

IZABELLA DUTRA DE ABREU

Propriedades do “questionário do informante sobre o declínio cognitivo do idoso” (IQCODE) no rastreio diagnóstico do comprometimento cognitivo leve (CCL)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Dr. Orestes Vicente Forlenza

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Abreu, Izabella Dutra de

Propriedades do “questionário do informante sobre o declínio cognitivo do idoso”(IQC CODE) no rastreio diagnóstico do comprometimento cognitivo leve (CCL) / Izabella Dutra de Abreu. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Psiquiatria.

Área de concentração: Psiquiatria.

Orientador: Orestes Vicente Forlenza.

Descritores: 1.Questionários 2.Transtornos cognitivos/diagnóstico 3.Demência
4.Idoso

USP/FM/SBD-476/08

*Aos meus pais **Maria Cristina e José Lúcio**,
fontes de ensinamentos dos valores mais genuínos.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Orestes Vicente Forlenza** e **Equipe do Lim 27** pelo carinho que me receberam e ensinamentos;

À **Eliza**, pelas informações da Pós-graduação;

À **Dra. Magali Schmidt**, pelo carinho, amizade e exemplo de uma “fortaleza”;

Aos pacientes do ambulatório de psicogeriatría do LIM 27, pelos ensinamentos;

À gerência do Centro de Saúde Independência (PBH) e de Sarzedo, pela compreensão e apoio em momentos de ausência;

Ao meu eterno e presente amigo **Dr. João Henrique Fagundes Bastos Narcizo**, pelo carinho e pela acolhida em São Paulo, minha eterna gratidão;

À minha amada irmã **Laura**, pela sua contagiante alegria;

Ao **Otávio**, pelo seu amor.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de medicina. Serviço de biblioteca e documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso e Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

<i>Lista de figuras</i>	vii
<i>Lista de tabelas</i>	viii
<i>Lista de siglas</i>	x
<i>RESUMO</i>	xii
<i>SUMMARY</i>	xiv
I. INTRODUÇÃO	1
1. Comprometimento cognitivo leve: fator de risco para demência	2
2. Dos instrumentos de rastreio cognitivo à avaliação neuropsicológica.....	8
3. Questionário do informante sobre o declínio cognitivo do idoso	14
II. JUSTIFICATIVA	22
III. OBJETIVOS	25
IV. HIPÓTESES	27
V. CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
1. Seleção e recrutamento dos pacientes e controles.....	30
2. Desenho do estudo	31
3. Casuística	31
4. Procedimentos	31
5. Análise estatística.....	33
VI. RESULTADOS	37
1. Variáveis demográficas.....	38
2. Análise das curvas ROC nos grupos dois a dois	46
3. Análises de regressão logística	54
4. Avaliação qualitativa do IQCODE em <i>clusters</i> na classificação de pacientes com CCL múltiplas funções e única função	57
VII. DISCUSSÃO	63
1. Considerações sobre os instrumentos de avaliação utilizados	64
2. Considerações sobre a amostra estudada	67
3. Considerações finais sobre o estudo e a análise de <i>cluster</i>	68
VIII. CONCLUSÕES.....	72
IX. ASPECTOS ÉTICOS	74
X. ANEXOS.....	76
1. Questionário do informante sobre o declínio cognitivo do idoso	77
2. Termo de consentimento livre e esclarecido.....	78
XI. REFERÊNCIAS.....	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Algoritmo de classificação dos pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve proposto por Winblad et al. (2004)	3
Figura 2 -	Curva ROC – MEEM, IQCODE, CAMCOG e TDR, considerando os grupos Controle e DA	47
Figura 3 -	Curva ROC – Instrumentos combinados com o IQCODE, considerando os grupos Controle e DA	47
Figura 4 -	Curva ROC – MEEM, IQCODE, CAMCOG e TDR, considerando os grupos Controle e CCL	48
Figura 5 -	Curva ROC – Instrumentos combinados com o IQCODE, considerando os grupos Controle e CCL	49
Figura 6 -	Curva ROC – MEEM, IQCODE, CAMCOG e TDR, considerando os grupos CCL e DA.....	50
Figura 7 -	Curva ROC – Instrumentos combinados com o IQCODE, considerando os grupos CCL e DA.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Frequência e percentual de pacientes nos grupos Controle, CCL e DA.....	38
Tabela 2 -	Frequência e percentual de pacientes nos grupos Controle, CCL e DA, segundo Gênero e Estado Civil	39
Tabela 3 -	Média, Desvio-Padrão e p-valor da comparação das médias das variáveis Idade e Escolaridade nos grupos Controle, CCL e DA	40
Tabela 4 -	Mediana, Intervalo Inter-quartilico e p-valor da comparação das medianas das variáveis MEEM, IQCODE, CAMCOG e TDR nos grupos Controle, CCL e DA	41
Tabela 5 -	Correlação entre os testes.....	42
Tabela 6 -	Correlação da variável IQCODE com MEEM, CAMCOG e Desenho do relógio por grupo.....	43
Tabela 7 -	Correlação da variável IQCODE com idade e escolaridade	44
Tabela 8 -	Frequência da relação dos informantes que responderam ao IQCODE.....	45
Tabela 9 -	Áreas sob a curva (ROC), sensibilidades, especificidades, valores preditivos positivos e negativos dos instrumentos isolados e combinados utilizados, considerando os grupos Controle e DA.....	46
Tabela 10 -	Áreas sob a curva (ROC), sensibilidades, especificidades, valores preditivos positivos e negativos dos instrumentos isolados e combinados utilizados, considerando os grupos Controle e CCL.....	48
Tabela 11 -	Áreas sob a curva (ROC), sensibilidades, especificidades, valores preditivos positivos e negativos dos instrumentos isolados e combinados utilizados, considerando os grupos CCL e DA.....	49
Tabela 12 -	Escore de corte, sensibilidades e especificidades do IQCODE considerando os grupos Controle e CCL.....	51
Tabela 13 -	Escore de corte, sensibilidades e especificidades do IQCODE considerando os grupos Controle e DA	52
Tabela 14 -	Escore de corte, sensibilidades e especificidades do IQCODE considerando os grupos CCL e DA.....	53
Tabela 15 -	Regressão logística para os grupos Controle e DA.....	54
Tabela 16 -	Regressão logística para os grupos Controle e CCL.....	55

Tabela 17 -	Regressão logística para os grupos CCL e DA	56
Tabela 18 -	Agrupamentos sugeridos pela análise de <i>cluster</i>	58
Tabela 19 -	Regressão logística para os grupos Controle e CCL múltiplas funções	59
Tabela 20 -	Regressão logística para os grupos Controle e CCL única função	59
Tabela 21 -	Regressão Logística para os grupos Controle e CCL múltiplas funções	59
Tabela 22 -	Regressão Logística para os grupos Controle e CCL única função...	60
Tabela 23 -	Porcentagem de questões não respondidas	61

LISTA DE SIGLAS

ANOVA	<i>(Analysis of Variance).</i>
ANCOVA	<i>(Analysis of Covariance).</i>
ADCS-CGIC	<i>(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change).</i>
AD8	<i>(Eight item informant interview).</i>
AUC	<i>(Área sob a curva).</i>
BCS	<i>(Brief Cognitive Scale).</i>
BDS	<i>(Brief Deterioration Scale).</i>
BDRS	<i>(Blessed Dementia Rating Scale).</i>
CAMDEX	<i>(Cambridge Examination for Mental Disorders in the Elderly).</i>
CAMCOG	<i>(Teste Cognitivo de Cambridge).</i>
CCL	<i>(Comprometimento Cognitivo Leve).</i>
CDR	<i>(Clinical Dementia Rating Scale).</i>
DA	<i>(Doença de Alzheimer).</i>
FAQ	<i>(Functional Activities Questionnaire).</i>
FOME	<i>(Fuld Object-Memory Evaluation).</i>
GDS	<i>(Global Deterioration Scale).</i>
IC	<i>(Intervalo de Confiança).</i>
IPA	<i>(International Psychiatry Association).</i>
IQCODE	<i>(Questionário do Informante sobre o Declínio Cognitivo do Idoso).</i>
LIM 27	<i>(Laboratório de Neurociências).</i>
NINCDS-ADRDA	<i>(National Institute for Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association).</i>
MEEM	<i>(Mini-Exame do Estado Mental).</i>
RAVLT	<i>(Rey's Auditory Verbal Learning Test).</i>

ROC	<i>(Receiver Operating Characteristics).</i>
RBMT	<i>(Rivermead Behavioral Memory Test).</i>
SKT	<i>(Short Cognitive Test).</i>
TDR	<i>(Teste do Desenho do Relógio).</i>
TMT	<i>(Trail Making Test).</i>
WAIS-R	<i>(Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)).</i>
WAIS	<i>(Weschler Adult Intelligence Scale).</i>

RESUMO

Abreu ID. *Propriedades diagnósticas do Questionário do Informante sobre Declínio Cognitivo do Idoso no rastreamento diagnóstico do comprometimento cognitivo leve* [Dissertação]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2008. 96 p.

Introdução: O Questionário do Informante sobre o Declínio Cognitivo do Idoso (IQCODE) é um instrumento de rastreamento que se baseia nas informações fornecidas por familiares ou cuidadores acerca de um possível declínio cognitivo do paciente. Embora tenha boa sensibilidade para a identificação de casos suspeitos de demência, poucos estudos avaliaram as propriedades diagnósticas do IQCODE no rastreamento do comprometimento cognitivo leve (CCL). O CCL corresponde a uma condição de risco para o desenvolvimento de demência, sendo caracterizado pela presença de alterações cognitivas que podem ser mensuradas objetivamente, indicando um declínio em relação ao desempenho esperado para indivíduos da mesma faixa etária e nível de instrução. Tais alterações cognitivas (ou déficits) são insuficientes para o diagnóstico de demência, no caso de um funcionamento cognitivo global preservado e da capacidade de desempenhar as atividades da vida diária (Winblad, 2004). **Objetivos:** Examinar as propriedades diagnósticas do IQCODE no rastreamento do CCL, identificando os pontos de corte do teste IQCODE que melhor separam indivíduos idosos cognitivamente normais dos indivíduos com CCL; correlacionar os resultados obtidos com outros testes de rastreamento cognitivo amplamente utilizados em nosso meio, como o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), o Teste do Desenho do Relógio (TDR) e o Teste Cognitivo de Cambridge (CAMCOG); identificar entre os 26 itens do IQCODE os agrupamentos (*clusters*) que contribuem para a identificação dos casos de CCL. **Métodos:** Estudo de corte transversal em amostra de 167 indivíduos idosos (Controles n=51, CCL n=58 e Demência de Alzheimer (DA) n=58) acompanhados no Ambulatório de Psicogeriatria do LIM-27, Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O diagnóstico do estado cognitivo (“padrão-ouro”) estabelecido por meio de consenso multidisciplinar, levando-se em consideração as informações clínicas e o desempenho em testes neuropsicológicos: A idade média dos indivíduos de cada grupo foi, respectivamente, de 67,5 ($\pm 5,6$), 70,2 ($\pm 6,1$) e 75,5 ($\pm 8,4$) anos, e a escolaridade média foi de 12,6 ($\pm 5,4$), 9,6 ($\pm 5,7$) e 8,5 ($\pm 5,5$) anos. Análises de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) foram realizadas para avaliar a acurácia diagnóstica do IQCODE e demais testes comparativos na separação dos pacientes de cada grupo diagnóstico, comparados dois a dois (CCL versus Controles, CCL versus DA, DA versus Controles); por meio de regressão logística, avaliou-se o potencial do uso combinado do IQCODE em conjunto com os demais instrumentos de rastreamento para prever a ocorrência de CCL e DA; finalmente, por meio de análise de clusters, avaliou-se a distribuição dos diferentes itens do IQCODE nos pacientes com CCL e seus subtipos. **Resultados:** Os pontos de corte do IQCODE para a separação dos grupos diagnósticos foram: (a) DA versus Controles: 3,3 (AUC=0,90; sensibilidade: 84,5%; especificidade: 82,4%); (b) CCL versus Controles: 3,1 (AUC=0,73; sensibilidade: 77,6%; especificidade: 60,8%); (c) CCL versus DA: 3,4 (AUC=0,81; sensibilidade: 79,3%; especificidade: 70,7%). O IQCODE apresentou melhor correlação com o CAMCOG ($\rho=-0,542$; $p<0,001$). Com base na análise de *cluster*, estimou-se que o agrupamento que contém itens relacionados à memória episódica foi o mais relevante para identificar os pacientes portadores de CCL amnésico. **Conclusões:** O uso do

IQCODE obteve melhores resultados para diferenciar idosos cognitivamente normais de CCL quando utilizado em conjunto com o CAMCOG. A análise de *cluster* do IQCODE melhor prediz CCL e seus subtipos.

Descritores: IQCODE, Diagnóstico, Comprometimento Cognitivo Leve.

SUMMARY

Abreu ID. *Diagnostic properties of the Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly in mild cognitive impairment* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 96 p.

Introduction: The Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly is a screening diagnostic instrument which is based on given information from family members and caregivers regarding a possible patient’s cognitive impairment. Despite its good sensitivity for suspected dementia caseness, few studies have been carried out using the diagnosis properties of the IQCODE to screen for Mild Cognitive Impairment (MCI). MCI corresponds to a condition of a risk factor for dementia outcome and is characterized by the presence of cognitive changes measured objectively, indicating an impairment in comparison with the expected performance for individuals at the same age and years of schooling. These deficits are insufficient for dementia diagnosis in case of preserved global cognitive functioning as well as in the capacity to perform daily activities (Winblad, 2004). **Objectives:** Examine diagnostic properties of the IQCODE in identifying cut-off scores which best distinguish the cognitively normal elderly from those with MCI; to correlate these results with other widely used cognitive tests, such as the Mini Mental State Examination (MMSE), the Clock Drawing Test (CDT) and the Cambridge Cognitive Test (CAMCOG); to identify among the 26 items in the IQCODE those clusters which best contribute to the identification of the cases. **Methods:** Cross-sectional study in a sample of 167 elderly subjects (Controls: n=51, MCI: n=58 and Alzheimer Disease (AD): n=58) followed at the Psychogeriatric Clinic of the Laboratory of Neuroscience (LIM-27), Department and Institute of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of São Paulo. The cognitive diagnosis was reached by consensus at expert multi-disciplinary meetings (“gold standard”), taking into account clinical and neuropsychological evaluation. The mean age in each group was respectively: 67.5(±5.6), 70.2 (±6.1) and 75.5 (±8.4) years, and mean of years of schooling were 12.6(±5.4), 9.6(±5.7) and 8.5(±5.5) years. ROC (Receiver Operating Characteristics) Curve analysis were carried out to determine diagnostic accuracy of the IQCODE and the comparative tests in paired sets (MCI versus Controls, MCI versus AD, AD versus Controls); by logistic regression analysis it was evaluated the prediction of MCI and AD with the IQCODE and its combined usage with the comparative tests; finally by cluster analysis it was evaluated the different distribution of the IQCODE items in MCI patients and its subtypes. **Results:** The IQCODE cut-off scores for diagnostic groups separation were: (a) AD versus Controls: 3.3 (AUC=0.90; sensitivity: 84.5%; specificity: 82.4 %) (b) MCI versus Controls: 3.1 (AUC=0.73; sensitivity: 77.6%; specificity%: 60.8); (c) MCI versus AD: 3.4 (AUC=0.81; sensitivity: 79.3%; specificity: 70.7%). The IQCODE had the best correlation with the CAMCOG ($\rho=-0.542$; $p<0.001$). According to cluster analysis, the episodic memory grouping was the most relevant in identifying amnesic MCI. **Conclusions:** The IQCODE achieved best results to discriminate cognitively unimpaired elderly from MCI when combined with the CAMCOG. Cluster analysis of the IQCODE better predicts MCI and its subtypes.

Descriptors: IQCODE, Diagnosis, Mild Cognitive Impairment.

I
INTRODUÇÃO

1 COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE: FATOR DE RISCO PARA DEMÊNCIA

Estudos atuais têm destacado a importância do comprometimento cognitivo leve (CCL) na busca dos sinais e sintomas que caracterizam as fases iniciais dos transtornos demenciais (Dubois et al., 2007). O diagnóstico de CCL pode ser estabelecido para indivíduos não dementes, mas com queixas de prejuízo de memória, preferencialmente corroboradas por um informante, sendo os déficits demonstráveis por testagem objetiva. Além disso, observa-se a preservação do funcionamento cognitivo global e, portanto, da capacidade para realizar as atividades da vida diária (Petersen, 1999). Inicialmente, a denominação CCL tinha como objetivo identificar os estados de transição entre o envelhecimento normal e as fases iniciais das demências, com particular interesse a doença de Alzheimer (DA). Contudo, sabe-se hoje que tal identificação tem limites imprecisos: embora os pacientes que desenvolverão DA venham a satisfazer, em um determinado ponto da evolução, os critérios diagnósticos de CCL, muitos pacientes (que igualmente satisfazem os critérios diagnósticos de CCL) não necessariamente progredirão para DA, permanecendo estáveis em seus déficits, ou até mesmo retornando a um nível de funcionamento cognitivo normal ao longo dos anos subsequentes (Ritchie et al., 2001; Portet et al., 2006; Visser et al., 2006).

O diagnóstico de CCL é um procedimento clínico complexo, pois os déficits cognitivos devem ser comprovados por meio de testagem apropriada (geralmente testes neuropsicológicos), com escores corrigidos de acordo com a idade e o nível educacional dos pacientes. Além dos critérios qualitativos acima, há também um critério quantitativo, necessário para documentar a magnitude do comprometimento

cognitivo: o rendimento do paciente com CCL deve ser inferior àquele observado em populações comparáveis, aceitando-se uma margem de $1\frac{1}{2}$ desvio-padrão para as médias corrigidas dos escores obtidos nos testes que avaliam as diferentes funções cognitivas (Lopez et al., 2006). Mesmo assim, segundo um estudo longitudinal, a definição diagnóstica ainda depende, fundamentalmente, do julgamento clínico, a despeito dos instrumentos utilizados para aferir a cognição e a funcionalidade (Tschanz, 2006).

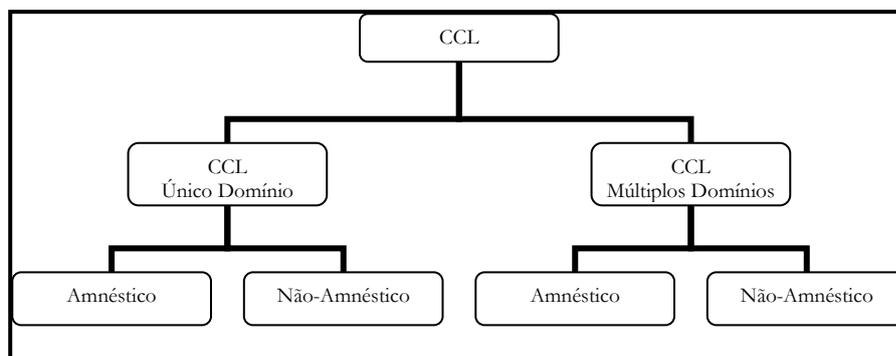
Nos anos subseqüentes, o conceito de CCL foi ampliado, de modo a contemplar trajetórias clínicas diferentes, a depender do padrão de déficit cognitivo apresentado pelos pacientes (Petersen et al., 2001a, Petersen, 2004). Definem-se então os subtipos de CCL, associados a distintos desfechos cognitivos: (i) CCL amnésico, associado a um maior risco de conversão para DA; (ii) CCL de múltiplos domínios cognitivos, com um maior risco de evoluir para demências de diversas etiologias, sendo a DA e a demência vascular (DV) as trajetórias mais prováveis; (iii) CCL não-amnésico, que se expressa em termos do acometimento de uma única função cognitiva diferente de memória, associado a um maior risco de evoluir para a demência frontotemporal e/ou afasia progressiva primária, mas, também, associado a outros diagnósticos, incluindo a depressão.

Posteriormente, Winblad et al. (2004) sugeriram os seguintes critérios para o CCL: (i) o indivíduo não seria normal nem demenciado; (ii) presença de declínio cognitivo mensurado objetivamente ou baseado em percepção subjetiva; (iii) preservação da capacidade de desempenhar as atividades instrumentais complexas e da vida diária, estando estas intactas ou com leve comprometimento. Os pacientes seriam assim classificados em dois grandes grupos: CCL com único domínio

acometido (memória ou outro domínio cognitivo); e CCL com múltiplos domínios acometidos, incluindo ou não a memória.

Sendo o CCL amnésico um estágio incipiente ou de transição para a DA, há destaque para a memória, como: (i) comprometimento subjetivo de memória, preferencialmente confirmado por um informante; (ii) comprometimento objetivo da memória comparado com grupo emparelhado por idade e escolaridade, além dos mencionados anteriormente (Charchat-Fichman et al., 2005).

Em estudo longitudinal (Artero et al., 2006), com base no critério revisado para CCL proposto em Estocolmo em 2003, concluiu-se que a incorporação de critérios diagnósticos no desempenho de atividades diárias e déficits cognitivos além do mnésico fortaleceram o algoritmo inicial e permitiram maior previsão de transtornos demenciais.



CCL: Comprometimento Cognitivo Leve.

Figura 1 - Algoritmo de classificação dos pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve proposto por Winblad et al. (2004)

Em estudo realizado por Lopez et al. (2003), estimou-se em 19% a prevalência de CCL em pacientes com 75 anos ou mais. Contudo, estudos com diferentes critérios diagnósticos sugerem que a prevalência de CCL na população idosa varia entre 3 e 53% (Rosenberg, 2006). Determinados aspectos metodológicos podem ser responsáveis pelas grandes variações nas estimativas de prevalência, tais como o critério diagnóstico utilizado; a idade média; o nível educacional e outras características da população; a abrangência e a sensibilidade das baterias cognitivas utilizadas; a definição de declínio cognitivo; e a fonte e a forma de recrutamento dos pacientes (i.e., estudos feitos na comunidade ou em clínicas especializadas; procura espontânea ou por intermédio de anúncios) (Petersen et al., 2001b; Manly et al., 2005).

Inúmeros trabalhos demonstram que indivíduos com CCL têm risco elevado de progressão para demência (Gabryelewicz et al., 2007). Um deles, realizado em Toronto, avaliou 107 pacientes não dementes com comprometimento da memória e idade média de 74 anos, identificando uma taxa anual de conversão para DA de 14% (Tierney, 1996). Em recente metanálise (Bruscoli & Lovestone, 2004), constatou-se taxa de conversão para demência, geralmente DA, de aproximadamente 10% ao ano, dado o diagnóstico de CCL.

Boyle et al. (2006) demonstraram que pacientes com CCL têm risco 6,7 vezes maior de progredir para DA do que idosos cognitivamente normais; e Petersen et al. (2005) constataram uma taxa de conversão para DA de 16% ao ano nos pacientes com CCL amnésico em estudo clínico randomizado multicêntrico. Naturalmente, os dados de seguimento mostram que o prognóstico do CCL também depende dos aspectos metodológicos utilizados para o seu diagnóstico. Ou seja, quanto mais

restritivo for o diagnóstico de entrada, maior será a taxa de conversão para demência; em contrapartida, quanto mais permissivo o diagnóstico, mais heterogênea a amostra. Esse impasse poderá ser, em parte, resolvido com a utilização de biomarcadores para as demências, partindo do pressuposto que as alterações bioquímicas cerebrais podem ser detectadas, precocemente, no líquido cefalorraquidiano, com a diminuição da concentração do peptídeo beta-amilóide (A β 42) e aumento da concentração da proteína TAU (TAU total e fosfo-TAU) ¹ (Hansson et al., 2006; Diniz et al., 2007a).

Adicionalmente, estudos neuropatológicos em pacientes com CCL amnésico relatam presença de placas senis no neocórtex e emaranhados neurofibrilares, semelhantes ao observado na DA, mas em grau insuficiente, sendo considerado como um estágio pré-demencial, portanto. Achados de neuroimagem estrutural e funcional apresentam-se em concordância com a identificação das placas senis no neocórtex e dos emaranhados neurofibrilares, ao apontarem para alterações em volume hipocampal e do córtex entorrinal. Tais achados são considerados marcadores diagnósticos de CCL amnésico, bem como fator de risco para desenvolver DA (Charchat-Fichman et al., 2005).

Com o advento de terapêuticas com potencial modificador da patogenia da DA, como a terapia antiamilóide e os inibidores da hiperfosforilação da TAU, espera-se que seja possível modificar a história natural da doença, reduzindo a taxa de deterioração cognitiva ou, idealmente, prevenindo a demência. Isso deve,

¹ O peptídeo β -amilóide é um fragmento originado da proteólise da proteína precursora do amilóide (APP). Na DA ocorre aumento da clivagem amiloidogênica da APP, o que favorece a cascata de eventos que leva à formação das placas senis e neuríticas; constitui alteração extracelular. A proteína TAU estabiliza os polímeros de tubulina, mantendo a estabilidade do citoesqueleto microtubular, essencial para o transporte axonal. Encontra-se anormalmente hiperfosforilada na DA, dando origem aos filamentos helicoidais pareados e, posteriormente, aos emaranhados neurofibrilares; constitui alteração intracelular.

necessariamente, aliar-se ao diagnóstico precoce dos transtornos demenciais, principalmente a DA (Forlenza, 2005).

O impacto desastroso das demências, na sua forma mais prevalente, a DA, sobre a vida dos pacientes e de seus familiares é acrescido de enorme custo financeiro para a sociedade (WHO, 1997; Levey, 2006). Atualmente, os gastos com serviços de enfermagem nos Estados Unidos chegam a mais 20 bilhões de dólares anuais, com cuidados destinados a pacientes portadores de demência. Cerca de mais de quatro milhões de casos novos são estimados, principalmente, em países em desenvolvimento. Os gastos diretos e indiretos com o tratamento no Brasil terão, inevitavelmente, impactos significativos na economia, já observáveis em um futuro próximo (Ferri et al., 2005).

Embora o CCL seja um conceito em evolução, manifesta-se como uma entidade clínica importante, considerando o conceito diagnóstico como uma etapa transitória entre perdas cognitivas do envelhecer saudável e as características da deterioração patológica. Assim, o estabelecimento de critérios operacionais mais uniformes para o diagnóstico precoce de comprometimento cognitivo e sua fase pré-demencial é necessário para identificar os casos de maior risco de evolução para DA e, por conseguinte, para a introdução precoce de medidas terapêuticas cabíveis. Isso pode proporcionar melhores resultados globais, inclusive na qualidade de vida do indivíduo e de seus familiares, além de reduzir gastos com institucionalização (Kilada et al., 2005; Salloway, 2006).

2. DOS INSTRUMENTOS DE RASTREIO COGNITIVO À AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação objetiva das funções cognitivas é um procedimento fundamental para a caracterização do comprometimento cognitivo encontrado nas demências, sobretudo em suas fases iniciais. Diferentes baterias de avaliação neuropsicológica foram desenvolvidas com o objetivo de definir e quantificar as síndromes cognitivas. Muitas vezes, é possível identificar alterações cognitivas incipientes, mas próprias da síndrome demencial, em pacientes que convertem de CCL para demência (Bruscoli & Lovestone, 2004). Diferentes padrões neuropsicológicos servem, adicionalmente, para contrapor modificações cognitivas que ocorrem no *senium naturale* às modificações cognitivas decorrentes dos transtornos mentais orgânicos e funcionais. Entretanto, uma avaliação neuropsicológica formal consome tempo considerável, necessita de profissionais qualificados e geralmente tem custo elevado (Flaks et al., 2006). Esses fatores limitam a sua aplicação em larga escala. Assim, os instrumentos de rastreio cognitivo representam um importante meio para auxiliar na identificação de casos (ou suspeitos). Além disso, podem ser empregados tanto em contextos clínicos quanto em contextos de pesquisa.

Uma pré-avaliação com um instrumento de rastreio pode indicar, com maior precisão, a necessidade de se encaminhar o paciente para uma avaliação neuropsicológica completa. Dessa forma, os instrumentos de rastreio devem ser breves e sensíveis, ainda que às custas de uma menor especificidade (Galvin et al., 2005). De fato, sua utilização é recomendada pelas diretrizes do NINCDS-ADRDA (*National Institute for Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*), que estabelecem, entre outras coisas, os critérios

vigentes para o diagnóstico da DA. O algoritmo para o diagnóstico das demências prescreve três níveis de decisão: (i) achados clínicos sugestivos de demência; (ii) avaliação segundo instrumentos de rastreio cognitivo indicativa de comprometimento cognitivo; e (iii) confirmação dos déficits, caracterização do padrão de acometimento e quantificação das perdas cognitivas por meio de testes neuropsicológicos (McKhaan et al., 1984).

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein et al., 1975) e o Teste do Desenho do Relógio (TDR) (Sunderland et al., 1989) são instrumentos de rastreio cognitivo largamente utilizados em diversos países, incluindo o Brasil. Ambos foram culturalmente adaptados e validados na população brasileira (Bertolucci, 2000), e a maioria dos trabalhos sugere que esses instrumentos são sensíveis para detectar o comprometimento cognitivo que ocorre na DA (Tombaugh & McIntyre, 1998; Richardson, 2002). Todavia, nos estágios iniciais da DA e, mais ainda, nas suas fases pré-demenciais, o comprometimento da memória e outras funções cognitivas pode manifestar-se na ausência de desorientação, confusão ou funcionamento cognitivo global anormal (Shankle et al., 2005).

Além disso, os testes de rastreio, assim como inúmeros testes neuropsicológicos, estão sujeitos ao viés imposto pelo nível educacional e pela idade mais avançada. Portanto, resultados falso-negativos podem ser registrados em pacientes com alto nível educacional, enquanto falso-positivos podem ser registrados em pacientes de baixa escolaridade (Tombaugh & McIntyre, 1998).

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) permite uma avaliação objetiva da orientação têmporoespacial, atenção, cálculo, memória e linguagem. Sofre influência da idade, escolaridade e ocupação prévia do indivíduo, mas apresenta níveis – de

moderados a altos – de confiabilidade para diagnóstico de demência, com alta confiabilidade teste-reteste e medidas de consistência interna (Bertolucci et al., 1994). Segundo pesquisa da IPA (*International Psychiatry Association*), publicada em 2006, por Kenneth et al., numa amostra de 334 profissionais médicos de países da Europa, América do Norte, Austrália e Ásia, o MEEM foi eleito por 91,6% dos profissionais como o instrumento de rastreio cognitivo mais utilizado, seguido do TDR, indicado por 72,1%.

Enquanto a literatura mundial preconiza 24 – em um total de 30 pontos – como pontos de corte para a identificação de casos suspeitos de síndrome demencial, em nosso meio, por sua vez, os valores avaliados por Bertolucci et al., no ano de 1994, foram 13 para analfabetos, 18 para média e baixa escolaridade e 26 pontos para alta escolaridade, com sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 82,4% e 97,5%. Posteriormente, Brucki et al. (2003) sugeriram escores inferiores aos das medianas, para a identificação de demência, destacando a escolaridade como fator principal de desempenho no teste, a saber: 20 pontos para analfabetos; 25 pontos para indivíduos de 1 a 4 anos de escolaridade; 26 pontos para aqueles com escolaridade entre 5 e 8 anos; 28 pontos para 9 a 11 anos de escolaridade; e 29 pontos para escolaridade acima de 11 anos.

Shankle (1997) constatou, utilizando o MEEM para diferenciar indivíduos com CCL de normais, apenas 30% dos casos de CCL classificados como CDR (*Clinical Dementia Rating Scale*) igual a 0,5 que classifica a demência em estágios de zero (nenhum comprometimento cognitivo) a três (comprometimento cognitivo severo). Entretanto, recentemente, uma análise qualitativa do desempenho dos pacientes nos subtestes do MEEM pôde fornecer indícios importantes sobre o perfil

de erros dos pacientes com CCL (e seus subtipos) no MEEM, aumentando, assim, a sensibilidade diagnóstica do instrumento, a despeito dos escores totais obtidos serem semelhantes aos dos indivíduos normais (Diniz et al., 2007b).

O Teste do Desenho do Relógio (TDR) avalia as habilidades visuoespaciais, a atenção e as funções executivas, além de ser de fácil aplicação e compreensão, principalmente para aqueles com baixa escolaridade (Shulman et al., 1986). Sofre influência da escolaridade e do idioma, uma influência, porém, em proporções menores, quando comparado ao MEEM, que utiliza principalmente a linguagem. Sua sensibilidade e especificidade são de aproximadamente 85% em estudos publicados. O TDR apresenta boa consistência interna e estabilidade temporal (teste-reteste), muito embora a confiabilidade entre examinadores deva ser aferida em cada contexto, uma vez que existem diferentes formas de pontuação do teste. De qualquer modo, o teste tem boa correlação com o MEEM e CAMCOG, quando utilizado inicialmente para aferir declínio cognitivo (Shulman, 2000; Heinik et al., 2004). No estudo de Fusikawa (2007), foi encontrada uma moderada correlação entre o TDR e MEEM, sugerindo – embora um teste não substitua o outro – que o TDR possa vir a ser mais prático em países em desenvolvimento (onde há baixa escolaridade) e, além disso, que o TDR possa vir a ser sensível às funções cognitivas não avaliadas pelo MEEM.

Em nosso meio, Okamoto (2006) encontrou melhora na sensibilidade e especificidade para demência quando associou cada subitem do TDR ao MEEM com ponto de corte estabelecido em 25 pontos. É um método confiável para o diagnóstico de demência, e seu protocolo difere tanto em estudos publicados quanto nas instruções e critérios de pontuação, de acordo com o desempenho na tarefa

(Sunderland et al., 1989; Wolf-Klein et al., 1989; Shulman, 2000). O TDR que consta na bateria do CAMCOG (Roth et al., 1986) é um modelo primário cuja pontuação varia de 0 a 3 pontos. Existem outros critérios como o método de Shulman, que pontua de 0 a 5, atribuindo o escore maior ao melhor desempenho; e o método de Sunderland, que apresenta uma escala de 0 a 10 pontos, atribuindo o escore 1 ao pior desempenho, utilizando um ponto de corte igual a 6 pontos para identificar declínio cognitivo.

Existem alguns poucos estudos que utilizaram o TDR para diagnosticar déficits cognitivos em estágios mais iniciais, principalmente o CCL. Um estudo publicado em 2004 por Yammamoto et al. comparou a sensibilidade e a especificidade de três protocolos de pontuação do TDR para validá-lo como um instrumento de rastreio para CCL. Tal estudo concluiu que o protocolo de Cahn² (Yamamoto et al., 2004), com uma nota de corte de 7 pontos, apresentou sensibilidade de 74,7% para diagnosticar CCL, quando comparado a idosos normais e, ademais, correlacionou-se significativamente com os escores obtidos no MEEM.

O CAMCOG faz parte da entrevista estruturada CAMDEX (*Cambridge Examination for Mental Disorders in the Elderly*); Apesar de não ser um instrumento de rastreio, foi desenvolvido para quantificar quadros de demência (Roth et al., 1986). Contém o MEEM, o TDR e avalia diferentes funções cognitivas, tais como orientação, linguagem, memória, praxia, atenção, pensamento abstrato, percepção e cálculo. No Brasil, o CAMDEX foi traduzido e adaptado para o português por

² Segundo este método de pontuação, o escore do TDR é obtido subtraindo-se uma avaliação qualitativa (que equivale ao número de erros, no máximo oito; como, por exemplo: perseveração, falta de planejamento, déficits conceituais, negligenciamento do hemiespaço esquerdo) da avaliação quantitativa, que engloba componentes do desenho, seqüência correta dos números e posicionamento correto das mãos.

Bottino et al. (2001) e tem sido utilizado em diversos centros de pesquisa, sugerindo ser um instrumento válido e confiável para auxiliar no diagnóstico diferencial de demência em idosos.

Em recente estudo conduzido por Nunes et al. (2008), a acurácia do CAMCOG para discriminar entre pacientes com CCL e demência (sensibilidade: 81%, especificidade: 88%) foi superior a acurácia para discriminar entre CCL e indivíduos normais (sensibilidade: 64%; especificidade: 88%).

Constata-se, assim, que muitos dos achados feitos pelos estudos com instrumentos de rastreio apontam para uma menor sensibilidade para o diagnóstico do CCL do que para o diagnóstico da demência (Shankle et al., 2005), sendo mais provável a ocorrência de efeito teto³ em pacientes com CCL, sobretudo os de escolaridade elevada. Mas poucos estudos com instrumentos de rastreio foram empreendidos em amostras de pacientes com CCL. Por conseguinte, não há consenso acerca dos instrumentos de rastreio específicos aplicáveis nesta população. Tampouco foi estabelecida uma diretriz universal sobre quais testes utilizar nas baterias neuropsicológicas, de modo que a prevalência de CCL nas diferentes amostras pode ser função da maior ou menor sensibilidade dos testes que compõem as baterias (Manly et al., 2005).

³ Tal efeito aparece quando indivíduos com déficits discretos atingem pontuação elevada em um determinado teste, assemelhando-se ao desempenho dos indivíduos normais.

3. QUESTIONÁRIO DO INFORMANTE SOBRE O DECLÍNIO COGNITIVO DO IDOSO

As recomendações publicadas pelo *International Working Group on Mild Cognitive Impairment* (Winblad et al., 2004) ressaltam que, além de se determinar o comprometimento cognitivo, é necessário também obter evidências objetivas do declínio ao longo dos últimos anos. Essas evidências podem ser obtidas por meio de retestagens (que requerem, naturalmente, avaliações longitudinais), mas também podem ser inferidas por relatos dos acompanhantes dos pacientes; nesse caso, recomendam-se as entrevistas estruturadas ou os questionários validados para este fim.

Entre os principais instrumentos estudados, podem ser citados: o capítulo de informações obtidas com o informante das entrevistas semi-estruturadas CAMDEX (Roth et al., 1986; Tierney et al., 1996) e CDR (*Clinical Dementia Rating Scale*) (Morris et al., 1991; Daly et al., 2000; Morris et al., 2001); as escalas de avaliação BDS (*Brief Deterioration Scale*) (Krishnan et al., 2001) e GDS (*Global Deterioration Scale*) (Visser et al., 2001); e os questionários FAQ (*Functional Activities Questionnaire*) (Tabert et al., 2002) e IQCODE (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*) (Jorm & Jacomb, 1989).

Os artigos que avaliam o declínio cognitivo com base na informação do cuidador foram analisados e descritos por Sampaio et al. *apud* Sanchez, 2007 e, dentre os 23 citados, somente o CAMDEX, o ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change*). Recentemente, o CDR (*Clinical Dementia Rating Scale*) (Chaves, 2007) e o IQCODE (Sanchez, 2007) foram traduzidos e adaptados no Brasil, e 13 instrumentos são exclusivos dos

informantes como, por exemplo, o BDRS (*Blessed Dementia Rating Scale*), AD8 (*Eight-item informant interview*), BCS (*Brief Cognitive Scale*) e o IQCODE, sendo este uma escala breve, de fácil aplicação, e que permite avaliação em estudos longitudinais, ao contrário dos demais testes, que avaliam o estado atual do paciente. Suas características serão mais detalhadas a seguir, já que se trata do objeto de estudo do presente trabalho.

Esta literatura é ampla e estes instrumentos avaliam também distúrbios do comportamento e do humor, estado funcional do declínio cognitivo, nível de sobrecarga do cuidador, bem como estratificam a síndrome demencial.

Existem algumas desvantagens inerentes ao método, que incluem a necessidade de uma fonte colateral confiável de informações, bem como o possível viés decorrente de um estado psíquico anormal desse informante que pode sub ou superestimar a informação, de acordo com sua percepção do problema, o grau de estresse e sobrecarga, ou, até mesmo, de suas características de personalidade e capacidade cognitiva (Loewenstein, 1995; Luis et al., 2003). Há também restrições relacionadas ao seu uso relativamente pouco difundido na prática clínica (Kenneth et al., 2006).

Por outro lado, as informações coletadas com os informantes têm algumas vantagens, em comparação aos testes neuropsicológicos formais: (i) podem refletir, com maior fidelidade, o desempenho do paciente em atividades da vida diária; (ii) tendem a ser mais independentes do nível educacional e intelectual pré-mórbido; (iii) não causam – por não provocarem a confrontação com os déficits – constrangimento aos pacientes e (iv) podem ser aplicados em casos de pacientes não testáveis ou não-aderentes.

Portanto, se bem aplicados, as informações coletadas com os informantes podem gerar signos que indicam, com razoável precisão, a capacidade cognitiva e a funcionalidade do paciente. De fato, Allegri et al. (2000) mostraram que as informações em questão são importantes para prever o desempenho de memória em pacientes com DA. Jorm (1997) demonstrou, por meio de metanálise, que os questionários aplicados com cuidadores são válidos para o rastreio diagnóstico da demência. Ademais, um estudo observacional encontrou uma correlação significativa entre queixas de memória obtidas por informantes em pacientes não demenciados e achados posteriores de evolução para demência (Carr et al., 2000).

O Questionário do Informante sobre Declínio Cognitivo do Idoso (IQCODE), destacado neste estudo, proposto por Jorm e Jacomb em 1989, foi elaborado com a finalidade de avaliar as evidências de declínio cognitivo do idoso, comparando o desempenho atual em diversas tarefas do cotidiano com o que podia ser observado anteriormente (ao longo de um *continuum* de 10 anos). É hoje um dos instrumentos mais conhecidos e utilizados para esta finalidade (Jorm, 2004). As informações são obtidas por meio de relato de um familiar próximo ou cuidador dos indivíduos testados.

Na sua versão inicial, o questionário continha 39 itens que avaliavam dois aspectos da memória (aquisição e evocação) e dois de inteligência (verbal e de desempenho). Alguns itens foram eliminados devido à dificuldade dos informantes em pontuá-los, restando 26 questões na versão mais difundida (Jorm et al., 1991). Posteriormente, foi também proposta uma versão reduzida do IQCODE, com apenas 16 itens, que supostamente mantêm as informações coletadas com os informantes as

propriedades diagnósticas do instrumento, com menor tempo de aplicação (Jorm, 1997).

A pontuação é feita segundo a impressão de desempenho: (i) “muito melhor”; (ii) “melhor”; (iii) “sem mudanças significativas”; (iv) “pior”; ou (v) “muito pior”, com escores, respectivamente, de 1, 2, 3, 4 ou 5. Os pontos obtidos em cada questão são somados e uma média aritmética é feita, dividindo-se a soma pelo número de questões aplicáveis. Na versão de 26 itens, os escores brutos variam entre 26 e 130, sendo que a média destes escores pelo número de questões respondidas dá origem a um escore de 1 a 5, com a pontuação mais alta indicando maior declínio. O ponto de corte para detectar quadros de demência na comunidade varia, de acordo com os diferentes estudos, entre 3,3 e 3,6 pontos; em amostras clínicas, esse ponto de corte tende a ser um pouco mais alto (3,4 a 4). Essa diferença possivelmente se deve ao fato de que as amostras da comunidade são representadas por casos mais leves, mas, também, à possibilidade de que, nesse contexto, o informante ainda não está mobilizado na busca de auxílio diagnóstico, gerando avaliações mais benevolentes sobre o desempenho cognitivo do seu familiar (Jorm, 2004).

Os estudos de validação mostram que o IQCODE tem boa consistência interna (α de Cronbach = 0,95) e confiabilidade pelo teste-reteste em intervalos de dias ($r = 0,96$) ou anos ($r = 0,75$) (Jorm, 1991). A sensibilidade do IQCODE para a identificação de quadros demenciais é de 86% e a especificidade de 80% (Tomaszewski et al., 2005), com poder discriminativo para demência e boa correlação com o MEEM. Sua validade reflete um declínio cognitivo prévio e antecipa quadros demenciais, correlacionando-se com vários testes cognitivos. Os níveis de confiabilidade obtidos (α de Cronbach=0,94 e Coeficiente de

Correlação Intraclasse (CCIC) =0,92) permitiram concluir que a versão do IQCODE brasileira se mostrou de fácil compreensão, sendo alcançada a equivalência funcional, quando comparada à sua versão original (Sanchez, 2007).

Vários estudos correlacionam o IQCODE a outros testes cognitivos breves no rastreio diagnóstico das demências. Em um estudo feito pelo próprio autor (Jorm, 1991), a correlação dos escores do IQCODE com escores obtidos em testes de memória episódica e de memória semântica foi respectivamente de $-0,65$ e $-0,25$. Posteriormente, Jorm et al. (1996 a) correlacionaram os escores do IQCODE a várias subescalas da bateria de testes neuropsicológicos WAIS (*Weschler Adult Intelligence Scale*), identificando valores de $-0,33$ para o subteste Vocabulário e de $-0,28$ para o Desenho de Blocos. Outros estudos compararam o IQCODE com medidas de inteligência. Morales e colaboradores (1997) constataram correlação de $-0,22$ com escala WAIS abreviada, que avalia compreensão verbal, percepção espacial, inteligência e capacidade de abstração; e $-0,26$ com o teste das Matrizes Coloridas Progressivas de Raven (Raven, 1965), que avalia desenvolvimento intelectual. Starr et al. (2000) identificaram uma correlação de $-0,34$ entre o IQCODE e o RAVLT (*Rey's Auditory Verbal Learning Test*), que desfruta de propriedades sensíveis aos déficits leves da memória (Estévez-González, 2003).

Uma metanálise dos estudos que compararam o IQCODE ao MEEM no rastreio das demências mostrou que os dois instrumentos são igualmente efetivos para esse fim, com sensibilidade e especificidade variando de 69% a 89% e 65% a 96%, respectivamente (Jorm, 1997). Isella et al. (2002) compararam o desempenho do IQCODE e do MEEM em uma amostra de 45 pacientes com idade média de 70 anos, identificando uma correlação de $-0,71$ entre os escores obtidos nos dois

instrumentos. Outros estudos realizados posteriormente merecem destaque, como o de Stratford et al. (2003), que demonstrou uma correlação de $-0,57$ e $-0,60$ com o MEEM e o CAMCOG (respectivamente), e o de Bottino et al. (2003), que comparou as versões do IQCODE de 26 e 16 itens ao MEEM como teste de rastreio em 34 pacientes e 57 controles; os autores constataram acurácia diagnóstica do IQCODE igual a $0,93$ e do IQCODE longo e curto respectivamente de $0,95$ e $0,93$; e por meio da regressão logística, as versões do IQCODE classificaram corretamente $91,2\%$ dos pacientes, concluindo-se que ambas as versões poderiam ser utilizadas para rastreio diagnóstico em casos leves e moderados de demência.

Heun et al. (1998) compararam vários instrumentos e testes cognitivos em indivíduos da comunidade para rastreio de demência, concluindo que a validade dos escores compostos por vários testes foi superior aos dos testes individuais. Deram, além disso, destaque aos testes de fluência verbal e evocação de palavras. Pelo fato do IQCODE e outros testes de rastreio cognitivos utilizarem fontes de informação complementares, o uso conjunto é recomendado (Bustamante et al., 2003). Hogan e Ebly (2000) acharam resultados de sensibilidade de 56% e especificidade de 79% do MEEM, resultados capazes de prever conversão para demência, quando associados à idade e à informação de familiares.

Mackinnon e Mulligan (1998) estudaram modalidades de associação do IQCODE com o MEEM, para prever quadros demenciais numa população. Para tanto, utilizaram três métodos: (i) a regra do “ou”, quando o indivíduo era classificado como demente, se positivo em um dos testes, e privilegiando a sensibilidade; (ii) a regra do “e”, quando o indivíduo era positivo nos dois testes, requerendo consenso e privilegiando especificidade; e (iii) a somatória ponderada

(*weighed sum*), que é uma combinação de valores ponderados com regressão logística, sem utilizar qualquer ponto de corte específico, tendo maior utilidade em populações com porcentagem mais alta de indivíduos normais. Na amostra estudada pelos autores, a regra do “ou” melhorou a sensibilidade, enquanto a combinação utilizada com o cálculo matemático forneceu bons resultados, mas mostrou-se bastante complicada para a prática clínica. Mackinnon et al. (2003) aplicaram posteriormente estas regras numa amostra da comunidade e acharam, novamente, que as regras do “ou” e da somatória ponderada foram superiores à regra do “e”. Entretanto, os pontos de corte para o terceiro método, na amostra populacional, foram diferentes dos encontrados na amostra clínica, implicando no entendimento de que tais pontos de corte não podem ser generalizados em amostras com prevalências diferentes de demência.

São poucos os estudos que analisam a influência das características do informante nos escores do IQCODE. Jorm et al (1996 b) avaliaram 144 pacientes cujos escores do teste não foram influenciados pela característica do informante, como a idade e a escolaridade. Na mesma época, Fuh et al (1995) utilizou o IQCODE como instrumento de rastreio de demência, e concluíram que o período de convivência e a frequência de contato não influenciariam nos resultados. Entretanto, em estudos com enfoque qualitativo, há evidências de que problemas emocionais dos cuidadores, e o tipo de relação estabelecida, como cônjuges, principalmente as esposas, poderiam influenciar os escores finais do teste (Sanchez, 2007; Jansen et al, 2008).

Estudos mostram que os instrumentos baseados em informações do acompanhante, em conjunção com instrumentos que avaliam a cognição, podem ter

um bom poder discriminativo e um valor preditivo satisfatório até mesmo em amostras de demência leve e incipiente (Cacchione et al., 2003; Galvin et al., 2006). No âmbito do CCL, esse potencial ainda foi pouco explorado.

Em estudo recente, Isella e colaboradores (2006) avaliaram o potencial do IQCODE em auxiliar no diagnóstico clínico do CCL. Nesse estudo, o poder discriminativo e preditivo do IQCODE foi confrontado com o do MEEM e com uma medida de memória episódica verbal (RAVLT) que consiste no aprendizado de uma lista de 15 palavras em cinco tentativas e que contém propriedades sensíveis aos déficits cognitivos leves (Alladi et al., 2006). A casuística era composta por 45 pacientes com CCL e 30 pacientes com demência, sendo os resultados comparados com os obtidos por 55 indivíduos cognitivamente normais. Os autores demonstraram que o IQCODE é tão útil quanto o MEEM para diferenciar idosos sadios de indivíduos portadores de CCL, empregando pontos de corte para o IQCODE de 3,19/3,22 e 28/29 para o MEEM, obtendo, assim, uma sensibilidade de 0,82 para ambos.

Entre os indivíduos diagnosticados como CCL na avaliação inicial, 24 evoluíram para demência num período de 17 meses (com desvio padrão de 7,3 meses), e os escores obtidos no IQCODE inicial, daqueles que converteram de CCL para demência, mostraram-se discretamente superiores aos outros dois instrumentos de memória imediata e tardia, utilizados, no estudo, também para predizer tal conversão (Isella et al., 2006).

II

JUSTIFICATIVA

A maioria dos instrumentos de rastreio cognitivo foi desenvolvida há uma ou duas décadas, com o objetivo de identificar os pacientes portadores de transtornos demenciais. Nessa época, o diagnóstico de demência era feito, em geral, nos casos de demência já estabelecida, ou com alguns anos de evolução no momento da busca por atenção médica. Em uma realidade contemporânea, o diagnóstico dos transtornos demenciais deve ser estabelecido nos estágios iniciais das demências ou, idealmente, em sua fase pré-demencial. O relato do informante é um importante complemento para melhorar a acurácia do diagnóstico de demência, sobretudo na fase inicial (Jorm, 1996b).

Partindo do pressuposto de que o CCL constitui, em geral, um estágio que antecede a demência, o presente estudo justifica-se pela necessidade de avaliar a contribuição do IQCODE para o diagnóstico do comprometimento cognitivo, destacando os quadros de CCL. Ao disponibilizar informações que sustentem o uso de instrumentos de rápida aplicação para o rastreio diagnóstico dos transtornos cognitivos (sobretudo aqueles que representam uma manifestação pré-demencial), com maior acurácia e sensibilidade diagnóstica possível, antes de submeter pacientes à avaliação neuropsicológica mais detalhada das suas funções cognitivas, espera-se contribuir para o manejo clínico de pacientes e, além disso, avaliar as propriedades diagnósticas dos instrumentos de rápida aplicação nestes pacientes.

O Ambulatório de Psicogeriatría do LIM-27, do Departamento e Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP, realiza, por meio do trabalho de uma equipe multidisciplinar, o seguimento regular de uma coorte significativa de indivíduos idosos, sendo um dos objetivos deste esforço o rastreio diagnóstico de síndrome demencial, DA principalmente, baseado em informações clínicas,

neuropsicológicas e neurobiológicas. Desse modo, o grupo dispõe dos requisitos necessários para estudar, na nossa população, alguns dos instrumentos de diagnóstico mais utilizados na prática clínica, mas que ainda não passaram por estudos formais de validação.

Entre outros objetivos de nosso grupo, buscamos comparar o desempenho dos nossos pacientes em testes neuropsicológicos e de rastreio cognitivo com os achados publicados por outros grupos, colhidos em populações distintas. No caso específico do IQCODE, a referência será o estudo de Isella e colaboradores, publicado em 2006, que foi até hoje o único estudo a avaliar sistematicamente o potencial do IQCODE no rastreio do CCL.

III

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRINCIPAIS

1. Identificar pontos de corte do IQCODE que melhor separam indivíduos com CCL de indivíduos cognitivamente preservados e demenciados;
2. Avaliar o perfil de sensibilidade e especificidade, bem como o valor preditivo positivo e negativo dos escores obtidos no IQCODE no rastreio diagnóstico do CCL;
3. Identificar, entre os 26 itens do IQCODE, aqueles que mais contribuem para a identificação dos casos de CCL e, se possível, seus subtipos.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Correlacionar os resultados obtidos (em cada grupo diagnóstico) no IQCODE e os escores obtidos pelos mesmos pacientes em outros testes de rastreio cognitivo (MEEM, TDR) e com o CAMCOG;
2. Avaliar a capacidade do IQCODE em prever CCL isolado ou em associação com os testes comparativos;
3. Avaliar característica dos pacientes e informantes.

IV
HIPÓTESES

1. O ponto de corte do IQCODE pode ser ajustado para o rastreio diagnóstico do CCL, com boa sensibilidade e especificidade na avaliação dos transtornos cognitivos no idoso;
2. Os escores obtidos no IQCODE correlacionam-se com aqueles obtidos em outros instrumentos de rastreio cognitivo;
3. A associação dos instrumentos de rastreio pode trazer benefícios para a sensibilidade diagnóstica de CCL.

V

CASUÍSTICA E MÉTODOS

1. SELEÇÃO E RECRUTAMENTO DE PACIENTES E CONTROLES

Os indivíduos selecionados para o estudo foram recrutados na comunidade e acolhidos no Ambulatório de Psicogeriatria do (LIM-27), do Departamento do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, onde já existe uma coorte de indivíduos idosos em seguimento prospectivo desde 2002 (selecionados da mesma forma). Estes indivíduos são reavaliados por equipe multidisciplinar, anualmente, se diagnosticados como CCL e demência e, a cada dois anos, se considerados cognitivamente normais. A equipe é composta por psiquiatras, neurologistas, geriatras, neuropsicólogos, biólogos, terapeuta ocupacional, fonoaudióloga, além de médicos em formação (residentes em Psiquiatria e alunos de iniciação científica). As intervenções clínicas estão inseridas em projetos de pesquisa sobre envelhecimento cognitivo. Para o presente estudo, além dos pacientes que se encontravam em seguimento regular, foram recrutados novos voluntários, por meio de uma triagem feita na comunidade, a fim de completar a casuística proposta. O recrutamento foi encerrado em janeiro de 2008.

Os critérios para a seleção no Ambulatório de Psicogeriatria foram:

- ▶ Indivíduos acima de 60 anos com queixa de memória, recrutados na comunidade através de anúncios por rádio e televisão, ou encaminhados por clínicos;
- ▶ Indivíduos cognitivamente normais foram incluídos para fazer parte do grupo controle.

Os critérios de exclusão para participação no Ambulatório de Psicogeriatria:

- ▶ Doenças psiquiátricas como depressão grave, esquizofrenia, etilismo;
- ▶ Pacientes com comprometimento cognitivo severo que não poderiam ser avaliados pelas testagens neuropsicológicas do protocolo de pesquisa;
- ▶ Recusa do paciente e ou familiar em assinar o termo de consentimento do protocolo de pesquisa ou desejo em não prosseguir no ambulatório.

2. DESENHO DO ESTUDO

Avaliação das propriedades diagnósticas do IQCODE e dos testes comparativos por meio de estudo de corte transversal em coorte definida, aferidas por “padrão-ouro” (diagnóstico de consenso multidisciplinar).

3. CASUÍSTICA

A amostra total, após a verificação dos critérios de exclusão, consiste em 167 indivíduos idosos, sendo: 51 pacientes com CCL, 58 controles e 58 com demência do tipo Alzheimer em estágio leve ou moderado. Os estudos que utilizam o IQCODE como teste de rastreio para demência apresentam amostras variadas (Jorm et al., 1991; Law, 1995; Morales et al., 1997; Siri, 2006). O cálculo amostral baseou-se no estudo de Isella et al. (2006), que utilizou 55 indivíduos normais, 30 com demência e 45 com CCL.

4. PROCEDIMENTOS

Os pacientes foram avaliados pela entrevista estruturada CAMDEX. Foram extraídos, de tal entrevista, os escores do CAMCOG, do MEEM e do TDR; este

último foi adicionalmente pontuado pelo método de Sunderland. Em seguida, o IQCODE foi aplicado nos familiares e/ou em seus cuidadores, bem como a escala Hamilton (Dractu, 1985) para excluir casos mais graves de depressão. Posteriormente, os sujeitos foram submetidos a uma avaliação clínica e ao exame neuropsicológico. Com os resultados destas intervenções, foi formulado o diagnóstico cognitivo, em reuniões de consenso multidisciplinar. Este diagnóstico foi o padrão-ouro para o estabelecimento dos pontos de corte do IQCODE e para avaliar a sua acurácia diagnóstica, em comparação com os demais testes de rastreio. Os escores do IQCODE não foram considerados na elaboração do diagnóstico de consenso. Os neuropsicólogos, ao realizarem suas avaliações, não tinham conhecimento sobre os escores do IQCODE obtidos pelos pacientes na entrevista inicial (triagem). Foram excluídos da avaliação os indivíduos com problemas psiquiátricos ou neurológicos mais graves que, possivelmente, nela (na avaliação) interfeririam.

A fim de se buscar maior homogeneidade do grupo de pacientes portadores de demência (no caso, DA), foram excluídos da análise os prováveis casos de demência vascular, demência fronto-temporal e demência por corpúsculos de Lewy. Também foram excluídos da análise os pacientes que apresentavam evidências de algum prejuízo cognitivo, segundo a avaliação neuropsicológica, porém insuficiente para preencher os critérios diagnósticos de CCL; esses indivíduos foram classificados, na avaliação de consenso, como portadores de “CCL questionável”, ou seja, não sendo cognitivamente normais, mas tampouco CCL ou dementes.

O protocolo da avaliação neuropsicológica consistiu na administração dos seguintes testes: *Rivermead Behavioral Memory Test* (RBMT) (Oliveira, 1999); *Fuld*

Object-Memory Evaluation (FOME) (Fuld, 1980); *Trail Making Test* (TMT); *A and B* (*Army Individual Test Battery*, 1944); *Short Cognitive Test* (SKT) (Erzigkeit, 1991; Flaks et al., 2006); *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* (WAIS-R, 1981) e *Vocabulary and Block Design tests* (Wechsler Examiner's Manual, 1981). Durante a avaliação médica, foram realizados os exames laboratoriais e de imagem pertinentes à propedêutica dos transtornos cognitivos.

O diagnóstico de doença de Alzheimer obedeceu aos critérios do NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders*) (McKhaan et al., 1984). O diagnóstico diferencial das demências vascular, fronto-temporal e por corpúsculos de Lewy seguiu, por sua vez, os critérios publicados por Román et al. (1993), Neary et al. (1998), e McKeith et al. (1996), respectivamente. Os critérios de Petersen (2001) foram utilizados para o diagnóstico de CCL, e a definição dos subtipos de CCL feita com base nos achados neuropsicológicos: CCL amnésico (única função ou múltiplas funções acometidas) e CCL não-amnésico (idem) (Petersen, 2004).

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando-se o programa SPSS versão 11.5 para *Windows* (SPSS Inc., Chicago, IL) e os gráficos foram feitos pelo *software R* versão 2.6.0 (*R Development Core Team*, 2007). O nível de significância das diferenças encontradas foi estabelecido em 5%.

Inicialmente, foi utilizada a estatística descritiva para avaliar frequência, média, desvio-padrão, mediana e intervalo Inter-quartilico⁴ das variáveis de interesse (idade, sexo, nível educacional, situação conjugal e escores nos testes de rastreio), segundo os grupos diagnósticos (Controles, CCL, DA). Os dados quantitativos foram apresentados na forma de média \pm desvio-padrão ou mediana e intervalo-interquartilico. As comparações das médias das variáveis “Idade” e “Escolaridade” foram realizadas pela ANOVA (*Analysis of Variance*) (Bussab & Morettin, 2003), seguido pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Todos os requisitos necessários para a aplicação da ANOVA foram satisfeitos, garantindo, assim, a confiabilidade dos resultados obtidos. A ANCOVA (*Analysis of Covariance*) (Dancey, 2006) foi utilizada para descobrir se existem diferenças entre as condições quando os efeitos da idade e escolaridade (covariáveis) são controlados.

No que diz respeito às variáveis “MEEM”, “IQCODE”, “CAMCOG” e “TDR”, foram avaliadas as diferenças entre as medianas dos grupos (Controle, CCL e DA) por intermédio da aplicação do teste de Kruskal-Wallis, seguido de comparações múltiplas (Noether, 1990). Neste caso, optou-se pela utilização de um teste não-paramétrico, uma vez que os requisitos necessários para a aplicação do teste paramétrico não foram satisfeitos.

O teste de Qui-quadrado de Pearson (Noether, 1990) foi utilizado para verificar se as proporções de homens e mulheres e casados, solteiros, viúvos e separados nos grupos Controle, CCL e DA seriam homogêneas.

As curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*) avaliaram a acurácia diagnóstica de cada instrumento e de sua associação nos grupos dois a dois. As áreas

⁴ Intervalo que concentra 50% do valor central de cada grupo.

sob as curvas (*AUC*) foram comparadas pelo método de Hanley & McNeil (1983), considerando-se um nível de significância monocaudal menor que 5%. Os pontos de corte do IQCODE foram definidos e permitiram a melhor separação dos pacientes dos diferentes grupos diagnósticos, que correspondem àqueles que permitem a maior área sob a curva (*AUC*)⁵. Os perfis de sensibilidade e especificidade de cada teste para o diagnóstico do CCL, assim como os valores preditivos positivo e negativo, também foram estabelecidos.

A Regressão Logística (*backward stepwise*) permitiu prever valores de variáveis contínuas (testes) para predizer o valor de uma variável dependente, neste caso, a prioridade será o CCL (sim/não).

Finalmente, foi realizada uma análise de *cluster* hierárquica (Mingoti, 2005) dos 26 itens do IQCODE.

Segundo Hair (1998), a análise de *cluster* – também conhecida como análise de conglomerados – é um conjunto de técnicas estatísticas cujo objetivo é agrupar objetos segundo suas características, formando grupos ou conglomerados homogêneos através de um dendograma. Os objetos em cada conglomerado tendem a ser semelhantes entre si, porém diferentes dos demais objetos dos outros conglomerados. Os conglomerados obtidos devem apresentar tanto uma homogeneidade interna (dentro de cada conglomerado), como uma grande heterogeneidade externa (entre conglomerados). Portanto, se a aglomeração for bem sucedida, quando representados em um gráfico, os objetos dentro dos conglomerados estarão muito próximos, e os conglomerados distintos estarão afastados.

⁵ *AUC*: excelente acurácia (> 0,9), boa acurácia (> 0,8), razoável acurácia (>0,7) e acurácia ruim (>0,6).

A formulação do problema consiste na definição das variáveis a serem aglomeradas. O conjunto de variáveis escolhidas deve descrever – de forma relevante para o problema de pesquisa – a semelhança entre os objetos. As variáveis podem ser escolhidas com base em pesquisas passadas e na teoria. Entretanto, quando o objetivo for um estudo exploratório, o pesquisador deve utilizar a sua intuição investigativa para definição das variáveis, como é o caso deste estudo.

Assim, os 26 itens do IQCODE foram separados em três grupos de acordo com a função cognitiva que mais se destacou em cada pergunta. Por uma questão de simplificação e melhor organização didática, os agrupamentos foram classificados de acordo com o dendograma obtido previamente, em memória episódica, memória remota e um terceiro grupo que engloba funções cognitivas diversas, como memória, linguagem, planejamento, organização. Os *clusters* foram utilizados numa regressão logística e associados ao CAMCOG para ajustar o modelo logístico, posteriormente, para saber quais deles melhor identificavam os tipos de CCL, que foram divididos em “único domínio” e “múltiplos domínios”, dado o número pequeno de CCL em cada grupo: único domínio amnésico (n=17), único domínio não amnésico (n=5), múltiplos domínios amnésico (n=34) e não amnésico (n=2).

VI
RESULTADOS

1. VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

Na Tabela 1, encontra-se a distribuição dos sujeitos nos grupos Controle, CCL e DA. Os percentuais de pacientes dentro de cada grupo são proporcionais.

TABELA 1 - Frequência e percentual de pacientes nos grupos Controle, CCL e DA

Grupos	Frequência	(%)
Controle	51	30,5
CCL	58	34,7
DA	58	34,7

Pela Tabela 2, a proporção de mulheres dentro dos grupos Controle, CCL e DA é homogênea (33,1%, 34,6% e 32,3%, respectivamente). Logo, não há indícios de haver diferença significativa entre a proporção de homens e mulheres nos três grupos ($p=0,264$). O mesmo ocorre para a variável “Estado Civil”; apesar de o grupo DA apresentar uma proporção de pacientes separados menor que os CCL e Controle, a diferença não é significativa ($p=0,136$). Logo, os grupos são homogêneos segundo as variáveis “Gênero” e “Estado Civil”.

TABELA 2 - Frequência e percentual de pacientes nos grupos Controle, CCL e DA, segundo Gênero e Estado Civil

		Controle	CCL	DA	p-valor*
		N (%)	N (%)	N (%)	
Gênero†	Feminino	42 (33,1)	44 (34,6)	41 (32,3)	0,264
	Masculino	8 (20,5)	14 (35,9)	17 (43,6)	
Estado Civil‡	Casado	24 (31,2)	29 (37,7)	24 (31,2)	0,136
	Viúvo	10 (23,3)	12 (27,9)	21 (48,8)	
	Solteiro	10 (45,5)	8 (36,4)	4 (18,2)	
	Separado	5 (38,5)	6 (46,2)	2 (15,4)	

*Qui-quadrado de Pearson

†Tamanho da amostra (C=50, CCL=58, DA=58); ‡ Tamanho da amostra (C=49, CCL=55, DA=51).

A Tabela 3 indica a existência de uma diferença estatisticamente significativa entre as médias da variável “Escolaridade” nos três grupos ($p=0,001$). Não foi observada diferença entre os grupos DA e CCL ($p=0,509$). Entretanto, a média do grupo DA é menor que o grupo Controle ($p<0,001$), e a média do grupo CCL é menor que o grupo Controle ($p=0,016$). Avaliando a média da variável “Idade” entre os três grupos, observa-se diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$). O grupo DA possui idade média maior que o CCL ($p<0,001$) e maior que o grupo Controle ($p<0,001$). Porém, entre CCL e Controle não foi observada diferença entre as médias de “Idade” ($p=0,113$).

TABELA 3 - Média, Desvio-Padrão e p-valor da comparação das médias das variáveis Idade e Escolaridade nos grupos Controle, CCL e DA

	Controle (N=51)	CCL (N=58)	DA (N=58)	F_{(i;j)‡}	p- valor*	Comparações Múltiplas+
	Média (d.p.)	Média (d.p.)	Média (d.p.)			
Escolaridade	12,59 (5,39)	9,62 (5,66)	8,48 (5,48)	19,35 _(2;164)	0,001	DA = CCL < C
Idade	67,51 (5,62)	70,16 (6,08)	75,48 (8,41)	7,89 _(2;164)	<0,001	DA > CCL = C

*ANOVA

+DA: Demência, CCL: Comprometimento Cognitivo Leve e C: Controle

‡Fi,j: F – valor de F, i: grau de liberdade entre grupos, j: grau de liberdade intra grupos

A Tabela 4 indica a existência de uma diferença estatisticamente significativa entre as medianas das variáveis “MEEM”, “IQCODE”, “CAMCOG” e “TDR” no âmbito dos três grupos. Para todas as variáveis, foi observado que a mediana do grupo DA é menor que a do grupo CCL e menor que a do grupo Controle; e, ainda, que a mediana do grupo CCL é menor que a do grupo Controle. Todos os p-valores foram menores que 0,001 nas comparações múltiplas.

TABELA 4 - Mediana, Intervalo Inter-quartilico e p-valor da comparação das medianas das variáveis MEEM, IQCODE, CAMCOG e TDR nos grupos Controle, CCL e DA

	Controle	CCL	DA	p-valor*	Comparações Múltiplas+
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		
MEEM†	29 (27 - 30)	27 (26 - 28)	22 (18,50 - 25)	<0,001	DA < CCL < C
IQCODE‡	3,03 (3 - 3,20)	3,20 (3,10 - 3,46)	3,80 (3,45 - 4,19)	<0,001	DA > CCL > C
CAMCOG§	98 (94 - 100)	89 (83 - 95)	68 (54 - 75)	<0,001	DA < CCL < C
Desenho do Relógio¶	10 (9 - 10)	9 (6 - 10)	5 (3 - 7)	<0,001	DA < CCL < C

*Kruskal-Wallis

+DA: Demência, CCL: Comprometimento Cognitivo Leve e C: Controle

†Tamanho da amostra (C=30, CCl=45, DA=48); ‡ Tamanho da amostra (C=51, CCl=58, DA=58)

§ Tamanho da amostra (C=51, CCl=55, DA=58); ¶ Tamanho da amostra (C=49, CCl=45, DA=51)

A Tabela 5 fornece as correlações entre o IQCODE com os demais instrumentos. Todas as correlações são negativas. Indicando que, mesmo que os pacientes tenham feito pontuação alta no IQCODE, tiveram pontuação baixa nos demais testes. As correlações são de moderadas a fracas. O instrumento que mostrou maior correlação com o IQCODE foi o CAMCOG ($\rho=-0,542$).

TABELA 5 - Correlação entre os testes

		MEEM	CAMCOG	Desenho do Relógio
	ρ	-0,437	-0,542	-0,327
IQCODE	p-valor*	<0,001	<0,001	<0,001
	N	167	167	167

*Correlação de Spearman

TABELA 6 - Correlação da variável IQCODE com MEEM, CAMCOG e Desenho do relógio por grupo

		MEEM	CAMCOG	Desenho do Relógio	
IQCODE	Controle	ρ	-0,093	-0,144	-0,124
		p-valor*	0,623	0,313	0,394
		N	51	51	51
	CCL	ρ	0,030	-0,076	0,065
		p-valor*	0,847	0,579	0,670
		N	58	58	58
	DA	ρ	-0,434	-0,564	-0,194
		p-valor*	0,006	<0,001	0,173
		N	58	58	58

*Correlação de Spearman

A Tabela 6 fornece as correlações entre o IQCODE com os demais instrumentos por grupo. Para os grupos Controle e CCL, não houve nenhuma correlação estatisticamente significativa. No grupo DA, foram significativas as correlações entre IQCODE e MEEM ($\rho = -0,434$) e IQCODE e CAMCOG ($\rho = -0,564$). Foram correlações negativas, implicando o seguinte: pontuação alta no IQCODE implica em pontuação baixa nos outros testes. As correlações são de moderadas a fracas.

TABELA 7 - Correlação da variável IQCODE com idade e escolaridade

		Escolaridade	Idade	
IQCODE	Amostra Total	P	-0,268	0,331
		p-valor*	<0,001	<0,001
		N	167	167
	Controle	P	-0,312	0,156
		p-valor*	0,026	0,274
		N	51	51
	CCL	ρ	-0,144	0,120
		p-valor*	0,282	0,369
		N	58	58
	DA	ρ	0,052	-0,016
		p-valor*	0,699	0,908
		N	58	58

*Correlação de Spearman

A Tabela 7 fornece as correlações entre o IQCODE com idade e escolaridade. Analisando a amostra toda, encontramos correlação entre IQCODE e idade, e IQCODE e escolaridade. Correlação positiva entre IQCODE e idade, o que indica uma associação entre pontuação alta no IQCODE e idade mais avançada. Correlação negativa entre IQCODE e escolaridade, o que indica uma associação entre pontuação alta no IQCODE e escolaridade baixa. Ao analisarmos as correlações subdividindo a amostra por grupo, apenas no grupo controle a correlação entre escolaridade e IQCODE se manteve. As demais correlações não são significativas.

TABELA 8 - Frequência da relação dos informantes que responderam ao IQCODE

Informante	N	(%)
Paciente	13	7,78
Cônjuge	24	14,37
Filho(a)	36	21,56
Irmão(â)	11	6,59
Amigo(a)	10	5,99
Neto(a)	3	1,80
Primo(a)	1	0,60
Enteado(a)	1	0,60
Sobrinho(a)	2	1,20
Cunhado(a)	2	1,20
Nora	1	0,60
Informações Perdidas	63	37,72

A tabela acima aponta para uma limitação da coleta de dados, na qual não há, na maioria dos casos, o grau de relação estabelecido entre o informante e paciente.

2. ANÁLISE DAS CURVAS (ROC) NOS GRUPOS DOIS A DOIS

Para os grupos Controle e DA, as áreas abaixo da curva dos instrumentos utilizados (os pontos de corte, as sensibilidades e as especificidades) estão representadas na Tabela 9. As curvas ROC estão representadas nas Figuras 2 e 3. A mesma análise foi realizada para os grupos Controle e CCL, e os resultados estão representados na Tabela 10 e nas Figuras 4 e 5. Para finalizar, a mesma análise foi considerada avaliando os grupos CCL e DA. Os resultados estão apresentados na Tabela 11 e nas Figuras 6 e 7.

TABELA 9 - Áreas sob a curva (ROC), sensibilidades, especificidades, valores preditivos positivos e negativos dos instrumentos isolados e combinados utilizados, considerando os grupos Controle e DA

	AUC (IC 95%)	p valor	Escore de corte	SE (%)	ES (%)	VPP (%)	VPN(%)
MEEM	0,96 (0,91 - 1,00)	<0,001	26,50	91,20	89,30	81,93	95,02
IQCODE	0,90 (0,81 - 0,98)	<0,001	3,25	84,50	82,40	71,87	90,90
TDR	0,86 (0,77 - 0,95)	<0,001	8,50	82,40	75,00	63,69	88,90
IQCODE + MEEM	0,965 (0,92 - 1,00)	<0,001	-0,35	97,10	85,70	78,32	98,23
IQCODE+ CAMCOG	0,975 (0,95 - 1,00)	<0,001	-1,65	100,00	82,10	74,83	100,00
IQCODE + TDR	0,929 (0,86 - 1,00)	<0,001	-1,11	91,20	67,90	60,19	93,55

S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; e VPN: valor preditivo negativo.

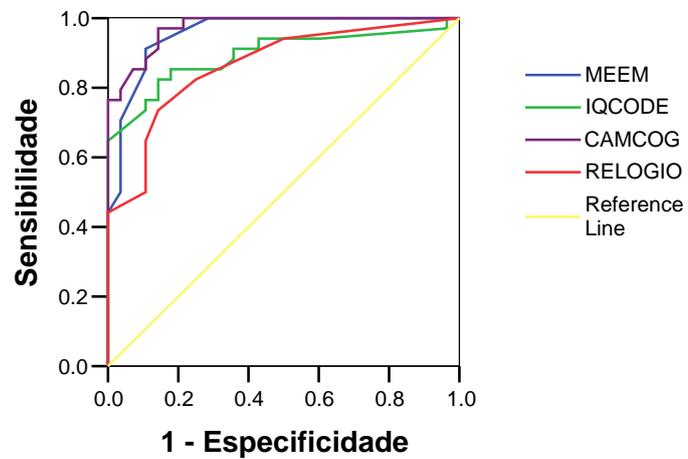


Figura 2 – Curva ROC MEEM, IQCODE, CAMCOG e TDR, considerando os grupos Controle e DA

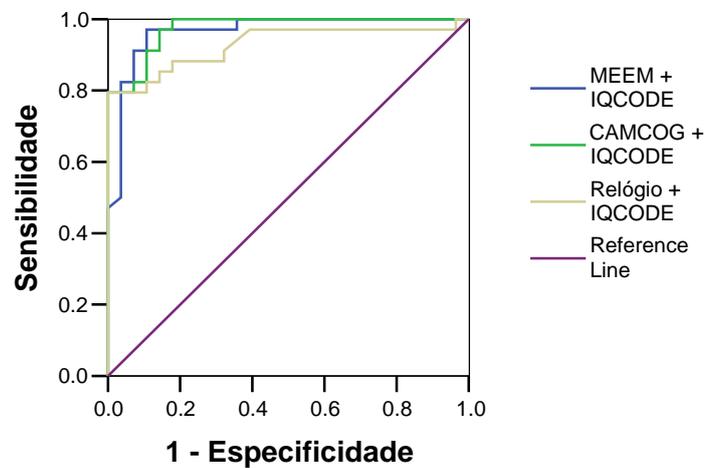


Figura 3 – Curva ROC – Instrumentos combinados com o IQCODE, considerando os grupos Controle e DA

TABELA 10 - Áreas sob a curva (ROC), sensibilidades, especificidades, valores preditivos positivos e negativos dos instrumentos isolados e combinados utilizados, considerando os grupos Controle e CCL

	AUC (IC 95%)	p- valor	Escore de corte	SE (%)	ES (%)	VPP (%)	VPN (%)
MEEM	0,71 (0,58 - 0,85)	0,005	28,50	81,80	64,30	54,94	86,91
IQCODE	0,73 (0,60 - 0,86)	0,002	3,09	77,60	60,80	51,30	83,61
TDR	0,58 (0,44 - 0,73)	0,256	9,50	66,70	50,00	41,51	73,83
IQCODE + MEEM	0,79 (0,67 - 0,91)	<0,001	0,07	81,80	67,90	57,55	87,52
IQCODE+ CAMCOG	0,82 (0,71 - 0,93)	<0,001	-0,49	90,90	64,30	57,53	92,99
IQCODE + TDR	0,70 (0,57 - 0,83)	0,007	-0,59	81,80	53,60	48,40	84,70

S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; e VPN: valor preditivo negativo.

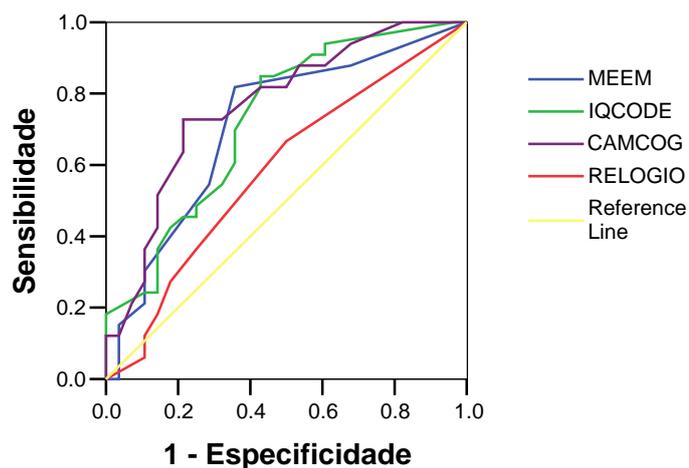


Figura 4 – Curva ROC – MEEM, IQCODE, CAMCOG e TDR, considerando os grupos Controle e CCL.

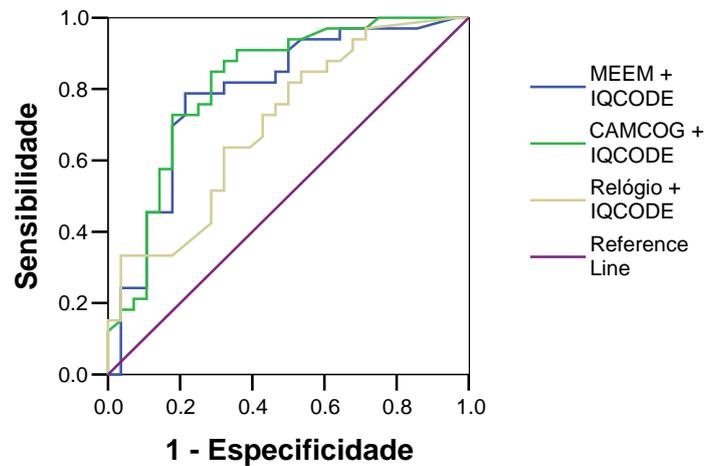


Figura 5 – Curva ROC – Instrumentos combinados com o IQCODE, considerando os grupos Controle e CCL

TABELA 11 - Áreas sob a curva (ROC), sensibilidades, especificidades, valores preditivos positivos e negativos dos instrumentos isolados e combinados utilizados, considerando os grupos CCL e DA

	Área (IC 95%)	pvalor	Escore de corte	SE (%)	ES (%)	VPP (%)	VPN (%)
MEEM	0,89 (0,82 – 0,97)	<0,001	25,50	85,30	78,80	68,16	90,97
IQCODE	0,81 (0,70 – 0,92)	<0,001	3,39	79,30	70,70	59,02	86,52
TDR	0,84 (0,74 – 0,93)	<0,001	7,50	76,50	72,70	59,85	85,32
IQCODE + MEEM	0,92 (0,85 – 0,99)	<0,001	0,24	90,90	73,50	64,60	93,82
IQCODE+ CAMCOG	0,91 (0,84 – 0,98)	<0,001	1,00	93,90	76,50	68,01	95,93
IQCODE + TDR	0,88 (0,79 – 0,97)	<0,001	0,06	87,90	79,40	69,42	92,50

S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; e VPN: valor preditivo negativo.

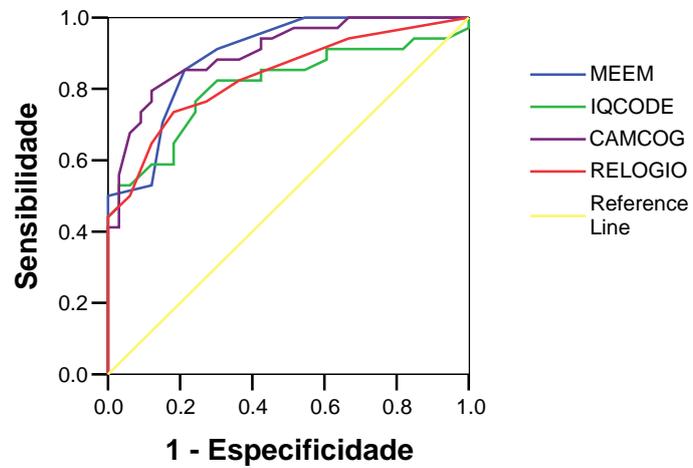


Figura 6 – Curva ROC – MEEM, IQCODE, CAMCOG e TDR, considerando os grupos CCL e DA

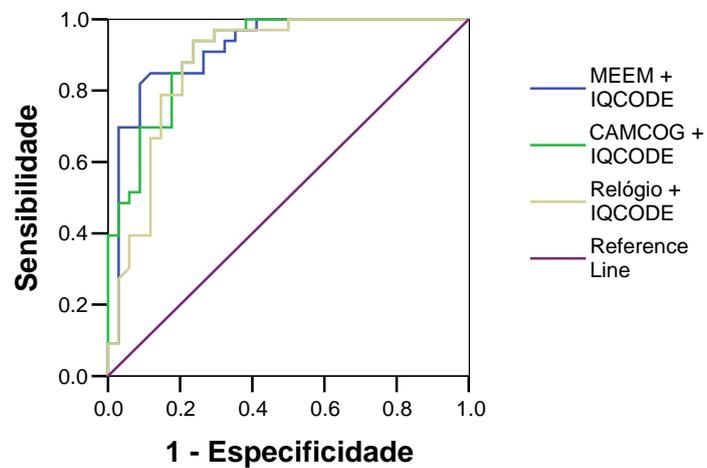


Figura 7 – Curva ROC – Instrumentos combinados com o IQCODE, considerando os grupos CCL e DA

Nas Tabelas 12, 13 e 14, encontram-se vários pontos de cortes e suas sensibilidades e especificidades para o IQCODE nos grupos dois a dois.

TABELA 12 - Escore de corte, sensibilidades e especificidades do IQCODE considerando os grupos Controle e CCL

Escore de Corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
0,84	100,00	0,00
2,29	100,00	1,96
2,82	98,28	1,96
2,95	96,55	1,96
3,01	89,66	47,06
3,02	86,21	47,06
3,04	86,21	50,98
3,06	82,76	52,94
3,08	81,03	56,86
3,09	77,60	60,80
3,11	74,14	62,75
3,12	70,69	66,67
3,14	65,52	68,63
3,17	56,90	70,59
3,20	53,45	72,55
3,22	46,55	78,43
3,25	43,10	82,35
3,27	41,38	82,35
3,28	39,66	84,31
3,30	39,66	86,27
3,32	36,21	88,24
3,35	32,76	90,20
3,37	32,76	92,16
3,39	29,31	92,16
3,41	27,59	92,16
3,43	25,86	92,16
3,45	25,86	94,12
3,48	22,41	94,12
3,54	18,97	100,00
3,58	15,52	100,00
3,59	13,79	100,00
3,64	12,07	100,00
3,71	10,34	100,00
3,77	8,62	100,00
3,90	6,90	100,00
4,02	5,17	100,00
4,17	3,45	100,00
4,33	1,72	100,00
5,36	0,00	100,00

TABELA 13 - Escore de corte, sensibilidades e especificidades do IQCODE considerando os grupos Controle e DA

Escore de Corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
0,84	100,00	0,00
2,13	100,00	1,96
2,71	98,28	1,96
3,02	94,83	47,06
3,04	94,83	50,98
3,06	94,83	52,94
3,08	94,83	56,86
3,09	94,83	60,78
3,11	93,10	62,75
3,12	91,38	66,67
3,14	91,38	68,63
3,17	89,66	70,59
3,20	86,21	72,55
3,22	84,50	78,43
3,25	84,50	82,40
3,28	82,76	84,31
3,30	82,76	86,27
3,31	82,76	88,24
3,33	81,03	88,24
3,35	81,03	90,20
3,38	79,31	92,16
3,41	77,59	92,16
3,43	75,86	92,16
3,45	75,86	94,12
3,48	74,14	94,12
3,52	68,97	100,00
3,55	65,52	100,00
3,57	63,79	100,00
3,59	62,07	100,00
3,61	60,34	100,00
3,65	58,62	100,00
3,71	56,90	100,00
3,75	53,45	100,00
3,79	51,72	100,00
3,81	50,00	100,00
3,83	46,55	100,00
3,85	44,83	100,00
3,91	41,38	100,00
3,97	39,66	100,00

TABELA 14 - Escore de corte, sensibilidades e especificidades do IQCODE considerando os grupos CCL e DA

Escore de Corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
1,42	100,00	0,00
2,58	98,28	0,00
2,82	98,28	1,72
2,95	98,28	3,45
3,01	94,83	10,34
3,03	94,83	13,79
3,06	94,83	17,24
3,08	94,83	18,97
3,09	94,83	22,41
3,11	93,10	25,86
3,12	91,38	29,31
3,14	91,38	34,48
3,17	89,66	43,10
3,20	86,21	46,55
3,22	84,48	53,45
3,25	84,48	56,90
3,27	84,48	58,62
3,29	82,76	60,34
3,31	82,76	63,79
3,33	81,03	63,79
3,35	81,03	67,24
3,37	79,31	67,24
3,39	79,30	70,70
3,41	77,59	72,41
3,44	75,86	74,14
3,48	74,14	77,59
3,52	68,97	81,03
3,55	65,52	81,03
3,57	63,79	81,03
3,58	63,79	84,48
3,59	62,07	86,21
3,61	60,34	87,93
3,65	58,62	87,93
3,69	58,62	89,66
3,71	56,90	89,66
3,75	53,45	91,38
3,79	51,72	91,38
3,81	50,00	93,10
3,83	46,55	93,10

3. ANÁLISES DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

Foi utilizado um método de seleção de variáveis para verificar, entre os testes de rastreio MEEM, CAMCOG, IQCODE e TDR, quais destes seriam os mais relevantes para as comparações entre Controle e CCL, Controle e DA e CCL e DA.

Para os grupos Controle e DA, o teste que se mostrou relevante foi o CAMCOG (Tabela 15). Pacientes com pontuação alta no CAMCOG possuem um fator de proteção de 0,8 ($p < 0,001$), com intervalo de confiança (IC) entre 0,7 e 0,9 de serem DA em relação a pacientes com pontuação baixa, ou seja, pior desempenho no teste prediz DA.

TABELA 15 - Regressão logística para os grupos Controle e DA

Variáveis	β	p-valor	Exp(β)	IC(Exp(β); 95%)
Intercepto	22,04	<0,001	–	–
CAMCOG	-0,26	<0,001	0,77	0,67 – 0,88

Na avaliação de Controle e CCL, dentre os quatro testes de rastreio, o CAMCOG e o IQCODE mostraram ser relevantes (Tabela 16). Pacientes com pontuação alta no CAMCOG possuem um fator de proteção de 0,9 ($p=0,003$) com IC de 0,8 a 1 de serem CCL em relação aos com pontuação mais baixa, ou seja, pior desempenho no teste prediz CCL. Já pacientes com pontuação alta no IQCODE possuem um fator risco de 54,5 ($p=0,015$) vezes de serem CCL com relação aos pacientes com pontuação mais baixa. Vale ressaltar que o IC é muito grande, 2,2 a 1.350,3, refletindo uma alta variabilidade.

TABELA 16 - Regressão logística para os grupos Controle e CCL

Variáveis	β	p-valor	Exp (β)	IC (Exp (β); 95%)
Intercepto	-0,53	0,931	-	-
CAMCOG	-0,13	0,003	0,88	0,80 – 0,96
IQCODE	4,00	0,015	54,47	2,20 – 1.350,26

Considerando os grupos CCL e DA, o TDR e o MEEM mostraram ser relevantes (Tabela 17). Pacientes com pontuação alta no TDR possuem um fator de proteção de 0,7 ($p=0,012$) (IC de 0,5 a 0,9) de serem DA em relação aos pacientes com pontuação mais baixa, ou seja, pontuação baixa no TDR prediz DA. Já pacientes com pontuação alta no MEEM possuem um fator de proteção de 0.5 ($p=0,001$) vezes de serem DA com relação aos pacientes com pontuação mais baixa, IC entre 0,4 e 0,8. Pior desempenho no teste prediz DA.

TABELA 17 - Regressão logística para os grupos CCL e DA

Variáveis	β	p-valor	Exp (β)	IC (Exp (β); 95%)
Intercepto	17,92	<0,001	–	–
TDR	-0,41	0,012	0,67	0,49 – 0,91
MEEM	-0,60	0,001	0,55	0,38 – 0,79

4. AVALIAÇÃO QUALITATIVA DO IQCODE EM *CLUSTERS* NA CLASSIFICAÇÃO DE PACIENTES COM CCL MÚLTIPLAS FUNÇÕES E ÚNICA FUNÇÃO

Tanto para os grupos Controle e CCL múltiplas funções quanto para os grupos Controle e CCL única função, o agrupamento “memória episódica” mostrou-se relevante. Pacientes com pontuação alta nas questões do agrupamento “memória episódica”, quando consideramos Controle e CCL múltiplas funções, possuem um risco de 1,6 vezes ($p < 0,001$), com IC entre 1,3 e 2,1 de serem CCL em relação a pacientes com pontuação baixa. Já quando consideramos Controle e CCL única função, pacientes com pontuação alta nas perguntas do agrupamento “memória episódica” possuem um risco de 1,3 vezes ($p = 0,05$), com IC entre 1 e 1,6 de serem CCL em relação a pacientes com pontuação baixa, ou seja, em ambos os casos, pontuação alta nas perguntas do agrupamento “memória episódica” é um fator de risco para prever CCL. Os outros agrupamentos não foram selecionados para a composição do modelo final em ambas as comparações, visto que a prioridade do estudo é diferenciar idosos cognitivamente normais e CCL.

TABELA 18 - Agrupamentos sugeridos pela análise de *cluster*

Agrupamentos	Questões do IQCODE
Memória Episódica	Lembrar-se onde as coisas são guardadas usualmente; Lembrar-se onde foram guardadas coisas se colocadas em locais diferentes do usual; Lembrar-se de coisas que aconteceram recentemente; Lembrar-se do que conversou nos últimos dias; Esquecer o que ele (a) queria dizer, no meio da conversa; Aprender como usar novos aparelhos da casa;
Memória Remota	Reconhecer familiares e amigos; Lembrar-se do nome dos familiares e amigos; Lembrar-se de coisas que aconteceram quando ele (a) era jovem; Lembrar-se de coisas que ele (a) aprendeu quando era jovem; Conhecer sobre eventos históricos importantes do passado;
Funções Diversas	Lembrar-se de coisas sobre os familiares, como a profissão, aniversário e ocupação; Manusear dinheiro para as compras; Lidar com problemas financeiros, como, por exemplo, pensão, coisas de banco; Lidar com outros problemas matemáticos do dia-a-dia, como, por exemplo, saber quanta comida comprar, saber quanto tempo transcorreu entre as visitas de familiares e de amigos; Lembrar-se de seu endereço e telefone; Lembrar-se do dia e mês corrente; Tomar decisões em problemas do dia-a-dia; Adaptar-se às mudanças em sua rotina diária; Saber como os aparelhos da casa funcionam; Entender artigos de revistas e de jornais; Acompanhar uma história em um livro ou na televisão; Escrever uma carta para um amigo ou uma proposta de trabalho; Entender o significado das palavras não usuais; Usar a inteligência para entender sentido das coisas; Aprender novas coisas em geral

TABELA 19 - Regressão logística para os grupos Controle e CCL múltiplas funções

Variáveis	B	p-valor	Exp (β)	IC (Exp (β); 95%)
Intercepto	-10,76	<0,001	-	-
Memória Episódica	0,49	<0,001	1,63	1,27 – 2,10

TABELA 20 - Regressão logística para os grupos Controle e CCL única função

Variáveis	β	p-valor	Exp(β)	IC (Exp (β); 95%)
Intercepto	-5,58	0,021	-	-
Memória Episódica	0,23	0,05	1,26	1,00 – 1,59

Em seguida foram utilizados os três agrupamentos propostos pelo dendograma juntamente com o CAMCOG para ajustar um modelo logístico.

TABELA 21 - Regressão Logística para os grupos Controle e CCL múltiplas funções

Variáveis	β	p-valor	Exp(β)	IC(Exp(β);95%)
Intercepto	3,71	0,460	-	-
Agrupamento 1	0,363	0,010	1,44	1-09 – 1,89
CAMCOG	-0,129	0,001	0,88	0,81 – 0,95

O modelo final é composto pelo agrupamento 1 (memória episódica) e o CAMCOG. Pacientes com pontuação alta no agrupamento 1, quando consideramos Controle e CCL múltiplas funções, possuem um risco de 1,44 ($p < 0,001$), com IC entre 1,09 e 1,89, de serem CCL em relação a pacientes com pontuação baixa, ou seja, pior desempenho na pontuação destas questões do agrupamento prediz CCL múltiplas funções. Pacientes com pontuação alta no CAMCOG possuem um fator de proteção de 0,88 de serem CCL múltiplas funções em relação a quem tem pontuação baixa. Logo, pior desempenho no CAMCOG prediz CCL múltiplas funções.

TABELA 22 - Regressão Logística para os grupos Controle e CCL única função

Variáveis	B	p-valor	Exp(β)	IC(Exp(β);95%)
Intercepto	11,17	0,012	-	-
CAMCOG	-0,129	0,006	0,879	0,80 – 0,96

Nenhum dos agrupamentos foi selecionado para compor o modelo final quando o ajuste foi entre Controle e CCL única função. Pelo ajuste, o risco estimado foi de 0,879 (IC 0,8-0,96). Pacientes com pontuação alta tem um fator de proteção de 0,879 de serem CCL única função com relação a pacientes com pontuação baixa. Pior desempenho no CAMCOG prediz CCL única função.

TABELA 23 - Porcentagem de questões não respondidas

Questão	Não Missing		Missing	
	N	%	N	%
01	165	98,2	2	1,2
02	165	98,2	2	1,2
03	165	98,2	2	1,2
04	164	98,2	3	1,8
05	165	98,2	2	1,2
06	165	98,2	2	1,2
07	165	98,2	2	1,2
08	164	98,2	3	1,8
09	165	98,2	2	1,2
10	164	98,2	3	1,8
11	165	98,2	2	1,2
12	165	98,2	2	1,2
13	163	97,6	4	2,4
14	164	98,2	3	1,8
15	163	97,6	4	2,4
16	163	97,6	4	2,4
17	162	97,0	5	3,0
18	159	95,2	8	4,8
19	164	98,2	3	1,8
20	158	94,6	9	5,4
21	163	97,6	4	2,4
22	165	98,2	2	1,2
23	163	97,6	4	2,4
24	162	97,0	5	3,0
25	164	98,2	3	1,8
26	164	98,2	3	1,8

O maior percentual de itens não respondidos foi encontrado na questão 20: Escrever uma carta para um amigo ou uma proposta de trabalho. Uma possível explicação para isso seria a seguinte: tal função cognitiva poderia estar preservada em estágios iniciais do comprometimento cognitivo e não observados pelo acompanhante. Além disso, escrever “carta para amigo” ou “proposta de trabalho” pode não ser uma função cognitiva amplamente requerida no contexto da faixa etária dos pacientes, já que muitos pacientes estão aposentados e, por conseguinte, despreocupados no que diz respeito a procurar por atividades laborativas. Pode ser também o caso que muitos destes pacientes não cultivem vínculos sociais com amigos por cartas, quer seja por questões de isolamento social, quer seja por não ser um meio prático de comunicação nos dias atuais.

VII
DISCUSSÃO

1. CONSIDERAÇÕES SOBRE OS INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO UTILIZADOS

A acurácia diagnóstica do IQCODE e dos demais testes obteve melhores resultados para discriminar pacientes com DA dos idosos cognitivamente normais do que para discriminar entre DA e aqueles com CCL. Obteve, ainda, piores resultados para discriminar entre os CCL e idosos cognitivamente normais, apontando a dificuldade de se diferenciar sujeitos preservados daqueles que estão evoluindo para CCL.

No que diz respeito à discriminação entre os indivíduos com CCL e os idosos normais – foco principal deste estudo –, os pontos de corte utilizados para o teste IQCODE e MEEM (3,1 e 28, 5, respectivamente) foram próximos dos encontrados em estudo publicado por Isella et al. (2006), de 3,2 para o IQCODE, e 28, para o MEEM. A acurácia diagnóstica desses instrumentos de rastreio cognitivo na amostra do presente estudo (AUC=0,71 para MEEM, $p=0,005$; e AUC=0,73 para IQCODE, $p=0,002$) mostrou-se inferior àquela observada pelo grupo italiano (AUC=0,84 para o MEEM e AUC= 0,86 para o IQCODE, $p>0,05$). Os valores de sensibilidade e especificidade para os dois instrumentos nesta análise foram de (77,6% e 60,8% para o IQCODE) e (81,8% e 64,3%) para o MEEM. Somente o MEEM obteve sensibilidade similar ao encontrado por Isella et al. (2006), de 82%.

A acurácia diagnóstica do IQCODE, quando utilizado isoladamente, foi apenas razoável para discriminar indivíduos cognitivamente normais dos portadores de CCL, o que pode ser explicado: (i) pela variedade do comprometimento cognitivo dentro do grupo, ou seja, a heterogeneidade do grupo CCL (em função das limitações do conceito) permite a inclusão de sujeitos com magnitudes diferentes de

déficits; (ii) pela característica da amostra que tem menos comprometimento quando comparada à população de CCL do estudo italiano (MEEM com média de $26,2 \pm 2,6$ e IQCODE com média de $3,6 \pm 0,4$); (iii) e também pelo fato de alguns itens do IQCODE estarem relacionados às funções cognitivas mais complexas: como lidar com problemas financeiros, manusear dinheiro, tomar decisões e lidar com problemas matemáticos do dia a dia, que estão preservadas no teste, diminuindo a sensibilidade, em estágios iniciais de comprometimento cognitivo (Galvin, 2006).

Quando o IQCODE foi utilizado em conjunto com os outros testes para discriminar idosos cognitivamente normais daqueles com CCL, resultados bons de acurácia foram encontrados para sua associação com o CAMCOG. Tais resultados podem ser explicados pelo fato desta bateria contemplar vários aspectos da função cognitiva e ainda conter o MEEM e TDR.

Adicionalmente, em nossa análise, podemos afirmar que o CAMCOG apresenta razoável acurácia com $AUC=0,77$ (IC 0,65-0,89; $p<0,001$) para discriminar este grupo (CCL) dos idosos sem déficits cognitivos, com ponto de corte de 95,5. Este resultado foi similar ao encontrado por Nunes et al. (2008), porém com AUC inferior.

O TDR isolado não obteve resultados satisfatórios, nesta análise, para diferenciar idosos normais daqueles com CCL, e isso pode ser explicado pelo baixo desempenho do teste estar presente em fases mais avançadas de declínio cognitivo.

Ao ajustar os testes MEEM e TDR para idade e escolaridade entre os grupos diagnósticos, constatou-se a influência destas co-variáveis nos resultados finais para

os grupos CCL e Controle. Ratificando a influência da escolaridade, no desempenho dos testes, e melhor explicado pelo efeito teto.

O IQCODE isolado obteve melhor acurácia diagnóstica para discriminar pacientes idosos normais daqueles com demência – este resultado é similar ao encontrado no estudo de Jorm et al. (1991) –, bem como excelente acurácia quando utilizado conjuntamente com os testes CAMCOG, MEEM e TDR. Esta associação do IQCODE ao MEEM – para discriminar pacientes idosos normais daqueles com demência – obteve excelente acurácia, e isso está de acordo com a literatura (Bustamante et al., 2003).

A baixa – mas estatisticamente significativa – correlação do IQCODE com o MEEM está de acordo com a correlação encontrada no estudo de Isella et al. (2006). A melhor correlação com o CAMCOG talvez seja mais bem explicada pela abrangência do teste.

Quando a correlação do IQCODE e demais testes é feita para cada grupo diagnóstico, os resultados não obtêm significância estatística, exceto para o IQCODE correlacionado ao MEEM e CAMCOG no agrupamento DA. Esta perda de significância estatística pode ser explicada pelo fato de reduzir o n da amostra ao separar por grupos.

A correlação do IQCODE com idade e escolaridade para a amostra total é baixa e confirma a pouca influência desta no teste (Jorm, 2004); ao se fazer a análise por grupos diagnósticos perde-se a significância estatística pela diminuição do n da amostra.

A análise feita através da regressão logística mostrou melhora na detecção nos casos de CCL (quando comparando indivíduos normais), utilizando o IQCODE e o CAMCOG. O MEEM e o TDR apresentaram maior capacidade em prever os casos de CCL no contexto dos pacientes com DA. Estas combinações sugerem uma complementariedade entre os instrumentos.

Ao associar o agrupamento memória episódica ao CAMCOG, pode-se prever melhor CCL múltiplas funções, ao contrário do CCL única função, cuja análise de regressão logística destaca somente o CAMCOG no modelo final. Quando há acometimento de outras funções cognitivas além da memória, o uso do agrupamento memória episódica do IQCODE se justifica. Caso contrário, o CAMCOG consegue prever CCL única função, havendo, assim, uma colinearidade entre os instrumentos, ou seja, as informações que os instrumentos trazem são muito parecidas.

2. CONSIDERAÇÕES SOBRE A AMOSTRA ESTUDADA

Os pacientes demenciados são mais velhos, diferentemente do estudo conduzido por Isella et al. (2006), no qual o grupo CCL apresentou média maior de idade ($71,6 \pm 4,7$ anos). O grupo de pacientes com CCL apresenta escolaridade maior do que os pacientes CCL do grupo italiano (7 ± 3 anos). O sexo feminino predomina nos dois estudos e 48,8% dos demenciados, nesta análise, são viúvos.

A amostra mais freqüente foi a de CCL múltiplos domínios amnésico, também encontrada no estudo de Lopez et al., 2006. Os pacientes com CCL apresentam, por um lado, desempenho pior nos testes, quando comparados aos Controles e, por outro, desempenho melhor, quando comparados aos demenciados.

Este resultado também é encontrado na literatura por outros autores (Krishnan et al., 2001; Diniz et al., 2007 b; Heinik, 2004).

O presente estudo foi feito em amostra de pacientes com alta escolaridade – a média menor de escolaridade nos pacientes avaliados (Controle, CCL e DA) foi de 8,5 (DP 5,5) anos e encontradas nos demenciados. Tal média pode não representar, suficientemente, a grande maioria da população brasileira, justificando a diminuição da sensibilidade constatada no CAMCOG e MEEM para o grupo CCL.

O modo de seleção da amostra pode ter causado viés nos resultados, uma vez que queixas subjetivas de memória influenciam diagnóstico de CCL e DA (Carr et al., 2000).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE O ESTUDO E A ANÁLISE DE CLUSTER

Os objetivos principais do presente estudo foram contemplados.

Dentre os objetivos secundários foi observada: (i) uma correlação negativa e estatisticamente significativa entre o IQCODE e testes comparativos na amostra total, (ii) sem o CAMCOG o agrupamento “memória episódica” é o melhor para predizer os dois subtipos de CCL; Ao associar o CAMCOG, para predizer CCL única função o agrupamento memória episódica deixa de ser importante, já para os CCL múltiplas funções, o agrupamento memória episódica continua sendo um bom instrumento para identificar o subtipo juntamente com o CAMCOG.

A hipótese principal de que se poderia ajustar um ponto de corte para o IQCODE com boa sensibilidade e especificidade não obteve resultados similares aos encontrados no estudo de Isella et al. 2006. A especificidade do teste no grupo CCL

versus Controle, ou seja, a capacidade de o teste ser considerado negativo (menor que 3,1) em indivíduos normais é baixa. Para diferenciar indivíduos com CCL daqueles com DA, os resultados foram melhores (ponto de corte 3,4; sensibilidade 79,3% e especificidade 70,7%). A hipótese da correlação entre o IQCODE e testes comparativos está de acordo com a literatura (Jorm, 2004; Isella, 2006), para a amostra concebida como um todo. A terceira hipótese – a de que a associação dos instrumentos de rastreio pode trazer benefícios para a sensibilidade diagnóstica de CCL – é confirmada pela associação dos testes CAMCOG – que não é, propriamente, um instrumento de rastreio – ao IQCODE, aumentando a acurácia diagnóstica para CCL, quando comparando indivíduos cognitivamente normais e demenciados.

O estudo italiano mostra que os resultados de sensibilidade na análise de curva ROC do teste IQCODE foram bons para discriminar indivíduos cognitivamente normais de CCL e os valores altos do IQCODE mostraram, por sua vez, capacidade de prever progressão para demência. Há, contudo, limitações no estudo, como: (i) amostragem pequena; (ii) necessidade de replicação em amostras maiores; (iii) utilização de instrumentos como o MEEM e RAVLT, que contemplam mais CCL amnésico, sendo a amostra de CCL heterogênea; (iv) curto seguimento dos pacientes.

O presente estudo também aborda – tal qual o de Isella et al., 2006 – as propriedades diagnósticas do IQCODE, mas apresenta um desenho diferente, como: critérios diagnósticos, testes utilizados para identificação de comprometimento cognitivo leve, é um estudo de corte transversal e há nele exclusão de casos de demência não DA.

São limitações importantes do presente estudo: (i) o estudo foi feito numa amostra clínica; (ii) a falta da caracterização dos informantes, como idade, escolaridade, estado cognitivo e do humor para aferir se tais dados afetariam os escores finais do IQCODE; (iii) a exclusão dos pacientes classificados como CCL questionável, tornando a amostra de controles muito bem delimitada e, conseqüentemente, indo contra achados da prática clínica, nos quais há indivíduos com algum comprometimento cognitivo, mas, ainda, normais pelos critérios estabelecidos em testes neuropsicológicos. Ademais, com esta exclusão, a amostra dos CCL, Controles e DA tornou-se mais homogênea, interferindo nos valores encontrados de sensibilidade do IQCODE e demais testes na classificação de pacientes com CCL e cognitivamente normais; (iv) o estudo utilizou critérios diagnósticos diferentes ao do grupo italiano para definir CCL e não aplicou as medidas de RAVLT, gerando, portanto, diferentes resultados. Análises futuras das propriedades do IQCODE numa população mais heterogênea cognitivamente serão necessárias.

Os valores encontrados na análise de regressão logística para o IQCODE (no agrupamento dos indivíduos cognitivamente normais e com Comprometimento cognitivo leve) apresentam um intervalo de confiança extenso, o que pode gerar falta de credibilidade nos resultados; assim, quando se faz uma análise de *cluster*, os resultados são melhores.

A análise de *cluster* proposta, de fato, destacou as questões que englobam memória episódica como as mais relevantes para classificar CCL tanto única função e múltiplas funções: amnésico e não amnésico, e está de acordo com estudos que destacam tal função cognitiva como a mais acometida neste estágio precoce de DA e

CCL amnésico (Galvin, 2006; Farias et al., 2006). Talvez o mesmo agrupamento “memória episódica” seja relevante nos dois grupos (única função e múltiplas), pois os CCL múltiplas funções e única função são amnésicos na sua grande maioria, nesta população. Os dados encontrados sugerem que, apesar de o declínio estar presente em algumas outras funções cognitivas, a memória recebe especial destaque neste processo.

Esta análise permite obter uma descrição simbólica dos agrupamentos e facilita a compreensão e utilização do conhecimento extraído. Aponta para a possibilidade de se criar um questionário do informante com maior ênfase para questões que incluam e destaquem a memória episódica, melhorando a propriedade diagnóstica do instrumento e otimizando o tempo de aplicação.

VIII
CONCLUSÕES

- ▶ A associação entre um escala funcional, como o IQCODE e um teste cognitivo como o MEEM, e também ao CAMCOG, apresenta melhor sensibilidade do que cada um destes instrumentos isoladamente utilizados para a identificação de DA, melhorando, por conseguinte, a precisão diagnóstica na avaliação clínica;
- ▶ O IQCODE isolado e associado ao MEEM e CAMCOG apresenta pior sensibilidade para discriminar os CCL em meio aos indivíduos cognitivamente normais do que aos com demência de Alzheimer;
- ▶ O uso do IQCODE obteve melhores resultados para diferenciar idosos cognitivamente normais de CCL quando utilizado em conjunto com o CAMCOG;
- ▶ Modelos de regressão logística “*stepwise*” da análise de agrupamentos do IQCODE aumentaram significativamente a razão de chances de diagnóstico de CCL e subtipos;
- ▶ O estudo ratifica que ainda não existem critérios uniformes para utilização de instrumentos de rastreio ou neuropsicológicos para o CCL, e que este é um conceito cuja operacionalização gera controvérsias;
- ▶ Não existindo um consenso bem estabelecido sobre o conceito de CCL como uma entidade nosológica bem definida e o estabelecimento de instrumentos diagnósticos específicos, pode ser o caso que futuras pesquisas que integrem biomarcadores e exames de imagem às propriedades diagnósticas dos testes descritos venham a aumentar a sensibilidade e a especificidade para a identificação precoce de pacientes com maior risco de evolução para DA, os CCL amnésicos.

IX
ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, muito embora os procedimentos envolvidos nesta análise estejam inseridos, sem exceção, em projeto temático em andamento no LIM-27, devidamente aprovado por esse mesmo Comitê. Todos os indivíduos recrutados para o estudo (ou seus representantes legais) procederam à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, após receberem informações detalhadas por escrito. As informações obtidas serão tratadas como confidenciais. A identidade de todos os sujeitos será protegida em publicações originadas a partir do estudo.

X

ANEXOS

ANEXO 1

Questionário do Informante sobre o Declínio Cognitivo do Idoso (Jorm e Jacomb, 1989).

(1 – Muito melhor; 2 – Um pouco melhor; 3 – Não muito alterado; 4 – Um pouco pior; 5 – Muito pior)

Comparada como estava há 10 anos, esta pessoa está:	1	2	3	4	5
Reconhecer familiares e amigos					
Lembrar-se do nome dos familiares e amigos					
Lembrar-se de coisas sobre os familiares (profissão, aniversário, ocupação)					
Lembrar-se de coisas que aconteceram recentemente					
Lembrar-se do que conversou nos últimos dias					
Esquecer o que ele(a) queria dizer, no meio da conversa					
Lembrar-se de seu endereço e telefone					
Lembrar-se do dia e mês corrente					
Lembrar-se onde as coisas são guardadas usualmente					
Lembrar-se onde foram guardadas coisas colocadas em locais diferentes do usual					
Adaptar-se às mudanças em sua rotina diária					
Saber como os aparelhos da casa funcionam					
Aprender a como usar novos aparelhos da casa					
Aprender novas coisas em geral					
Lembrar-se de coisas que aconteceram quando jovem					
Lembrar-se de coisas que ele(a) aprendeu quando jovem					
Entender o significado de palavras não-usuais					
Entender artigos de revistas e de jornais					
Acompanhar uma história em um livro ou na TV					
Escrever uma carta para um amigo ou uma proposta de trabalho					
Conhecer sobre eventos históricos importantes do passado					
Tomar decisões em problemas do dia-a-dia					
Manusear dinheiro para as compras					
Lidar com problemas financeiros, como, por exemplo, pensão, coisas de banco					
Lidar com outros problemas matemáticos do dia-a-dia, como, por exemplo, saber quanta comida comprar, saber quanto tempo transcorreu entre as visitas de familiares e amigos					
Usar sua inteligência para entender o sentido das coisas					

ANEXO 2**LABORATÓRIO DE NEUROCIÊNCIAS (LIM-27)
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP****I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal**

1. Nome do paciente:
Documento de identidade nº : Sexo: M _ F _
Data de Nascimento:/...../.....
Endereço: N°: Apto:
Bairro: Cidade:..... CEP:..... Telefone: (.....)

2. Responsável legal:
Documento de identidade nº : Sexo: M _ F _
Data de nascimento:/...../.....
Endereço: N°: Apto:
Bairro: Cidade:..... CEP:..... Telefone: (.....)

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. Título do protocolo de pesquisa: Aplicação do Questionário do Informante sobre o Declínio Cognitivo (IQCODE) no rastreio diagnóstico do Comprometimento Cognitivo Leve.**

Pesquisador: Dr. Orestes Vicente Forlenza

Cargo/Função: Psiquiatra

Unidade do HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Laboratório de Neurociências LIM-27.

2. Avaliação do risco da pesquisa:

SEM RISCO ___ RISCO MÍNIMO **X** RISCO MÉDIO ___
RISCO BAIXO ___ RISCO MAIOR ___

(Probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3. Duração da pesquisa: 24 meses**III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:**

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa: Este estudo será coordenado por médicos do Laboratório de Neurociências (LIM-27) do Departamento de Psiquiatria, Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e tem o objetivo de avaliar a acurácia do Questionário do Informante sobre o Declínio Cognitivo (IQCODE) para prever Comprometimento Cognitivo Leve.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Se você decidir participar, deverá ser preenchida uma ficha de histórico clínico. Avaliações clínicas e neuropsicológicas (isto é, da memória, atenção e outras funções cognitivas) serão feitas. Profissionais envolvidos com nossa equipe perguntarão a você e ao responsável por seus cuidados as questões para completar o histórico clínico e o questionário.

3. Desconfortos e riscos esperados: nenhum.

4. Benefícios que poderão ser obtidos: É possível que o questionário forneça dados de um declínio cognitivo e que, portanto, medidas terapêuticas, sociais e de qualidade de vida possam ser instituídas.

IV – ESCLARECIMENTOS DA DOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas: Você pode perguntar sobre qualquer dúvida que tenha agora ou a qualquer momento durante o estudo e poderá ter acesso às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto venha a trazer prejuízo à continuidade da assistência: Você pode recusar-se a participar e pode retirar o consentimento e descontinuar sua participação a qualquer momento, sem que haja qualquer punição ou perda de benefícios aos quais tinha direito. O médico responsável pode, sempre que julgar necessário, e a qualquer momento, retirá-lo do estudo, sem que isto venha a prejudicar o seu tratamento e a assistência que você vem recebendo.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade: Os registros que identificam você pelo seu nome serão mantidos confidenciais. Se os resultados deste estudo forem publicados, sua identidade permanecerá absolutamente confidencial.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa: Como esclarecido, garantimos a disponibilidade de assistência no HCFMUSP para cobrir danos à saúde decorrentes desta pesquisa.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa: vide item 4.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS:

Telefones de contato:

31 87443607 e-mail: izabelladutra@yahoo.com.br

11-30697267 e-mail: forlenza@usp.br

VI. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO:

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

SÃO PAULO, de de

assinatura do sujeito da pesquisa ou
responsável legal

assinatura do pesquisador (carimbo ou
nome legível)

XI

REFERÊNCIAS

1. Allegri RF, Taragano F, Feldman M, Harris P, Nagle C. Relation between patient's subjective complaints and family reports in patients with Alzheimer's type dementia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2000;28(6):373-8.
2. Alladi S, Arnold R, Mitchell J, Nestor PJ, Hodges JR. Mild cognitive impairment: applicability of research criteria in a memory clinic and characterization of cognitive profile. *Psychol Med.* 2006; 36(4):507-15.
3. Army Individual Test Battery Manual of Directions and Scoring. Washington, D.C.: War Department, Adjunt General's Office Trail; 1944.
4. Artero S, Petersen R, Touchon J, Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 22:465-470.
5. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Jualiano YO. Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral. Impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994; 52:1-7.
6. Bertolucci PHF. Instrumentos para rastreios das demências. In: Caramelli P, Forlenza OV. *Neuropsiquiatria Geriátrica.* São Paulo: Atheneu; 2000. p. 65-80.
7. Bottino CMC, Stoppe Jr A, Scalco AZ, Ferreira RCR, Hototian SR, Scalco MZ. Validade e confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001; 59(Suppl 3):S20.
8. Bottino CMC, Bustamante S, Moreno MPQ, Hototian S, Lopes MA, Azevedo Jr D, Litovic J. Desempenho das versões brasileiras longa e curta do IQCODE no rastreio de demência em idosos. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(2):39.

9. Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, Tang Y, Bennett DA. Mild cognitive impairment: Risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*. 2006; 67: 441-5.
10. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*. 2004; 16: 128-140.
11. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestão para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61:777-81.
12. Bussab WO, Morettin PA. *Estatística Básica*. 5ª ed. São Paulo: Saraiva; 2003. p.526.
13. Bustamante SE, Bottino CM, Lopes MA, Azevedo D, Hototian SR, Litvoc J, Jacob Filho W. Instrumentos combinados na avaliação de demência em idosos: Resultados preliminares. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(3-A): 601-6.
14. Cacchione PZ, Powlishta KK, Grant EA, Buckles VD, Morris JC. Accuracy of collateral source reports in very mild to mild dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51:819-23.
15. Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology*. 2000; 55(11):1724-6.
16. Charchat-Fichman, H, Caramelli, P, Sameshima, K, Nitrini, R. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005; 27(12): 79-82.

17. Chaves MF, Camozzato AL, Godinho C, Kochann R, Schuh A, Almeida V, Kaye J. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007; 21(3): 210-217.
18. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arquivos de Neurologia.* 2000; 57:643-4.
19. Dancey C, Reidy J. *Estatística sem matemática para psicologia: usando SPSS para Windows.* Porto Alegre: Editora Artmed; 2006.
20. Diniz BS, Pinto Jr JA, Forlenza OV. Do CSF total tau, phospho-tau, and β -amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *World J Biol Psychiatry.* 2007;13:1-11.
21. Diniz BS, Yassuda MS, Nunes PV, Radanovic M, Forlenza OV. Mini-Mental State Examination performance in mild cognitive impairment subtypes. *Int Psychogeriatr.* 2007b;19(4): 647-56.
22. Dratcu L, Ribeiro LC, Calil HM. Escalas de avaliação da depressão e sua utilidade clínica: Hamilton, Montgomery, Åsberg e visual análoga do humor. *Revista da Associação Brasileira de Psiquiatria.* 1985; 7:59-65.
23. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Gateau PB, Cummings J, Delacourte A, Galasko D et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology.* 2007; 6:734-46.

24. Erzigkeit H. The development of the SKT Project. In I Hindmarch, H Hippus and GK Wilcock (eds.) *Dementia: Molecules, Methods and Measures*. Chichester: Wiley; 1991. p.101-8.
25. Estévez-González A, Kulisevsky J, Boltos A. Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in preclinical phase of Alzheimer's disease: Comparison with mild cognitive impairment and normal ageing. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18(11): 1021-8.
26. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, Weiner DC, Decarli C. MCI is associated with deficits in everyday functioning. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; 4:217-223.
27. Flaks MK, Yassuda MS, Regina AC, Cid CG, Camargo CH, Gattaz WF, Forlenza OV. The Short Test (SKT) – A transcultural test for early detection and discrimination of dementia: A preliminary study in Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2006; 18(1):121-33.
28. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hazeigawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes P, Rimmer E, Scazufca M. Global prevalence of dementia: A Delphi Consensus Study. *Lancet*. 2005; 366:2212-2217.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12:189-98.
30. Forlenza OV. Tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2005; 32(3):137-48.

31. Fuh JL, Teng EL; Lin KN, Larson EB, Wang SJ, Liu CY, Chou P, Kuo BIT; Liu HC. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly as a screening tool for dementia for a predominantly illiterate Chinese Population. *Neurology*. 1995;45:92-96.
32. Fuld P. Guaranteed stimulus processing in the evaluation, memory and learning. *Cortex*. 1980; 16(2): 255-71.
33. Fusikawa C. *Projeto Bambuí: Correlação e Concordância entre o Mini Exame do Estado Mental e o Teste do Relógio em idosos com baixa escolaridade* [Tese]. Belo Horizonte: Faculdade de Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais; 2007.
34. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK, Coats MA, Muich SJ, Grant E, Miller JP, Storandt M, Morris JC. The AD8: A brief informant interview to detect dementia. *Neurology*. 2005; 65(4):559-64.
35. Galvin EJ, Roe CM, Xiong C, Morris JC. Validity and reliability of the AD8 informant interview in dementia. *Neurology*. 2006; 67:1942-8.
36. Gabryelewicz T, Styczynska M, Luczywek E, Barczak A, Pfeffer A, Androsiuk W, Chodakowska-Zebrowska M, Wasiak B, Peplonska B, Barcikowska M. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22(6):563-7.
37. Hair, J. *Multivariate Data Analysis*. New Jersey: Prentice Hall; 1998.
38. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983; 148 (3):839-43.

39. Hansson O, Zetterberg H, Buchlave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 228-34.
40. Heinik J, Solomesh I, Berkman P. Correlation between the CAMCOG, the MMSE, and the three clock drawing tests in a specialized outpatient psychogeriatric service. *Arch Gerontol Geriatr.* 2004; 38: 77-84.
41. Heun R, Papassotiropoulos A, Jansen F. The validity of psychometric instrument for detection of dementia in the elderly general population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998; 13:368-80.
42. Hogan D, Ebly EM. Predicting who will develop dementia in a cohort of Canadian seniors. *Can J Neurol Sci.* 2000; 27:18-24.
43. Isella V, Villa ML, Frattola L, Appollonio I. Screening cognitive decline in dementia: Preliminary data on the Italian version of the IQCODE. *Neurol Sci.* 2002; 23(suppl 2): S79-80.
44. Isella V, Villa L, Russo A, Regazzoni R, Ferrarese C, Appollonio IM. Discriminative and predictive power of an informant report in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(2): 166-71.
45. Jansen A, van Hout H, Nijpels G, van Marwijk H, Gundy C, de Vet H. Self-reports on the IQCODE in Older Adults: a Psychometric Evaluation. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2008; 21:83-92.
46. Jorm AF, Jacomb PA. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): Socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med.* 1989; 19:1015-22.

47. Jorm AF, Scott R, Cullen JS, Mackinnon AJ. Performance of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly as a screening test for dementia. *Psychol Med.* 1991; 21: 785-790.
48. Jorm AF. Further data on the validity of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE). *Int J Geriatr Psychiatry.* 1996 a; 11:131-9.
49. Jorm AF. Assessment of Cognitive impairment and dementia using informant reports. *Clin Psychol Rev.* 1996 b;16:51-73.
50. Jorm AF. Methods of screening for dementia: a meta-analysis of studies comparing an informant questionnaire with a brief cognitive test. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997; 11(3):158-62.
51. Jorm AF. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): A review. *Int Psychogeriatr.* 2004; 16(3):275-93.
52. Kenneth IS, Herrmann N, Brodaty H, Chiu H, Lawlor B, Ritchie K, Scanlan JM. IPA survey of brief cognitive screening instruments. *Int Psychogeriatr.* 2006; 18(2):281-94.
53. Kilada S, Gamaldo A, Grant EA, Moghekar A, Morris JC, O'Brien RJ. Brief screening tests for the diagnosis of dementia: Comparison with the Mini-Mental State exam. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005; 19:8-16.
54. Krishnan KR, Levy RM, Wagner HR, Chen G, Gersing K, Doraiswamy PM. Informant-rated cognitive symptoms in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. Initial development of an informant-rated screen (Brief Cognitive Scale) for mild cognitive impairment and dementia. *Psychopharmacol Bull.* 2001; 35(3):79-88.

-
55. Law S, Wolfson C. Validation of a French version of an informant-based questionnaire as a screening test for Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1995; 167:541-4.
 56. Levey A, Lah J, Goldstein F, Steenland K. Mild Cognitive Impairment: An opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer disease. *Clin Ther*. 2006; 28:991-1001.
 57. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, Breitner J, Lyketsos C, Jones B, Kawas C, Carlson M, Kuller LH. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol*. 2003; 60(10):1385-9.
 58. Lopez OL, Becker JT, Jagust WJ, Fitzpatrick A, Carlson MC, DeKosky ST, Breitner J, Lyketsos CG, Jones B, Kawas C, Kuller LH. Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77:159-65.
 59. Loewenstein DA, Rubert MP, Argüelles T, Duara R. Neuropsychological test performance and the prediction of functional capacities among Spanish-speaking and English – speaking patients with dementia. *Arch Clin Neuropsychol*. 1995; 10(2): 75-88.
 60. Luis CA, Lowenstein DA, Acevedo A, Barker WW, Duara R. Mild Cognitive Impairment: Directions for future research. *Neurology*. 2003; 61:438-44.
 61. Mackinnon A, Mulligan R. Combining cognitive testing and informant report to increase accuracy in screening for dementia. *Am J Psychiatry*. 1998; 155:1529-35.

-
62. Mackinnon A, Khalilian A, Jorm AF, Korten AE, Christensen H, Mulligan R. Improving screening accuracy for dementia in a community sample by augmenting cognitive testing with informant report. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56:358-66.
 63. Manly JJ, Mckinty SB, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Mayeux R. Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of Mild Cognitive Impairment in an urban community. *Arch Neurol*. 2005; 62:1739-46.
 64. McKhaan G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984; 34(7):939-44.
 65. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guideline for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy Body (DLB). Report of the Consortium on DLB International Workshop. *Neurology*. 1996; 47 (5):1113-24.
 66. Mingoti SA. *Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: Uma abordagem aplicada*. Belo Horizonte: Editora UFMG; 2005.
 67. Morales JM, Bermejo F, Romero M, Del-Ser T. Screening of dementia in community-dwelling elderly through informant report. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997; 12: 808-16.

-
68. Morris JC, McKeel DW Jr, Storandt M, Rubin EH, Price JL, Grant EA, Ball MJ, Berg L. Very mild Alzheimer's disease: Informant-based clinical, psychometric and pathologic distinction from normal aging. *Neurology*. 1991; 41(4):469-78.
69. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. Mild Cognitive Impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001; 58: 397-405.
70. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51: 1546-54.
71. Noether GE. *Introduction to statistics: the nonparametric way*. Philadelphia, Springer-Verlag; 1990. p. 414.
72. Nunes PV, Diniz BS, Radanovic M, Abreu ID, Boreli DT, Yassuda MS, Forlenza OV. CAMCOG as a screening tool for diagnosis of Mild Cognitive Impairment and Dementia in a Brazilian clinical sample of moderate to high education. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(11):1127-1133.
73. Oliveira R, Schmidt SL. *Teste comportamental de memória de Rivermead*. Rio de Janeiro: Cognição; 1999.
74. Okamoto IH. Teste de Rastreo Diagnóstico para o diagnóstico de demência. In Bottino C, Laks J, Blay S.L. *Demência e transtornos cognitivos em idosos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. Cap. 8, p.77-83.
75. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment: Clinical characterization and outcome. *Arquivos de Neurologia*. 1999; 56(3): 303-8.

-
76. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arquivos de Neurologia*. 2001 a; 58(12): 1985-92.
 77. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. An American Academy of Neurology evidence-based review: Report of the Quality Standards Subcommittee of the Practice parameter: Early detection of dementia: Mild Cognitive Impairment. *Neurology*. 2001 b; 56(9): 1133-42.
 78. Petersen RC. Mild Cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004; 256:183-194.
 79. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005; 352:2379-388.
 80. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ et al. Mild Cognitive Impairment (MCI) in medical practice: A critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's disease. J Touchon, the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's disease (EADC). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77:714-18.
 81. Raven J. *Guide to using the coloured progressive matrices*. London: HK Lewis, 1965.
 82. R Development Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2007. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>, 2007.

-
83. Richardson HE, Glass JN. A comparison of scoring protocols on the Clock Drawing Test in relation to ease use, diagnostic group, and correlations with Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50:169-73.
 84. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for Mild Cognitive Impairment: A population-based validation study. *Neurology.* 2001; 56: 37-42.
 85. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report from NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993; 43: 250-60.
 86. Rosenberg PB, Johnston D, Lyketsos CG. A clinical approach to Mild Cognitive Impairment. A clinical approach to Mild Cognitive Impairment. *Am J Psychiatry.* 2006; 163:1884-90.
 87. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, Goddard R. CAMDEX: A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the Elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry.* 1986; 149: 698-709.
 88. Sanchez MAS. *Questionário baseado no relato do informante para detecção do declínio cognitivo em idosos: tradução, adaptação transcultural e estudo de confiabilidade* [Dissertação]. Rio de Janeiro: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2007. 140p.
 89. Stratford JA, LoGiudice D, Flicker L, Cook R, Waltrowicz W, Ames D. A memory clinic at a geriatric hospital: A report on 577 patients assessed with the CAMDEX over 9 years. *Aust N Z J Psychiatry.* 2003; 37:319-26.

-
90. Starr JM, Nicolson C, Anderson K, Dennis MS, Deary IJ. Correlates of informant-rated cognitive decline after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2000; 10, 214-20.
 91. Salloway S. Buying time: Management of mild cognitive impairment and early dementia. *Int Psychogeriatr.* 2006; 18: S17-S23.
 92. Siri S, Okanurak K, Chansirikanjana S, Kitayaporn D, Jorm AF. Modified Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening test for dementia for Thai Elderly. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006; 37(3): 587-94.
 93. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH. Clock Drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of disease severity. *J Am Geriatr Soc.* 1989; 37: 725-9.
 94. Shankle WR, Mani S, Pazzani MJ, Smyth P. In Keravnou E, Lavrac N, Zupan B. *Intelligent Data Analysis in Medicine and Pharmacology.* Boston: Kluwer; 1997. p. 73-86.
 95. Shankle W, Romney KA, Hara J, Fortier D, Dick MB, Chen JM, Chan T, Sun X. Methods to improve the detection of mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 2005; 102:4919-24.
 96. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the Elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1986; 1:135-40.
 97. Shulman K. Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000; 15(6):548-61.

-
98. Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L, Camacho Y, Pelton G, Liu X, Stern Y, Devanand DP. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: Prediction of AD. *Neurology*. 2002; 58(5):758-64.
 99. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, Dunn E, George-Hyslop PH. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*. 1996; 46: 661-5.
 100. Tomaszewski F, Dan Mungas WJ. Degree of discrepancy between self and other-reported everyday functioning by cognitive status: Dementia, mild cognitive impairment, and healthy elders. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20: 827-34.
 101. Tombaugh TH, McIntyre NJ. The Mini-Mental State examination: A comprehensive review. *J Geriatr Psychiatry*. 1998;40:922-35.
 102. Tuokko HA, Freeichs RJ, Kristjansson B. Cognitive Impairment, no dementia: Concepts and issues. *Int Psychogeriatr*. 2001; 13:183-202.
 103. Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Lyketsos CG, Corcoran C, Green RC, Hayden K, Norton MC, Zandi PP, Toone L, West NA, Breitner JC. Cache County investigators: conversion to dementia from mild cognitive disorder: The Cache County Study. *Neurology*. 2006; 67(2): 229-34.
 104. Visser PJ, Verhey FR, Ponds RW, Jolles J. Diagnosis of preclinical Alzheimer's disease in a clinical setting. *Int Psychogeriatr*, 2001; 13 (4):411-23.
 105. Visser PT, Kester A, Jolles J, Vehrney F. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2006; 67, 1201-7.

-
106. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild Cognitive Impairment – Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004; 256: 240-6.
 107. Wechsler D. *Examiner's Manual: Wechsler adult intelligence scale-revised.* New York: Psychological Corporation; 1981.
 108. Wechsler D. *WAIS-R manual.* New York: The Psychological Corporation; 1981.
 109. World Health Organization – *Organization of care in psychiatry of the elderly – A technical consensus statement – Programme on mental health.* Geneva: World Psychiatric Association; 1997.
 110. Wolf-Klein GP, Silverstone FA, Levy AP, Brod MS. Screening for Alzheimer's disease by clock drawing. *J Am Geriatr Soc.* 1989; 37(8):730-4.
 111. Yamamoto S, Mogi N, Umegaki H, Suzuki Y, Ando F, Shimokata H, Igushi A. The clock drawing test as a valid screening method for Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004; 18:172-9.