longa experiência na área. Além disso, todas as recomendações do modo de administração e pontuação foram rigorosamente respeitadas, a fim de evitar interferências da subjetividade. Vale lembrar ainda que o ACE-R sempre foi aplicado por inteiro, seguindo a mesma ordem recomendada, visto que a extração dos itens de interesse foi realizada posteriormente para refinamento da análise estatística.

Salienta-se que a proposta de modelo de análise aqui apresentada nos remete a mais análises, com bancos de pacientes significativamente maiores, com possíveis parcerias entre centros de atendimento de idosos em investigação cognitiva e que utilizam o ACE-R corriqueiramente em sua prática. Acreditamos que essa estratégia

nos remeterá a outro patamar de compreensão do desempenho do ACE-R em diferentes ambientes e grupos diagnósticos.

É pertinente mencionar que o ACE-R tem um sucessor, o ACE-III. Essa transformação ocorreu em decorrência de problemas com direitos autorais do MEEM em países de alta renda. Contudo, a literatura mostra que o ACE-R e o ACE-III são altamente correlacionados (Hsieh et al., 2013). Além do mais, em revisão sistemática realizada em 2019, os autores pontuam que a variabilidade dos escores e dos parâmetros de sensibilidade e especificidade do ACE-III refletiam informação insuficiente em termos de boa quantidade e qualidade, considerando cenários variados como cuidados primários, ambulatoriais, pacientes internados na comunidade, prevalências e adaptações para outras línguas (Beishon et al., 2019). Além de não haver validação brasileira do ACE-III, apesar dos possíveis problemas de licenciamento, o ACE-R foi validado em mais idiomas do que seu sucessor, portanto, pode ser útil na avaliação de pacientes com demência que se apresentam a serviços que não falam inglês fluentemente (Habib; Stott, 2019).

7 CONCLUSÕES

Com o aumento exponencial da população idosa e, conseqüentemente, da incidência de comprometimento cognitivo e demência, o ACE-R se apresenta como uma ferramenta simples e sensível na triagem diagnóstica, inclusive em locais onde os recursos são escassos. Ela é um instrumento consolidado internacionalmente, de fácil administração e pontuação. A versão brasileira tem sido amplamente adotada em clínicas e ambulatórios ao longo dos últimos 15 anos e tem se mostrado bastante hábil na avaliação breve de alguns dos principais domínios cognitivos afetados em demências degenerativas, como DA e DFTvc. Os achados deste estudo reforçam sua aplicabilidade e competência.

Em nosso estudo, a comparação do desempenho entre controles e grupos de pacientes com DFTvc leve, demência leve devido à DA provável e CCL amnésico de múltiplos domínios mostrou a eficiência da pontuação total e de algumas subescalas da versão brasileira do ACE-R. Pacientes com DA tendem a se diferenciar de controles nas subescalas Atenção e Orientação, Memória e na pontuação total da bateria. Pacientes com DFTvc tendem a obter resultados piores na Fluência e na pontuação total, quando comparados a controles. Ao reunir DA e DFTvc em um grupo único de demência, a subescala Memória e a pontuação total do ACE-R se mostraram bastante eficientes para distingui-los dos controles. Já na diferenciação entre DA e DFTvc, a razão VLOM sozinha foi capaz de diferenciar 81% dos pacientes, o que representa uma boa acurácia.

Em contrapartida, o uso de escores brutos no ACE-R, como apresentado acima, é insuficiente para distinguir CCL de controles. No entanto, o uso de um modelo mais complexo que envolva mais elementos torna a bateria capaz de diferenciar 85% dos casos. Esse método alternativo de investigação, com coeficientes que selecionam subescalas e/ou itens da bateria discriminantes em conjunto com idade e sexo também elevou de modo impressionante o poder discriminatório do ACE-R no diagnóstico diferencial entre DA e DFTvc. Naturalmente, os métodos mais sofisticados de identificação dos melhores itens, como a escala Mokken, em combinação com itens remanescentes e aspectos demográficos provaram ser ainda mais acurados para identificar DA ou DFTvc entre controles.

Os achados deste estudo confirmam o valor diagnóstico do ACE-R brasileiro. Além do mais, tornam evidente que a busca de alternativas para selecionar itens mais

adequados é uma estratégia eficiente, que pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre patologias comuns na clínica, como CCL e demência.

É certo que outros aspectos clínicos e exames complementares são mandatórios para o diagnóstico etiológico. Entretanto, acreditamos que o ACE-R pode trazer uma contribuição valiosa para o raciocínio clínico. Sendo assim, esperamos que os frutos deste trabalho possam ajudar no diagnóstico clínico precoce de demência em nosso meio, inclusive em locais onde os recursos como avaliação neuropsicológica especializada são escassos.

REFERÊNCIAS

- Albert, M. S. 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 and Dementia*, v. 7, n. 3, p. 270–279, 2011.
- Alexopoulos, P. et al. Validation of the German revised Addenbrooke's Cognitive Examination for detecting mild cognitive impairment, mild dementia in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 29, n. 5, p. 448–456, 2010.
- Amaral-Carvalho, V.; Caramelli, P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. *Cognitive and Behavioral Neurology*, v. 25, n. 2, p. 72–76, 2012.
- Apolinario, D. et al. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Memory Index Score (MoCA-MIS) in Brazil: Adjusting the nonlinear effects of education with fractional polynomials. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 33, n. 7, p. 893–899, 2018.
- Beckert, M. et al. Performance of low-educated elders with depression on Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) test. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 10, n. 1, p. 19–25, 2016.
- Beishon, L. C. et al. Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) and mini-ACE for the detection of dementia and mild cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 12, p. CD013282, 2019.
- Bento, S. R.; et al. Use of digital game therapy among elderly persons undergoing dialytic treatment: cognitive aspects and depressive symptoms. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, 2018; 21(4): 447-455.
- Bier, J. C. et al. Is the Addenbrooke's Cognitive Examination effective to detect frontotemporal dementia? *Journal of Neurology*, v. 251, n. 4, p. 428–431, 2004.
- Borson, S. et al. The mini-cog: A cognitive "vital signs" measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 15, n. 11, p. 1021–1027, nov. 2000.
- Brigola, A. G. et al. Descriptive data in different paper-based cognitive assessments in elderly from the community: Stratification by age and education. *Dementia e Neuropsychologia*, v. 12, n. 2, p. 157–164, 2018.
- Brucki, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 61, n. 3 B, p. 777–781, 2003.
- Burns A; Lawlor B, C. S. Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI). In: *Assessment scales in old age psychiatry*. London: Martin Dunitz, 1999.
- Camozzato, A. L. et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the

Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *International Psychogeriatrics*, v. 20, n. 2, p. 383–393, 2008.

Carvalho, V. A.; Barbosa, M. T.; Caramelli, P. Brazilian version of the addenbrooke cognitive examination-revised in the diagnosis of mild Alzheimer disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, v. 23, n. 1, p. 8–13, 2010.

Carvalho, V. A.; Caramelli, P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Dementia & Neuropsychologia*, v. 1, n. 2, p. 212–216, jun. 2007.

César, K. G. Estudo da prevalência de comprometimento cognitivo leve e demência na cidade de Tremembé, estado de São Paulo [Tese de doutorado]. p. 156, 2014.

César, K. G. et al. Addenbrooke's cognitive examination-revised: Normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. *International Psychogeriatrics*, v. 29, n. 8, p. 1345–1353, 2017.

Chaves, M. L. et al. Incidence of mild cognitive impairment and alzheimer disease in southern Brazil. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, v. 22, n. 3, p. 181–187, 2009.

Chaves, M. L. F. et al. Validity of the Clinical Dementia Rating Scale for the Detection and Staging of Dementia in Brazilian Patients. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, v. 21, n. 3, p. 210–217, jul. 2007.

Chaves, M. L. F. et al. Alzheimer's disease: Evaluation cognitive, behavioral and functional | Doença de Alzheimer: Avaliação cognitiva, comportamental e funcional. *Dementia e Neuropsychologia*, v. 5, n. SUPPL. 1, p. 21–33, 2011.

Crawford, S. et al. A systematic review of the accuracy and clinical utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination and the Addenbrooke's Cognitive Examination — Revised in the diagnosis of dementia. p. 659–669, 2012.

Cummings, J. L. et al. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, v. 44, n. 12, p. 2308–2308, 1994.

Silveira, M. M.; Portoguez, M. W. Análise da qualidade de vida e prevalência de declínio cognitivo, ansiedade e sintomas depressivos em idosos. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, v. 34, n. 2, p. 261–268, 2017.

Dalpubel, D. et al. Subjective memory complaint and its relationship with cognitive changes and physical vulnerability of community-dwelling older adults. *Dementia e Neuropsychologia*, v. 13, n. 3, p. 343–349, 2019.

Damasceno et al. Validation of the Brazilian version of mini-test CASI-S. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 63, n. 2 B, p. 416–421, 2005.

De Almeida, M. L. et al. Subjective cognitive impairment, cognitive disorders and self-perceived health: The importance of the informant. *Dementia e Neuropsychologia*, v. 13, n. 3, p. 335–342, 2019.

Fazekas, F. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology*, v. 149, n. 2, p. 351–356, 1987.

Foss, M. P. et al. Mattis Dementia Rating Scale (DRS) middle-age and elderly populations. *Dement Neuropsychol*, v. 7, n. 4, p. 374–379, 2013.

Foster, N. L. et al. Quality improvement in neurology: Mild cognitive impairment quality measurement set. *Neurology*, v. 93, n. 16, p. 705–713, 2019.

Francisco, H. C. et al. Relationship between cognitive processing, language and verbal fluency among elderly individuals. *Dementia e Neuropsychologia*, v. 13, n. 3, p. 299–304, 2019.

Freitas, S. et al. Montreal Cognitive Assessment. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, v. 27, n. 1, p. 37–43, 2013.

Gesualdo, G. D. et al. Cognitive impairment of patients with chronic renal disease on hemodialysis and its relationship with sociodemographic and clinical characteristics. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 11, n. 3, p. 221–226, 2017.

Gleichgerricht, E. et al. The role of social cognition in moral judgment in frontotemporal dementia. *Social Neuroscience*, v. 6, n. 2, p. 113–122, 2011.

Gorno-Tempini, M. L. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, v. 76, n. 11, p. 1006–1014, 2011.

Habib, N.; Stott, J. Systematic review of the diagnostic accuracy of the non-English versions of Addenbrooke's cognitive examination – revised and III. *Aging and Mental Health*, v. 23, n. 3, p. 297–304, 2019.

Hancock, P.; Lerner, A. J. Diagnostic utility of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) and its combination with the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in a memory clinic-based population. *International Psychogeriatrics*, v. 21, n. 3, p. 526–530, 2009.

Herrera et al. Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, v. 16, n. 2, p. 103–108, 2002.

Hodges, J. R. Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: Contributions to clinico-pathological studies, diagnosis, and cognitive neuroscience. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 33, n. SUPPL. 1, p. 211–217, 2013.

Hodges, J. R.; Lerner, A. J. Addenbrooke's Cognitive Examinations: ACE, ACE-R, ACE-III, ACEapp, and M-ACE. In: *Cognitive Screening Instruments*. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 109–137.

Hornberger, M.; Piguet, O. Episodic memory in frontotemporal dementia: A critical review. *Brain*, v. 135, n. 3, p. 678–692, 2012.

Hsieh, S. et al. Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric*

Cognitive Disorders, v. 36, n. 3–4, p. 242–250, 2013.

Jeckel-Neto, E. A.; Cunha, G. L. da. Teorias biológicas do envelhecimento. In: Freitas, E. V.; Py, L.; Neri, A L; Cançado, F. A. X.; Gorzoni, M. L.; Doll, J. (Ed.). Tratado de geriatria e gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2006. p. 13–22.

Johnson, J. K. et al. Frontotemporal Lobar Degeneration. Archives of Neurology, v. 62, n. 6, 2005.

Kertesz, A.; Mohs, R. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease. In: Gauthier, S. (Ed.). Cognition. 2nd. ed. Londres: Martin Dunitz; 2001 p. 179–196.

Kwak, S. G.; Kim, J. H. Central limit theorem: The cornerstone of modern statistics. Korean Journal of Anesthesiology, v. 70, n. 2, p. 144–156, 2017.

Larner, A. Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) for the diagnosis and differential diagnosis of dementia. v. 109, p. 491–494, 2007.

Larner, A. J. ACE-R: cross-sectional and longitudinal use for cognitive assessment. In: Fisher, A.; Hanin, I. (Ed.). New Trends in Alzheimer and Parkinson Related Disorders: ADPD 2009. Collection of Selected Free Papers from the 9th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Disease AD/ PD. Prague, Czech Republic, March 11–15, 2009. Bologna: Medimond International Proceedings, 2009. p. 103–7.

Larner, A. J. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R): Pragmatic study of cross-sectional use for assessment of cognitive complaints of unknown etiology. International Journal of Geriatric Psychiatry, v. 28, n. 5, p. 547–548, 2013.

Larner, A. J.; Mitchell, A. J. A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. International Psychogeriatrics, v. 26, n. 4, p. 555–563, 2014.

Liang, J. hong et al. The optimal treatment for improving cognitive function in elder people with mild cognitive impairment incorporating Bayesian network meta-analysis and systematic review. Ageing Research Reviews, v. 51, n. August 2018, p. 85–96, 2019.

Libon, D. J. et al. Neurocognitive contributions to verbal fluency deficits in frontotemporal lobar degeneration. Neurology, v. 73, n. 7, p. 535–542, 2009.

Lima-Silva, T. B. Funcionalidade e desempenho cognitivo na demência frontotemporal variante comportamental. p. 137, 2012.

Lima-Silva, T. B. et al. Translation, cross-cultural adaptation and applicability of the Brazilian version of the Frontotemporal Dementia Rating Scale (FTD-FRS). Dementia & Neuropsychologia, v. 7, n. 4, p. 387–396, 2013.

Lonie, J. A. et al. Predicting outcome in mild cognitive impairment: 4-Year follow-up study. British Journal of Psychiatry, v. 197, n. 2, p. 135–140, 2010.

Mathuranath, P. S. et al. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. p. 315–320, 2000.

Mattis S. Dementia rating scale. professional manual. Florida: Psychological Assessment Resources; 1988.

Mcgrory, S. et al. Does the order of item difficulty of the Addenbrooke's Cognitive Examination add anything to subdomain scores in the clinical assessment of dementia? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, v. 5, n. 1, p. 155–169, 2015.

Mckhann, G. M. et al. The diagnosis of dementia 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 and Dementia*, v. 7, n. 3, p. 263–269, 2011.

Miller, B. L. et al. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: Clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology*, v. 48, n. 4, p. 937–942, 1997.

Mioshi, E. et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 21, n. 11, p. 1078–1085, nov. 2006.

Mokken, R. J. A Theory and Procedure of Scale Analysis. [s.l.] DE GRUYTER MOUTON, 1971.

Mór Fukushima, R. L. et al. Cognitive abilities and physical activity in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis. *Dementia e Neuropsychologia*, v. 13, n. 3, p. 329–334, 2019.

Musa, G. et al. Alzheimer's Disease or Behavioral Variant Frontotemporal Dementia? Review of Key Points Toward an Accurate Clinical and Neuropsychological Diagnosis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, v. 73, n. 3, p. 833–848, 2020.

Nasreddine, Z. S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 53, n. 4, p. 695–699, 2005.

Nitrini, R. et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 52, n. 4, p. 457–465, 1994.

Nitrini, R. et al. Prevalence of dementia in Latin America: A collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics*, v. 21, n. 4, p. 622–630, 2009.

Ordóñez, T. N. et al. Actively station: Effects on global cognition of mature adults and healthy elderly program using electronic games. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 11, n. 2, p. 186–197, 2017.

Paradella, Rodrigo. Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017. Agência IBGE Notícias, 26/04/2018. Disponível em

<encurtador.com.br/iFNP5>. Acesso em 11 mar. 2022.

Petersen, R. C. et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, v. 58, n. 12, p. 1985–1992, 2001.

Petersen, R. C. Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*, v. 364, n. 23, p. 2227–2234, 2011.

Rascovsky, K. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, v. 134, n. 9, p. 2456–2477, 2011.

Rocha, M. S. G. et al. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised is accurate for detecting dementia in Parkinson's disease patients with low educational level. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 8, n. 1, p. 20–25, 2014.

Seblova, D.; Berggren, R.; Lövdén, M. Education and Age-related Decline in Cognitive Performance: Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Cohort Studies. *Ageing Research Reviews*, v. 58, n. December 2019, p. 101005, 2019.

Silveira, M. M. Da; Portuguese, M. W. Efeitos do Uso do Computador na Cognição, Estado Emocional, Qualidade de Vida e Habilidade Manual de Idosos. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, v. 35, p. 1–10, 2019.

Sobreira, E. et al. Rastreo de comprometimento cognitivo em pacientes com doença de parkinson: Validade diagnóstica das versões brasileiras da montreal cognitive assessment e do addenbrooke's cognitive examination-revised. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 73, n. 11, p. 929–933, 2015.

Suhonen, N. M. et al. Neuropsychological Profile in the C9ORF72 Associated Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 58, n. 2, p. 479–489, 2017.

Terpening, Z. et al. Utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised for the diagnosis of dementia syndromes. v. 30, n. 3, p. 113–118, 2011.

Torralva, T. et al. Validation of the Spanish Version of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Neurología (English Edition)*, v. 26, n. 6, p. 351–356, 2011.

Tsoi, K. K. F. et al. Cognitive tests to detect dementia a systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, v. 175, n. 9, p. 1450–1458, 2015.

Van Den Berg, E. et al. Qualitative Assessment of Verbal Fluency Performance in Frontotemporal Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 44, n. 1–2, p. 35–44, 2017.

Visser, P. J. et al. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*, v. 67, n. 7, p. 1201–1207, 2006.

Winblad, B. et al. Mild cognitive impairment – Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, v. 256, n. 3, p. 240–246, 2004.

World Health Organization. Dementia: a public health priority, 2012. Disponível em: <www.who.int>.

Yassuda, M. S. et al. Apathy and functional disability in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology: Clinical Practice*, v. 8, n. 2, p. 120–128, 2018.

ANEXOS

Anexo 1: Exame cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R – versão brasileira)

Anexo 2: Exame cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R – versão brasileira) – Guia de instruções

Anexo 3: Aprovação do CONEP – USP

Anexo 4: Aprovação do CONEP – UFMG

Anexo 5: Termo de consentimento livre e esclarecido – USP

Anexo 6: Termo de consentimento livre e esclarecido – UFMG

Anexo 1: Exame cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R – versão brasileira)

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA						
Título original: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R)						
Referências bibliográficas - Versão original: Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21:1 078-85. Versão adaptada: Amaral Carvalho V & Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. Dementia & Neuropsychologia 2007; 2: 212-216.						
Nome:			Data da avaliação:...../...../.....			
Data de nascimento:			Nome do examinador:.....			
Nome do Hospital:			Escolaridade:.....			
			Profissão:.....			
			Dominância manual:.....			
ORIENTAÇÃO						
➤ Perguntar: Qual é	Dia da semana	O dia do mês	O mês	O ano	A hora aproximada	[Escore 0-5] <input type="text"/>
➤ Perguntar: Qual é	Local específico	Local genérico	Bairro ou rua próxima	Cidade	Estado	[Escore 0-5] <input type="text"/>
REGISTRO						
➤ Diga: "Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo "(Dar um ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas. Registre o número de tentativas:						[Escore 0-3] <input type="text"/>
ATENÇÃO & CONCENTRAÇÃO						
➤ Subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere um ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinando espontaneamente se corrigir. Pare após 5 subtrações (93, 86, 79, 72, 65):						[Escore 0-5] <input type="text"/>
MEMÓRIA - Recordação						
➤ Pergunte quais as palavras que o indivíduo acabara de repetir. Dar um ponto para cada.						[Escore 0-3] <input type="text"/>
MEMÓRIA - Memória anterógrada						
➤ Diga: " Eu vou lhe dar um nome e um endereço e eu gostaria que você repetisse depois de mim. Nós vamos fazer isso três vezes, assim você terá a possibilidade de aprendê-los. Eu vou lhe perguntar mais tarde." Pontuar apenas a terceira tentativa:						[Escore 0-7] <input type="text"/>
	1ª Tentativa	2ª Tentativa	3ª Tentativa			
Renato Moreira			
Rua Bela Vista 73			
Santarém			
Pará			
MEMÓRIA - Memória Retrógrada						
➤ Nome do atual presidente da República.....						[Escore 0-4] <input type="text"/>
➤ Nome do presidente que construiu Brasília.....						
➤ Nome do presidente dos EUA.....						
➤ Nome do presidente dos EUA que foi assassinado nos anos 60.....						

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

FLUÊNCIA VERBAL – Letra “P” e Animais➤ **Letras**

Diga: “ Eu vou lhe dizer uma letra do alfabeto e eu gostaria que você dissesse o maior número de palavras que puder começando com a letra, mas não diga nomes de pessoas ou lugares. Você está pronto(a) ? Você tem um minuto e a letra é “P”.

[Escore 0-7]

0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg	>17	7
				14-17	6
				11-13	5
				8-10	4
				6-7	3
				4-5	2
				2-3	1
				<2	0
				total	acertos

➤ **Animais**

Diga: “Agora você poderia dizer o maior número de animais que conseguir, começando com qualquer letra?”

[Escore 0-7]

0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg	>21	7
				17-21	6
				14-16	5
				11-13	4
				9-10	3
				7-8	2
				5-6	1
				<5	0
				total	acertos

LINGUAGEM - Compreensão

- Mostrar a instrução escrita e pedir ao indivíduo para fazer o que está sendo mandado (não auxilie se ele pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando):

[Escore 0-1]

Feche os olhos

➤ Comando :

“ **Pegue este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque -o no chão.**”

Dar um ponto para cada acerto. Se o indivíduo pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

[Escore 0-3]


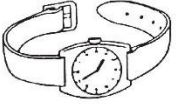



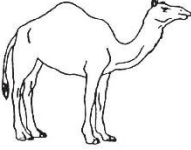

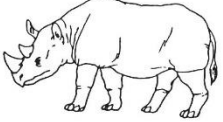


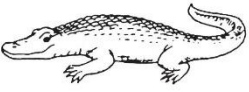

LINGUAGEM - Escrita

- Peça ao indivíduo para escrever uma frase: Se não compreender o significado, ajude com: *alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer.* Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos. Dar um ponto.

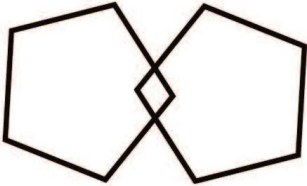
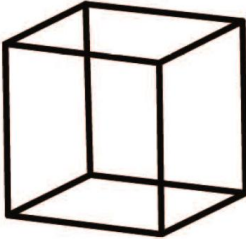
[Escore 0-1]

A
C
N
E
U
L
F
M
E
G
A
U
G
N
L

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

L I N G U A G E M - R e p e t i ç ã o		
<p>➤ Peça ao indivíduo para repetir: “hipopótamo”; “excentricidade”; “ininteligível”; “estatístico”. Diga uma palavra por vez e peça ao indivíduo para repetir imediatamente depois de você. Pontue 2, se todas forem corretas; 1, se 3 forem corretas; 0, se 2 ou menos forem corretas.</p>	[Escore 0-2] <input type="text"/>	
<p>➤ Peça ao indivíduo que repita: “Acima, além e abaixo”</p>	[Escore 0-1] <input type="text"/>	
<p>➤ Peça ao indivíduo que repita: “ Nem aqui, nem ali, nem lá”</p>	[Escore 0-1] <input type="text"/>	
L I N G U A G E M - N o m e a ç ã o		
<p>➤ Peça ao indivíduo para nomear as figuras a seguir:</p> <div style="display: flex; flex-wrap: wrap;"> <div style="width: 33%; text-align: center;"> <p>_____ <input type="text"/></p>  </div> <div style="width: 33%; text-align: center;"> <p>_____ <input type="text"/></p>  </div> <div style="width: 33%; text-align: center;"> <p>_____ <input type="text"/></p>  </div> <div style="width: 33%; text-align: center;"> <p>_____ <input type="text"/></p>  </div> <div style="width: 33%; text-align: center;"> <p>_____ <input type="text"/></p>  </div> <div style="width: 33%; text-align: center;"> <p>_____ <input type="text"/></p>  </div> <div style="width: 33%; text-align: center;"> <p>_____ <input type="text"/></p>  </div> <div style="width: 33%; text-align: center;"> <p>_____ <input type="text"/></p>  </div> <div style="width: 33%; text-align: center;"> <p>_____ <input type="text"/></p>  </div> <div style="width: 33%; text-align: center;"> <p>_____ <input type="text"/></p>  </div> <div style="width: 33%; text-align: center;"> <p>_____ <input type="text"/></p>  </div> <div style="width: 33%; text-align: center;"> <p>_____ <input type="text"/></p>  </div> </div>	<p>[Escore 0-2] caneta + relógio <input type="text"/></p> <p>[Escore 0-10] <input type="text"/></p>	<p>M E G A U G N I L</p>
L I N G U A G E M - C o m p r e e n s ã o		
<p>➤ Utilizando as figuras acima, peça ao indivíduo para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apontar para aquela que está associada com a monarquia _____ • Apontar para aquela que é encontrada no Pantanal _____ • Apontar para aquela que é encontrada na Antártica _____ • Apontar para aquela que tem uma relação náutica _____ 	[Escore 0-4] <input type="text"/>	

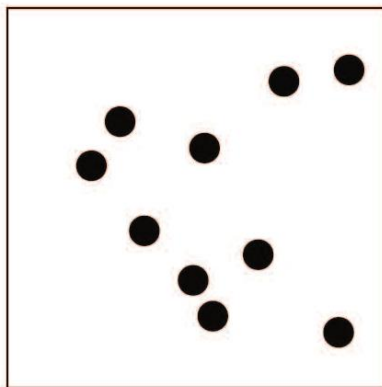
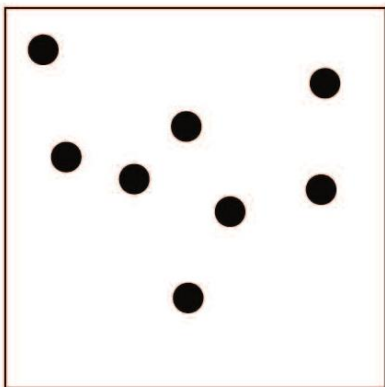
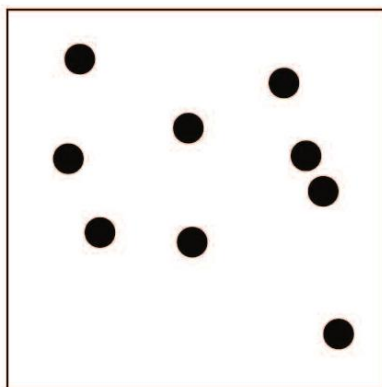
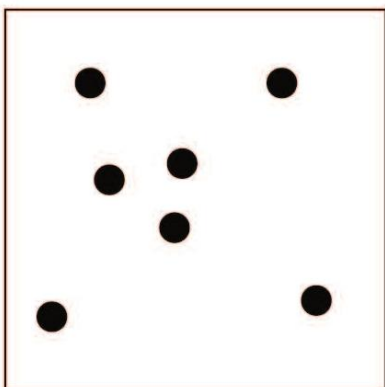
EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

LINGUAGEM - Leitura		LINGUAGEM
<p>➤ Peça ao indivíduo para ler as seguintes palavras: [Pontuar com 1, se todas estiverem corretas]</p> <p style="text-align: center;">táxi testa saxofone fixar ballet</p>	[Escore 0-1] <input type="text"/>	
HABILIDADES VISUAIS-ESPACIAIS		VISUAIS - ESPACIAIS
<p>➤ Pentágonos sobrepostos: Peça ao indivíduo para copiar o desenho e para fazer o melhor possível.</p>	[Escore 0-1] <input type="text"/>	
		
<p>➤ Cubo: Peça ao indivíduo para copiar este desenho (para pontuar, veja guia de instruções)</p>	[Escore 0-2] <input type="text"/>	
		
<p>➤ Relógio: Peça ao indivíduo para desenhar o mostrador de um relógio com os números dentro e os ponteiros marcando 5:10 h. (para pontuar veja o manual de instruções: círculo = 1; números = 2; ponteiros = 2, se todos corretos)</p>	[Escore 0-5] <input type="text"/>	

HABILIDADES PERCEPTIVAS




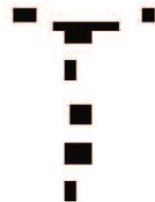
➤ Peça ao indivíduo para contar os pontos sem apontá-los.

[Escore 0-4]

V I S U A L - E S P A C I A L

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

HABILIDADES PERCEPTIVAS																						
<p>➤ Peça ao indivíduo para identificar as letras:</p>		[Escore 0-4]	V I S U A L - E S P A C I A L																			
<input type="text"/>	<input type="text"/>																					
																						
																						
RECORDAÇÃO & RECONHECIMENTO																						
<p>➤ Peça "Agora você vai me dizer o que você se lembra daquele nome e endereço que nós repetimos no começo".</p>																						
Renato Moreira Rua Bela Vista 73 Santarém Pará	[Escore 0-7]	M E M Ó R I A																			
<p>➤ Este teste deve ser realizado caso o indivíduo não consiga se recordar de um ou mais itens. Se todos os itens forem recordados, salte este teste e pontue 5. Se apenas parte for recordada, assinale os itens lembrados na coluna sombreada do lado direito. A seguir, teste os itens que não foram recordados dizendo "Bom, eu vou lhe dar algumas dicas: O nome / endereço era X, Y ou Z?" e assim por diante. Cada item reconhecido vale um ponto que é adicionado aos pontos obtidos pela recordação.</p>		[Escore 0-5]																				
<table border="1"> <tr> <td>Ricardo Moreira</td> <td>Renato Moreira</td> <td>Renato Nogueira</td> <td>Recordação</td> </tr> <tr> <td>Bela Vida</td> <td>Boa Vista</td> <td>Bela Vista</td> <td>Recordação</td> </tr> <tr> <td>37</td> <td>73</td> <td>76</td> <td>Recordação</td> </tr> <tr> <td>Santana</td> <td>Santarém</td> <td>Belém</td> <td>Recordação</td> </tr> <tr> <td>Pará</td> <td>Ceará</td> <td>Paraíba</td> <td>Recordação</td> </tr> </table>	Ricardo Moreira	Renato Moreira		Renato Nogueira	Recordação	Bela Vida	Boa Vista	Bela Vista	Recordação	37	73	76	Recordação	Santana	Santarém	Belém	Recordação	Pará	Ceará	Paraíba	Recordação	
Ricardo Moreira	Renato Moreira	Renato Nogueira	Recordação																			
Bela Vida	Boa Vista	Bela Vista	Recordação																			
37	73	76	Recordação																			
Santana	Santarém	Belém	Recordação																			
Pará	Ceará	Paraíba	Recordação																			
Escore Gerais																						
	MEEM	/30	E S C O R E S																			
	ACE-R	/100																				
Subtotais																						
	Atenção e Orientação	/18																				
	Memória	/26																				
	Fluência	/14																				
	Linguagem	/26																				
	Visual-espacial	/16																				

Anexo 2: Exame cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R – versão brasileira) – guia de instruções

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE – VERSÃO REVISADA

Título original: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised(ACE-R)

Referências bibliográficas

Versão original: Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21:1 078-85.

Versão adaptada: Amaral Carvalho V & Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. *Dementia & Neuropsychologia* 2007; 2: 212-216.

PONTUAÇÃO E GUIA DE INSTRUÇÕES

Estas instruções foram projetadas em ordem para que o examinador dê as instruções e pontue de forma clara. Por favor leia-as cuidadosamente antes de aplicar o teste.

Se possível, deixe a pontuação para o fim da sessão, visto que o indivíduo não poderá checar se o examinador está conferindo as respostas corretas ou cortando as erradas. Isso poderia evitar a ansiedade, que normalmente perturba o desempenho do indivíduo no teste.

O R I E N T A Ç Ã O – Pontuação de 0 a 10

- Pergunte ao indivíduo qual é o dia da semana, o dia do mês, o mês, o ano e a hora aproximada. Aceite erros para a hora aproximada (+ ou - 1 hora). Um ponto para cada.
- Pergunte ao indivíduo qual é o local específico (consultório, dormitório, sala – apontando para o chão); local genérico (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa); o bairro ou o nome de rua próxima; a cidade e o estado. Registre as respostas.

R E G I S T R O – Pontuação de 0 a 3

- Diga ao indivíduo para repetir. Fale lentamente. Repita se necessário (máximo de 3 vezes). Registre o número de tentativas.

A T E N Ç Ã O E C O N C E N T R A Ç Ã O – Pontuação de 0 a 5

- Cálculo: Subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Se houver erro, corrija o indivíduo e prossiga. Considere correto se o examinando espontaneamente se corrigir.

Registre as respostas. Um ponto para cada acerto de cálculo.

R E C O R D A Ç Ã O - Pontuação de 0 a 3

- Pergunte ao indivíduo quais as palavras que ele acabara de repetir.

Registre as respostas. Dê um ponto para cada.

M e m ó r i a A n t e r ó g r a d a – Pontuação de 0 a 7

- Diga ao indivíduo: " Eu vou lhe dar um nome e um endereço e eu gostaria que você repetisse depois de mim. Nós vamos fazer isso três vezes, assim você terá a possibilidade de aprendê-los. Eu vou lhe perguntar mais tarde." Se o indivíduo começar a repetir ao mesmo tempo que você, peça a ele / ela para esperar até que você termine de falar. Anote a pontuação para cada tentativa. Entretanto, apenas a terceira tentativa contribuirá para a pontuação do ACE (0 – 7 pontos).

M e m ó r i a R e t r ó g r a d a - Pontuação de 0 a 4

- Pergunte ao indivíduo o nome do atual presidente da República, o nome do presidente que construiu Brasília, o presidente dos EUA e o presidente dos EUA que foi assassinado nos anos sessenta.

Dê um ponto para cada, permitindo respostas como Lula; Juscelino; J.K; Bush; Kennedy.

F L U Ê N C I A V E R B A L

Letras - Pontuação de 0 a 7

O indivíduo pode repetir ou perseverar palavras, ex. produzir, produção, produtivo. Escreva e conte-as no espaço 'total' fornecido, mas não considere – as para a pontuação final. Do mesmo modo, intrusões como palavras começando com outras letras são registradas, mas não pontuadas. Nomes próprios (Pedro, Paraná, Petrópolis) não contam.

Animais - Pontuação de 0 a 7

Pode ser que o indivíduo repita palavras. Escreva e conte-as, mas elas não devem ser consideradas para a pontuação final. Também pode acontecer de o indivíduo interpretar mal ou perseverar dizendo animais começando com 'p'. Repita o objetivo da tarefa ao longo dos 60 segundos, se necessário.

Se o indivíduo disser peixe, e mais tarde salmão e truta, conte e registre as 3 como 'total', mas não aceite então, peixe como 'correta' (conte apenas 2 de 3, ex. salmão e truta). As mesmas aplicações para répteis, pássaros, raças de cachorros e espécies de insetos.

LINGUAGEM – Nomeação

Nomeação (relógio e caneta) - Pontue de 0 a 2

Respostas corretas: caneta; relógio de pulso ou relógio.

Nomeação (5 animais e 5 objetos) – pontue de 0 a 10

Respostas corretas: pingüim; âncora; camelo ou dromedário; barril ou banheira; coroa; crocodilo ou jacaré; harpa ou lira; rinoceronte; canguru; acordeom ou sanfona.
Dê um ponto para cada.

LINGUAGEM - Compreensão

Compreensão – pontue de 0 a 4

- Peça ao indivíduo para apontar as figuras de acordo com o que for lido.
Dê um ponto para cada. Permita auto-correções.

Compreensão - pontue de 0 a 1

- Mostrar a instrução escrita e pedir ao indivíduo para fazer o que está sendo mandado (não auxilie se ele pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando).

Compreensão – pontue de 0 a 3

- Dê um ponto para cada comando realizado corretamente.

LINGUAGEM -Escrita

A sentença deve conter um sujeito e um verbo, e deve ter um sentido. Não aceite " Feliz Aniversário" ou " Bom dia" como sentença.

LINGUAGEM - Leitura

Peça ao indivíduo para ler as palavras em voz alta. Dê um ponto apenas se as palavras forem lidas corretamente. Registre os erros.

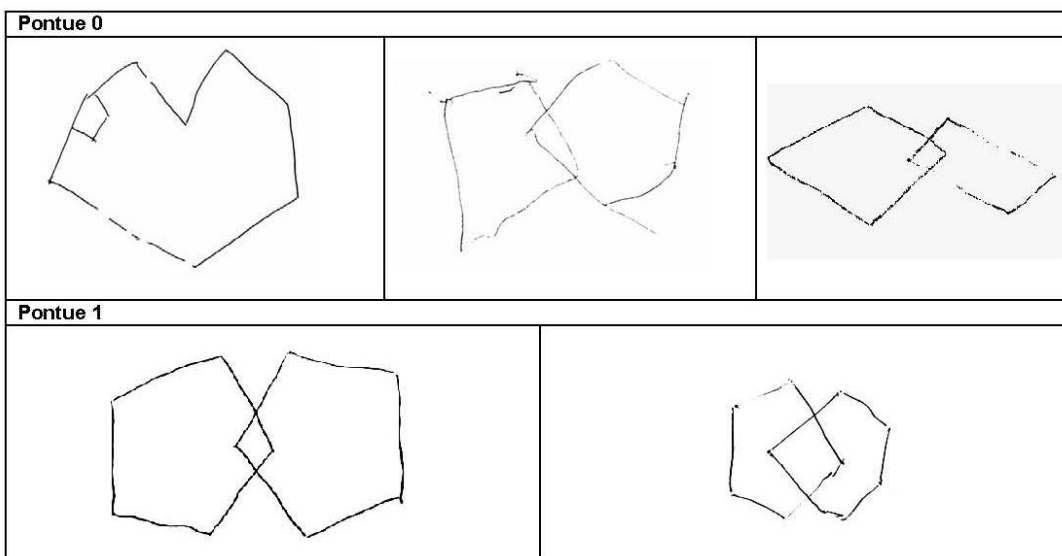
LINGUAGEM - Repetição

Diga uma palavra por vez e peça ao indivíduo para repetir imediatamente depois de você. Circule as palavras que forem repetidas incorretamente. Pontue apenas a primeira tentativa.

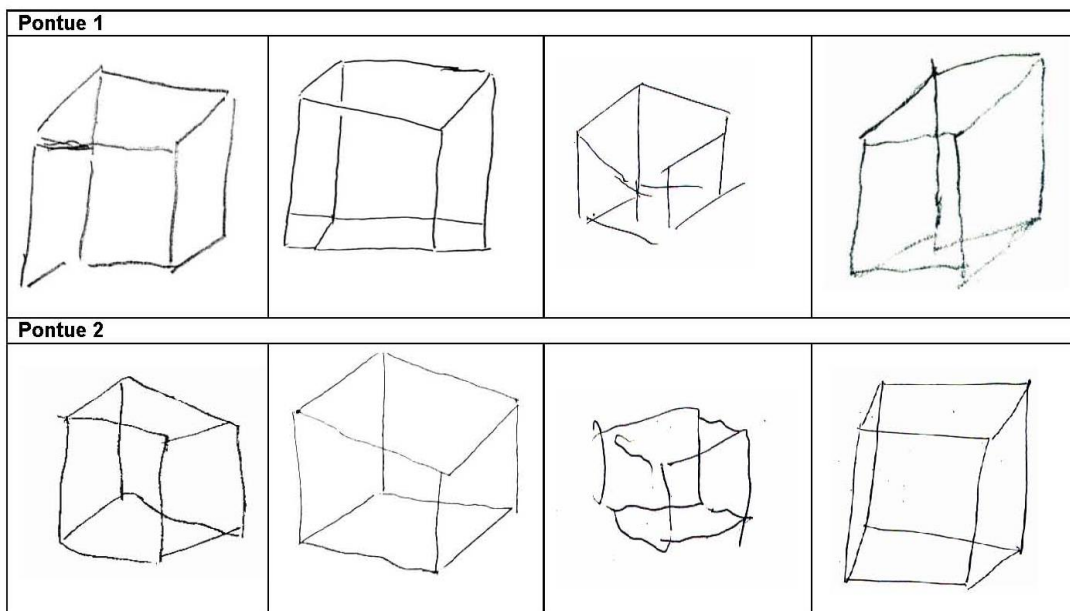
HABILIDADES VISUOESPACIAIS

Pentágonos - pontue 0 ou 1

Considerar apenas se houver dois pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos.





Cubo – pontue 0 a 2

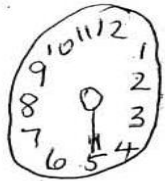

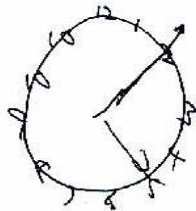

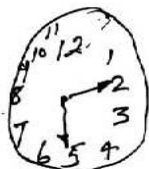
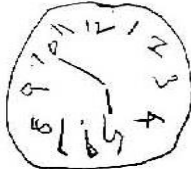
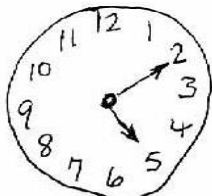


Relógio - pontue de 0 a 5

Peça ao indivíduo para desenhar o mostrador de um relógio com os números dentro. Quando ele/ ela terminar, peça para colocar os ponteiros marcando 'cinco e dez'.

Círculo	Máximo de 1 ponto, se for um círculo razoável
Números	2 pontos, se estiver tudo incluído e bem distribuído 1 ponto, se tudo estiver incluído, mas mal distribuído
Ponteiros	2 pontos, se ambos os ponteiros forem bem desenhados, com comprimentos diferentes e colocados nos números corretos (você pode perguntar qual é o ponteiro pequeno e qual é o ponteiro grande) 1 ponto, se os dois forem colocados nos números corretos, mas com comprimentos errados ou 1 ponto, se um ponteiro estiver colocado no número correto e desenhado com comprimento correto ou 1 ponto, se apenas um ponteiro estiver desenhado e colocado no número correto, ex. 5 para 'cinco e dez'.

Pontue 2	
Círculo (1); um ponteiro colocado corretamente (1)	Círculo(1); todos os números mas não estão colocados dentro do círculo (1)
	

Pontue 3		
<p>Círculo (1); todos os números, mas não distribuídos proporcionalmente (1); um ponteiro colocado corretamente (1)</p> 	<p>Círculo (1); todos os números, mas não colocados dentro do círculo (1); um ponteiro colocado corretamente (1)</p> 	<p>Círculo (1); note que os números não estão dentro do círculo e há 2 números 10 (0); ponteiros colocados corretamente (2)</p> 
Pontue 4		
<p>Círculo (1); números distribuídos proporcionalmente (2); um ponteiro colocado corretamente (1)</p> 	<p>Círculo (1); todos os números, mas não distribuídos proporcionalmente (1); ambos os ponteiros colocados corretamente (2)</p> 	<p>Círculo (1); números distribuídos proporcionalmente (2); um ponteiro colocado corretamente (1)</p> 
Pontue 5		
<p>Círculo (1); números distribuídos proporcionalmente nas duas metades da face do relógio (2); ponteiros colocados corretamente (2)</p> 		

HABILIDADES PERCEPTIVAS

Contagem de pontos – pontue 0 a 4

Não é permitido que o indivíduo os aponte.

Respostas corretas, a partir do canto esquerdo: 8, 10, 9 e 7.

Identificação de letras – pontue de 0 a 4

Respostas corretas, a partir do canto esquerdo: K, M, T e A.

RECORDAÇÃO E RECONHECIMENTO

Recordação – pontue de 0 a 7

➤ Assinale e dê um ponto para cada item recordado.

Reconhecimento – pontue de 0 a 5

➤ Diga ao indivíduo: 'Eu vou lhe dar algumas dicas. Era' e então continue com as opções das partes incorretas ou esquecidas.

Exemplo 1

Ricardo Oliveira	0 + 0	Escore 2/7
Boa Vista 78	0 + 1 + 0	
Santana	0	
Pará	1	

O examinador deverá perguntar então:

- Era Ricardo Moreira, Renato Moreira ou Renato Nogueira?
 - Era Bela Vida, Boa Vista ou Bela Vista?
 - Era 37, 73 ou 76?
 - Era Santana, Santarém ou Belém?
-

Exemplo 2

Renato Moreira	1 + 1	Score 5/7
Grande Vista 73	0 + 1 + 1	
Mantena	0	
Pará	1	

O examinador deverá perguntar então:

- Era Bela Vida, Boa Vista ou Bela Vista?
 - Era Santana, Santarém ou Belém?
-

Exemplo 3

Renato Oliveira	1 + 0	Score 2/7
Boa Vida 33	0 + 0 + 0	
Bela Silveira	0 + 0	
Sabará	0	
Pará	1	

O examinador deverá perguntar então:

- Era Ricardo Moreira, Renato Moreira ou Renato Nogueira?
 - Era 37, 73 ou 76?
 - Era Bela Vida, Boa Vista ou Bela Vista?
 - Era Santana, Santarém ou Belém?
-

Anexo 3: Aprovação do CEP – USP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O Exame Cognitivo de Addenbrooke - versão revisada (ACE-R) no diagnóstico diferencial das demências degenerativas.

Pesquisador: Paulo Caramelli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64357317.0.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.956.759

Apresentação do Projeto:

O Exame Cognitivo de Addenbrooke - versão revisada (ACE-R) no diagnóstico diferencial das demências degenerativas. Introdução: O aumento da expectativa de vida implica no surgimento de condições crônico-degenerativas e incapacitantes, como alterações cognitivas, demência e parkinsonismo. Entre os transtornos frequentes na prática clínica, pode-se citar o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), a Doença de Alzheimer (DA), a Demência Frontotemporal variante comportamental (DFTvc) e a Doença de Parkinson (DP), o que justifica o delineamento de seus perfis cognitivos em instrumentos de investigação breve em nosso meio. Objetivos: o objetivo principal deste trabalho é investigar o valor diagnóstico do Exame Cognitivo de Addenbrooke - versão revisada (ACE-R) em populações de pacientes com comprometimento cognitivo e demência. Métodos: Para este estudo pretende-se avaliar 40 pacientes com diagnóstico de DA provável leve, 40 com DFTvc leve, 40 com CCL e 40 com CCL na DP, os quais serão devidamente emparelhados com controles ajustados para idade e escolaridade. Todos os indivíduos serão submetidos à Escala Mattis para Avaliação de Demência, ao Inventário Neuropsiquiátrico e à ACE-R. As médias e os desvios-padrões da pontuação obtida por cada um dos grupos avaliados na bateria ACE-R serão determinados. Os dados serão analisados estatisticamente por testes paramétricos (Teste de KruskalWallis

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo 4: Aprovação do CEP – UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O Exame Cognitivo de Addenbrooke - versão revisada (ACE-R) no diagnóstico diferencial das demências degenerativas.

Pesquisador: Paulo Caramelli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64357317.0.3001.5149

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.975.023

Apresentação do Projeto:

"O Exame Cognitivo de Addenbrooke - versão revisada (ACE-R) no diagnóstico diferencial das demências degenerativas."

O Exame Cognitivo de Addenbrooke - versão revisada (ACE-R) no diagnóstico diferencial das demências degenerativas.

Introdução: O aumento da expectativa de vida implica no surgimento de condições crônico-degenerativas e incapacitantes, como alterações cognitivas, demência e parkinsonismo. Entre os transtornos frequentes na prática clínica, pode-se citar o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), a Doença de Alzheimer (DA), a Demência Frontotemporal variante comportamental (DFTvc) e a Doença de Parkinson (DP), o que justifica o delineamento de seus perfis cognitivos em instrumentos de investigação breve em nosso meio.

Objetivos: o objetivo principal deste trabalho é investigar o valor diagnóstico do Exame

Cognitivo de Addenbrooke - versão revisada (ACE-R) em populações de pacientes com comprometimento cognitivo e demência. **Métodos:** Para este estudo pretende-se avaliar 40 pacientes com diagnóstico de DA provável leve, 40 com DFTvc leve, 40 com CCL e 40 com CCL na DP, os quais serão devidamente emparelhados com controles ajustados para idade e escolaridade.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Anexo 5: Termo de consentimento livre e esclarecido – USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - O Exame Cognitivo de Addenbrooke - versão revisada (ACE-R) no diagnóstico diferencial das demências degenerativas.

Pesquisador principal: Dr. Paulo Caramelli

Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP

Convidamos o (a) senhor (a) para participar desta pesquisa que pretende estudar o desempenho de pessoas com ou sem quadro de demência em um teste que avalia funções cerebrais como memória, linguagem, atenção, raciocínio, entre outras.

Justificativa e objetivos do estudo: esta pesquisa tem o objetivo de conhecer o perfil das funções cerebrais dos participantes com diferentes diagnósticos ou sem problemas neurológicos em um teste utilizado em outros países que já foi adaptado para ser utilizado em população brasileira. Através desta pesquisa teremos mais um recurso para ajudar no diagnóstico de demência em fases iniciais.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados: serão realizadas atividades com papel impresso, caneta e perguntas gerais.

Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa: gostaríamos de esclarecer que o teste não oferece riscos à sua saúde.

Benefícios esperados para o participante: o principal benefício desta pesquisa será auxiliar o diagnóstico de pacientes no futuro em estágios precoces com transtornos de funções que afetam a cognição.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa: o (a) senhor (a) terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.

O (a) senhor (a) terá plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma ou interferência no seu tratamento. Informações como nome, endereço e telefone são confidenciais. Será fornecida qualquer assistência que necessitar no HCFMUSP por decorrência da sua participação nesta pesquisa. O (a) senhor (a) também receberá uma via deste documento.

O (A) senhor (a) também terá direito à possível indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Caso seja necessário, o (a) senhor (a) receberá uma ajuda de custos para seu transporte e de seu acompanhante até o local da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr. Paulo Caramelli que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 5º andar - sala 5083. Telefone(s) 2661-6106, e-mail: caramelli@ufmg.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP): **Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP -21º andar – sala 36- CEP: 01246-000** Tel: 3893-4401/4407 E-mail: cep.fm@usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “O Exame Cognitivo de Addenbrooke - versão revisada (ACE-R) no diagnóstico diferencial das demências degenerativas”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr. Paulo Caramelli) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Viviane Amaral Carvalho) sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

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

ENDEREÇO Nº APTO: BAIRRO:
..... CIDADE

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

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 (.....).....

Anexo 6: Termo de consentimento livre e esclarecido – UFMG

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisa: “O Exame Cognitivo de Addenbrooke - versão revisada (ACE-R) no diagnóstico diferencial das demências degenerativas”.

Pesquisadores responsáveis: Dr. Paulo Caramelli - CRM: 59.289

Viviane Amaral Carvalho – CRP: 04/23069

1- Introdução

O aumento do tempo de vida da população tem levado a um aumento significativo do número de pessoas idosas no Brasil. Uma das conseqüências deste fato é uma maior freqüência de doenças degenerativas, destacando-se entre estas as demências.

Esta pesquisa tem como objetivo examinar a memória e outras funções mentais relacionadas de pessoas com e sem demência por meio de um teste simples. O desempenho destas pessoas será comparado ao de pessoas idosas sem alterações de memória.

Esse estudo é um projeto de pesquisa que faz parte do Doutorado da psicóloga Viviane Amaral Carvalho sob orientação do Dr. Paulo Caramelli.

2- Procedimento:

O (a) Senhor(a) ou seu familiar será submetido a uma aplicação de um teste simples que avalia a memória, a atenção, a capacidade de fazer cálculos e desenhos simples, entre outros. Toda a avaliação dura cerca de 2 horas.

3- Benefícios:

Este projeto visa, no futuro, ajudar no diagnóstico de algumas das principais demências degenerativas, que são doenças freqüentes em idades mais avançadas e que causam alterações nas funções do cérebro.

4- Possíveis riscos:

Durante a realização deste teste, o (a) senhor (a) ou seu familiar não correrá nenhum tipo de risco ou de desconforto. A qualquer momento pode perguntar a respeito do estudo, sobre o que será realizado ou sobre se há algum risco, quantas vezes achar necessário, até que se sinta completamente esclarecido e sem nenhum tipo de dúvida.

5-Confidencialidade:

Os dados obtidos neste estudo serão divulgados na forma de números por uma análise estatística. As informações fornecidas serão sigilosas, salvaguardando sua confidencialidade e privacidade.

6-Participação:

A sua participação ou de seu familiar é voluntária e lhe acarretará nenhum ônus. Se o Sr(a) ou seu familiar desejar interromper o estudo, poderá fazê-lo a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Na eventualidade de ocorrerem dúvidas, entre em contato com um dos profissionais responsáveis pelo projeto no número 31-996030006 ou pelo e-mail vivianeamaral@hotmail.com ou no Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG (6º andar do Ambulatório Bias Fortes).

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa – UFMG: 3499-4592

Caso aceite participar do estudo, pedimos para assinar e datar este documento.

Paciente

Testemunha

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20 ____