



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

JOSÉ WAGNER LEONEL TAVARES JÚNIOR

**AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DA ESCALA DE ADDENBROOKE COMO
INSTRUMENTO DE RASTREIO COGNITIVO DE PACIENTES IDOSOS COM
BAIXA ESCOLARIDADE**

FORTALEZA

2020

JOSÉ WAGNER LEONEL TAVARES JÚNIOR

AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DA ESCALA DE ADDENBROOKE COMO
INSTRUMENTO DE RASTREIO COGNITIVO DE PACIENTES IDOSOS COM BAIXA
ESCOLARIDADE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Braga Neto.

Coorientador: Prof. Dr. Gilberto Sousa Alves.

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

T23a Tavares Júnior, José Wagner Leonel.

Avaliação da acurácia da escala de Addenbrooke como instrumento de rastreio cognitivo de pacientes idosos com baixa escolaridade / José Wagner Leonel Tavares Júnior. – 2020.
104 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós- Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2020.

Orientação: Prof. Dr. Pedro Braga Neto.

Coorientação: Prof. Dr. Gilberto Sousa Alves.

1. Comprometimento cognitivo leve. 2. Addenbrooke. 3. Baixa escolaridade. I. Título.

CDD 610

JOSÉ WAGNER LEONEL TAVARES JÚNIOR

AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DA ESCALA DE ADDENBROOKE COMO
INSTRUMENTO DE RASTREIO COGNITIVO DE PACIENTES IDOSOS COM BAIXA
ESCOLARIDADE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Aprovado em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Braga Neto (Presidente)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dr.^a Fernanda Martins Maia Carvalho
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof. Dr. Manoel Alves Sobreira Neto
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À minha esposa e companheira, Lígia! Meu exemplo de honestidade e empatia, fundamental na minha formação pessoal e profissional! Aos meus pais, Sandra e Wagner, fundamentais na minha formação pessoal! Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Ao excelente orientador, Dr. Pedro Braga Neto, minha gratidão pela paciência e pelas fundamentais correções! Além disso, meu agradecimento por ter aceitado a incumbência de me orientar nesse projeto. O senhor tem um talento para a pesquisa e para a orientação científica. A forma ponderada e técnica como o senhor direciona seus orientandos estimula e norteia. Sem a orientação do senhor, com certeza, seria impossível a conclusão deste trabalho.

Ao professor Gilberto Sousa Alves, pela elaboração deste projeto e colaboração extrema em sua execução! A parceria foi fundamental na conclusão deste trabalho e estimula futuros estudos em conjunto!

Ao professor José Ibiapina Siqueira-Neto, meu mentor que me convenceu ainda em 2016 a enveredar pela pesquisa, iniciando com o mestrado, além de ter sido fundamental, com seus ensinamentos teóricos e práticos, na minha formação profissional de neurologista com atuação em neurologia cognitiva.

Às neuropsicólogas Janine Carvalho Bonfadini e Lays Bittencourt, sem cujas avaliações, o trabalho não seria possível!

Aos professores Carlos Augusto Ciarlini Teixeira, Francisco de Assis Aquino Gondim, José Arnaldo Arruda, Otoni do Vale Cardoso (*in memoriam*) e Wagner de Góes Horta, fundamentais na minha formação de neurologista geral e com ensinamentos para o resto de minha vida.

Aos meus amigos de residência de Neurologia, Arlindo, Galeno e Diego Feitosa, fundamentais na convivência diária e no aprendizado mútuo.

Aos meus amigos neurologistas, essenciais no meu aprendizado contínuo, Raul Feitosa, Samir Câmara, Lucas Silvestre, Felipe Araújo Rocha e Paulo Ribeiro Nóbrega.

Aos funcionários da Neurologia Ineusi, Ana Cleide, Cícera, Rosário, Nágila, Marilu, Wanda e Katiane, sem os quais não seria possível um atendimento de qualidade na neurologia.

Aos funcionários da unidade de pesquisas clínicas da Universidade Federal do Ceará, representados na figura da funcionária Dalila.

A Universidade Federal do Ceará, fundamental na minha graduação e no meu mestrado, por disponibilizar a estrutura para a realização do trabalho!

Aos meus filhotes que tornam o meu mundo melhor Muffin, Bruma, Betty e Brigitte!

E, por último, os mais importantes: os pacientes e acompanhantes que entregam seus cuidados às nossas mãos, além de aceitar contribuir para o crescimento da ciência nacional ao participar de pesquisa clínicas!

RESUMO

O comprometimento cognitivo leve (CCL) apresenta prevalência de 12-18% na população acima de 65 anos. No Brasil, a prevalência global de comprometimento cognitivo não demência (CCSD), conceito que engloba indivíduos com CCL, atinge valores de 19,5%, embora na região Nordeste haja maior escassez de dados epidemiológicos. Outra dificuldade quanto aos estudos nesta região brasileira é a dificuldade na interpretação do desempenho populacional em testes neuropsicológicos, cuja validação tradicionalmente envolveu populações de maiores escolaridade e renda. Este estudo objetivou descrever as características clínicas, sociodemográficas e neuropsicológicas de uma população ambulatorial com comprometimento cognitivo leve e baixa escolaridade do Nordeste brasileiro e estabelecer nesta a acurácia do exame cognitivo de Addenbrooke versão revisada (ACER). Os pacientes incluídos no estudo foram indivíduos maiores de 60 anos com CCL e escolaridade menor ou igual a 4 anos. Os pacientes foram avaliados por uma equipe multidisciplinar composta por neurologista, psiquiatra e neuropsicóloga. Os pacientes foram submetidos à realização de neuroimagem e foram excluídos diagnóstico de acidente vascular cerebral ou demência vascular. Foram avaliados 80 pacientes (40 com CCL e 40 controles saudáveis), e estes não tiveram dificuldade na aplicação da escala, a qual não se estendeu por mais de 20 minutos. Nos 40 pacientes com CCL, houve predominância do sexo feminino (85%). Os pacientes com CCL apresentaram idade média de $71,7 \pm 8,5$ anos, além de escolaridade média de $2,4 \pm 1,5$ anos. O ponto de corte encontrado para a ACE-R foi de 58,5, com sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 85% e 62,5%. A subescala memória da ACE-R apresentou a melhor acurácia dentre as subescalas. A ACE-R mostrou-se com boa acurácia nesse quesito, permitindo comparar os dados com pacientes de outras regiões do Brasil. A ACE-R apresentou ainda subitens com pouca variabilidade, demonstrando ser uma ferramenta útil também para indivíduos de baixa escolaridade.

Palavras-chave: Comprometimento cognitivo leve (CCL). Addenbrooke (ACER). Baixa escolaridade.

ABSTRACT

Mild cognitive impairment (MCI) has a prevalence of 12-18% in the population over 65 years. In Brazil, the global prevalence of cognitive impairment not dementia (CCSD), a concept that encompasses individuals with CCL, reaches 19.5%, although in the Northeast there is a lack of epidemiological data. However, in Northeast of Brazil there is a scarcity of epidemiological data. Another difficulty regarding studies in this region is the difficulty in interpreting population performance in neuropsychological tests, whose validation traditionally involved populations with higher education and income. This study aimed to describe the clinical, sociodemographic and neuropsychological characteristics of an outpatient population with mild cognitive impairment and low education in the Northeast of Brazil and to establish the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACER). The patients included in the study were individuals older than 60 years with MCI and education less than or equal to 4 years evaluated by a multidisciplinary team composed of neurologist, psychiatrist and neuropsychologist. Patients underwent neuroimaging and were excluded from the diagnosis of stroke or dementia. Eighty patients (40 MCI and 40 healthy) were evaluated and had no difficulty in applying the scale, which did not take more than 20 minutes. In the 40 MCI patients, there was a predominance of females (85%). Subjects had a mean age of 71.8 ± 8.5 years and level of education of 2.4 ± 1.5 years. We found a cutoff point of 58,5 ACE-R with sensitivity and specificity, respectively, of 85% and 62.5%. The ACE-R memory subscale presented the best accuracy among subscales. ACE-R showed good accuracy in this regard, allowing to compare data with patients from other regions of Brazil. ACE-R also presented sub-items with little variability, proving to be a useful tool also for low educated individuals.

Keywords: Mild cognitive impairment (MCI). Addenbrooke (ACE-R). Low education.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1 –	Comprometimento cognitivo leve: subtipos.....	19
Quadro 1 –	Testes cognitivos utilizados na avaliação neuropsicológica e respectivos domínios avaliados.....	24
Figura 1 –	Curva ROC para a escala MEEM para detectar resultados de comprometimento cognitivo leve.....	31
Figura 2 –	Curva ROC para a escala ACER para detectar resultados de comprometimento cognitivo leve.....	33
Figura 3 –	Curva ROC para as subescalas ACER para detectar resultados de comprometimento cognitivo leve.....	35
Figura 4 –	Curva ROC para a escala MEEM e ACER para detectar resultados de comprometimento cognitivo leve.....	37
Figura 5 –	Curva ROC para a escala MEEM por níveis de escolaridade para detectar resultados comprometimento cognitivo leve.....	39
Figura 6 –	Curva ROC para a escala ACE-R por níveis de escolaridade para detectar resultados comprometimento cognitivo leve.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Comparação entre saudáveis e comprometimento leve em relação às medidas sociodemográficas e cognitivas coletadas.....	29
Tabela 2 –	Média e IC de 95% do ACER-R em relação a sexo e idade para os grupos participantes.....	29
Tabela 3 –	Resumo descritivo da escolaridade (em anos) de acordo com o grupo....	30
Tabela 4 -	Média e IC de 95% do ACE-R em relação a escolaridade para os grupos	30
Tabela 5 –	Análise de significância da área sob a curva ROC para a escala Miniexame do Estado Mental.....	31
Tabela 6 –	Pontos de corte para escala MEEM para detecção de casos com comprometimento cognitivo leve.....	32
Tabela 7 –	Comparação entre o resultado diagnóstico e a escala MEEM (ponto de corte de 24,5)	32
Tabela 8 -	Comparação entre o resultado diagnóstico e a escala MEEM (ponto de corte de 22,5)	32
Tabela 9 –	Análise de significância da área sob a curva ROC para a escala ACE-R (Addenbrooke Cognitive Examination - Revised)	33
Tabela 10 –	Pontos de corte para escala ACER para detecção de casos com comprometimento cognitivo leve.....	34
Tabela 11 –	Comparação entre o resultado diagnóstico e a escala ACER.....	35
Tabela 12 –	Resultados obtidos através da aplicação da curva ROC para as subescalas ACER.....	35
Tabela 13 –	Análise de significância das áreas sob a curva ROC para as subescalas da ACER.....	36
Tabela 14 –	Matriz de p-valor do resultado do teste DeLong para verificação de igualdade entre duas subescalas da ACER.....	37
Tabela 15 -	Análise de significância das áreas sob a curva ROC para as escalas ACER e MEEM por nível de escolaridade.....	38
Tabela 16 -	Resultados obtidos através da aplicação da curva ROC para cada nível de escolaridade.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	<i>Addenbrooke's Cognitive Examination</i>
ACE-R	<i>Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised</i>
ADI	<i>Alzheimer's Disease International</i>
AUROC	Área abaixo da curva ROC
BBRC	Bateria Breve de Rastreo Cognitivo
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CCSD	Comprometimento cognitivo sem demência
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DA	Doença de Alzheimer
DP	Desvio padrão
FN	Falsos negativos
Freq.	Frequência
FP	Falsos positivos
GDS	Escala de depressão geriátrica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
LI	Limite inferior
LS	Limite superior
MA	Maranhão
MEEM	Miniexame do estado mental
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
QI	Quociente de inteligência
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFC	Universidade Federal do Ceará
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
UNIFOR	Universidade de Fortaleza
USP	Universidade de São Paulo

VP	Verdadeiros positivos
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
VN	Verdadeiros negativos
WAIS-III	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Epidemiologia e definição das demências	14
1.2	O comprometimento cognitivo leve	14
1.3	Avaliação cognitiva nas demências e no comprometimento cognitivo leve	15
1.4	Instrumentos para avaliação cognitiva, psiquiátrica e funcional	16
1.5	O paradigma da escolaridade na avaliação cognitiva	20
1.6	Pergunta de partida	21
1.7	Hipóteses	21
2	OBJETIVOS	22
2.1	Objetivo geral	22
2.2	Objetivos específicos	22
3	MATERIAIS E MÉTODOS	23
3.1	Participantes, tipo e local do estudo	23
3.2	Instrumentos utilizados	23
3.2.1	<i>Avaliação clínica e sociodemográfica</i>	24
3.2.2	<i>Avaliação cognitiva neuropsicológica</i>	24
3.2.3	<i>Avaliação cognitiva por neurologista ou psiquiatra</i>	25
3.2.4	<i>Avaliação da autonomia para tarefas da vida diária</i>	25
3.3	Análise estatística	26
3.4	Aspectos éticos	27
4	RESULTADOS	28
4.1	Dados demográficos	28
4.2	Acurácia MEEM	30
4.3	Acurácia ACE-R (Addenbrooke Cognitive Examination- Revised)	33
4.4	Avaliação entre as AUROC das escalas MEEM e ACER	37
4.5	AUROC das escalas MEEM e ACER por escolaridade	38
5	DISCUSSÃO	41
6	CONCLUSÕES	46
	REFERÊNCIAS	47
	APÊNDICES	53
	ANEXOS	58
	PRODUÇÃO CIENTÍFICA	80

1 INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia e definição das demências

A elevação da expectativa de vida no Brasil associa-se a uma maior prevalência de doenças ligadas ao envelhecimento cerebral, como a doença de Alzheimer (HERRERA et al., 2002; CHAVES, 2014). Os transtornos cognitivos representam um conjunto heterogêneo de condições que afetam aspectos comportamentais, cognitivos e funcionais. A fisiopatologia pode incluir aspectos como degeneração cortical e lesões vasculares, difusas ou localizadas (LAKS; ENGELHARDT, 2010).

As síndromes demenciais são caracterizadas por comprometimento cognitivo associado a perda de funcionalidade. O progressivo envelhecimento populacional observado nas últimas décadas tem se associado ao aumento dos transtornos cognitivos. Segundo dados da *Alzheimer's Disease International* (ADI), havia 46,8 milhões de pessoas vivendo com demência no mundo em 2015, número que alcançará 74,5 milhões em 2030 e 131,5 milhões em 2050. A doença de Alzheimer (DA), por sua vez, é a principal causa de demência, correspondendo a 50-70% dos casos. Estimar-se-iam, assim, nesses mesmos anos, 26, 41 e 72 milhões de pessoas com DA no mundo, respectivamente (PATTERSON, 2018).

No Brasil, segundo dados divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2018, há cerca de 30 milhões de pessoas acima de 60 anos (IBGE, 2017). Em diferentes estudos nacionais envolvendo pacientes acima de 60 anos de idade, a prevalência estimada de demência oscilou entre 12,5% e 12,9% (BOTTINO et al., 2008; LOPES et al., 2012). Outro estudo nacional encontrou uma prevalência de demência 17,5% (CESAR et al., 2016).

1.2 O comprometimento cognitivo leve

O comprometimento cognitivo leve (CCL) representa um quadro intermediário entre o indivíduo saudável e aquele com demência (PETERSEN, 2004). O CCL apresenta prevalência estimada de 12-18 % na população acima de 65 anos, bem como uma progressão anual para doença de Alzheimer de 10-15% por ano. (DING et al., 2015). No Brasil, em estudo realizado em Tremembé em 2016 com 630 indivíduos, foi identificada uma prevalência de 19,5% % de comprometimento cognitivo sem demência (CCSD) (CESAR et al., 2016). Esse termo (CCSD) é utilizado de maneira mais ampla que o CCL, englobando indivíduos com

testagem cognitiva alterada independente do relato de declínio em relação a um estado prévio (GRAHAM et al., 1997).

O CCL corresponde a pacientes com queixas cognitivas confirmadas objetivamente sem prejuízo funcional. O diagnóstico é realizado a partir de critérios diagnósticos desenvolvidos em 1999, revisados em 2004. Pode afetar apenas um domínio ou múltiplos domínios, bem como afetar ou não a memória (PETERSEN, 2004) (FLUXOGRAMA 1).

A detecção precoce destes indivíduos, com a ajuda de testes de rastreio validados, assume grande importância, uma vez que tais indivíduos compõem parte do público preferencial para ensaios clínicos de novos medicamentos para doenças degenerativas como a doença de Alzheimer. Além disso, as evidências apontam que, quando o CCL representa um estágio anterior à DA, há uma carga lesional menor, suscetível teoricamente à ação de medicamentos (SCHNEIDER et al., 2009; HANDELS et al., 2017). As características neuropatológicas dos indivíduos com CCL situam-se entre aquelas de indivíduos normais e aquelas de pacientes com doença de Alzheimer (SCHNEIDER et al., 2009).

1.3 Avaliação cognitiva nas demências e no comprometimento cognitivo leve

A avaliação cognitiva é comumente utilizada para o rastreio do comprometimento cognitivo, diagnóstico diferencial das causas e avaliação da gravidade da doença, bem como na monitorização da sua progressão (PETERSEN, 2004). Uma das dificuldades da avaliação inicial dos transtornos cognitivos associados ao envelhecimento é a utilização de testes de rastreio sensíveis e específicos para o diagnóstico diferencial. Efeitos teto ou chão podem refletir uma limitação do teste ou de alguns de seus itens, em avaliar precisamente as perdas cognitivas (DEAN; WALKER; JENKINSON, 2018). O efeito teto acontece quando a distribuição do escore é assimétrica e determinada pela percentagem da população que pontua nos mais elevados níveis da medida, impedindo a detecção de mudança no estado de saúde em situações de melhora. Por sua vez, o efeito chão manifesta-se quando a percentagem dos sujeitos pontua no mais baixo nível da medida, o que pode prejudicar a detecção de mudança em situações de piora da condição de saúde (EVERITT; SKRONDAL, 2010).

As recomendações de 2011 do departamento científico de neurologia cognitiva e do envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia sobre o diagnóstico da doença de Alzheimer no Brasil orientam o uso do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) como um dos testes de rastreio cognitivo (CHAVES et al., 2011). Na Europa, consenso de 2012 recomenda o uso de ferramentas de rastreio cognitivo, como o MEEM, para avaliação de quadros

demenciais (SORBI et al., 2012). Nos Estados Unidos, as recomendações da Academia Americana de Neurologia de 2019 sobre CCL orientam o uso de ferramentas validadas para avaliação dos pacientes com CCL (FOSTER et al., 2019). Além disso, ainda nos Estados Unidos, a Academia Americana de Neurologia e a Sociedade Americana de Geriatria recomendam o uso do MEEM na avaliação de síndromes demenciais (ARONOW et al., 2011; AGS, 2003).

Apesar de difundida, a aplicação de baterias de avaliação cognitiva em idosos encerra dificuldades em alguns casos, como problemas visuais e auditivos nesta população (LORENA; CHAVES, 2008; LIN et al., 2017). Além disso, a baixa escolaridade afeta o desempenho nos testes de rastreio cognitivo em tarefas que dependem da escolaridade (TUCKER-DROB; JOHNSON; JONES, 2009). Da mesma forma, testes que incluem figuras, como o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), sofrem pelo prejuízo no reconhecimento visual de indivíduos de baixa escolaridade, ensejando aperfeiçoamentos em algumas baterias, como a melhora em detalhes dos animais a serem reconhecidos no MoCA (JULAYANONT et al., 2015).

1.4 Instrumentos para avaliação cognitiva, psiquiátrica e funcional

A implementação de testes cognitivos de rápida aplicação, gratuitas, fáceis de usar, que não exijam treinamento especializado e que tenham a capacidade de discriminar com precisão o declínio cognitivo em adultos com envelhecimento normal, CCL e demência é extremamente importante (PETERSEN, 2004).

Existem vários instrumentos de rastreio cognitivo, alguns mais difundidos, como o MEEM, MoCA, a bateria breve de rastreio cognitivo, os testes de fluência verbal, o teste do desenho do relógio e a ACE-R. Além da avaliação cognitiva, é fundamental a avaliação do prejuízo da funcionalidade para o diagnóstico de demência (CESAR et al., 2016).

A escala de Addenbrooke (versão revisada) é um instrumento breve de avaliação cognitiva, composto por 6 subdomínios – atenção, orientação, memória, fluência verbal, linguagem e habilidades visuo-espaciais. Estes domínios estão frequentemente prejudicados na doença de Alzheimer e na demência frontotemporal (CARVALHO; BARBOSA; CARAMELLI, 2010). A escala foi validada para o português Brasileiro em 2012 pelo grupo do Prof. Paulo Caramelli (AMARAL-CARVALHO; CARAMELLI, 2012) e contém diversos itens correlacionados diretamente da escolaridade. Por outro lado, apenas o item fluência verbal mostrou forte correlação com a idade. Trata-se de escala de fácil aplicação, com duração de 15-

20 minutos, desenvolvida no ano 2000 e com validação para nossa população (MIOSHI et al., 2006).

Já o miniexame de estado mental (MEEM) foi elaborado por Folstein, Folstein e Mchugh em 1975. É um dos testes mais utilizados no mundo, permitindo o rastreamento de quadros demenciais. Avalia os seguintes domínios cognitivos: orientação, atenção, memória, linguagem e habilidade visual-espacial. Possui pontuação máxima de 30 pontos e duração média de aplicação de 10 minutos (FOLSTEIN; FOLSTEIN, MCHUGH, 1975). No Brasil, foi adaptado por Bertolucci et al., 1994. Em estudo posterior na população paulista, Brucki et al. (2003) propuseram as seguintes medianas de escore de acordo com a escolaridade: para analfabetos, 20 pontos; 1 a 4 anos de escolaridade, 25; 5 a 8 anos, 27; 9 a 11 anos, 28; e 29 para aqueles acima de 11 anos de escolaridade (BRUCKI et al., 2003). Em estudo na região Nordeste do Brasil, Brito-Marques e Cabral-Filho avaliaram uma versão modificada do MEEM nas tarefas de cálculo e desenho do pentágono, demonstrando uma melhora no desempenho de indivíduos de baixa escolaridade com essas modificações (BRITO-MARQUES; CABRAL-FILHO, 2004). Em outro estudo também no Nordeste do Brasil, em uma população de 30 indivíduos de analfabetos com níveis diferentes de contato com a leitura, o MEEM sofreu importante influência da ausência de contato com a leitura (GUERRA AMORIM, 2007). O Ministério da Saúde utiliza valores máximos de MEEM abaixo dos quais são dispensadas, via rede pública, medicações anticolinesterásicas (donepezila, galantamina e rivastigmina) para os indivíduos com doença de Alzheimer (escore máximo de 25 para indivíduos com mais de 4 anos de escolaridade e escore máximo de 21 para indivíduos com menos de 4 anos de escolaridade) (BRASIL, 2017).

A Bateria Breve do Rastreamento Cognitivo (BBRC) foi desenvolvida por Nitrini et. al em 1994. Ela avalia a percepção visual e nomeação de dez figuras em uma folha, além do aprendizado e da memória de evocação dessas figuras após reapresentação da figura três vezes (memória incidental, memória imediata, aprendizado e memória tardia) em um intervalo de 2 a 5 minutos. A BBRC apresenta ainda baixa influência da escolaridade. Entre a fase de aprendizado e de memória tardia, são aplicados como testes de interferência o teste do desenho do relógio e a fluência verbal semântica. Por último, testa-se o reconhecimento das dez figuras iniciais em outra folha com vinte figuras (NITRINI et al., 1994)

O *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), desenvolvido em 2005, avalia as funções visuoespaciais e executivas, além da linguagem, memória e atenção. Possui pontuação máxima de 30 pontos e duração média de aplicação de 15 minutos. Consegue avaliar melhor as

funções executivas e é mais sensível para o diagnóstico de CCL, porém sofre maior influência da escolaridade do que o MEEM (NASREDDINE et al., 2005).

O teste da fluência verbal é prático e rápido, sendo capaz de avaliar funções executivas e memória semântica. O teste é realizado através da geração de palavras em 1 minuto, por meio de categorias semânticas (animais, por exemplo) ou fonêmicas (palavras iniciadas com determinada letra) (DOZZIBRUCKI et al., 1997).

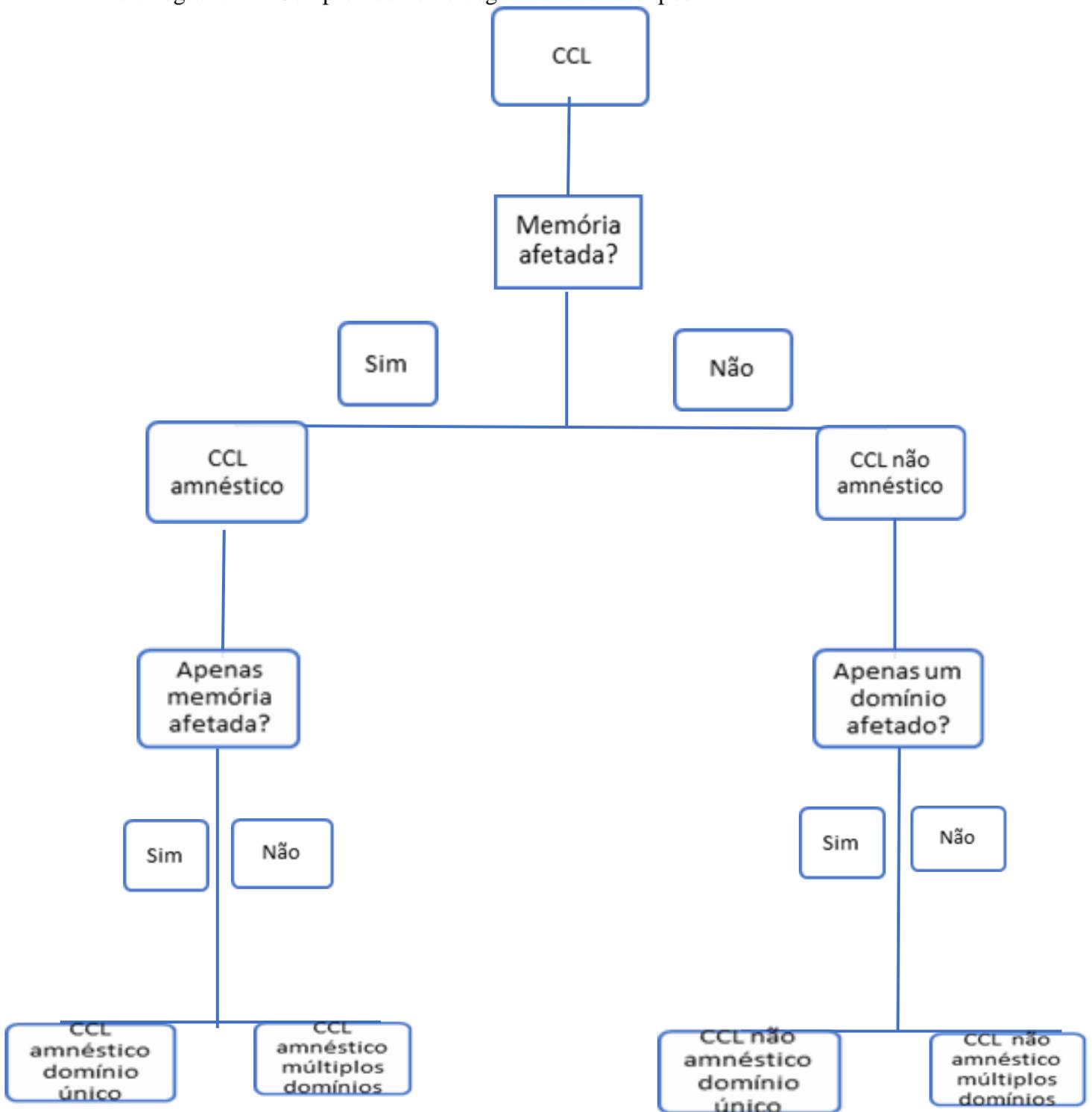
O teste do desenho do relógio, por sua vez, de aplicação em até 5 minutos, é um teste útil para avaliar funções executivas e habilidades visuoespaciais. Ele apresenta diferentes métodos de pontuação. No entanto ele também sofre importante influência da escolaridade. Em um estudo nacional, verificou-se boa correlação com o MEEM, alcançando uma sensibilidade de 85,8% quando aplicado o método Schulman, enquanto o MEEM obteve sensibilidade de 88,3 % para o diagnóstico de DA em amostra composta por 121 indivíduos com DA e 99 controles saudáveis com variáveis níveis de escolaridade (APRAHAMIAN et al., 2010).

O Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (ANEXO E) é um questionário aplicado ao cuidador para avaliar a funcionalidade dos indivíduos, utilizado mundialmente. Apresenta 10 questões adaptadas para a população brasileira, inquirendo sobre capacidade de manusear dinheiro e remédios, preparar café e comida, estar atualizado, entender as notícias, fazer compras, sair de casa sozinho ou ficar em casa sozinho (PFEFFER, 1982).

O uso de escalas de avaliação psiquiátricas nos quadros cognitivos é de extrema importância, uma vez que a depressão é diagnóstico diferencial de demência e CCL, além dos sintomas depressivos serem prevalentes nos quadros cognitivos (OWNBY, 2006). A escala de depressão geriátrica (GDS) (ANEXO F) é um exemplo, foi desenvolvida em 1982 por Yesavage et al. (1982) e validada no Brasil em 1999 por Almeida et al. (1999).

A escala *Clinical Dementia Rating* (CDR) (ANEXO G) foi desenvolvida em 1982 como um instrumento para classificar pacientes com queixas cognitivas em normais, demência questionável, demência leve, moderada ou grave (respectivamente, CDR 0, CDR 0,5, CDR 1, CDR 2 e CDR 3) (HUGHES et al., 1982). O CDR avalia a repercussão dos déficits cognitivos no desempenho das atividades de vida diária. A pontuação é dada para cada uma das seis categorias avaliadas: memória, orientação, julgamento ou solução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais, e a categoria memória possui um peso maior que as outras (MORRIS, 1993). Os indivíduos são comparados ao seu próprio desempenho no passado e foi validada no Brasil em 2005 (MACEDO MONTAÑO; RAMOS, 2005).

Fluxograma 1 – Comprometimento cognitivo leve: subtipos



CCL= comprometimento cognitivo leve

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

1.5 O paradigma da escolaridade na avaliação cognitiva

Em particular, a avaliação cognitiva de pessoas analfabetas ou com baixa escolaridade pode oferecer dificuldades adicionais, uma vez que várias tarefas incluídas nas baterias são dependentes da escolaridade (SILVA et al., 2004; WAJMAN et al., 2014; SCAZUFCA et al., 2009). Além disso, em revisão sistemática recente, demonstrou-se que a maioria das baterias existentes, em se tratando de indivíduos com baixa escolaridade, foi avaliada em poucos estudos (TAVARES-JÚNIOR et al., 2019). A baixa alfabetização ocorre em 758 milhões de adultos no mundo (UNESCO, 2016). No Brasil, existem 13 milhões de analfabetos (UNESCO, 2016). Estudos de coorte prospectivos associam um menor nível de escolaridade a um risco maior de desenvolver DA (ROE et al., 2007).

O conjunto de evidências até o momento estimulam o estudo das propriedades psicométricas dos instrumentos cognitivos existentes, uma vez que os pontos de corte para propriedades psicométricas dos testes cognitivos não estão bem estabelecidos entre adultos com baixos níveis de escolaridade, além de torná-los viáveis e adaptados à baixa escolaridade. No Brasil, estudos epidemiológicos vêm buscando investigar os problemas de memória na população idosa. No estudo de Almeida com o MEEM, pontos de corte de 23-24 demonstraram sensibilidade de 84%, porém baixa especificidade (60%) na discriminação entre demência e CCL-normalidade (ALMEIDA, 1998). No estudo de Brucki et al. (2003), a educação apresentou o maior efeito sobre os escores do MEEM (ANOVA: $F[4, 425]= 100.45, P< 0,0001$), sendo o ponto de corte para analfabetos (score=20) o mais baixo dentre todos os grupos avaliados (30).

No Brasil, os estudos de rastreamento cognitivo dos transtornos demenciais e neuropsiquiátricos na terceira idade ainda são considerados escassos (APOLINARIO et al., 2013). Apesar da evidência limitada na avaliação de indivíduos analfabetos, alguns centros brasileiros têm buscado reverter esta dificuldade. O Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Universidade de São Paulo (USP), o Setor de Neurologia do Comportamento da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e o Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) são exemplos importantes. Além destes, o projeto **“Identificação de Síndromes Cognitivas e Demenciais por meio de testes de rastreamento: um estudo ambulatorial com idosos de baixa escolaridade”**, o projeto **ADENCOG**, uma iniciativa do ambulatório de Neurologia Cognitiva e Comportamental da Universidade Federal do Ceará (UFC).

1.6 Pergunta de partida

“A ACE-R é uma ferramenta de boa acurácia para o rastreio de comprometimento cognitivo leve em uma amostra de indivíduos de baixa escolaridade?”

1.7 Hipóteses

A ACE-R é um instrumento de rastreio com boa acurácia para o rastreio de CCL.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Determinar a acurácia da ACE-R como instrumento de rastreio cognitivo em amostra ambulatorial nordestina de idosos de baixa escolaridade com CCL em relação a controles saudáveis.

2.2 Objetivos específicos

- Definir pontos de corte com os índices mais adequados de sensibilidade e especificidade para o rastreio de CCL em idosos de baixa escolaridade em uma amostra de pacientes brasileiros nordestinos, bem como demonstrar o desempenho dos indivíduos saudáveis;
- Avaliar os domínios cognitivos mais afetados de idosos com CCL e controles saudáveis;
- Correlacionar os valores da ACE-R com relação ao gênero, escolaridade e idade.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Participantes, tipo e local do estudo

Trata-se de estudo transversal realizado com pacientes com CCL, atendidos ambulatoriamente. As etapas para a inclusão de pacientes no estudo foram constituídas, primeiramente, pela triagem dos casos por neurologista e/ou psiquiatra com atuação em neurologia cognitiva. Em Fortaleza, posteriormente, os indivíduos com suspeita de CCL submeteram-se a avaliação neuropsicológica.

Os pacientes com CCL foram incluídos ao preencherem os critérios diagnósticos para CCL (PETERSEN, 2004): história clínica e/ou exame físicos neurológicos sugestivos de comprometimento cognitivo leve, representando um declínio em relação a um estado prévio; confirmação objetiva deste comprometimento em um ou mais domínios cognitivos; atividades da vida diária preservadas. Os controles saudáveis foram selecionados indivíduos sem evidência de comprometimento cognitivo, pareados por idade, sexo e nível de escolaridade.

Foram excluídos indivíduos com idade menor que 60 anos, >4 anos de escolaridade, déficits sensoriais graves, auditivos, visuais ou motores, que dificultassem a aplicação dos testes; ausência de cuidador/informante com idade superior a 18 anos e/ou permanência superior a 10 horas por semana junto ao paciente; histórico de uso abusivo de álcool ou outras drogas; histórico de esquizofrenia; histórico de traumatismo cranioencefálico grave; histórico clínico de acidente vascular encefálico ocorrido há menos de 3 meses da entrevista; histórico de exposição a substâncias neurotóxicas.

Foram triados 108 indivíduos, dos quais foram excluídos 28 (15 por escolaridade superior a 4 anos, 10 por apresentarem demência, 2 por doenças psiquiátricas e 1 por idade inferior a 60 anos). Após isso, foram avaliados 80 indivíduos, 40 com diagnóstico de CCL (16 em Fortaleza e 24 em São Luís) e 40 controles (20 em Fortaleza e 20 em São Luís).

As entrevistas com os pacientes aconteceram em dois centros, o ambulatório de neurologia cognitiva na Universidade Federal do Ceará e o ambulatório de neuropsiquiatria geriátrica do Hospital Nina Rodrigues em São Luís-MA. As coletas de dados iniciaram-se em junho de 2017 e finalizaram-se em agosto de 2018 em Fortaleza, e o recrutamento para aumento da amostra continua em São Luís.

3.2 Instrumentos utilizados

3.2.1 Avaliação clínica e sociodemográfica

A avaliação clínica dos pacientes com comprometimento cognitivo leve e controles saudáveis foi realizada por um neurologista (JWLTTJ), enquanto em São Luís foram atendidos por um psiquiatra (GSA), ambos com experiência no atendimento de síndromes cognitivas. Foi elaborada e aplicada para todos a mesma ficha de avaliação clínica e identificação (APÊNDICE C). Definiram-se os anos de escolaridade formal pela informação fornecida pelos cuidadores.

3.2.2 Avaliação cognitiva e neuropsicológica

Os participantes, saudáveis e com CCL, foram submetidos à aplicação da ACE-R, MEEM e CDR. Além disso, foi aplicada a escala de atividades instrumentais de vida diária de Pfeffer para avaliar funcionalidade, bem como a escala de Depressão Geriátrica (GDS) para avaliar o humor. Todos os pacientes foram submetidos à aplicação da Clinical Dementia Rating (CDR). Os indivíduos foram classificados como saudáveis se apresentassem CDR=0, enquanto os CCL que não realizaram avaliação neuropsicológica receberam essa classificação se apresentassem CDR=0,5 (HUGHES et al., 1982; MORRIS, 1993).

Nos pacientes de Fortaleza, foi realizada também avaliação neuropsicológica (Anexo H) nos pacientes com CCL composta por anamnese, testagem cognitiva e observação clínica realizada em três atendimentos com duração aproximada de noventa minutos cada em sala de atendimento silenciosa, por neuropsicóloga capacitada para a função (JCB). Foram utilizados um roteiro de entrevista de anamnese, além de testes cognitivos visando avaliar diferentes domínios cognitivos (QUADRO 1). Nos pacientes de São Luís, não houve avaliação neuropsicológica, bem como nos saudáveis de Fortaleza e de São Luís.

Quadro 1 – Testes cognitivos utilizados na avaliação neuropsicológica e respectivos domínios avaliados

Teste	Domínio avaliado
Subteste cubos da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III)	Habilidades visuoespaciais
Subteste semelhanças da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III)	Abstração

Subteste dígitos da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III)	Atenção
Teste da Figura Complexa de Rey	Habilidades visuoespaciais, planejamento (função executiva) e memória visual
Subtestes Reprodução Visual e Memória Lógica da Escala de Memória de Wechsler e Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)	Memória episódica
Teste de Trilhas A e B	Atenção sustentada e dividida
Teste de fluência semântica categoria Animais e fonêmica FAS	Fluência verbal
Teste de nomeação de Boston	Linguagem
INECO Frontal Screening	Funções executivas

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

3.2.3 Avaliação cognitiva por neurologista ou psiquiatra

Todos os pacientes foram submetidos ao Miniexame de estado mental (MEEM), elaborado por Folstein *et al.* em 1975. É um dos testes mais utilizados no mundo, permitindo o rastreio de quadros demenciais. Avalia os seguintes domínios cognitivos: orientação, atenção, memória, linguagem e habilidade visual-espacial. Apresenta pontos de corte diferentes de acordo com a população estudada, sendo o ponto de corte 24 frequentemente utilizado (FOLSTEIN; FOLSTEIN, MCHUGH, 1975).

O exame cognitivo de Addenbrooke (ACE) foi desenvolvido em 2000, na Universidade de Cambridge, no Reino Unido (MATHURANATH *et al.*, 2000). Posteriormente, em 2005, foi revisada visando facilitar a aplicação e melhorar a sensibilidade diagnóstica (ACE-R) (MIOSHI *et al.*, 2006). Trata-se de uma bateria de avaliação cognitiva breve, avaliando seis domínios cognitivos (orientação, atenção, memória, fluência verbal, linguagem e habilidade visual-espacial). O instrumento apresenta pontuação máxima de 100 pontos e possui validação para a população brasileira. Apresenta fácil aplicação, com duração média de 15 a 20 minutos. É útil no diagnóstico diferencial entre Doença de Alzheimer e demência frontotemporal, bem como apresenta boas sensibilidade e especificidade (respectivamente, 82 e 96 %) no diagnóstico de demência em fases iniciais ao se utilizar a nota de corte de 83 (MIOSHI *et al.*, 2006).

3.2.4 Avaliação da autonomia para tarefas da vida diária e sintomas psiquiátricos

Avaliação da autonomia para tarefas da vida diária foi feita através do questionário de Pfeffer. Elaborada por Pfeffer *et al.*, em 1982, é composta por 10 itens, evidenciando a funcionalidade por meio do grau de independência para realização das atividades instrumentais de vida diária. Apresenta pontuação máxima de 30 e, quanto maior a pontuação, maior a dependência. No Brasil, estudo de validação de 2014 demonstrou prejuízo funcional a partir de um escore de 3 (PFEFFER, 1982; DUTRA, 2014).

Com relação a avaliação psiquiátrica, todos participantes incluídos, saudáveis e com CCL, pontuaram 3 ou menos pontos na escala de depressão geriátrica (GDS), denotando ausência de depressão (ALMEIDA, 1999).

3.3 Análise estatística

A estimativa do tamanho amostral necessário foi obtida utilizando como parâmetros uma prevalência média de 15 % de CCL, um nível de confiança de 95%, extensão de 0,07 para os intervalos de confiança da estimativa da área sob a curva ROC e uma variância de 0,069 obtida a partir do estimador da função de variância proposto por Obuchowski (1994) sob a suposição de distribuição binormal. Este método foi escolhido por ter demonstrado bom desempenho em estudos de simulação para testes com resultados contínuos ou ordinais quando estimativas tanto paramétricas quanto não paramétricas são usadas. Os parâmetros utilizados levaram a uma estimativa de uma amostra de distribuição não normal total de 40 pacientes com CCL e 40 controles (OBUCHOWSKI, 1994).

O teste de Fisher foi aplicado para verificar a associação entre variáveis nominais (variáveis que possuem respostas categóricas) (CONOVER, 1999). O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação de duas distribuições, e o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparação de mais do que duas distribuições (AKRITAS, 1999).

Para a análise dos dados obtidos, foi utilizada a curva ROC. A curva ROC (Curva Característica de Operação) é comumente empregada na avaliação de diagnósticos na área da saúde (BEWICK; CHEEK; BALL, 2004). Mais precisamente, a curva ROC avalia a performance de um instrumento na detecção de um diagnóstico. Essa técnica também é capaz de comparar distintos métodos para prever um diagnóstico (ROBIN *et al.*, 2011). A análise da curva ROC pode ser feita por meio de um gráfico simples, que nos permite comparar os valores

da sensibilidade e 1 - especificidade, para diferentes pontos de corte (BRAGA, 2001). No presente estudo, adotou-se nível de significância $p < 0,05$.

3.4 Aspectos éticos

O projeto do estudo foi aprovado (ANEXO A) pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio sob parecer número 2.513.179 de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participarem do estudo, com direito ao sigilo e confidencialidade das informações obtidas, além da liberdade de recusarem-se a participar das atividades e questões propostas. O TCLE foi aplicado em duas vias, uma retida pelo responsável e a outra pelo pesquisador (APÊNDICES A e B).

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

A tabela 1 apresenta o resumo descritivo das características dos pacientes saudáveis e com CCL respectivamente. Nota-se, em sua maioria, que ambos os grupos apresentaram predominância do sexo feminino (85% com IC de 95% de 71,7-93,5%). A idade média dos 40 indivíduos saudáveis variou de 60 a 91 anos (média de 71,7 anos). A idade média dos 40 pacientes com CCL variou de 60 a 93 anos (média de 75,8 anos). A escolaridade variou de 0 a 4 anos (média de 2,4 anos e 2,3 anos, respectivamente para saudáveis e CCL). Em relação à pontuação MEEM e ACE-R, a média concentrou-se nos valores de 23,7 e 64,1, respectivamente para os saudáveis; e 20,7 e 51, respectivamente nos indivíduos com CCL. A tabela 1 apresenta ainda os escores médios da ACE-R, diferenciados por idade e gênero, tanto para indivíduos saudáveis e CCL. A idade foi dividida em 3 estratos (<70 anos, 70-79 anos e > 80 anos). Nos indivíduos saudáveis, os escores médios da ACE-R para os 3 estratos etários foram 65,6, 66,1 e 58,2 respectivamente. Já nos pacientes com CCL, para as mesmas faixas etárias, os escores médios foram 55,9, 49,5 e 48,9 respectivamente (tabela 4). Quanto ao gênero, nos indivíduos saudáveis, os escores médios da ACE-R foram de 63,8 e 65,8, respectivamente, para as mulheres e os homens. Já nos pacientes com CCL, respectivamente, os escores médios da ACE-R foram de 52,1 e 45,2, respectivamente, para as mulheres e os homens.

Na Tabela 2, encontra-se o comparativo de várias medidas entre os grupos. Nota-se que o gênero se comportou de maneira similar para ambos os grupos. Nas outras medidas, calculou-se a média com seus respectivos IC de 95%. Para verificar similaridades entre os valores médios dessas medidas, aplicou-se o método de Kruskal-Wallis. Nota-se que a idade por faixa etária se comportou de modo similar entre os grupos.

Na Tabela 3, comparou-se a escolaridade entre os grupos. Foi possível demonstrar que os grupos foram bem pareados por escolaridade, com significância estatística (p -valor=0,962). Na Tabela 4, dividiram-se os participantes (saudáveis e com CCL) em dois grupos de escolaridade, o primeiro com 0 ano de escolaridade e o segundo apresentando 1-4 anos de escolaridade. Comparou-se, nessa tabela, o valor médio da ACE-R entre os grupos. Nota-se que os pacientes saudáveis apresentaram escore médio da ACE-R de 51,6 e 66,8 nos grupos com 0 e 1-4 anos de escolaridade, respectivamente, com significância estatística ($p=0,002$). Já os pacientes com CCL apresentaram, respectivamente, escores médios da ACE-R de 44,8 e 51,6, com significância estatística ($p=0,047$).

Tabela 1 – Comparação entre saudáveis e comprometimento leve em relação as medidas sociodemográficas e cognitivas coletadas

Variáveis	Saudáveis		Comprometimento cognitivo leve		P-valor*
	N (%)	IC 95%	N (%)	IC 95%	
Sexo					0,187
Feminino	34 (85,0)	71,7 - 93,5	34 (85,0)	71,7 - 93,5	
Masculino	6 (15,0)	6,5 - 28,3	6 (15,0)	6,0 - 15,0	
	Média	IC 95%	Média	IC 95%	
Idade	71,7	69,0 - 74,5	75,8	73,0 - 78,5	0,037
Escolaridade	2,4	1,9 - 2,8	2,3	1,9 - 2,8	0,907
Miniexame do Estado Mental (MEEM)	23,7	22,8 - 24,6	20,7	19,7 - 21,8	<0,001
ACE-R	64,1	60,0 - 68,2	51,0	47,7 - 54,4	<0,001
Orientação	8,9	8,5 - 9,2	8,2	7,7 - 8,7	0,036
Atenção	5,1	4,6 - 5,6	4,2	3,8 - 4,6	0,013
Memória	10,9	9,8 - 12,0	8,2	7,4 - 9,0	0,001
Fluência verbal	6,7	5,7 - 7,6	4,5	3,5 - 5,5	0,003
Linguagem	17,0	15,5 - 18,5	14,1	12,6 - 15,5	0,018
Habilidade Visuoespacial	10,1	9,1 - 11,0	8,5	7,7 - 9,3	0,009

* Teste de Fisher para a variável sexo; para os demais, Teste de Kruskal-Wallis

Fonte: Dados gerados pelo pesquisador (2019).

Tabela 2 – Média e IC de 95% do ACER-R em relação a sexo e idade para os grupos participantes

		N (%)	ACE-R			P-valor*
			Média	DP	IC de 95%	
Comprometimento cognitivo leve						
Sexo	Feminino	34 (85,0)	52,1	9,0	48,9 - 55,2	0,187
	Masculino	6 (15,0)	45,2	16,3	28,1 - 62,2	
	Até 69	11 (27,5%)	55,9	13,1	47,1 - 64,7	0,373
Idade	Entre 70 e 79	15 (37,5%)	49,5	9,7	44,1 - 54,8	
	Pelo menos 80	14 (35%)	48,9	7,9	44,3 - 53,4	
Saudáveis						
Sexo	Feminino	34 (85,0)	63,8	12,7	59,4 - 68,3	0,813
	Masculino	6 (15,0)	65,8	14,6	50,5 - 81,1	
	Até 69	17 (42,5%)	65,6	13,8	58,5 - 72,7	0,263
Idade	Entre 70 e 79	14 (35%)	66,1	12,7	58,8 - 73,5	
	Pelo menos 80	9 (22,5%)	58,2	10,4	50,2 - 66,2	

*Sexo: Mann-Whitney; Idade: Teste Kruskal-Wallis
 Fonte: Dados da pesquisa (2019).

Tabela 3 – Resumo descritivo da escolaridade (em anos) de acordo com o grupo

Escolaridade (em anos)	Saudáveis		Comprometimento cognitivo leve		P-valor
	Freq	%	Freq	%	
0	7	17,5%	6	15,0%	0,962
1	6	15,0%	7	17,5%	
2	8	20,0%	8	20,0%	
3	4	10,0%	6	15,0%	
4	15	37,5%	13	32,5%	
Total	40	100,0%	40	100,0%	

Fonte: Dados gerados pelo pesquisador (2019).

Tabela 4 - Média e IC de 95% do ACE-R em relação a escolaridade para os grupos participantes

	ACE-R			P-valor*
	Média	DP	IC de 95%	
Comprometimento cognitivo leve				0,047
Escolaridade	0	44,8	4,9	39,7 - 50,0
	≥ 1	52,1	10,8	48,4 - 55,9
Saudáveis				0,002
Escolaridade	0	51,6	6,8	45,3 - 57,9
	≥ 1	66,8	12,3	62,4 - 71,1

*Teste de Mann-Whitney

Fonte: Dados gerados pelo pesquisador

4.2 Acurácia MEEM

Com base na metodologia citada, analisaram-se as escalas MEEM (Miniexame do Estado Mental) e ACE-R (Addenbrooke Cognitive Examination- Revised) como instrumentos paralelos para diagnosticar os pacientes com comprometimento cognitivo leve (desfecho positivo). No presente trabalho, adota-se nível de significância de 5%.

- **MEEM (Miniexame do Estado Mental)**

Para a escala MEEM, o valor da AUROC foi de 0,737 (p-valor < 0,001), significativo (**Tabela 5 e Figura 1**). Portanto há evidência de que a escala MEEM possuiu

habilidade discriminatória em diferenciar os indivíduos com CCL dos saudáveis no presente estudo.

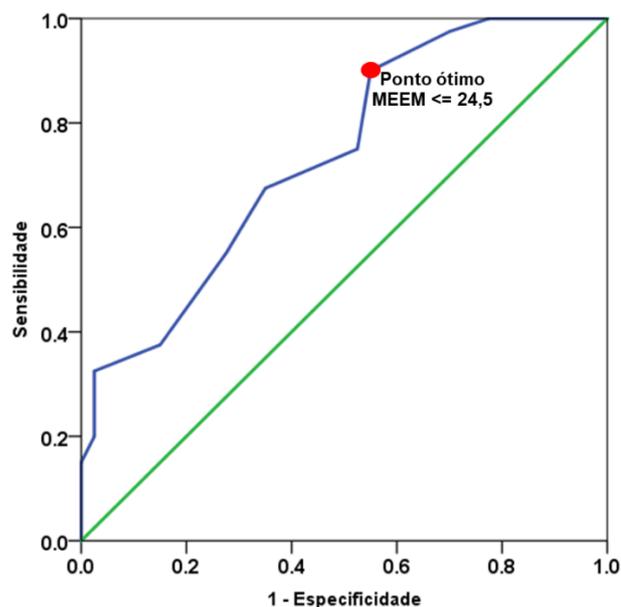
Na tabela 6, encontram-se vários pontos de cortes com seus respectivos valores de sensibilidade e especificidade. Através do índice de Youden (1950), que busca o valor mais distante verticalmente da linha diagonal (ver **Figura 1**), encontrou-se o valor ótimo de 24,5, cuja sensibilidade é de 90% e especificidade de 45%. Portanto, o ponto de corte menor/igual que 24,5 acerta em 90% dos casos os pacientes com diagnóstico com comprometimento cognitivo leve, e acima de 24,5 acerta 45% dos pacientes saudáveis (ver tabela 6). Na tabela 7, observa-se a comparação entre indivíduos com CCL e saudáveis em relação à pontuação de 24,5 no MEEM. Utilizando outro ponto de corte de 22,5, verifica-se uma sensibilidade de 67,5% e especificidade de 65%, o que significaria menos falso-positivos, porém às custas do aumento de falso-negativos, conforme demonstra a tabela 8, a qual compara indivíduos com CCL e saudáveis em relação à pontuação de 22,5 no MEEM.

Tabela 5 – Análise de significância da área sob a curva ROC para a escala MEEM

Área sob a curva ROC	Erro padrão	P-valor	Intervalo de 95% de confiança	
			Limite inferior	Limite superior
0,737	0,055	<0,001	0,630	0,844

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

Figura 1 – Curva ROC para a escala MEEM para detectar resultados comprometimento cognitivo leve



Fonte: Dados da pesquisa (2019).

Tabela 6 – Pontos de corte para escala MEEM para detecção de casos com comprometimento cognitivo leve

Critério	Sensibilidade	1 - Especificidade	Especificidade
13,0	0,000	0,000	1,000
14,5	0,025	0,000	1,000
15,5	0,075	0,000	1,000
16,5	0,150	0,000	1,000
17,5	0,200	0,025	0,975
18,5	0,275	0,025	0,975
19,5	0,325	0,025	0,975
20,5	0,375	0,150	0,850
21,5	0,550	0,275	0,725
22,5	0,675	0,350	0,650
23,5	0,750	0,525	0,475
24,5*	0,900	0,550	0,450
25,5	0,975	0,700	0,300
26,5	1,000	0,775	0,225
27,5	1,000	0,925	0,075
28,5	1,000	0,975	0,025
30,0	1,000	1,000	0,000

Fonte: Dados gerados pelo autor (2019).

Legenda: * Ponto ótimo pelo método Youden.

Tabela 7 – Comparação entre o resultado diagnóstico e a escala MEEM (ponto de corte de 24,5)

Escore MEEM	Diagnóstico							
	Comprometimento cognitivo leve				Saudáveis			
	n	%	CI de 95%		n	%	CI de 95%	
			LI	LS			LI	LS
<= 24,5	36	90,0	78,0	96,5	22	55,0	39,7	69,6
> 24,5	4	10,0	3,5	22,0	18	45,0	30,4	60,3
Total	40	100,0			40	100,0		

Sensibilidade:90%; Especificidade: 45%

Fonte: Dados gerados pelo autor (2019).

Tabela 8 - Comparação entre o resultado diagnóstico e a escala MEEM (ponto de corte de 22,5)

Escore MEEM	Diagnóstico							
	Comprometimento cognitivo leve				Saudáveis			
	n	%	CI de 95%		n	%	CI de 95%	
			LI	LS			LI	LS
<= 22,5	27	67,5	52,2	80,4	14	35,0	21,7	50,4
> 22,5	13	32,5	19,6	47,8	26	65,0	49,6	78,3
Total	40	100,0			40	100,0		

Sensibilidade:67,5%;Especificidade:65%
 Fonte: Dados gerados pelo autor

4.3 Acurácia ACE-R (Addenbrooke Cognitive Examination- Revised)

Para a escala ACER, o valor da AUROC foi de 0,788 (p-valor < 0,001), significativo (**Tabela 9** e **Figura 2**). Portanto há evidência de que a escala ACER possui habilidade discriminatória em prever os resultados do padrão-ouro.

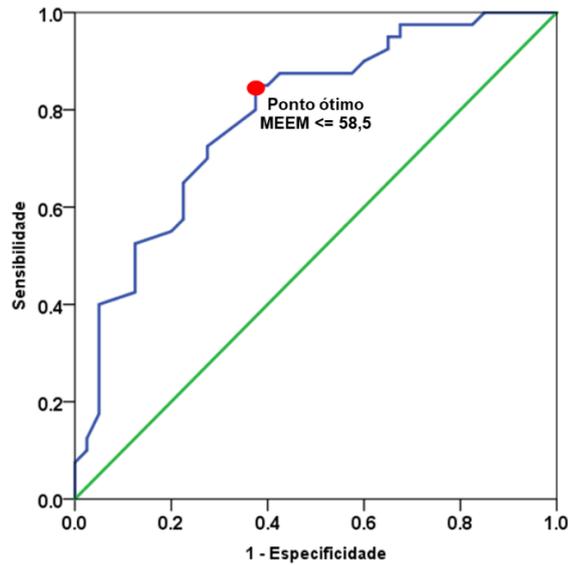
Na **Tabela 10**, encontram-se vários pontos de cortes com seus respectivos valores de sensibilidade e especificidade. Através do índice de Youden (1950) (ver **Figura 2**), encontrou-se o valor ótimo de 58,5, cuja sensibilidade é de 85% e especificidade de 62,5%. Portanto, o ponto de corte menor/igual que 58,5 acerta em 85% dos casos os pacientes com diagnóstico com comprometimento cognitivo leve, e acima de 58,5 acerta 62,5% dos pacientes saudáveis (ver **Tabela 10**). Na tabela 11, observa-se a comparação entre indivíduos com CCL e saudáveis em relação à pontuação da ACE-R.

Tabela 9 – Análise de significância da área sob a curva ROC para a escala ACE-R (Addenbrooke Cognitive Examination - Revised)

Área sob a curva ROC	Erro padrão	P-valor	Intervalo de 95% de confiança	
			Limite inferior	Limite superior
0,788	0,051	<0,001	0,689	0,887

Fonte: Dados gerados pelo autor (2019).

Figura 2 – Curva ROC para a escala ACER para detectar resultados comprometimento cognitivo leve



Fonte: Dados da pesquisa (2019).

Tabela 10 – Pontos de corte para escala ACER para detecção de casos com comprometimento cognitivo leve

Critério	Sensibilidade	1 - Especificidade	Especificidade
21,0	0,000	0,000	1,000
29,5	0,025	0,000	1,000
37,5	0,050	0,000	1,000
40,5	0,100	0,025	0,975
45,5	0,275	0,050	0,950
50,5	0,525	0,125	0,875
55,5	0,700	0,275	0,725
58,5*	0,850	0,375	0,625
60,5	0,875	0,425	0,575
66,0	0,875	0,575	0,425
70,5	0,950	0,675	0,325
75,0	0,975	0,800	0,200
80,0	1,000	0,875	0,125
85,0	1,000	0,925	0,075
91,0	1,000	1,000	0,000

Fonte: Dados gerados pelo autor (2019).

Legenda: * Ponto ótimo pelo método Youden.

Tabela 11 – Comparação entre o resultado diagnóstico e a escala ACER

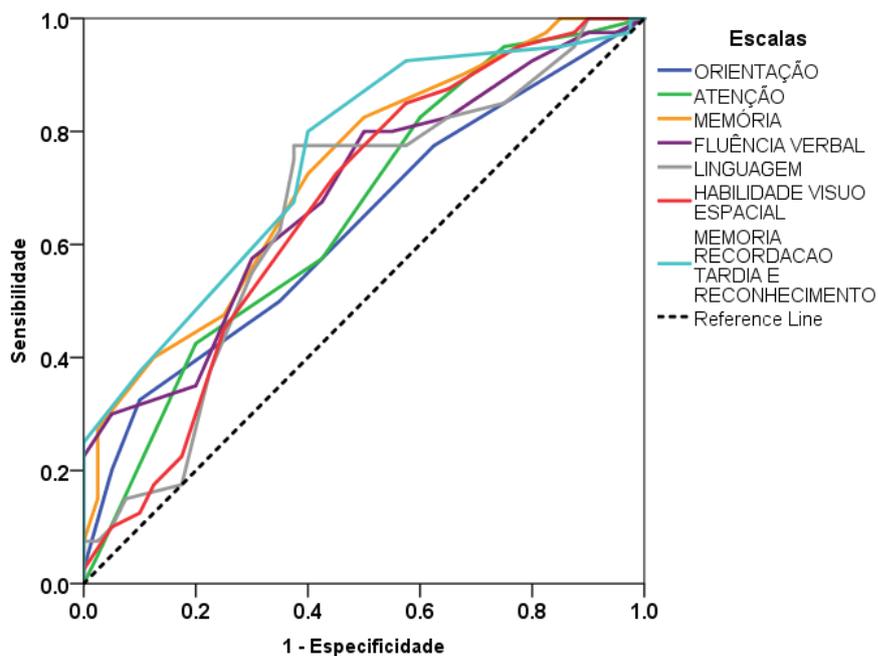
Escore MEEM	Diagnóstico							
	Comprometimento cognitivo leve				Saudáveis			
	n	%	CI de 95%		n	%	CI de 95%	
			LI	LS			LI	LS
≤ 58,5	34	85,0	71,7	93,5	15	37,5	23,8	52,9
> 58,5	6	15,0	6,5	28,3	25	62,5	47,1	76,2
Total	40	100,0			40	100,0		

Sensibilidade: 85%; Especificidade: 62,5%

Fonte: Dados gerados pelo autor (2019).

Na tabela 12, encontram-se os escores médios encontrados nas subescalas da ACE-R no presente estudo. A tabela 13 descreve as curvas ROC para cada subescala do ACE, demonstradas na figura 3. Na tabela 14, verifica-se a comparação entre as diferentes subescalas usando o teste DeLong. Verifica-se que em todas as comparações os resultados foram não significativos (p -valor > 0,05). Portanto, todas as subescalas produziram resultados similares para detecção do comprometimento cognitivo leve, com destaque para a memória verbal, a qual apresentou AUROC de 0,725.

Figura 3 – Curva ROC para as subescalas ACER para detectar resultados comprometimento cognitivo leve



Fonte: Dados da pesquisa (2019).

Tabela 12 – Resultados obtidos através da aplicação da curva ROC para as subescalas ACER

Escalas	Ponto de corte (<)	Sensibilidade	Especificidade	1 - Especificidade	VPP	VPN
ORIENTAÇÃO	7,5	0,325	0,900	0,100	0,765	0,571
ATENÇÃO - 1º Ponto	5,5	0,825	0,400	0,600	0,579	0,696
ATENÇÃO - 2º Ponto	3,5	0,425	0,800	0,200	0,680	0,582
MEMÓRIA - 1º Ponto	10,5	0,825	0,500	0,500	0,623	0,741
MEMÓRIA - 2º Ponto	9,5	0,725	0,600	0,400	0,644	0,686
FLUÊNCIA VERBAL	6,5	0,800	0,500	0,500	0,615	0,714
LINGUAGEM	16,5	0,775	0,625	0,375	0,674	0,735
HABILIDADE VISUO ESPACIAL - 1º Ponto	10,5	0,850	0,425	0,575	0,596	0,739
HABILIDADE VISUO ESPACIAL - 2º Ponto	9,5	0,725	0,550	0,450	0,617	0,667
MEMORIA RECORDACAO TARDIA E RECONHECIMENTO	5,5	0,800	0,600	0,400	0,667	0,751

*VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo

Fonte: Dados gerados pelo autor (2019).

Tabela 13 – Análise de significância das áreas sob a curva ROC para as subescalas da ACER

Escalas	Área sob a curva ROC	Erro padrão	P-valor	Intervalo de 95% de confiança	
				Limite inferior	Limite superior
ORIENTAÇÃO	0,630	0,062	0,045	0,508	0,752
ATENÇÃO	0,653	0,061	0,018	0,534	0,773
MEMÓRIA	0,725	0,056	0,001	0,616	0,834
FLUÊNCIA VERBAL	0,687	0,059	0,004	0,572	0,803
LINGUAGEM	0,654	0,062	0,018	0,532	0,776
HABILIDADE VISUO ESPACIAL	0,663	0,061	0,012	0,543	0,783
MEMORIA RECORDACAO TARDIA E RECONHECIMENTO	0,748	0,054	0,000	0,641	0,855

Fonte: Dados gerados pelo autor (2019).

Tabela 14 – Matriz de p-valor do resultado do teste DeLong para verificação de igualdade entre duas subescalas da ACER

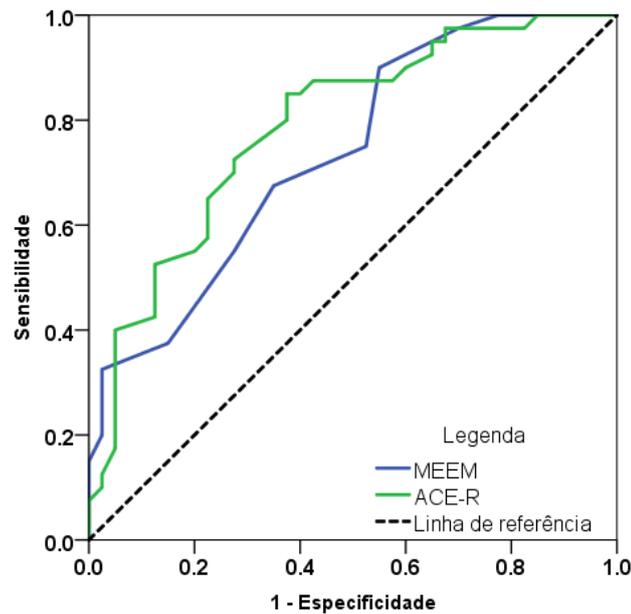
SubEscala	ORIENTAÇÃO	ATENÇÃO	MEMÓRIA	FLUÊNCIA VERBAL	LINGUAGEM	HABILIDADE VISUO ESPACIAL
ORIENTAÇÃO	-					
ATENÇÃO	0,762	-				
MEMÓRIA	0,121	0,261	-			
FLUÊNCIA VERBAL	0,439	0,661	0,619	-		
LINGUAGEM	0,725	0,993	0,315	0,635	-	
HABILIDADE VISUO ESPACIAL	0,662	0,876	0,382	0,723	0,882	-
MEMORIA RECORDACAO TARDIA E RECONHECIMENTO	0,094	0,175	0,657	0,386	0,183	0,234

Fonte: Dados gerados pelo autor (2019).

4.4 Avaliação entre as AUROC das escalas MEEM e ACER

A **Figura 4** mostra ambas escalas conjuntamente. Para verificar similaridade entre as escalas, aplicou-se o teste DeLong (ROBIN et al., 2011). O teste foi não significativo (p-valor 0,181), portanto há evidências de que ambas escalas produzem estatisticamente o mesmo efeito na previsão do comprometimento cognitivo leve.

Figura 4 – Curva ROC para a escala MEEM e ACER para detectar resultados comprometimento cognitivo leve



Fonte: Dados da pesquisa (2019).

4.5 AUROC das escalas MEEM e ACER por escolaridade

A Tabela 15 apresenta as áreas sob a curva ROC para as escalas MEEM e ACE-R por nível de escolaridade (0 ano ou 1-4 anos escolaridade), representadas respectivamente nas figuras 5 e 6. Nessa tabela e na figura 5, verifica-se que para os indivíduos de 0 ano não foi possível obter uma área sob a curva ROC do MEEM. Com relação à ACE-R, obtiveram-se áreas sob a curva ROC de 0,821 e 0,820 para 0 e 1-4 anos de escolaridade, respectivamente.

Tabela 15 - Análise de significância das áreas sob a curva ROC para as escalas ACER e MEEM por nível de escolaridade

Escalas	Área sob a curva ROC	Erro padrão	P-valor	Intervalo de 95% de confiança	
				Limite inferior	Limite superior
MEEM					
Escolaridade de 0 ano	0,714	0,151	0,199	0,418	1,000
Escolaridade >= 1 ano	0,762	0,057	<0,001	0,650	0,873
ACE-R					
Escolaridade de 0 ano	0,8214	0,119	0,054	0,588	1,000

Escolaridade >= 1 ano	0,8209	0,052	<0,001	0,720	0,922
-----------------------	--------	-------	--------	-------	-------

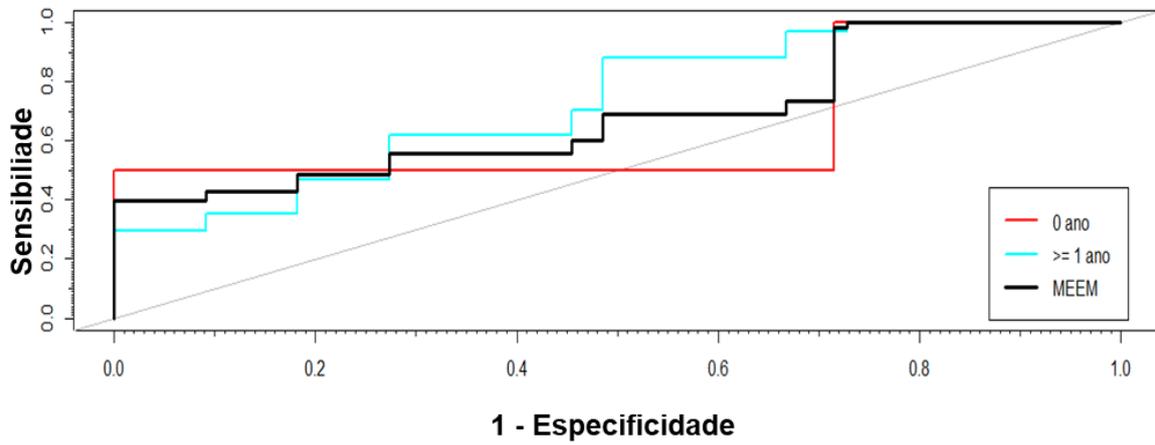
Fonte: Dados gerados pelo autor (2019).

A Tabela 16, por sua vez, demonstra pontos de corte do MEEM e da ACE-R para 0 a 1-4 anos de escolaridade. Para o MEEM, não foi possível detectar pontos de corte para os participantes com 0 ano de escolaridade. Quanto à ACE-R, para os indivíduos com 0 ano de escolaridade, um ponto de corte de 47 possui sensibilidade e especificidade de 88,2% e 51,5% respectivamente. Já nos indivíduos de 1-4 anos de escolaridade, o ponto de corte geral anteriormente mencionado de 58,5 apresenta sensibilidade e especificidade de 82,4% e 72,7%.

Tabela 16 - Resultados obtidos através da aplicação da curva ROC para cada nível de escolaridade

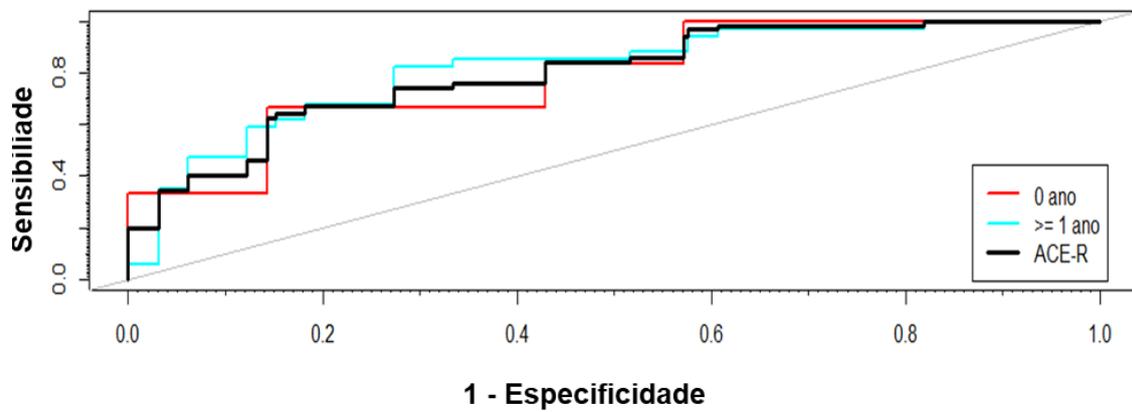
Escalas	Ponto de corte (<)	Sensibilidade	Especificidade	1 - Especificidade
MEEM				
Escolaridade de 0 ano	-	-	-	-
Escolaridade >= 1 ano	24,5	0,882	0,515	0,485
ACE-R				
Escolaridade de 0 ano	47,0	0,667	0,857	0,143
Escolaridade >= 1 ano	58,5	0,824	0,727	0,273

Figura 5 – Curva ROC para a escala MEEM por níveis de escolaridade para detectar resultados comprometimento cognitivo leve



Fonte: Dados da pesquisa (2019).

Figura 6 – Curva ROC para a escala ACE-R por níveis de escolaridade para detectar resultados comprometimento cognitivo leve



Fonte: Dados da pesquisa (2019).

5 DISCUSSÃO

O estudo apresenta os dados obtidos com a aplicação da ACE-R em uma amostra ambulatorial de 80 indivíduos de baixa escolaridade (<5 anos), 40 saudáveis e 40 com CCL. Os dois grupos foram emparelhados por idade (<60, 70-79 e >79 anos) (tabela 4), sem diferença quanto às médias da ACE-R com relação ao gênero e idade. A proporção entre homens e mulheres diferiu, porém sem repercussão na avaliação cognitiva. A escolaridade entre os grupos foi semelhante.

O ponto de corte estabelecido para a bateria da ACE-R no grupo estudado foi de 58,5, com sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 85% e 62,5%. Em estudo anterior no Brasil (CARVALHO; BARBOSA; CARAMELLI, 2010), demonstrou-se que para indivíduos acima de 4 anos de escolaridade, o ponto de corte ideal para diferenciar demência de indivíduos saudáveis foi de 78 pontos. Em estudo de 2006, Mioshi *et al.* (2006) demonstraram ponto de corte de 84,2 para CCL em indivíduos com escolaridade média de 12 anos. A diferença encontrada entre o presente estudo e os outros dois estudos citados podem ser explicadas pela diferença de escolaridade entre os grupos estudados, com o presente estudo excluindo indivíduos com mais de 4 anos de escolaridade, ao passo que os outros dois não avaliaram indivíduos com menos de 4 anos de escolaridade.

A ACE-R, como outros testes de rastreio diagnóstico, consegue diferenciar com boa acurácia, conforme demonstrado em outros estudos, controles saudáveis de comprometimento cognitivo (YOSHIDA *et al.*, 2012), bem como CCL de demência (MIOSHI *et al.*, 2006). No presente estudo, a ACE-R também se mostrou apropriada para diferenciar CCL de indivíduos saudáveis com baixa escolaridade.

Os indivíduos foram divididos em 3 faixas etárias (60-69 anos, 70-79 anos e >80 anos). Nos indivíduos saudáveis, apenas a última faixa apresentou valores médios da ACE-R menores com relação às demais. Nos indivíduos com CCL, os escores médios da ACE-R foram menores a partir da segunda faixa etária. Essa diferença entre os grupos saudáveis e CCL pode ser atribuída ao fato das populações latino-americanas apresentarem comprometimento cognitivo em uma idade mais precoce em relação aos países desenvolvidos (NITRINI, 2009). Já a pontuação menor da ACE-R dos indivíduos saudáveis maiores que 80 anos já foi demonstrada em outros estudos (CÉSAR *et al.*, 2017) e pode ser explicada por um desempenho menor nessa faixa etária em testes de memória de trabalho, funções visuoespaciais e memória episódica (TECHENTIN; VOYER; VOYER, 2014; NYBERG *et al.*, 2012).

No presente estudo, em consonância com a literatura (JULAYANONT et al., 2015), a escala sofreu importante influência da escolaridade, em quase todos os aspectos analisados, diretamente proporcional ao tempo de estudo formal. Outros testes cognitivos sofrem influência da escolaridade, conforme demonstra a literatura (SILVA et al., 2004; WAJMAN et al., 2014). Um estudo nacional buscou normatizar valores do MoCA na população brasileira com níveis educacionais heterogêneos e não demonstrou uma boa acurácia para o diagnóstico de CCSD em indivíduos com menos de 5 anos de escolaridade (CESAR et al., 2019). Em contrapartida, estudos prévios demonstraram que indivíduos alfabetizados e analfabetos apresentam desempenho semelhante na evocação tardia do teste de figuras na BBRC (YASSUDA et al., 2017). Uma possível explicação para esse desempenho semelhante na BBRC entre grupos com níveis educacionais diferentes é a forma de apresentação do teste, a qual é semelhante para analfabetos e para indivíduos alfabetizados (NITRINI et al., 2004).

Torna-se crucial validar instrumentos de avaliação cognitiva em populações com baixa escolaridade e estabelecer pontuações de corte para a triagem desses indivíduos na prática clínica diária. Isso permitiria monitorar o envelhecimento saudável em uma população específica e avaliar idosos com baixos níveis de escolaridade com risco de desenvolver síndromes demenciais (ROE et al., 2007). Além disso, poderia melhorar a compreensão da influência da educação na reserva cognitiva, uma vez que existe uma relação entre alfabetização e a organização funcional do cérebro humano. A aquisição da alfabetização melhora o processamento visual precoce e o processamento da informação fonológica (DEHAENE, 2015). Estudos funcionais de neuroimagem demonstraram que grandes redes neurais nos dois hemisférios cerebrais têm conexões menos funcionais em indivíduos com menos escolaridade (MARQUES et al., 2015).

A avaliação cognitiva de indivíduos de baixa escolaridade encerra dificuldades tanto na aplicação como na validação de escalas com boa acurácia nessa população (JULAYANONT et al., 2015; ROECK et al., 2019). Além disso, há escassez de estudos demonstrando pontos de corte em indivíduos de baixa escolaridade, fato corroborado por revisão sistemática realizada neste ano por Tavares et al. para avaliar instrumentos de rastreio cognitivo em indivíduos de baixa escolaridade, confirmou-se essa lacuna. Os resultados encontrados demonstraram que poucas escalas foram utilizadas em uma quantidade substancial de estudos, sendo o MEEM a escala mais utilizada (TAVARES-JÚNIOR et al., 2019).

O estudo atual demonstrou que a ACE-R revelou-se um teste de rastreio útil no diagnóstico de CCL em baixa escolaridade. Já em outro estudo que englobou pacientes com CCL, realizado no sudeste brasileiro, foram avaliados indivíduos com menos de 5 anos de

escolaridade (CÉSAR et al., 2017), com uma quantidade semelhante de pacientes ao presente estudo, alcançando um ponto de corte entre CCL e saudáveis de 65 com sensibilidade de 76% e AUROC de 0,720. Esses pontos de corte divergentes em amostras nacionais com mesma escolaridade estimulam avaliar outras maneiras de comparar o nível educacional em âmbito nacional, não apenas a escolaridade formal, uma vez que as regularidade e qualidade desta variam entre as diferentes regiões do país e são de difícil mensuração. Ao encontro dessa observação, outros autores buscam avaliar a escolaridade com outras formas, como avaliação da linguagem (MANLY et al., 2003).

No presente estudo, o ponto de corte de 58,5 apresentou sensibilidade superior (85%) e AUROC de 0,788. Houve 15 indivíduos saudáveis que pontuaram abaixo do ponto de corte estabelecido, sendo que em 73% destes a escolaridade média foi de apenas 0,3 ano e nos 27% restante a idade média foi elevada (79,5 anos), ou seja, os saudáveis que pontuaram abaixo do ponto de corte possuíam muito baixa escolaridade ou idade média elevada, ambos fatores associados a pontuações mais baixas da ACE-R. Dividindo-se por escolaridades de 0 ano ou 1-4 anos, verifica-se que todos os indivíduos saudáveis do grupo 0 ano de escolaridade pontuaram abaixo do ponto de corte estabelecido, ao passo que nenhum indivíduo saudável com 1-4 anos de escolaridade pontuou abaixo do ponto de corte. Apesar do pequeno número de indivíduos com 0 ano de escolaridade, calculou-se um ponto de corte ótimo para este subgrupo, chegando ao valor de 47, portanto bem inferior ao ponto de corte geral. Da mesma forma, calcularam-se a sensibilidade e especificidade do ponto de corte de 58,5 para os indivíduos entre 1-4 anos de escolaridade, resultando em um valor superior de especificidade com uma sensibilidade semelhante quando comparado ao grupo geral, inclusive com uma AUROC superior ($0,820 > 0,788$). Esses dados sugerem que para indivíduos de 0 ano de escolaridade seja utilizado um diferente ponto de corte.

Na comparação com outras escalas, o presente estudo avaliou a acurácia do MEEM na mesma população, demonstrando valores de AUROC de 0,737 para um ponto de corte de 24,5. Essa ferramenta foi extensamente avaliada em outros estudos. No estudo de Bertolucci et al. (1994), 530 indivíduos foram divididos por escolaridade, obtendo-se, para o grupo analfabeto, um ponto de corte de 13 pontos. Herrera et al. (2002), em um estudo populacional para avaliar a prevalência de demência em uma comunidade na cidade de Catanduva, obtiveram um corte de 19 pontos em analfabetos. Já o estudo de Brucki et al. (2003), avaliou-se 433 indivíduos saudáveis sem queixas de memória, e a escolaridade foi o principal fator que influenciou o desempenho dos indivíduos. Os escores medianos por escolaridade foram de 20 para analfabetos e 25 para 1 a 4 anos de escolaridade, sendo este último ponto de corte

semelhante ao do presente estudo (BRUCKI et al., 2003). A variação entre os pontos de corte do MEEM dos estudos citados para indivíduos analfabetos pode ser explicada por alguns fatores. O estudo de Bertolucci et al. (1994) incluiu indivíduos com delirium em sua amostra (os quais apresentam desempenho pior em baterias cognitivas), além de ter priorizado uma elevada especificidade. Além disso, os conceitos de indivíduos analfabetos (utilizado por Bertolucci et al., 1994) e indivíduos sem escolaridade (utilizado em outros estudos) diferem entre si, uma vez que indivíduos sem escolaridade podem ter aprendido a ler e escrever mesmo sem ter frequentado a escola, com capacidade para ter um melhor desempenho em avaliações cognitivas (ALMEIDA, 1998).

Na avaliação dos domínios cognitivos testados na escala, verificou-se que os subitens memória e memória tardia, com AUROC respectivamente de 0,725 e 0,748, apresentaram melhor desempenho quanto à sensibilidade para o diagnóstico de CCL da população estudada. No caso do subitem fluência verbal, o ponto de corte 6,5 no presente estudo foi diferente do ponto de corte de 8 encontrado para uma escolaridade acima de 4 anos (AMARAL-CARVALHO; CARAMELLI, 2012). Porém esse desempenho dos pacientes na fluência verbal vem ao encontro da influência da escolaridade demonstrada em outros estudos que a avaliaram, como demonstrado em estudo de Dozzibrucki et al., 1997. O estudo de Radanovic et al. (2009) avaliaram a fluência verbal semântica (animais e frutas) no diagnóstico de doença de Alzheimer e de CCL em indivíduos com pelo menos 4 anos de escolaridade, demonstrando uma menor acurácia quanto ao diagnóstico de CCL.

O presente estudo apresentou como limitações a falta de pacientes com CCL não amnésico, impedindo a extrapolação da capacidade de avaliação da ACE-R neste contexto, já que no presente estudo a avaliação enfatizou indivíduos com CCL amnésico. Além disso, outra limitação se referiu à dificuldade logística em realizar avaliação neuropsicológica nos pacientes com CCL de São Luís e em todos os saudáveis. Apesar disso, o diagnóstico de CCL nessa população não se mostrou prejudicado, uma vez que foi realizado por psiquiatra com experiência em neurocognição, o qual realizou o diagnóstico de CCL utilizando as escalas CDR e Pfeffer. Outra limitação foi o pouco número de indivíduos do sexo masculino, tornando duvidosa a extrapolação dos resultados do presente estudo para o gênero em questão. Além disso, os indivíduos saudáveis não realizaram avaliação neuropsicológica, possibilitando que indivíduos com CCL tenham sido erroneamente classificados como saudáveis. Por último, nem todos pacientes com CCL conseguiram realizar neuroimagem, porém naqueles que fizeram nenhum paciente foi excluído devido microangiopatia importante à neuroimagem.

Um ponto forte do estudo foi ter sido realizado em dois centros do Nordeste, em uma tentativa de generalizar os dados para populações da região com características semelhantes, bem como outras populações em condições subdesenvolvidas. Além disso, apresentou originalidade ao avaliar uma população com CCL com baixa escolaridade na região Nordeste do Brasil. Por último, como ponto forte, cabe citar a parceria firmada com o excelente grupo capitaneado pelo Dr. Gilberto Sousa Alves em outro centro do Nordeste, semeando projetos futuros com este e outros centros.

Há a perspectiva de acompanhar a evolução clínica destes pacientes, avaliando a eventual progressão para síndromes clínicas demenciais. Além disso, o presente estudo estimula a avaliação de indivíduos com baixa escolaridade com a ACE-R em outros transtornos cognitivos, visando o estabelecimento de pontos de corte, além da comparação com outros testes de avaliação cognitiva.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo busca ajudar a preencher uma lacuna ainda existente no que concerne ao rastreio cognitivo em indivíduos de baixa escolaridade. A partir dele, demonstrou-se que a ACE-R é um instrumento com boa acurácia (principalmente entre 1-4 anos de escolaridades) para o diagnóstico de CCL em indivíduos com baixa escolaridade, apresentando um desempenho superior ao MEEM nesta população.

Os dados apresentados ajudam a estabelecer, pois, pontos de corte nessa condição para a referida população. O grupo avaliado que realizou avaliação neuropsicológica apresentou desempenho semelhante nesta e na ACER. Os domínios cognitivos mais afetados na população estudada foram memória e atenção, com maior acurácia diagnóstica, dentre os subitens, para a memória. Quanto à população saudável, avaliaram-se os escores médios da ACE-R, possibilitando comparações com outros grupos.

A escolaridade entre os grupos não diferiu. A avaliação da acurácia da ACE-R por escolaridade sugeriu pontos de corte diferentes para indivíduos com 0 e 1-4 anos de escolaridade, respectivamente 47 e 58,5.

Fatores sociodemográficos, como gênero e idade, não influenciaram na avaliação dos indivíduos saudáveis ou com CCL. Os indivíduos saudáveis a partir de 80 pontuaram abaixo dos demais saudáveis. Já os pacientes com CCL a partir de 70 anos apresentaram uma pontuação mais baixa. Com relação ao gênero, poucos indivíduos do sexo masculino foram avaliados. Comparando-se por gênero, a pontuação dos saudáveis foi semelhante e não houve diferença com significância estatística entre os pacientes com CCL.

REFERÊNCIAS

- AGS CLINICAL PRACTICE COMMITTEE et al. Guidelines abstracted from the American Academy of Neurology's dementia guidelines for early detection, diagnosis, and management of dementia. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 51, n. 6, p. 869-873, 2003.
- AKRITAS, M. G. **Nonparametric statistical methods**. 2nd ed. First Published August 1, 1999.
- ALMEIDA, Osvaldo P. Mini exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arq neuropsiquiatr**, v. 56, n. 3B, p. 605-12, 1998.
- ALMEIDA, Osvaldo P.; ALMEIDA, Shirley A. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (GDS) versão reduzida. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 57, n. 2B, p. 421-6, 1999.
- AMARAL-CARVALHO, Viviane; CARAMELLI, Paulo. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. **Cognitive and Behavioral Neurology**, v. 25, n. 2, p. 72-76, 2012.
- APOLINARIO, Daniel et al. Detecting limited health literacy in Brazil: development of a multidimensional screening tool. **Health promotion international**, v. 29, n. 1, p. 5-14, 2013.
- APRAHAMIAN, Ivan et al. The accuracy of the Clock Drawing Test compared to that of standard screening tests for Alzheimer's disease: results from a study of Brazilian elderly with heterogeneous educational backgrounds. **International Psychogeriatrics**, v. 22, n. 1, p. 64-71, 2010.
- ARONOW, Wilbert S. et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 20, p. 2037-2114, 2011.
- BERTOLUCCI, Paulo H. et al. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 01-07, 1994.
- BEWICK, Viv; CHEEK, Liz; BALL, Jonathan. Statistics review 13: receiver operating characteristic curves. **Critical care**, v. 8, n. 6, p. 508, 2004.
- BOTTINO, Cássio MC et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 26, n. 4, p. 291-299, 2008.
- BRAGA, A. C. **Curvas ROC: aspectos funcionais e aplicações**. 2001. 267 f. Tese (Doutorado em Ramo de Engenharia de Produção e Sistemas) - Universidade do Minho, Braga, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Brasília (DF): MS; 2017.

BRITO-MARQUES, Paulo Roberto de; CABRAL-FILHO, José Eulálio. The role of education in mini-mental state examination: a study in Northeast Brazil. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 62, n. 2A, p. 206-211, 2004.

BRUCKI, Sonia MD et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3B, p. 777-81, 2003.

CARVALHO, Viviane Amaral; BARBOSA, Maira Tonidandel; CARAMELLI, Paulo. Brazilian version of the Addenbrooke Cognitive Examination-revised in the diagnosis of mild Alzheimer disease. **Cognitive and Behavioral Neurology**, v. 23, n. 1, p. 8-13, 2010.

CÉSAR, Karolina G. et al. Addenbrooke's cognitive examination-revised: normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. **International psychogeriatrics**, v. 29, n. 8, p. 1345-1353, 2017.

CESAR, Karolina G. et al. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, n. 11, p. 775-781, 2019.

CESAR, Karolina G. et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia and dementia in Tremembé, Brazil. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 30, n. 3, p. 264-271, 2016.

CHAVES, M. L. F. et al. Carthery--Goulart MT, Yssuda MS, et al. **Doença de Alzheimer Avaliação cognitiva, comportamental e funcional**. **Dement Neuropsychol**, v. 5, n. 0, p. 21-33, 2011.

CHAVES, Márcia LF. Cognitive assessment in severe dementia and lower levels of education: reducing negligence. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 72, n. 4, p. 267-268, 2014.

CONOVER, William Jay; CONOVER, William Jay. Practical nonparametric statistics. 3rd ed. New York, NY John Wiley & Sons, 1999.

DEAN, Katherine; WALKER, Zuzana; JENKINSON, Crispin. Data quality, floor and ceiling effects, and test–retest reliability of the Mild Cognitive Impairment Questionnaire. **Patient related outcome measures**, v. 9, p. 43, 2018.

DEHAENE, Stanislas et al. Illiterate to literate: behavioural and cerebral changes induced by reading acquisition. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 4, p. 234, 2015.

DING, Ding et al. Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in China: a cross-sectional analysis of the Shanghai Aging Study. **Alzheimer's & Dementia**, v. 11, n. 3, p. 300-309. e2, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz>>. Acesso em: 02 nov. 2013.

DOZZIBRUCKI, SONIA M. et al. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. **Arq. neuropsiquiatr**, v. 55, n. 1, p. 56-61, 1997.

DUTRA, Marina Carneiro. **Validação do questionário de Pfeffer para população idosa brasileira**. 2014. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2014.

EVERITT, Brian; SKRONDAL, Anders. **The Cambridge dictionary of statistics**. New York: Cambridge University Press, 2010. 480 p.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini-mental state': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatry Res**, v. 12, p. 189-198, 1975.

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

GRAHAM, Janice E. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. **The Lancet**, v. 349, n. 9068, p. 1793-1796, 1997.

GUERRA AMORIM, Gutemberg. **Validação de uma bateria de testes neuropsicológicos para a avaliação cognitiva de idosos analfabetos**. 2007. 110 f. Dissertação (Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento) - Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007.

HANDELS, Ron LH et al. Predicting progression to dementia in persons with mild cognitive impairment using cerebrospinal fluid markers. **Alzheimer's & Dementia**, v. 13, n. 8, p. 903-912, 2017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz>>. Acesso em: 15 dez. 2016.

HERRERA JR, Emilio *et al.* Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 16, n. 2, p. 103-108, 2002.

HUGHES, Charles P. et al. A new clinical scale for the staging of dementia. **The British journal of psychiatry**, v. 140, n. 6, p. 566-572, 1982.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **PNAD: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios**. Brasília, DF: Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, 2017. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/acesoainternet/default.shtm>>. Acesso em: 12 dez. 2019.

JULAYANONT, Parunyou et al. The montreal cognitive assessment—basic: a screening tool for mild cognitive impairment in illiterate and low-educated elderly adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 63, n. 12, p. 2550-2554, 2015.

LAKS, Jerson; ENGELHARDT, Elias. Peculiarities of geriatric psychiatry: a focus on aging and depression. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 16, n. 6, p. 374-379, 2010.

LIN, Vincent YW et al. Development of cognitive screening test for the severely hearing impaired: Hearing-impaired M o CA. **The Laryngoscope**, v. 127, p. S4-S11, 2017.

LOPES, Marcos Antonio et al. High prevalence of dementia in a community-based survey of older people from Brazil: association with intellectual activity rather than education. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 32, n. 2, p. 307-316, 2012.

LORENA, M.; CHAVES, F. **Testes de avaliação cognitiva : Mini-Exame do Estado Mental**. Academia Brasileira de Neurologia, 2008.

MACEDO MONTAÑO, Maria Beatriz M.; RAMOS, Luiz Roberto. Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, p. 912-917, 2005.

MANLY, Jennifer J. et al. Literacy and memory decline among ethnically diverse elders. **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, v. 25, n. 5, p. 680-690, 2003.

MARQUES, P. et al. The bounds of education in the human brain connectome. **Scientific reports**, v. 5, p. 12812, 2015.

MATHURANATH, P. S. et al. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. **Neurology**, v. 55, n. 11, p. 1613-1620, 2000.

MIOSHI, Eneida et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. **International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences**, v. 21, n. 11, p. 1078-1085, 2006.

MORRIS, J. C. Current vision and scoring rules The Clinical Dementia Rating (CDR). **Neurology**, v. 43, p. 2412-14, 1993.

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

NITRINI, Ricardo et al. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 10, n. 4, p. 634-638, 2004.

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

NITRINI, Ricardo et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 52, n. 4, p. 457-65, 1994.

NYBERG, Lars et al. Memory aging and brain maintenance. **Trends in cognitive sciences**, v. 16, n. 5, p. 292-305, 2012.

OBUCHOWSKI, Nancy A. Computing sample size for receiver operating characteristic studies. **Investigative Radiology**, v. 29, n. 2, p. 238-243, 1994.

OWNBY, Raymond L. et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. **Archives of general psychiatry**, v. 63, n. 5, p. 530-538, 2006.

PATTERSON, Christina. World Alzheimer Report 2018: the state of the art of dementia research: new frontiers. **Alzheimer's Disease International (ADI): London, UK**, 2018.

PETERSEN, Ronald C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. **Journal of internal medicine**, v. 256, n. 3, p. 183-194, 2004.

PFEFFER, Robert I. et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. **Journal of gerontology**, v. 37, n. 3, p. 323-329, 1982.

RADANOVIC, Marcia et al. Verbal fluency in the detection of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease among Brazilian Portuguese speakers: the influence of education. **International Psychogeriatrics**, v. 21, n. 6, p. 1081-1087, 2009.

ROBIN, Xavier et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. **BMC bioinformatics**, v. 12, n. 1, p. 77, 2011.

ROE, Catherine M. et al. Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. **Neurology**, v. 68, n. 3, p. 223-228, 2007.

ROECK, Ellen Elisa et al. Brief cognitive screening instruments for early detection of Alzheimer's disease: a systematic review. **Alzheimer's research & therapy**, v. 11, n. 1, p. 21, 2019.

SCAZUFCA, Marcia et al. Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 259, n. 1, p. 8, 2009.

SCHNEIDER, Julie A. et al. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 66, n. 2, p. 200-208, 2009.

SILVA, Catarina Gonzalez et al. The effects of literacy and education on the quantitative and qualitative aspects of semantic verbal fluency. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 26, n. 2, p. 266-277, 2004.

SORBI, Sa et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 9, p. 1159-1179, 2012.

TAVARES-JÚNIOR, José Wagner Leonel et al. Cognitive Assessment Tools for Screening Older Adults With Low Levels of Education: A CRITICAL REVIEW. **Front. Psychiatry**, v. 10, 2019.

TECHENTIN, Cheryl; VOYER, Daniel; VOYER, Susan D. Spatial abilities and aging: A meta-analysis. **Experimental aging research**, v. 40, n. 4, p. 395-425, 2014.

TUCKER-DROB, Elliot M.; JOHNSON, Kathy E.; JONES, Richard N. The cognitive reserve hypothesis: a longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. **Developmental psychology**, v. 45, n. 2, p. 431, 2009.

UNESCO. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. **3º Relatório global sobre aprendizagem e educação de adultos**. Brasília: UNESCO, 2016.

WAJMAN, José Roberto et al. Educational bias in the assessment of severe dementia: Brazilian cutoffs for severe Mini-Mental State Examination. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 72, n. 4, p. 273-277, out. 2014.

YASSUDA, Mônica Sanches et al. Normative data for the Brief Cognitive Screening Battery stratified by age and education. **Dementia & neuropsychologia**, v. 11, n. 1, p. 48-53, 2017.

YESAVAGE, Jerome A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **Journal of psychiatric research**, v. 17, n. 1, p. 37-49, 1982.

YOSHIDA, Hidenori et al. Validation of the revised Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) for detecting mild cognitive impairment and dementia in a Japanese population. **International Psychogeriatrics**, v. 24, n. 1, p. 28-37, 2012.

YOU DEN, W. J. Index for rating diagnostic tests. **Cancer**, v. 3, n. 1, p. 32-35, 1950.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TÍTULO: IDENTIFICAÇÃO DE SÍNDROMES COGNITIVAS E DEMENCIAIS POR MEIO DE TESTES DE RASTREIO: UM ESTUDO AMBULATORIAL COM IDOSOS DE BAIXA ESCOLARIDADE.

Você está sendo convidado por Dr. Gilberto Sousa Alves como participante de uma pesquisa. Você não deve participar contra a sua vontade. O participante da pesquisa não receberá dinheiro por participar desta pesquisa. Informo-o que a aplicação do teste apresenta riscos mínimos para o participante. Trata-se da aplicação de um questionário para testar funções do seu cérebro, inclusive a sua memória. O questionário tem duração de 20 minutos e apresenta pontuação total de 100 pontos, com 42 questões para serem respondidas. A aplicação do referido teste acontecerá no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. Por favor, leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. Essa pesquisa é muito importante para podermos ajudar outras pessoas com o rápido diagnóstico de problemas de memória semelhantes ao do sr (a). Esses dados só serão utilizados para fins de pesquisa. A qualquer momento, o sr. (a) poderá recusar a continuar participando da pesquisa e também poderá retirar o seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo. As informações conseguidas através da sua participação não permitirão a sua identificação, exceto pelos responsáveis pela pesquisa, e a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto. A pesquisa tem como objetivos estabelecer níveis de pontuação de maior confiabilidade para o diagnóstico dos problemas de memória em idosos com escolaridade entre 0 e 4 anos. Os riscos envolvidos nesta pesquisa se referem ao sigilo e privacidade das informações. Contudo, asseguramos que os dados coletados serão utilizados somente pelo pesquisador e ficarão armazenados em local seguro, não acessível a outros profissionais do ambulatório e da instituição. Os benefícios desta pesquisa estão em elevar o conhecimento geral, em nossa realidade, sobre o perfil cognitivo e possíveis alterações relacionadas ao envelhecimento cerebral. Obedecendo às normas estabelecidas na Resolução nº 466/12, disponibilizamos, em caso de dúvida ou orientação, o telefone celular 85-999881914, para contato 24 horas com o Dr. Wagner Leonel e o endereço do Comitê de Ética em Pesquisa

do Hospital Universitário Walter Cantídio (CEP-HUWC), sediado à rua Capitão Francisco Pedro, 1290 térreo do bloco de ambulatório tel. 3366.8589 (das 08 às 17 h).

Endereço d (os, as) responsável(is) pela pesquisa:

Nome: Dr. Gilberto Sousa Alves

Instituição: Universidade Federal do Ceará - UFC

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro 1016, apto 303, Rodolfo Teófilo

Telefones para contato: 85-33668590

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC. Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344. O abaixo assinado _____, _____anos,

RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa

Data

Assinatura

Nome do pesquisador

Data

Assinatura

Nome da testemunha

Data

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO GRUPO CONTROLE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TÍTULO: IDENTIFICAÇÃO DE SÍNDROMES COGNITIVAS E DEMENCIAIS POR MEIO DE TESTES DE RASTREIO: UM ESTUDO AMBULATORIAL COM IDOSOS DE BAIXA ESCOLARIDADE.

Você está sendo convidado como controle saudável (aquele que não tem a doença pesquisada) por Dr. Gilberto Sousa Alves como participante de uma pesquisa. Você não deve participar contra a sua vontade. O participante da pesquisa não receberá dinheiro por participar desta pesquisa. Informo-o que a aplicação do teste apresenta riscos mínimos para o participante. Trata-se da aplicação de um questionário para testar funções do seu cérebro, inclusive a sua memória. O questionário tem duração de 20 minutos e apresenta pontuação total de 100 pontos, com 42 questões para serem respondidas. A aplicação do referido teste acontecerá no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. Por favor, leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. Essa pesquisa é muito importante para podermos ajudar outras pessoas com o rápido diagnóstico de problemas de memória semelhantes ao do sr (a). Esses dados só serão utilizados para fins de pesquisa. A qualquer momento, o sr. (a) poderá recusar a continuar participando da pesquisa e também poderá retirar o seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo. As informações conseguidas através da sua participação não permitirão a sua identificação, exceto pelos responsáveis pela pesquisa, e a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto. A pesquisa tem como objetivos estabelecer níveis de pontuação de maior confiabilidade para o diagnóstico dos problemas de memória em idosos com escolaridade entre 0 e 4 anos. Os riscos envolvidos nesta pesquisa se referem ao sigilo e privacidade das informações. Contudo, asseguramos que os dados coletados serão utilizados somente pelo pesquisador e ficarão armazenados em local seguro, não acessível a outros profissionais do ambulatório e da instituição. Os benefícios desta pesquisa estão em elevar o conhecimento geral, em nossa realidade, sobre o perfil cognitivo e possíveis alterações relacionadas ao envelhecimento cerebral. Obedecendo às normas estabelecidas na Resolução nº 466/12, disponibilizamos, em caso de dúvida ou orientação, o telefone celular 85-999881914, para contato 24 horas com o Dr. Wagner Leonel e o endereço do Comitê de Ética em Pesquisa do

Hospital Universitário Walter Cantídio (CEP-HUWC), sediado à rua Capitão Francisco Pedro, 1290 térreo do bloco de ambulatório tel. 3366.8589 (das 08 às 17 h).

Endereço d(os, as) responsável(is) pela pesquisa:

Nome: Dr. Gilberto Sousa Alves

Instituição: Universidade Federal do Ceará - UFC

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro 1016, apto 303, Rodolfo Teófilo

Telefones para contato: 85-33668590

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC. Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344. O abaixo assinado _____, ____anos,

RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa

Data

Assinatura

Nome do pesquisador

Data

Assinatura

Nome da testemunha

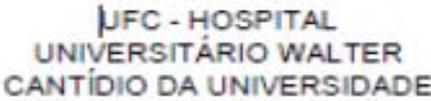
Data

APÊNDICE C – FOLHA DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

NOME:	
DATA:	
AVALIADOR:	
IDADE:	
SEXO:	
ESCOLARIDADE FORMAL (EM ANOS):	
OCUPAÇÃO PRÉVIA:	
ESTADO CIVIL:	
RENDA:	
QUEIXA PRINCIPAL:	
HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL (IDADE DE INÍCIO, EVOLUÇÃO):	
DOMÍNIO ÚNICO?	
MÚLTIPLOS DOMÍNIOS?	
HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA (POR EXEMPLO, ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL, DEPRESSÃO, ANSIEDADE, DOENÇA PSIQUIÁTRICA GRAVE, ALCOOLISMO, TABAGISMO):	
HISTÓRIA FAMILIAR (DEMÊNCIA?):	
MEDICAMENTOS EM USO:	
LAUDO IMAGEM (TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO OU RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA DE CRÂNIO):	

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO PLATAFORMA BRASIL

 										
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP										
Elaborado pela Instituição Coparticipante										
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA										
Título da Pesquisa: IDENTIFICAÇÃO DE SÍNDROMES COGNITIVAS E DEMENCIAIS POR MEIO DE TESTES DE RASTREIO: UM ESTUDO AMBULATORIAL COM IDOSOS DE BAIXA ESCOLARIDADE										
Pesquisador: GILBERTO SOUSA ALVES										
Área Temática:										
Versão: 2										
CAAE: 75982215.2.3001.5045										
Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do Ceará										
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio										
DADOS DO PARECER										
Número do Parecer: 2.513.179										
Apresentação do Projeto:										
Projeto do departamento de medicina clínica, sob Coordenação do Prof. Dr. Ibiapina Neto.										
Aprovado no CEP/UFC em 18/10/2017, Número do Parecer: 2.338.543. Contextualização: A doença de Alzheimer é a forma mais frequente das síndromes demenciais, responsável por cerca de 50% a 70% das causas de demência de forma isolada ou em associação e de etiologia degenerativa, possui características clínicas e patológicas próprias. Estima-se que haja cerca de 14 milhões de adultos analfabetos no Brasil, uma grande proporção destes idosos, contudo a avaliação cognitiva de pessoas analfabetas ou com baixa escolaridade pode oferecer dificuldades adicionais. Neste estudo serão incluídos pacientes com CGL, atendidos ambulatorialmente no HUWC. Será realizada uma Avaliação cognitiva através do Mini exame de estado mental e do Teste de rastreio de Addenbrooke e posteriormente uma Avaliação da autonomia para tarefas da vida diária através do questionário de Pfeffer. Orçamento de R\$ 292,00 custeado pelo pesquisador.										
Objetivo da Pesquisa:										
Geral: Avaliar e estabelecer a acurácia dos instrumentos de rastreio cognitivo na população analfabeta ou de baixa escolaridade com comprometimento cognitivo leve.										
Específicos:										
- Determinar a acurácia de uma bateria cognitiva em uma amostra ambulatorial brasileira de										
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>Endereço: Rua Capão Francisco Pedro, nº 1290</td> <td>CEP: 60.430-370</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Rodolfo Teófilo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: CE</td> <td>Município: FORTALEZA</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (85)3366-0813</td> <td>Fax: (85)3201-4861</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br</td> </tr> </table>	Endereço: Rua Capão Francisco Pedro, nº 1290	CEP: 60.430-370	Bairro: Rodolfo Teófilo		UF: CE	Município: FORTALEZA	Telefone: (85)3366-0813	Fax: (85)3201-4861		E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br
Endereço: Rua Capão Francisco Pedro, nº 1290	CEP: 60.430-370									
Bairro: Rodolfo Teófilo										
UF: CE	Município: FORTALEZA									
Telefone: (85)3366-0813	Fax: (85)3201-4861									
	E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br									
<small>Página 07 de 09</small>										

UFSC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.213.179

idosos com CCL e controles saudáveis;

- Encontrar os pontos de corte com os índices mais adequados de sensibilidade e especificidade para o rastreamento de CCL em uma amostra brasileira.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador assim os descreve:

- Os riscos envolvidos nesta pesquisa se referem ao sigilo e privacidade das informações. Contudo, asseguramos que os dados coletados serão utilizados somente pelo pesquisador e ficarão armazenados em local seguro, não acessível a outros profissionais do ambulatório e da instituição. Os benefícios desta pesquisa estão em elevar o conhecimento geral, em nossa realidade, sobre o perfil cognitivo e possíveis alterações relacionadas ao envelhecimento cerebral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador apresentou todos os documentos obrigatórios.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo atendido ao que foi solicitado por este CEP, o projeto se encontra adequado, do ponto de vista ético.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar relatório após o término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1016866.pdf	29/01/2018 14:24:28		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CONTROLÉ.docx	29/01/2018 10:34:03	GILBERTO SOUSA ALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	projeto_NOVO.docx	29/01/2018 10:32:20	GILBERTO SOUSA ALVES	Aceito

Endereço: Rua Ceolário Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (051)3366-0613 Fax: (051)3281-4961 E-mail: cephuwa@huwsc.ufsc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.513.179

Investigador	projeto_NOVO.docx	29/01/2018 10:32:20	GILBERTO SOUSA ALVES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_concordancia.pdf	29/01/2018 10:30:59	GILBERTO SOUSA ALVES	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PENDENCIAS.docx	29/01/2018 10:29:13	GILBERTO SOUSA ALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_novo.docx	05/08/2017 18:43:39	GILBERTO SOUSA ALVES	Aceito
Outros	anuencia.PDF	07/08/2017 10:36:52	GILBERTO SOUSA ALVES	Aceito
Outros	same_2017_07_17_15_21_37_023.pdf	07/08/2017 10:36:02	GILBERTO SOUSA ALVES	Aceito
Outros	autorizacao_local.pdf	07/08/2017 10:35:05	GILBERTO SOUSA ALVES	Aceito
Outros	apreciacao.pdf	07/08/2017 10:34:17	GILBERTO SOUSA ALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	07/08/2017 10:33:08	GILBERTO SOUSA ALVES	Aceito
Outros	ADDENBROOKE_EXAME_COGNITIVO_ACR_E.pdf	20/10/2015 17:18:31	GILBERTO SOUSA ALVES	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Neecessita Apreciação da CONEP:
NÃO

FORTALEZA, 25 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Maria de Fátima de Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-0613 Fax: (85)3301-4961 E-mail: cep@ufc.br

ANEXO B – EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE – VERSÃO REVISADA (ACE-R)

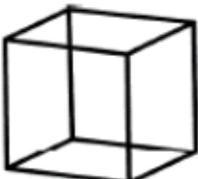
EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA <small>Título original: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R)</small> <small>Referências bibliográficas - Versão original: Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief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

ORIENTAÇÃO
ATENÇÃO E CONCENTRAÇÃO
MEMÓRIA

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA																																											
FLUÊNCIA VERBAL - Letra "P" e Animais																																											
<p>> Letras Diga: "Eu vou lhe dizer uma letra do alfabeto e eu gostaria que você dissesse o maior número de palavras que puder começando com a letra, mas não diga nomes de pessoas ou lugares. Você está pronto(a)? Você tem um minuto e a letra é 'P'."</p>					(Escore 0-7) <input type="text"/>																																						
				<table border="1"> <tr><td>17</td><td>7</td></tr> <tr><td>16-17</td><td>6</td></tr> <tr><td>15-16</td><td>5</td></tr> <tr><td>14-15</td><td>4</td></tr> <tr><td>13</td><td>3</td></tr> <tr><td>12</td><td>2</td></tr> <tr><td>11-12</td><td>1</td></tr> <tr><td>10</td><td>0</td></tr> <tr><td>9-10</td><td>0</td></tr> <tr><td>8-9</td><td>0</td></tr> <tr><td>7-8</td><td>0</td></tr> <tr><td>6-7</td><td>0</td></tr> <tr><td>5-6</td><td>0</td></tr> <tr><td>4-5</td><td>0</td></tr> <tr><td>3-4</td><td>0</td></tr> <tr><td>2-3</td><td>0</td></tr> <tr><td>1-2</td><td>0</td></tr> <tr><td>0-1</td><td>0</td></tr> <tr><td>total</td><td>acertos</td></tr> </table>	17	7	16-17	6	15-16	5	14-15	4	13	3	12	2	11-12	1	10	0	9-10	0	8-9	0	7-8	0	6-7	0	5-6	0	4-5	0	3-4	0	2-3	0	1-2	0	0-1	0	total	acertos	A C I D E J E L E M E A U G N L
17	7																																										
16-17	6																																										
15-16	5																																										
14-15	4																																										
13	3																																										
12	2																																										
11-12	1																																										
10	0																																										
9-10	0																																										
8-9	0																																										
7-8	0																																										
6-7	0																																										
5-6	0																																										
4-5	0																																										
3-4	0																																										
2-3	0																																										
1-2	0																																										
0-1	0																																										
total	acertos																																										
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg																																								
<p>> Animais Diga: "Agora você poderia dizer o maior número de animais que conseguir, começando com qualquer letra?"</p>					(Escore 0-7) <input type="text"/>																																						
				<table border="1"> <tr><td>21</td><td>7</td></tr> <tr><td>17-21</td><td>6</td></tr> <tr><td>14-18</td><td>5</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>4</td></tr> <tr><td>8-10</td><td>3</td></tr> <tr><td>7</td><td>2</td></tr> <tr><td>6</td><td>1</td></tr> <tr><td>5</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>total</td><td>acertos</td></tr> </table>	21	7	17-21	6	14-18	5	11-13	4	8-10	3	7	2	6	1	5	0	4	0	3	0	2	0	1	0	0	0	total	acertos											
21	7																																										
17-21	6																																										
14-18	5																																										
11-13	4																																										
8-10	3																																										
7	2																																										
6	1																																										
5	0																																										
4	0																																										
3	0																																										
2	0																																										
1	0																																										
0	0																																										
total	acertos																																										
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg																																								
LINGUAGEM - Compreensão																																											
<p>> Mostre a instrução escrita e peça ao indivíduo para fazer o que está sendo mandado (não auxilie se ele pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando):</p>					(Escore 0-1) <input type="text"/>																																						
<h1>Feche os olhos</h1>																																											
<p>> Comando : "Peque este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o no chão." Dar um ponto para cada acerto. Se o indivíduo pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.</p>					(Escore 0-3) <input type="text"/>																																						
LINGUAGEM - Escrita																																											
<p>> Peça ao indivíduo para escrever uma frase: Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos. Dar um ponto.</p>					(Escore 0-1) <input type="text"/>																																						

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

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

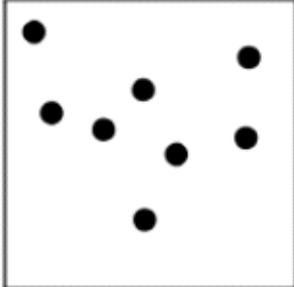
EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA	
<p>LINGUAGEM - Leitura</p> <p>> Peça ao indivíduo para ler as seguintes palavras: (Pontuar com 1, se todas estiverem corretas)</p> <p style="text-align: center;">táxi testa saxofone fixar ballet</p>	<p>[Escore 0-1]</p> <input type="text"/> <p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: mixed;">LINGUAGEM</p>
<p>HABILIDADES VISUAIS-ESPACIAIS</p> <p>> Pentágonos sobrepostos: Peça ao indivíduo para copiar o desenho e para fazer o melhor possível.</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p>[Escore 0-1]</p> <input type="text"/> <p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: mixed;">V I S U A L - E S P A C I A L</p>
<p>> Cubo: Peça ao indivíduo para copiar este desenho (para pontuar, veja guia de instruções)</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p>[Escore 0-2]</p> <input type="text"/> <p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: mixed;">V I S U A L - E S P A C I A L</p>
<p>> Relógio: Peça ao indivíduo para desenhar o mostrador de um relógio com os números dentro e os ponteiros marcando 5:10 h. (para pontuar veja o manual de instruções: círculo = 1; números = 2; ponteiros = 2, se todos corretos)</p>	<p>[Escore 0-5]</p> <input type="text"/> <p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: mixed;">V I S U A L - E S P A C I A L</p>

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

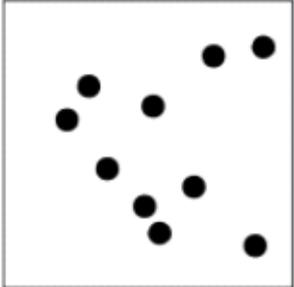
HABILDADES PERCEPTIVAS

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

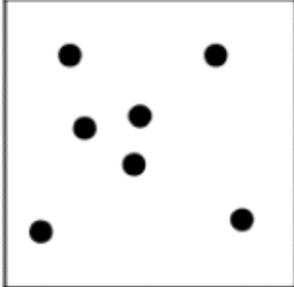
[Escore 0-4]



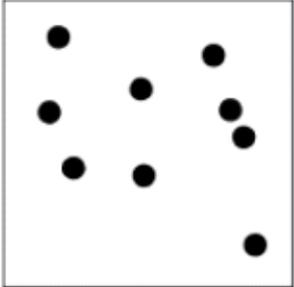
A square box containing 7 black dots arranged in a roughly circular pattern.



A square box containing 8 black dots arranged in a roughly circular pattern.



A square box containing 6 black dots arranged in a roughly circular pattern.



A square box containing 7 black dots arranged in a roughly circular pattern.

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

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

HABILIDADES PERCEPTIVAS																							
> Peça ao indivíduo para identificar as letras:		(Escore 0-4) <input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	V I S U A L - E S P A C I A L																				
		<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																					
		<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																					
RECORDAÇÃO & RECONHECIMENTO																							
> Peça "Agora você vai me dizer o que você se lembra daquele nome e endereço que nós repetimos no começo".																							
Renato Moreira Rua Bela Vista 73 Santarém Pará	(Escore 0-7) <input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	M E M Ó R I A																				
> Este teste deve ser realizado caso o indivíduo não consiga se recordar de um ou mais itens. Se todos os itens forem recordados, saite este teste e pontue 5. Se apenas parte for recordada, assinale os itens lembrados na coluna sombreada do lado direito. A seguir, teste os itens que não foram recordados dizendo "Bom, eu vou lhe dar algumas dicas: O nome / endereço era X, Y ou Z?" e assim por diante. Cada item reconhecido vale um ponto que é adicionado aos pontos obtidos pela recordação.		(Escore 0-5) <input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">Ricardo Moreira</td> <td style="width: 25%;">Renato Moreira</td> <td style="width: 25%;">Renato Nogueira</td> <td style="width: 25%;">Recordação</td> </tr> <tr> <td>Bela Vista</td> <td>Bos Vista</td> <td>Bela Vista</td> <td>Recordação</td> </tr> <tr> <td>37</td> <td>73</td> <td>76</td> <td>Recordação</td> </tr> <tr> <td>Santana</td> <td>Santarém</td> <td>Belém</td> <td>Recordação</td> </tr> <tr> <td>Pará</td> <td>Ceará</td> <td>Paraná</td> <td>Recordação</td> </tr> </table>	Ricardo Moreira	Renato Moreira	Renato Nogueira	Recordação	Bela Vista	Bos Vista	Bela Vista	Recordação	37	73	76	Recordação	Santana	Santarém	Belém	Recordação	Pará	Ceará	Paraná	Recordação			
Ricardo Moreira	Renato Moreira	Renato Nogueira	Recordação																				
Bela Vista	Bos Vista	Bela Vista	Recordação																				
37	73	76	Recordação																				
Santana	Santarém	Belém	Recordação																				
Pará	Ceará	Paraná	Recordação																				
Escores Gerais																							
		MEEM	/30																				
		ACE-R	/100																				
Subtotais																							
		Atenção e Orientação	/18																				
		Memória	/28																				
		Fluência	/14																				
		Linguagem	/28																				
		Visual-espacial	/18																				
E S C O R E S																							

ANEXO C – GUIA DE INSTRUÇÕES EM PORTUGUÊS DA ACE-R

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE – VERSÃO REVISADA

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

Referências bibliográficas

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

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

PONTUAÇÃO E GUIA DE INSTRUÇÕES

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

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

ORIENTAÇÃO – Pontuação de 0 a 10

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

REGISTRO – Pontuação de 0 a 3

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

ATENÇÃO E CONCENTRAÇÃO – Pontuação de 0 a 5

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

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

RECORDAÇÃO - Pontuação de 0 a 3

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

Registre as respostas. Dê um ponto para cada.

Memória Anterógrada – Pontuação de 0 a 7

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

Memória Retrógrada - Pontuação de 0 a 4

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

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

FLUÊNCIA VERBAL

Letras - Pontuação de 0 a 7

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

Animais - Pontuação de 0 a 7

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

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

LINGUAGEM - Nomeação

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

Respostas corretas: caneta; relógio de pulso ou relógio.

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

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

Dê um ponto para cada.

LINGUAGEM - Compreensão

Compreensão – pontue de 0 a 4

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

Compreensão - pontue de 0 a 1

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

Compreensão – pontue de 0 a 3

- > Dê um ponto para cada comando realizado corretamente.

LINGUAGEM -Escrita

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

LINGUAGEM - Leitura

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

LINGUAGEM - Repetição

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

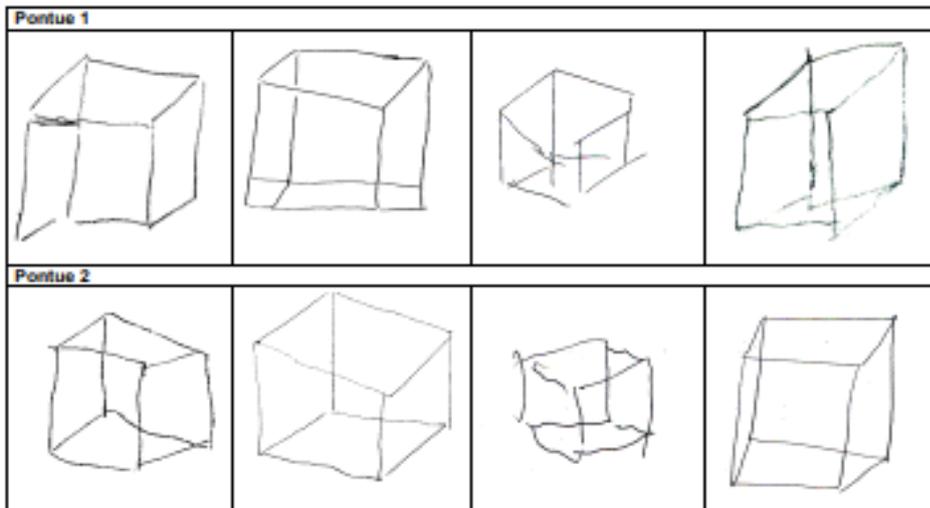
HABILIDADES VISUOESPACIAIS

Pentágonos - pontue 0 ou 1

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

Pontue 0		
Pontue 1		

Cubo – pontue 0 a 2



Relógio - pontue de 0 a 5

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

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

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

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

HABILIDADES PERCEPTIVAS

Contagem de pontos – pontue 0 a 4

Não é permitido que o indivíduo os aponte.

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

Identificação de letras – pontue de 0 a 4

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

RECORDAÇÃO E RECONHECIMENTO

Recordação – pontue de 0 a 7

> Assinale e dê um ponto para cada item recordado.

Reconhecimento – pontue de 0 a 5

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

Exemplo 1

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

O examinador deverá perguntar então:
 - Era Ricardo Moreira, Renato Moreira ou Renato Nogueira?
 - Era Bela Vida, Boa Vista ou Bela Vista?
 - Era 37, 73 ou 76?
 - Era Santana, Santarém ou Belém?

Exemplo 2

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

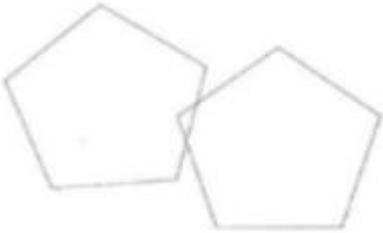
O examinador deverá perguntar então:
 - Era Bela Vida, Boa Vista ou Bela Vista?
 - Era Santana, Santarém ou Belém?

Exemplo 3

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

O examinador deverá perguntar então:
 - Era Ricardo Moreira, Renato Moreira ou Renato Nogueira?
 - Era 37, 73 ou 76?
 - Era Bela Vida, Boa Vista ou Bela Vista?
 - Era Santana, Santarém ou Belém?

ANEXO D – MINIEXAME DO ESTADO MENTAL

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL	
(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)	
Paciente: _____	
Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____	
ORIENTAÇÃO	
• Dia da semana (1 ponto)	()
• Dia do mês (1 ponto)	()
• Mês (1 ponto)	()
• Ano (1 ponto)	()
• Hora aproximada (1 ponto)	()
• Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)	()
• Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)	()
• Bairro ou rua próxima (1 ponto)	()
• Cidade (1 ponto)	()
• Estado (1 ponto)	()
MEMÓRIA IMEDIATA	
• Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta	
Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.	
ATENÇÃO E CÁLCULO	
• (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)	
(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)	
EVOCAÇÃO	
• Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)	
LINGUAGEM	
• Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)	
• Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)	
• Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão" (3 pts)	
• Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)	
• Escrever uma frase (1 ponto)	
• Copiar um desenho (1 ponto)	
ESCORE: (____/30)	
	

ANEXO E – ESCALA FUNCIONAL DE PFEFFER**QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS**

(Pfeffer)

1) Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de Ajuda

3= Não é capaz

2) Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho(a)?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

3) Ela (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

4) Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

5) Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da Comunidade

ou da vizinhança?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

6) Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal

ou uma revista?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

7) Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

8) Ele (Ela) É capaz de manusear seus próprios remédios?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

9) Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

10) Ele (Ela) pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?

0= Normal

0= Nunca ficou, mas poderia ficar agora

1= Sim, mas com precauções

1= Nunca ficou e agora teria dificuldade

2= Sim, por períodos curtos

3= Não poderia

ESCORE = ____

ANEXO F – ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA

1. Você está basicamente satisfeito com sua vida? Are you basically satisfied with your life? ^{10,4,1}	1	0
2. Você deixou muitos de seus interesses e atividades? Have you dropped many of your activities and interests? ^{10,4}	0	1
3. Você sente que sua vida está vazia? Do you feel that your life is empty?	0	1
4. Você se aborrece com frequência? Do you often get bored? ¹⁰	0	1
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo? Are you in good spirits most of the time? ¹⁰	1	0
6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer? Are you afraid that something bad is going to happen to you?	0	1
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo? Do you feel happy most of the time? ^{10,4}	1	0
8. Você sente que sua situação não tem saída? Do you feel helpless? ¹⁰	0	1
9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas? Do you prefer to stay at home, rather than going out and doing new things? ^{10,4}	0	1
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria? Do you feel you have more problems with your memory than most?	0	1
11. Você acha maravilhoso estar vivo? Do you think it is wonderful to be alive?	1	0
12. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias? Do you feel pretty worthless the way you are now? ¹⁰	0	1
13. Você se sente cheio de energia? Do you feel full of energy? ¹⁰	1	0
14. Você acha que sua situação é sem esperanças? Do you feel that your situation is hopeless?	0	1
15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você? Do you think that most people are better off than you are? ¹⁰	0	1

ANEXO G – CLINICAL DEMENTIA RATING

Dano	Nenhum (0)	Questionável (0,5)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
Memória	Sem perda de memória ou perda leve e inconstante.	Esquecimento constante, recordação parcial de eventos.	Perda de memória moderada, mais para eventos recentes, atrapalha as atividades de vida diária.	Perda grave de memória, apenas assunto altamente aprendido é recordado.	Perda de memória grave. Apenas fragmentos são recordados.
Orientação	Completa orientação.	Completamente orientado com dificuldade leve em relação ao tempo.	Dificuldade moderada com relação ao tempo, orientado em áreas familiares.	Dificuldade grave com relação ao tempo, desorientado quase sempre no espaço.	Apenas orientado em relação a pessoas.
Julgamento e solução de problemas	Resolve problemas diários, como problemas financeiros; julgamento preservado.	Dificuldade leve para solucionar problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social mantido.	Dificuldade séria em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social danificado.	Incapaz de fazer julgamento ou resolver problemas.
Relações comunitárias	Função independente no trabalho, compras, grupos sociais.	Leve dificuldade nestas tarefas.	Não é independente nestas atividades, parece normal em uma inspeção casual.	Não há independência fora de casa, parece bem o bastante para ser levado fora de casa.	Não há independência fora de casa, parece doente o bastante para ser levado fora de casa.
Lar e passatempos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados.	Prejuízo suave em tarefas em casa, tarefas mais difíceis, passatempo e interesses abandonados.	Apenas tarefas simples são preservadas, interesses muito restritos e pouco mantidos.	Sem função significativa em casa.
Cuidados pessoais	Completamente capaz de cuidar-se.	Completamente capaz de cuidar-se.	Necessita de ajuda.	Requer assistência ao vestir-se, para higiene.	Muita ajuda para cuidados pessoais, incontinências frequentes.

ANEXO H – Avaliação neuropsicológica dos pacientes com CCL de Fortaleza

Sexo	Subteste da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III)	Teste de Trilhas A e B	Subtestes Reprodução Visual e Memória Lógica da Escala de Memória de Wechsler e Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)	Teste da Figura Completa de Rey	Subteste cubos da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III)	Subteste semelhanças da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III)	Teste de fluência fonêmica FAS	Teste de nomeação de Boston
F	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 16% - médio inferior)	(percentil 3% - limítrofe)	(percentil 16% - médio inferior)	(percentil 2% - deficiente)	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 66% - médio)
F	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 1% - deficiente)	(percentil 3% - limítrofe)	(percentil 50% - médio)	(percentil 2% - deficiente)	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 58% - médio)
F	(percentil 01,% - deficiente)	(percentil 01,% - deficiente)	(percentil 2% - deficiente)	(percentil 3% - limítrofe)	(percentil 37% - médio)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 54% - médio)	(percentil 58% - médio)
F	(percentil 37% - médio)	(percentil 37% - médio)	(percentil 2% - deficiente)	(percentil 5% - limítrofe)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 34% - médio)	(percentil 88% - médio superior)
M	(percentil 63% - médio)	(percentil 63% - médio)	(percentil 2% - deficiente)	(percentil 3% - limítrofe)	(percentil 37% - média)	(percentil 16% - médio inferior)	(percentil 69% - médio)	(percentil 86% - médio superior)
M	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 2% - deficiente)	(percentil 8% - limítrofe)	(percentil 50% - médio)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 14% - médio)	(percentil 5% - limítrofe)

M	(percentil 25% - médio inferior)	(percentil 25% - médio inferior)	(percentil 1% - deficiente)	(percentil 2% - deficiente)	(percentil 37% - média)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 27% - médio)
F	(percentil 50% - médio)	(percentil 50% - médio)	(percentil 8% - limítrofe)	(percentil 22% - médio inferior)	(percentil 50% - médio)	(percentil 37% - médio)	(percentil 46% - médio)	(percentil 46% - médio)
F	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 27% - médio)	(percentil 29% - médio)	(percentil 16% - médio inferior)	(percentil 37% - médio)	(percentil 97% - superior)	(percentil 37% - médio)
F	(percentil 63% - médio)	(percentil 63% - médio)	(percentil 7% - limítrofe)	(percentil 3% - limítrofe)	(percentil 16% - médio inferior)	(percentil 50% - médio)	(percentil 0,5% - deficiente)	(percentil 25% - médio inferior)
F	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 7% - limítrofe)	(percentil 4% - limítrofe)	(percentil 25% - médio inferior)	(percentil 25% - médio inferior)	(percentil 5% - limítrofe)	(percentil 27% - média)
F	(percentil 2% - deficiente)	(percentil 2% - deficiente)	(percentil 2% - deficiente)	(percentil 2% - deficiente)	(percentil 1% - deficiente)	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 16% - médio inferior)
F	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 1% - deficiente)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 2% - deficiente)
F	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 36% - média)	(percentil 16% - médio inferior)	(percentil 1% - deficiente)	(percentil 1% - deficiente)	(percentil 2% - deficiente)
F	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 0,1% - deficiente)	(percentil 4% - limítrofe)	(percentil 3% - limítrofe)	(percentil 16% - médio inferior)	(percentil 9% - limítrofe)	(percentil 18% - médio inferior)	(percentil 38% - média)

Legenda: F-feminino, M- masculino.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA**ARTIGO 1 PUBLICADO**

SYSTEMATIC REVIEW
published: 13 December 2019
doi: 10.3389/fpsy.2019.00878



Cognitive Assessment Tools for Screening Older Adults With Low Levels of Education: A Critical Review

*José Wagner Leonel Tavares-Júnior^{1†}, Ana Célia Caetano de Souza^{2,3†},
Gilberto Sousa Alves^{4*}, Janine de Carvalho Bonfadini^{1,3}, José Ibiapina Siqueira-Neto¹
and Pedro Braga-Neto^{1,2,3}*

COGNITIVE ASSESSMENT TOOLS FOR SCREENING OLDER ADULTS WITH LOW LEVELS OF EDUCATION: A CRITICAL REVIEW

José Wagner Leonel Tavares-Júnior¹, Ana Célia Caetano de Souza^{2,4}, Gilberto Sousa Alves*³, Janine de Carvalho Bonfadini^{1,4}, José Ibiapina Siqueira-Neto¹, Pedro Braganeto^{1,2,4}

¹Department of Clinical Medicine – Division of Neurology, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil.

²Center of Health Sciences, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil.

³Translational Psychiatry Research Group, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brazil.

⁴Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, CE, Brazil.

***Correspondence:**

Gilberto Sousa Alves

gsalves123@hotmail.com.

Keywords: Mental status tests ¹, Dementia tests², Literacy ³, Educational status ⁴, Mild cognitive impairment ⁵

Text word count: 2.703

Number of figures: 1

Number of tables: 2

Abstract

Introduction: Cognitive assessment of older adults who are either illiterate or with low levels of education is particularly challenging because several battery tasks require a certain educational background. Early detection of mild cognitive impairment (MCI) in the elderly using validated screening tools is of great importance since this population group could benefit from new drugs that are being investigated for the treatment of dementias. Cutoff scores for psychometric properties of cognitive tests are not well established among adults with low levels of education. The present study aimed to critically review the literature on cognitive assessment tools for screening cognitive syndromes including MCI and Alzheimer's disease (AD) in older adults with low levels of education. **Methods:** We conducted a systematic search of MEDLINE, LILACS, Cochrane, and SCOPUS electronic databases of cross-sectional and prospective studies with adults over 55 years of age. **Results:** We found a significant number of assessment tools available (n = 44), but only a few of them showed diagnostic accuracy for the diagnosis of MCI and AD in older adults with low levels of education: the Mini-Mental State Exam; the Montreal Cognitive Assessment; the Persian Test of Elderly for Assessment of Cognition and Executive Function; the Six-Item Screener; and the Memory Alteration Test. Few studies evaluated individuals with low levels of education, with a wide range of cutoff scores and cognitive test batteries. **Conclusion:** We found that a small number of studies evaluated adults with 4 years of formal education or less. Our findings further support the importance of developing specific tools for the assessment of older adults with low levels of education.

1 Introduction

Dementia is characterized by cognitive impairment and loss of function (1). The growth of population aging over the past few decades has been associated with an increase in cognitive disorders. Data from Alzheimer's Disease International (ADI) shows there were 46.8 million people living with dementia worldwide in 2015, and it is estimated this number will be 74.5

million in 2030 and 131.5 million in 2050. Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia and accounts for 50-70% of dementia cases. There were an estimated 26 million people living with AD in 2015 and it is believed there will be as many as 41 million by 2030 and 72 million by 2050 (1).

Mild cognitive impairment (MCI) is the intermediate stage between cognitive decline of healthy aging and dementia (2). The prevalence of MCI is 12–18% among adults over 65 years of age and the annual progression rates from MCI to AD are 10–15% (3,4). Early detection of MCI in the elderly using validated screening tools is of great importance since this population group could benefit from new drugs that are being investigated for the treatment of neurodegenerative diseases including AD. Furthermore, evidence shows that, since MCI is a transitional phase between normal aging and AD, there is less brain involvement and those affected are more likely to benefit from drug therapies (5,6).

Cognitive assessment tools are commonly used for screening impairment, differential diagnosis, determining disease severity as well as monitoring disease progression in patients (7). A major challenge for the initial assessment of age-related cognitive changes is to find a screening tool that is both sensitive and specific for differential diagnosis of cognitive impairment. Both ceiling effects and floor effects limit the ability of a test or some of its items to accurately assess cognitive decline (8). These effects have been reported in several studies and they are primarily related to educational background (9). The ceiling effect occurs when score distribution is skewed and a measurement is determined by the proportion of people scoring at the high end, thereby preventing to detect health improvements. The opposite is the floor effect that occurs when a measurement is determined by the proportion of people scoring at the low end, thereby preventing to detect health declines (10).

Another important aspect is to have available free, easy-to-use assessment tools that do not require specialized training and have the ability to accurately discriminate cognitive decline in adults with normal aging, MCI and dementia (4). Cognitive assessment of older adults who are either illiterate or with low levels of education is particularly challenging because several battery tasks require a certain educational background (11-13). There are an estimated 758 million illiterate adults in the world (11) and 13 million people are estimated to be illiterate in Brazil (11). Prospective cohort studies have shown an association between low education and higher risk of developing AD (14-17). Yet, few studies have examined the performance of cognitive assessment tools in adults with low education.

Cutoff scores for psychometric properties of cognitive tests are not well established among adults with low levels of education. Furthermore, there is a scarcity of studies evaluating

assessment tools for screening older adults with low levels of education. A better understanding of the accuracy of different cognitive batteries is crucial for early diagnosis and intervention, and epidemiological studies are needed to further explore how education background affects an individual's performance on different cognitive dimensions.

The present study aimed to critically review the literature on cognitive assessment tools for screening cognitive syndromes including MCI and AD in older adults with low levels of education.

2 Methods

An integrative literature review was conducted to gather and summarize the body of evidence available from original articles. This integrative review study included six stages: Step 1 – formulation of the central research question (theme identification); Step 2 – definition of inclusion and exclusion criteria and literature search; Step 3 – categorization of primary studies (definition of data to be extracted from the selected studies); Step 4 – assessment of the studies included; Step 5 – interpretation of results; Step 6 – knowledge synthesis of the results obtained from the studies assessed (18-20).

The central research question was formulated using the PVO method where P is the study population (adults over 55 years of age with low education, i.e., 4 years of formal education or less); V is the variable (cognitive assessment tools); and O is the outcome (mild cognitive impairment and AD).

The guiding question of our review was: “Which assessment tools are used for cognitive screening of **MCI or AD** in older adults with low levels of education?” The inclusion criteria were English language articles in the electronic databases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Cochrane, and SCOPUS; cross-sectional or prospective design; outpatient or population-based samples of adults over 55 years of age with low education (4 years of education or less); and **assessment of the use of cognitive tools for MCI or AD diagnosis**. We did not search the following information sources for this review: guidelines; institutional protocols; self-administered or telephone-based cognitive assessment instruments; and studies that used cognitive assessment instruments for diagnosing other psychiatric or neurological conditions. The publications were individually searched and selected by two investigators during June and July 2019.

The Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (21) were used as a basis for the search and selection of studies (Figure 1). A

questionnaire was developed to help data extraction (22). Two matrices were constructed to present the results: the first one included study characteristics and the second one included cognitive tools and main results reported.

A search strategy was created to conduct searches in the following databases: MEDLINE via PubMed from the US National Library of Medicine; LILACS; Cochrane and SCOPUS via *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES) with no time restriction. To expand our search, we chose to use natural controlled language. The following descriptors (bold), synonyms, natural language and Boolean operators were used to cross-check the databases: MEDLINE (Medical Subject Headings [MeSH]: **search strategy** – (*aged or elderly or old or elder*) and (*literacy or illiteracy or education or “low education”*) and (*“mental status and dementia tests” or tool or instrument or status or test*) and (*“Alzheimer disease” or alzheimer’s*) and (*“mild cognitive impairment” or “cognitive dysfunction”*).

To minimize selection bias (misinterpretation of results and study design), the literature search and data extraction were conducted by two investigators independently and any discrepancies were resolved by consensus.

3 Results

Figure 1 shows the flowchart of the study selection process according to the PRISMA guidelines. A total of 2,086 articles were retrieved and read. Thirty-six studies were selected for our review.

Table 1 describes the studies assessed. The sample sizes ranged from 50 to 10,432 participants. The studies were conducted in 17 countries, and most of them (13.88%) were from China and Spain.

A wide range of cognitive assessment tools ($n = 44$) were used for MCI and AD diagnosis (Table 1). Of these, the *Mini-Mental State Exam* (MMSE) (23) was the most frequently used (86.11%), followed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (24) (27.77%).

The studies included in our review evaluated adults with different educational backgrounds. However, detailed information was not available in all studies. Adults with AD had 1.69 (25) to 7.6 years (26) of schooling and those with MCI had 2.53 (27) to 10.93 years (28) of schooling. The proportion of illiterate adults ranged from 1.8% (29) to 32.1% (30).

Most were cross-sectional studies (91.67%), followed by cohort studies (8.33%). Some of the studies (30, 31, 29, 32, 33, 34, 25, 35, 36) assessed the prevalence of MCI and AD ranging from 1.72% (36) to 32.9% (35) and 4.2% (29) to 9% (25), respectively. The number of adults

with MCI ranged from 12 (36) to 2,049 (37) and the number of adults with AD ranged from 16 (25) to 1,061 (38). Mean age of the study participants ranged from 64.5 (39) to 82 years (34).

The Persian Test of Elderly for Assessment of Cognition and Executive Function (PEACE) was used in one study (56) to establish cutoff scores in individuals with AD. The sample consisted of 38 subjects with AD; some of them were illiterate (proportion not available). A cutoff score of 67.5 was set (sensitivity = 75.8%; specificity = 97.4%). The Six-Item Screener (SIS) was used in another study (38) that evaluated 440 individuals with MCI with a small proportion of individuals (<25%) with low education (<6 years of schooling). The SIS showed low sensitivity for screening MCI in this population (sensitivity = 34.3%; specificity = 90.1%). The Memory Alteration Test (MAT) was used in a single study (27) for discriminating MCI and AD from healthy individuals. The AUC of MAT to discriminate between early AD and amnesic mild cognitive impairment (aMCI) was 99.60% (sensitivity = 100.00%; specificity = 97.53%) and to discriminate between aMCI and controls was 99.56% (sensitivity = 99.17%; specificity = 91.11%). The mean score was 17.54 ± 4.67 for individuals with AD, 30.53 ± 2.54 for individuals with MCI and 41.97 ± 2.6 for healthy individuals. AD and MCI individuals and controls had on average 2.65 ± 1.28 , 2.53 ± 1.46 and 2.57 ± 1.45 years of education, respectively.

In this review, six studies (Table 2) assessed cutoff scores of the MMSE for adults with 4 years of education or less (38, 39, 32, 27, 40, 41). MCI cutoff scores (SD) ranged from 17.8 (1.9) to 21.36 (0.98), but there was great variation in sensitivity and specificity. The Montreal Cognitive Assessment-Basic (*MoCA-B*) was evaluated in three studies (40, 42, 43). One of these studies established a cutoff score of 19 for detecting MCI, with 87.9% sensitivity and 81.0% specificity (42). Another one reported a cutoff score (SD) of 21.3 (3.8) for detecting MCI in adults with 4 years of education or less (40). Cutoff scores (SD) for AD ranged from 12.64 (3.78) to 18.32 (2.78) in these same studies. *Another* cognitive test battery reported was the Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (*ACE-R*), which was used in only one study but the cutoff score was not adjusted for low educational level. Mean ACE-R scores were 78.12 (12.79) for controls and 53.20 (14.76) for AD. This tool showed good diagnostic accuracy for diagnosing AD (AUC = 0.897) (38).

4 Discussion

We carried out a critical review of cognitive assessment tools for screening cognitive syndromes in older adults with low levels of education. A significant number of assessment tools (n = 44) were used in the studies reviewed, but only a few of them showed diagnostic

accuracy for the diagnosis of MCI and AD in adults with low education including MMSE, MoCA, PEACE, *SIS* and MAT. The latter three were each used in one study only.

It is crucial to validate cognitive assessment instruments in populations with low education and to establish cutoff scores for screening these individuals in daily clinical practice. It would enable to monitoring healthy aging in such a quite large population (11) and evaluate older adults with low levels of education who are at risk of developing dementia syndromes (44). Besides, it could offer new insights to better understand the influence of education on cognitive reserve since there is a relationship between literacy and the functional organization of the human brain. Literacy acquisition improves early visual processing and phonological information processing (45). Indeed, functional neuroimaging studies have evidenced that large neural networks in both cerebral hemispheres have less functional connections in less educated individuals (46). Since there has been a move towards the development of *disease-modifying drugs* for AD, it will be paramount to have validated diagnostic tools for population-based assessments including older adults with low levels of education (47).

In agreement with literature reports, the MMSE was the most frequently used cognitive tool in the studies assessed (48). The MMSE is easy to administer and requires no specialized training and it has been validated in many countries (49). We assessed in our review a study that showed good agreement of the MMSE for cognitive screening (kappa 0.86) between primary care and specialist practitioners (50). However, studies *have* demonstrated the effect of *education on MMSE* scores. The MMSE has low sensitivity for MCI, does not perform well in assessing executive functions and has limiting floor and ceiling effects (9, 30, 39). A study conducted in Brazil has established MMSE cutoff scores of 20 for illiterate adults and 25 for those with 4 years of education or less (51).

The second most frequently used cognitive tool was the MoCA. The MoCA is a cognitive battery that includes tests sensitive to executive functions and has higher sensitivity for diagnosing MCI (28, 31, 52). However, MoCA scores are strongly influenced by educational background as MoCA tasks are designed for a certain level of education making it difficult to assess individuals who are either illiterate or with low levels of education (37). Therefore, a MoCA basic version (MoCA-B) was developed to include tasks designed to assess the same cognitive domain regardless of the level of education (40, 52, 24).

A systematic review of cognitive screening tools showed that the ACE-R is an outstanding test battery. It takes approximately 20 minutes to be administered and it includes tasks designed for different levels of schooling (35)(36). In our review, ACE-R cutoff scores for low education were not available.

The studies assessed included recommendations of specific cutoff scores and scales for diagnosis of MCI and AD in adults with low levels of education. One study using the MoCA-B suggested a cutoff score of 19 (42) for MCI diagnosis. For AD, one study showed a cutoff score of 23.5 (37) for the MMSE and another study suggested a cutoff score of 17 (53) for the MoCA.

The scarcity of cognitive assessment tests for evaluating adults with low levels of education is in line with the challenge of assessing cognitive function in individuals with low education (13). Individuals with low levels of education were excluded from many studies because there are no cutoff scores established for several assessment tools. Literacy acquisition increases performance in certain cognitive domains such as executive functions (14), improves visual processing, changes phonological codes and strengthens the link between phonemic and graphic representation (45) However, to measure literacy through the number of years of formal education is not the most effective approach since there are so many different ways of learning even without attending school (12)(45).

This review study has some limitations that deserve mention. First, no information was available on the diagnostic accuracy of cognitive tools for MCI and AD. Furthermore, little information was available on the diagnostic accuracy of tools for assessing different MCI subtypes and stages of AD. Another caveat is that our search was limited to cognitive assessment tools that require a trained examiner and excluded self-administered and web-based screening tools. Besides, there is no consensus about the definition of low levels of education, which may partly explain heterogeneous results of the cognitive batteries evaluated. Lastly, the studies included this review applied various diagnostic criteria for AD, which prevented comparisons of results across them.

5 Conclusions

The use of cognitive assessment tools that are easy to administer is still challenging given the high prevalence of low education in the global population. This review provides an overview of the most commonly used instruments for cognitive screening. We found that a small number of studies evaluated adults with 4 years of formal education or less and a wide range of cutoff scores for various cognitive test batteries. Our findings further support the need for the development of specific tools for assessing illiterate adults. Cognitive ability, formal logic and abstract reasoning should be assessed as they could provide more accurate input for screening and interpretation of cognitive tests in older adults who are either illiterate or with low levels of education. Low-cost test batteries that are easy to administer should be validated

because they can make a significant impact on screening of cognitive syndromes and enable early therapeutic interventions aimed at reducing morbidity and mortality of dementia. Further studies of test batteries adjusted to larger groups of adults with low levels of education and specific MCI subtypes and AD stages could help shed light on these points.

6 Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

7 Author Contributions

Conception and design of work: JWLTJ, ACCS, GSA and PBN. Acquisition, analysis or interpretation of data and work: JWLTJ, ACCS, PBN and GSA. Drafting the work: JWLTJ, ACCS, GSA, JB, JISM and PBN. All authors were involved in critical revision of the manuscript for important intellectual content.

8 Funding

No funding.

9 Acknowledgments

We thank the study participants and their families for their collaboration and support.

References

1. Prince M, Wilmo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International (2015). 87p. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf> (Access in September 05, 2019)
2. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* (2004) 256 (3): 183-94. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
3. Ding D, Zhao Q, Guo Q, Meng H, Wang B, Luo J, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in China : A cross-sectional analysis of the Shanghai Aging Study. *Alzheimers Dement* (2015) 11(3): 300-9.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2013.11.002
4. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary : Mild cognitive impairment Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation, Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* (2018) 90(3): 126-135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826
5. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The Neuropathology of Probable Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Ann Neurol* (2009) 66(2): 200-8. doi: 10.1002/ana.21706

6. Handels RLH, Vos SJB, Kramberger MG, Jelic V, Blennow K, et al. Predicting progression to dementia in persons with mild cognitive impairment using cerebrospinal fluid markers. *Alzheimers Dement* (2017) 13(8): 903-12. doi: 10.1016/j.jalz.2016.12.015
7. Studart Neto A, Nitrini R. Avaliação cognitiva à beira do leito. In: Frota NAF, Siqueira Neto JI, Balthazar MLF, Nitrini R e col. *Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento: do conhecimento básico à abordagem clínica*. São Paulo: OmniFarma (2016). 433p.
8. Orsini A, Pezzuti G, Hulbert S. Beyond the floor effect on the Wechsler Intelligence Scale for Children – 4th Ed.(WISC-IV): calculating IQ and Indexes of subjects presenting a floored pattern of results. *J Intellect Disabil Res* (2015) 59(5): 468-73. doi: 10.1111/jir.12150
9. Dean K, Walker Z, Jenkinson C. Data quality, floor and ceiling effects and test – retest reliability of the Mild Cognitive Impairment Questionnaire. *Patient Relat Outcome Meas* (2018) 9:43-7. doi: 10.2147/PROM.S145676
10. Everitt BS, Skrondal A. *The Cambridge dictionary of statistics*. New York: Cambridge University Press (2010). 480 p.
11. Unesco Institute for Lifelong Learning. 3rd global report on adult learning and education: the impact of adult learning and education on health and well-being, employment and the labour market, and social, civic and community life. Germany: Unesco (2016). 18p. Available from: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000245917> (Acess in September 05, 2019)
12. Tucker-Drob EM, Johnson KE, Jones RN. The cognitive reserve hypothesis: A longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. *Dev Psychol* [Internet]. 2009 [cited 2017 Feb 9];45(2):431–46. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0014012>
13. Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Head circumference, education and risk of dementia : findings from the nun study. *J Clin Exp Neuropsychol* (2003) 25 (5):671-9. doi: 10.1076 / jcen.25.5.671.14584
14. Kosmidis MH, Zafiri M, Politimou N. Literacy versus formal schooling: influence on working memory. *Arch. Clin. Neuropsychol* (2011) 26:575–582. doi:10.1093/arclin/acr063
15. Da Silva CG, Petersson KM, Faisca G, Ingvar H, Reis A. The effects of literacy and education on the quantitative and qualitative aspects of semantic verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol* (2004) 26 (2): 266-77. doi: 10.1076/jcen.26.2.266.28089
16. Wajman JR, Oliveira FF, Schultz RR, Marin SMC, Bertolucci PHF. Educational bias in the assessment of severe dementia: Brazilian cutoffs for severe Mini-Mental State Examination. *Arq. Neuro-Psiquiatr* (2014) 72(4):273-77. doi:10.1590/0004-282X20140002
17. Sczufca M, Almeida OP, Vallada HP, Tasse WA, Menezes PR. Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2009) 259 (1):8-15. doi: 10.1007/s00406-008-0827-6
18. Whittemore R, Knafl K. The integrative review : updated methodology. *J Adv Nurs* (2005) 52(5):546-53. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
19. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto – enferm* (2008) 17(4): 758-64. doi: 10.1590/S0104-07072008000400018
20. Jackson GB. Methods for Integrative Reviews. *Rev Educ Res Fall* (1980) 50(3):438-60. doi: 10.3102/00346543050003438
21. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs* (2005) 52(5):546-53. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
22. Fuchs SC, Paim BS. Revisão sistemática de estudos observacionais com metanálise. *Rev HCPA* (2010) 30(3):294-301. Available from: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/16551/9849> (Acess in September 05, 2019)

23. 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(3):189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
24. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* (2005) 53(4):695–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
25. Choi SJ, Jung SS, You Y, Shin BS, Kim JE, Yoom SW, et al. Prevalence of Alzheimer's Dementia and its risk factors in community dwelling elderly Koreans. *Psychiatry Investig* (2008) 5(2):78-85. doi: 10.4306/pi.2008.5.2.78
26. Sánchez-Benevides G, Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Gramunt N, Molinuevo JL, Gómez-Ansón B, et al. Cognitive and Neuroimaging Profiles in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Data from the Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project). *J Alzheimers Dis* (2014) 41(3): 887-901. doi: 10.3233/JAD-132186
27. Custódio N, Lira D, Herrera-Perez E, Montesinos R, Castro-Suarez S, Cuenca-Alfaro J, Valeriano-Lorenzo L. Memory Alteration Test to Detect Amnesic Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Dementia in Population with Low Educational Level. *Front Aging Neurosci* (2017) 9:278. doi: 10.3389/fnagi.2017.00278
28. Ng A, Chew I, Narasimhalu K, Kandiah N. Effectiveness of Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease in Singapore. *Singapore Med J* (2013) 54(11): 616-9. doi: 10.11622/smedj.2013220
29. Tognoni G, Ceravolo R, Nucciarone B, Bianchi F, Dell'Agnello G, Ghicopulos I, et al. From mild cognitive impairment to dementia: a prevalence study in a district of Tuscany, Italy. *Acta Neurol Scand* (2005) 112(2): 65-71. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00444.x
30. Sun Y, Lee HJ, Yang SC, Chen TF, Lin KN, Lin CC, et al. A Nationwide Survey of Mild Cognitive Impairment and Dementia, Including Very Mild Dementia, in Taiwan. *PLoS One* (2014) 9(6):e100303. doi: 10.1371/journal.pone.0100303
31. Kim KW, Park JH, Kim MH, Kim MD, Kim BJ, Kim SK, et al. A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in South Korea. *J Alzheimers Dis* (2011) 23(2): 281-91. doi: 10.3233/JAD-2010-101221
32. Afigin AE, Massarwa H, Schechtman E, Israeli-Korn SD, Strugatsky R, Abuful A, et al. High Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease in Arabic Villages in Northern Israel: Impact of Gender and Education. *J Alzheimers Dis* (2012) 29(2): 431–9. doi: 10.3233/JAD-2011-111667
33. Ravaglia G, Forti P, Montesi F, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, et al. Mild Cognitive Impairment: Epidemiology and Dementia Risk in an Elderly Italian Population. *J Am Geriatr Soc* (2008) 56(1):51–8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x
34. Paddick SM, Kisoli A, Samuel M, Higginson J, Gray WK, Dotchin CL, et al. Mild Cognitive Impairment in Rural Tanzania: Prevalence, Profile, and Outcomes at 4-Year Follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry* (2015) 23(9):950-9. doi: 10.1016/j.jagp.2014.12.005
35. Gavrilá D, Antúnez C, Tormo MJ, Carles R, García Santos JM, Parrilla G, et al. Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: the Ariadna study. *Acta Neurol Scand* (2009) 120(5): 300–7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01283.x
36. Khedr EMH, Fawi G, Abbas MAA, Mohammed TAA, El-Fetoh NA, Attar GSA, et al. Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Dementia among the Elderly Population of Qena Governorate, Upper Egypt: A Community-Based Study. *J Alzheimers Dis* (2015) 45(1): 117-26. doi: 10.3233 / jad-142655
37. Mellor D, Lewis M, McCabe M, Byrne L, Wang T, Wang J, et al. Determining Appropriate Screening Tools and Cut-Points for Cognitive Impairment in an Elderly Chinese Sample. *Psychol Assessment* (2016) 28(11):1345-53. doi: 10.1037/ pas0000271

38. Chen MR, Guo QH, Cao XY, Hong Z, Liu XH. A preliminary study of the Six-Item Screener in detecting cognitive impairment. *Neurosci Bull* (2010) 26(4): 317-21. doi: 10.1007/s12264-010-0106-1
39. Rahman TTA, Gaafary MME. Montreal Cognitive Assessment Arabic version: Reliability and validity prevalence of mild cognitive impairment among elderly attending geriatric clubs in Cairo. *Geriatr Gerontol Int* (2009) 9(1): 54–61 doi: 10.1111/j.1447-0594.2008.00509.x
40. Julayanont P, Tangwongchai S, Hemrungron S, Tunvirachaisakul C, Phanthumchinda K, Hongsawat J, et al. The Montreal Cognitive Assessment—Basic: A Screening Tool for Mild Cognitive Impairment in Illiterate and Low-Educated Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc* (2015) 63(12):2550–54. doi: 10.1111/jgs.13820
41. Kurt P, Keskinoglu P, Yaka E, Uçku R, Yener G. A composite score for dokuz Eylül cognitive state neurocognitive test battery: a door-to-door survey study with illiterate, low and high educated elderly in Turkey. *Turk J Geriatr* (2014) 17(2): 143-51. Available from: <https://hdl.handle.net/20.500.12294/263> (Access in September 05, 2019)
42. Chen KL, Xu Y, Chu AQ, Ding D, Liang XN, Nasreddine, ZS, et al. Validation of the Chinese Version of Montreal Cognitive Assessment Basic for Screening Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* (2016) 64(12): e285-e290. doi: 10.1111 / jgs.14530
43. Huang YY, Qian SX, Guan QB, Chen KL, Zhao QH, Lu JH, et al. Comparative study of two Chinese versions of Montreal Cognitive Assessment for Screening of Mild Cognitive Impairment. *Appl Neuropsychol Adult* (2019):1-6. doi: 10.1080/23279095.2019.1602530
44. Roe CM, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Education and Alzheimer disease without dementia: Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology* (2007) 68(3): 223–8. doi: 10.1212 / 01.wnl.00002513 03.50459.8a
45. Dehaene S, Cohen L, Morais J, Kolinsky R. Illiterate to literate: behavioural and cerebral changes induced by reading acquisition. *Nature Reviews Neuroscience* (2015) 16(4):234-44. doi: 10.1038/nrn3924.
46. Marques P, Soares JM, Magalhães R, Santos NC, Sousa N. The bounds of education in the human brain connectome. *Scientific Reports* 5 (2015) 12812. doi: 10.1038/srep12812
47. De Roeck EE, Engelborghs S, Dierckx E. Next generation brain health depends on early Alzheimer disease diagnosis: from a timely diagnosis to future population screening. *J Am Med Dir Assoc* (2016) 17:452–3. doi: 10.1016 / j.jamda.2016.02.015
48. De Roeck EE, De Deyn PP, Dierckx E, Engelborghs S. Brief cognitive screening instruments for early detection of Alzheimer's disease: a systematic review. *Alzheimers Res Ther* (2019) 11(1):21. doi: 10.1186 / s13195-019-0474-3
49. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* (2009) 43(4): 411–31. doi: 10.1016 / j.jpsychires.2008.04.014
50. Pezzotti P, Scalmana S, Mastro mattei A, Di Lallo D, for the "Progetto Alzheimer" Working Group. The accuracy of the MMSE in detecting cognitive impairment when administered by general practitioners: A prospective observational study. *BMC Fam Pract* (2008) 9:29. doi: 10.1186/1471-2296-9-29
51. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuro-psiquiatr* (2003) 61(3B):777-81. Doi: 10.1590/S0004-282X2003000500014
52. Julayanont P, Phillips N, Chertkow H, Nasreddine ZS. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Concept and clinical review. In: Larner AJ, ed. *Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach*. London: Springer (2013), 111–51. Available from: <https://www.concordia.ca/content/dam/artsci/research/caplab/docs/Julayanontetal2013MoCAreview.pdf> (Access in September 05, 2019)

53. Freitas S, Simões MR, Alves G, Santana I. Montreal Cognitive Assessment Validation Study for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* (2013) 27(1):37-43. doi: 10.1097 / WAD.0b013e3182420bfe
54. Chang J, Tse CS, Leung GT, Fung AW, Hua KT, Chiu HF, et al. Bias in discriminating very mild dementia for older adults with different levels of education in Hong Kong. *Int Psychogeriatr* (2014) 26(6): 995-1010. doi: 10.1017/ S1041610214000234
55. O'Bryant SE, Johnson G, Balldin V, Edwards M, Barber R, Williams B, et al. Characterization of Mexican Americans with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* (2013) 33 (2): 373-9. doi: 10.3233 / JAD-2012-121420
56. De Paula JJ, Bertola L , Ávila RT, Moreira L, Coutinho G, de Moraes EN, et al. Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education. *PLoS One* (2013) 8 (9): e73167. doi: 10.1371 / journal.pone.0073167
57. Javadi PSHS, Zendehbad A, Darabi F, Khosravifar S, Noroozian M. Development and implementation of Persian test of Elderly for Assessment of Cognition and Executive function (PEACE). *Electron Physician* (2015) 7 (7): 1549-56. doi: 10.19082/1549
58. Chong MS, Lim WS, Chan SP, Feng L, Niti M, Yap P, et al. Diagnostic Performance of the Chinese Frontal Assessment Battery in Early Cognitive Impairment in an Asian Population. *Dement Geriatr Cogn Disord* (2010) 30 (6): 525-32. doi: 10.1159 / 000321665
59. Saka E, Mihci E, Topcuoglu MA, Balcânica S. Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Turkish people. *Arch Clin Neuropsychol* (2006) 21 (7): 745-51. doi: 10.1016 / j.acn.2006.08.007
60. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol* (2009) 22 (3): 181-7. doi: 10.1177 / 0891988709332942
61. Borson S, Scanlan JM, Watanabe J, Tu SP, Lessig M. Simplifying Detection of Cognitive Impairment: Comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a Multiethnic Sample. *J Am Geriatr Soc* (2005) 53 (5): 871-4. doi: 10.1111 / j.1532-5415.2005.53269.x
62. Boycheva E, Contador I, Fernández-Calvo B, Ramos-Campos F, Puertas-Martín V, Villarejo-Galende A, et al. Spanish version of the Mattis Dementia Rating Scale-2 for early detection of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* (2018) 33 (6): 832-40. doi: 10.1002 / gps.4707
63. Matías-Guiu JA, Curiel RE, Rognoni T, Valles-Salgado M, Fernández-Matarrubia M, Hariramani R, et al. Validation of the Spanish Version of the LASSI-L for Diagnosing Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* (2017) 56(2):733-42. doi:10.3233/JAD-160866
64. Chu LW, Ng KHY, Law ACK, Lee AM, Kwan F, Validity of the Cantonese Chinese Montreal Cognitive Assessment in Southern Chinese. *Geriatr Gerontol Int* (2015) 15(1): 96–103 doi: 10.1111/ggi.12237
65. Bae JB, Kim YJ, Han JW, Kim TH, Park JH, Lee SB. Incidence of and Risk Factors for Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment in Korean Elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* (2015) 39 (1-2): 105-15. doi: 10.1159 / 000366555
66. Wang B, Guo QH, Chen J, Zhao QH, Zhou Y, Hong Z. The clinical characteristics of 2,789 consecutive patients in a memory clinic in China. *J Clin Neurosci* (2011) 18 (11): 1473-7. doi: 10.1016 / j.jocn.2011.05.003
67. Zhou Y, Ortiz F, Nuñez C, Elashoff D, Woo E, Apostolova LG, et al. Use of the MoCA in Detecting Early Alzheimer's Disease in a Spanish-Speaking Population with Varied Levels of Education. *Dement Geriatr Cogn Disord* (2015) 5: 85-95. doi: 10.1159/000365506

68. Matias-Guiu JA, Valles-Salgado H, Rognoni T, Hamre-Gil F, Moreno-Ramos T, Matias-Guiu J. Comparative Diagnostic Accuracy of the ACE-III, MIS, MMSE, MoCA, and RUDAS for Screening of Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* (2017) 43 (5-6): 237-46. doi: 10.1159 / 000469658

ARTIGO 2 – SUBMETIDO PARA AVALIAÇÃO (ARQUIVOS DE NEUROPSIQUIATRIA)

Clinical characteristics and accuracy of Addenbrooke cognitive examination-revised (ACE-R) in low educated elderlies: preliminary results of a cross sectional study in two metropolitan areas of Northeast Brazil.

Características Clínicas e acurácia do exame cognitivo Addenbrooke-versão revisada (ACE-R) em idosos com baixa escolaridade: resultados preliminares de um estudo seccional em duas áreas metropolitanas do Nordeste Brasileiro.

Authors list

José Wagner Leonel Tavares-Júnior^a, Pedro Braga Neto^{a,b,c}, Janine de Carvalho Bonfadini^c, Lays Bittencourt^d, Candida Helena Lopes^e, Larissa Mendes^d, José Ibiapina Siqueira-Neto^a, Valéria Sousa^d, Anina Amaral^d, Carolina Gomes Carrilho^f, Jonatan Oliveira Espindola^f, Maria Eduarda Avancini Casali^f, André Barciela Veras^f, Gilberto Sousa Alves^{a,d*}

Institute Affiliations:

- a. Department of Clinical Medicine – Division of Neurology, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil.
- b. Center of Health Sciences, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil.
- c. Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, CE, Brazil.
- d. Translational Psychiatry Research Group, Federal Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brazil.
- e. Centro Universitário do Maranhão (CEUMA), São Luís, Maranhão, Brazil.
- f. Universidade Católica Dom Bosco (UCDB), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

***Addresses for correspondence and reprint requests:**

***Corresponding author:** Gilberto Sousa Alves MD, PhD, Praça Gonçalves Dias, 21 - Centro, São Luís - MA, 65020-240, Brazil; e-mail: gsalves123@hotmail.com; Phone: ++5598 32728000; Fax: ++55 98 32726001.

Number of words in the abstract: 199-214

Number of words in the text body: 2442

ABSTRACT

Objective: To describe clinical, socio-demographic and neuropsychological characteristics of low-educated subjects (<5 years), over 60 years, comprising controls (n = 48), MCI (n = 27) and mild dementia (n = 10) subjects in two municipalities in Northeast Brazil. **Methods:** Subjects were clinically examined and administered a validated version of ACE-R cognitive

battery revised version (ACE-R). **Results:** 85 subjects were evaluated, females being predominant (84.7%, n = 72). In post hoc analysis, controls and MCI exhibited statistical differences in ACE-R global scores ($p < 0.001$) and its subdomains, including verbal fluency, language, visuo-spatial skills and attention ($p < 0.001$). Visual-spatial ability was the most correlated item to schooling ($r = 0.509$, $p < 0.001$), whereas late, immediate recall and recognition memory were not influenced by education. ACE-R accuracy yielded best results for MCI versus controls = 0.69 (<57.5 - 80/66), Dementia versus controls = 0.98 (<50 - 100/96), MCI versus Dementia = 0.86 (<49.5 - 100/74). **Conclusions:** ACE-R and MMSE scores for controls and MCI were considerably lower than that found in similar studies. Preliminary results confirm the need of Brazilian studies establishing reliable cut-off scores for cognitive batteries in low-educated elderly at risk for dementia, acknowledging ecological and regional variables
Key words: dementia, cognitive screening, illiterate, Northeast, Addenbrooke, accuracy

RESUMO

Objetivo: Descrever características clínicas, sociodemográficas e neuropsicológicas de indivíduos com baixa escolaridade (<5 anos), acima de 60 anos, compreendendo controles (n = 48), MCI (n = 27) e demência leve (n = 10) em dois municípios do Nordeste do Brasil. **Métodos:** Os indivíduos foram examinados clinicamente e administrados uma versão validada da versão revisada da bateria cognitiva ACE-R (ACE-R). **Resultados:** 85 indivíduos foram avaliados, predominando as mulheres (84,7%, n = 72). Na análise post hoc, controles e MCI exibiram diferenças estatísticas nos escores globais do ACE-R ($p < 0,001$) e seus subdomínios, incluindo fluência verbal, linguagem, habilidades visuo-espaciais e atenção ($p < 0,001$). A habilidade visual-espacial foi o item mais correlacionado com a escolaridade ($r = 0,509$, $p < 0,001$), enquanto que a memória tardia, imediata de recordação e reconhecimento não foi influenciada pela educação. A precisão do ACE-R produziu melhores resultados para MCI versus controles = 0,69 (<57,5 - 80/66), Demência versus controles = 0,98 (<50 - 100/96), MCI versus demência = 0,86 (<49,5 - 100/74). **Conclusões:** os escores de ACE-R e MMSE para controles e MCI foram consideravelmente inferiores aos encontrados em estudos semelhantes. Resultados preliminares confirmam a necessidade de estudos brasileiros estabelecerem pontos de corte confiáveis para baterias cognitivas em idosos com baixa escolaridade e em risco de demência, reconhecendo variáveis ecológicas e regionais.

Palavras-chave: demência, triagem cognitiva, analfabetos, Addenbrooke, acurácia

Abbreviations:

MCI – mild cognitive impairment

AD – Alzheimer's disease

ACE-R – Addenbrooke cognitive examination-revised

MMSE – Mini Mental State Exam

1 INTRODUCTION

The increase in life expectancy in Brazil has been noted for the higher prevalence of diseases related to brain aging, such as Alzheimer's disease [1,2]. Brazil is among the ten countries with largest elderly population (WHO-UN). According to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), with data from the 2000s' census, 9.7% of Brazil's population are 60 years old or more [3]. Demographic projections in Brazil estimate that by 2020 the population of people with 60 years old or more will be 29.8 million, and those over 80 will be 4.7 million [4]. By 2020 around 3 million people (11% of this age group) are estimated to have dementia in Brazil. In the city of Fortaleza, at least 23,000 individuals are estimated to have dementia [3].

Alzheimer's disease is the most common form of dementia syndromes, being responsible for about 50% to 70% of dementia causes, alone or in combination [5]. Mild cognitive impairment represents an intermediate picture between the healthy individual and those with dementia [6–9]. Mild cognitive impairment prevalence in population over 65 years is 12-18% [10], as well as an annual progression to Alzheimer's disease of 10-15% per year [7,11]. In Brazil, an incidence of 13.2% of MCI is estimated [12]. Early detection of these individuals with the help of validated screening tests has great importance, considering that such individuals represent the preferred audience for clinical trials of new drugs for degenerative diseases such as Alzheimer's disease. In addition to that, evidences indicate that when MCI represents a stage prior to AD, there is a lower lesion burden, theoretically, susceptible to drug action [9].

Cognitive assessment of dementias is commonly used for cognitive impairment screening, differential diagnosis of causes and assessment of disease severity, as well as monitoring its progression [13]. One of the difficulties in the initial assessment of cognitive disorders associated with aging is the use of screening tests that are sensitive and specific to the differential diagnosis. Ceiling or floor effects may reflect a limitation of the test or some of its items in assessing cognitive losses accurately [14]. Ceiling effects, in which the variance in a

cognitive domain can no longer be “reached” by the test and floor, when the minimum battery scores do not distinguish the performance of the evaluated individuals, are mainly related to educational factors and have been referred to by several studies. Another important aspect is the need for the implementation of cognitive tests with rapid application, with no mandatory need for specialized training that can accurately discriminate groups of patients with healthy aging, MCI and dementia.

In Brazil, epidemiological studies have sought to investigate memory problems in the elderly population. In a study by Almeida [15], cut-off points of 23-24 showed 84% sensitivity, but low specificity (60%) in the discrimination between dementia and MCI-normality. In Brucki's study [14], education had the greatest effect on Mini-Mental scores (ANOVA: $F[4, 425]= 100.45, P< 0.0001$), being cutoff point for illiterate people (score = 20) the lowest among all evaluated groups.

Outside the major Brazilian metropolitan areas, including the vast majority of Northeast cities, cognitive screening studies of dementia and neuropsychiatric disorders in the elderly are still considered scarce [16], mainly due to the high costs related to the evaluation and lack of specialized services. An electronic search (PUBMED) identified only two Brazilian studies in northeastern Brazil, one conducted in 2005 by Brito-Marques and Cabral Filho [17] and other published in 2012 by Caldas and partners [18]. Cognitive assessment of illiterate individuals or people with low educational levels may offer additional difficulties. It is estimated that there are about 14 million illiterate adults in Brazil, a large proportion of them being elderly. Along with aging, educational background is acknowledged as one important variable associated with cognitive decline. Although a large percentage of illiterate elderly exist in Brazil (20,4%), there is still great controversy on how to establish reliable methods to assess cognitive status in this group. Previous studies have sought to establish valid cut-off points for illiterate individuals [1,2], however, there is no consensus on whether data can be replicable in several regional populations of the country. Possibly, varied cultural aspects, such as living in a rural area, having less access to digital media, banking operations, means of public transportation may influence cognitive performance [19].

The set of evidences so far, stimulates the study of existing psychometric properties of the cognitive instruments, in order to make them viable and adapted to the Brazilian reality [18], especially in the Northeast, as well as the prevention of education biases observed in cognitive scales validated in Brazil. Our study aims to demonstrate the scarcity of cut-off points data related to cognitive performance interpretation from cognitive screening batteries in populations with a low level of education, both in dementia and mild cognitive impairment. We

will add data from our research, the Addencog project. The main hypothesis is that new cut-off points will be established for the population of this country region.

2 METHODS

The Addencog study is a multicenter initiative conducted in the two metropolitan areas of Northeast Brazil, São Luís (MA) and Fortaleza (CE). Participants were consecutively recruited in 3 community centers for healthy elderlies, from January 2018 to April 2019. The remaining participants were individuals assessed at two geriatric neuropsychiatry outpatient services. Sociodemographic data were collected from individuals' anamnesis and clinical examination, through an interview conducted by a geriatric psychiatrist and three senior neurologists (GSA, JISN, PB and WL). The Addenbrooke cognitive examination-revised (ACE-R) battery evaluated different cognitive domains, including memory, attention, language, verbal fluency, and visuo-spatial skills (reference). All participants underwent neurological and psychiatric clinical examination and radiological investigation with computerized tomography or magnetic resonance imaging. Only individuals with formal education up to 5 years (information confirmed by family member) were considered eligible for the study. Individuals were categorized with mild cognitive impairment (MCI) according to the Petersen criteria [6]. In addition, weighted scores in the interpretation of the MMSE for illiterate people, indicated by the Brucki and partners population study [14], were used to confirm healthy control status or MCI. The diagnosis of dementia was based on the DSM-IV and ICD-10 criteria [20,21]. The main exclusion criteria were neurological disease, such as history of stroke, traumatic brain injury, epilepsy, multiple sclerosis or previous psychiatric condition (major depression, bipolar disorder, schizophrenia, alcoholism).

The study was approved by the National Research Ethics Committee (CAAE: 75982215.2.0000.5054) according to the Helsinki statement and all patients received information regarding the study protocol prior to providing consent.

3 RESULTS

3.1 Social demographic characteristics

The main clinical features are represented on Table 1. 87 individuals were evaluated (mean age: 73.16, SD: 8.71). Healthy control patients had a lower mean age than MCI and

dementia, however, with no statistical differences. The other groups did not show statistical differences in age and education (Table 1).

The majority of patients were married, with a diagnosis of MCI, did household chores and had at least 2 medical comorbidities, among which the most common were hypertension, dyslipidemia, and thyroid issues. (Table 1). The mean income (dollars) was 493.26 (SD: 502.78), considered average for the Brazilian standard [22].

3.2 Correlation between variables

Education was moderately ($0.481, p \leq 0.001$) and weakly ($0.484, p \leq 0.001$) correlated with MMSE and ACE-R, respectively. In ACE-R, the subitem most correlated to education was visuo-spatial skills ($r = 0.509, p < 0.001$); conversely, other domains such as immediate and late anterograde memory, and recognition memory, were less influenced by educational level ($p > 0.05$).

3.3 Healthy controls vs CCL

Healthy controls showed mean values of 25.66 on MMSE (Table 1), statistically higher than MCI and dementia group (Table 1). Mean values on ACE-R and the subdomains ‘attention’, ‘memory’, ‘verbal fluency’, ‘language’ and ‘visuo-spatial skills’, were higher on healthy people than on individuals with MCI (Table 1).

INSERT TABLE 1 HERE

3.4 ROC curve analysis

The sensibility and specificity of MMSE and ACE-R were analyzed by the ROC curve (Figure 1 and 2). Optimal values for sensitivity and specificity were defined according to the criteria from Youden [23]: $J: \max\{sensitivity_i + specificity_i - 1\}$ where i represents the pair of coordinates in the graphic.

INSERT FIGURE 1 AND 2 HERE

For the contrast of Dementia *versus* MCI, the area under the curve for MMSE was 0.84, which is considered very good according to Meyers’ classification [24]; the highest sensibility and specificity scores inside this instrument were 0.89 and 0.85, with a cutoff point of 19.5 (Figure 1). In the case of **ACE-R**, the area under the curve was of 0.86, considered very good

[24]; the highest sensibility and specificity points were of 1.00 and 0.74, with a cutoff point of 49.5 (Figure 1).

For the contrast of Dementia *versus* Controls, the area under the curve for MMSE was of 0.96, which is considered excellent according to Meyers' classification [24]; the highest sensibility and specificity points in this instrument were of 0.89 and 1.00, with a cutoff point of 20 (Figure 1). In the case of **ACE-R**, the area under the curve was of 0.98, which is considered excellent [24]; the highest sensibility and specificity points were 1.00 and 0.96, with a cutoff point of 50 (Image 1).

On the contrast of MCI *versus* Controls, the area under the curve for MMSE was 0.69, which is considered fair [24]; the highest sensibility and specificity points on MMSE were 0.96 and 0.34 , with a cutoff point of 26.5 (Picture 2). Regarding ACE-R, the area under the curve was 0.69, which is considered fair [24] and the highest sensibility and specificity points were 0.80 and 0.66 with a cutoff point of **57.5** (Picture 2).

3.5 Assessment of literacy levels

In the linear regression model, global scores of ACE-R and MMSE were considered dependent variables, and cognitive status (CDR), years of education, income, and sex were considered independent variables. It was observed that 60% of the sample variance could be seen when the two main components were isolated, CDR and education (years) (table 3).

INSERT TABLE 2 HERE

INSERT TABLE 3 HERE

4 DISCUSSION

Our study assessed cognitive performance of an MCI sample, healthy controls and patients with dementia, through a short cognitive battery. As main results, the overall performance in ACE-R was less associated with education years than the MMSE. The most associated item to education was visuo-spatial skills. In addition, accuracy of MMSE and ACE-R revealed scores substantially lower than those suggested by previous Brazilian studies with ACE-R. Taken as whole, our preliminary findings confirm the importance of establishing different cut off scores for the interpretation of standard cognitive instruments, taking into consideration regional differences in Brazil. Such adaptations provide more robustness in the diagnosis of MCI and dementia, facilitating early therapeutic interventions.

Overall, the mean score performed by MCI individuals in both cities has been considerably below similar studies in the literature. Higher means on cognitive performance of the ACE-R were observed in different international studies, such as Alexopoulos and cols [25] (controls: 90.37 ± 4.99 ; MCI: 81.34 ± 9.09 ; dementia: 64.80 ± 11.32). In Brazil, three studies coordinated by Caramelli and colleagues, investigated the performance of Brazilian patients on ACE-R [26–28]. In their first study, which encompassed ACE-R's adaptation, the global score mean score was of 83.3 ± 10.0 , for a total of 114 patients (age of 75.4 ± 7.1 and schooling of 8.5 ± 4.3) [28]; in the second study, with 144 healthy elderlies [27], higher scores on ACE-R were observed in the 60 to 69-year-old age groups (80.25 ± 9.27) and 70 to 79-year-old (78.75 ± 7.55), when compared to our study (70.14 ± 13.02); furthermore, mean years of education was significantly higher on Carvalho's study (8.5 against 2.5) [28], which may have accounted for the best results on MMSE (26.9 to 22.0); in attention/orientation features, the difference between this study and our sample, reached 12,4 points (16.5 to 4.1 or 9.2); in the assessment of memory (20.0 to 8.4); verbal fluency (10.1 to 4.9); and language, in spite of slight variation (22.9 to 19.1). The patients with dementia in our sample also showed a performance below the described in the study; lower scores in our patients were evidenced for MMSE (21.8 to 17.2) [28], verbal fluency (6.4 to 2.7), language (19.9 to 9.7) e visuo-spatial (12.8 to 7.1)[29]. Finally, a more recent study, which investigated the accuracy of ACE-R on MCI patients who later converted to AD (MCI-AD) and 90 mild probable AD subjects [26], the scores were MCI-AD x controls = 0.755 (<87 - 100.0/45.9), AD dementia x controls = 0.864 (<80 - 77.7/79.6), MCI-AD x AD dementia = 0.738 (<76 - 60.0/84.2)[26].

A score decline on illiterate and individuals with low education can increase the risk of conversion to dementia [30,31]. A faster decline on literacy was associated with higher risks of incidence of AD (rate of risk = 4.526, confidence interval of 95% = [2.993, 6.843], $p < 0.001$) and MCI incident (rate of risk= 2.971, confidence interval of 95% = [1.509, 5.849], $p = 0.002$) [30]. Each added year of education represented a time delay of the accelerated decline around 0.21 years old [32] and an individual with 4 years of education may have an acceleration in conversion for dementia around 6.4 years old [32].

To the best of our knowledge, this is the first multi-center study with a global cognitive battery assessed in the Northeast Brazilian region. However, our study has some limitations that deserve further comments. First, it is not possible to establish cause-effect relationships from cross-sectional data. Second, the statistical power of our sample did not allow performance assessment in subgroups of patients with cognitive impairment (amnesic or non amnesic MCI). Third, the classification of education was based on the patient's own report. Most studies

ignore the quality of education among different samples of low education level, which may lead to an underestimation of this variable. In addition, more recent data have considered the assessment of language skills [31], vocabulary [33], cognitive reserve [32], abstraction ability and formal-logical operational capacity, as more sensitive variables in defining educational status.

In conclusion, our study assessed the performance in the ACE-R battery in patients with dementia, MCI and healthy patients. The average score of healthy individuals was considerably lower than what found in Brazilian studies with similar methodology. Results of the accuracy analysis of ACE-R between groups also evidenced smaller cutoff points in relation to benchmark Brazilian studies. Partial results confirm the need for more Brazilian studies about cognition in elderly individuals with low education level and risk for dementia. The ecological value of these studies, as well as the possible variables associated with differences in performance, such as cultural characteristics, heterogeneity of illiterate groups, should be better assessed. The importance of these studies provides additional evidence for the implementation of screening measures and early diagnosis and therapeutic intervention.

REFERENCES

1. Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002 Jun;16(2):103–8.
2. Chaves MLF, Chaves MLF. Cognitive assessment in severe dementia and lower levels of education: reducing negligence. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2014 Apr [cited 2015 Jun 24];72(4):267–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-282X2014000400267&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Censo Demográfico do Município de Fortaleza - 2010 [Internet]. [cited 2015 Jun 13]. Available from: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?uf=23&dados=1>
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Censo Demográfico Brasileiro [Internet]. [cited 2015 Jun 13]. Available from: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/apps/mapa/>
5. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Neltner JH, Jicha GA, Abner EL, Smith CD, Eldik LJV, Kryscio RJ, Scheff SW. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol (Berl)* [Internet]. 2011 Apr 24 [cited 2015 Apr 2];121(5):571–87. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00401-011-0826-y>
6. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* [Internet]. 2004 Sep [cited 2011 Apr 30];256(3):183–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15324362>
7. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009 Dec;66(12):1447–55.

8. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* [Internet]. 2011 May [cited 2012 May 6];7(3):270–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514249>
9. Sczufca M, Almeida OP, Vallada HP, Tasse WA, Menezes PR. Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb;259(1):8–15.
10. Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, Ogunniyi AO, Gureje O, Perkins A, Emsley CL, Dickens J, Evans R, Musick B, Hall KS, Hui SL, Hendrie HC. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology*. 2001 Nov 13;57(9):1655–62.
11. Markesbery WR, Schmitt FA, Kryscio RJ, Davis DG, Smith CD, Wekstein DR. Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2006 Jan;63(1):38–46.
12. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2009 Sep;22(3):181–7.
13. Robert P-H, Schuck S, Dubois B, Lépine J-P, Gallarda T, Olié J-P, Goni S, Troy S. [Validation of the Short Cognitive Battery (B2C). Value in screening for Alzheimer's disease and depressive disorders in psychiatric practice]. *L'Encéphale*. 2003 Jun;29(3 Pt 1):266–72.
14. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3B):777–81.
15. Almeida OP. The Mini-Mental State Examination and the Diagnosis of Dementia in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 1998 Sep [cited 2015 Jun 23];56(3B):605–12. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-282X1998000400014&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
16. Apolinario D, Mansur LL, Carthery-Goulart MT, Brucki SMD, Nitrini R. Detecting limited health literacy in Brazil: development of a multidimensional screening tool. *Health Promot Int*. 2014 Mar;29(1):5–14.
17. Brito-Marques PR de, Cabral-Filho JE. Influence of age and schooling on the performance in a modified Mini-Mental State Examination version: a study in Brazil northeast. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Sep;63(3A):583–7.
18. Caldas VV de A, Zunzunegui MV, Freire A do NF, Guerra RO. Translation, cultural adaptation and psychometric evaluation of the Leganés cognitive test in a low educated elderly Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Jun 24];70(1):22–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-282X2012000100006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
19. Sayegh P, Knight BG. Cross-cultural differences in dementia: the Sociocultural Health Belief Model. *Int Psychogeriatr* [Internet]. 2013 Apr [cited 2019 Aug 18];25(4):517–30. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S104161021200213X/type/journal_article
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®*. American Psychiatric Pub; 1994. 996 p.
21. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. World Health Organization; 1992. 380 p.

22. IBGE. Síntese dos indicadores sociais: análise das condições de vida da população brasileira. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão.; 2016.
23. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* [Internet]. 1950 [cited 2019 Sep 7];3(1):32–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142%281950%293%3A1%3C32%3A%3AAID-CNCR2820030106%3E3.0.CO%3B2-3>
24. Meyers LS, Gamst G, Guarino AJ. *Data analysis using SAS Enterprise guide*. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2009. 378 p.
25. Alexopoulos P, Ebert A, Richter-Schmidinger T, Schöll E, Natale B, Aguilar CA, Gourzis P, Weih M, Pernecky R, Diehl-Schmid J, Kneib T, Förstl H, Kurz A, Danek A, Kornhuber J. Validation of the German revised Addenbrooke’s cognitive examination for detecting mild cognitive impairment, mild dementia in alzheimer’s disease and frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(5):448–56.
26. Carvalho VA, Mariano LI, Lima-Silva TB, Guimaraes HC, Cruz de Souza L, Barbosa MT, Machado Rodrigues RB, de Paula França Resende E, Machado de Campos Bottino C, Yassuda MS, Nitrini R, Caramelli P. THE ADDENBROOKE’S COGNITIVE EXAMINATION-REVISED (ACE-R) IN THE DIAGNOSIS OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT DUE TO ALZHEIMER’S DISEASE: A PRELIMINARY ANALYSIS. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Apr 8];13(7):P1138. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526017318940>
27. Amaral-Carvalho V, Caramelli P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol*. 2012 Jun;25(2):72–6.
28. Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2017 Nov 16];1(2):212–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642007000200212&lng=en&tlng=en
29. Carvalho VA. Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised (ACE-R): adaptação transcultural, dados normativos de idosos cognitivamente saudáveis e de aplicabilidade como instrumento de avaliação cognitiva breve para pacientes com doença de Alzheimer provável leve. [Internet]. Universidade de São Paulo; 2009. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-09122009-153803/pt-br.php>
30. Yu L, Wilson RS, Han SD, Leurgans S, Bennett DA, Boyle PA. Decline in Literacy and Incident AD Dementia Among Community-Dwelling Older Persons. *J Aging Health*. 2018;30(9):1389–405.
31. Manly JJ, Touradji P, Tang M-X, Stern Y. Literacy and memory decline among ethnically diverse elders. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Aug;25(5):680–90.
32. Hall CB, Derby C, LeValley A, Katz MJ, Verghese J, Lipton RB. Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology* [Internet]. 2007 Oct 23 [cited 2019 Jul 7];69(17):1657–64. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000278163.82636.30>
33. Tucker-Drob EM, Johnson KE, Jones RN. The cognitive reserve hypothesis: A longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. *Dev Psychol* [Internet]. 2009 [cited 2017 Feb 9];45(2):431–46. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0014012>