

Patrícia Regina Henrique Peles

ACURÁCIA DE TESTES
NEUROCOGNITIVOS PARA O DIAGNÓSTICO DE
DOENÇA DE ALZHEIMER EM PACIENTES
COM BIOMARCADORES NO LÍQUIDO
CEFALORRAQUIDIANO

Universidade Federal de Minas Gerais

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

2021

Patrícia Regina Henrique Peles

**ACURÁCIA DE TESTES NEUROCOGNITIVOS PARA O
DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER EM
PACIENTES COM BIOMARCADORES NO LÍQUIDO
CEFALORRAQUIDIANO**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli

Belo Horizonte

- 043 Peles, Patrícia Regina Henrique.
Acurácia de testes neurocognitivos para o diagnóstico de doença de Alzheimer em pacientes com biomarcadores no líquido cefalorraquidiano [manuscrito] / Patrícia Regina Henrique Peles. – 2021.
115 f. : il. ; 29,5 cm.
- Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.
1. Neurociências. 2. Doença de Alzheimer. 3. Comprometimento Cognitivo Leve. 4. Diagnóstico. 5. Biomarcadores. 6. Neuropsicologia. 7. Cognição. I. Caramelli, Paulo. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

ATA DE DEFESA DE TESE DA ALUNA

PATRÍCIA REGINA HENRIQUE PELES

Realizou-se, no dia 17 de junho de 2021, às 08:00 horas, Sala Virtual, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 86ª defesa de tese, intitulada *Acurácia de testes neurocognitivos para o diagnóstico de doença de Alzheimer em pacientes com biomarcadores no líquido cefalorraquidiano*, apresentada por PATRÍCIA REGINA HENRIQUE PELES, número de registro 2016707067, graduada no curso de PSICOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Paulo Caramelli - Orientador (UFMG), Prof(a). Antônio Jaeger (UFMG), Prof(a). Pricila Cristina Correa Ribeiro (UFMG), Prof(a). Monica Sanches Yassuda (USP), Prof(a). Helenice Charchat Fichman (Pontifícia Universidade Católica - Rio de Janeiro).

A Comissão considerou a tese: Aprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 17 de junho de 2021.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)

Prof(a). Paulo Caramelli (Doutor)

Prof(a). Antônio Jaeger (Doutor)

Prof(a). Pricila Cristina Correa Ribeiro (Doutor)

Prof(a). Monica Sanches Yassuda (Doutora)

Prof(a). Helenice Charchat Fichman (Doutora)



Documento assinado eletronicamente por **Pricila Cristina Correa Ribeiro, Professora do Magistério Superior**, em 17/06/2021, às 11:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Antonio Jaeger, Professor do Magistério Superior**, em



17/06/2021, às 14:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Caramelli, Membro de comitê**, em 18/06/2021, às 07:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Monica Sanches Yassuda, Usuário Externo**, em 18/06/2021, às 11:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Helenice Charchat Fichman, Usuário Externo**, em 18/06/2021, às 21:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0744450** e o código CRC **3DBE65AA**.

Dedico este trabalho a todas as mulheres cientistas, esteio de seus lares, que se fortalecem com suas conquistas e renúncias!

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr Paulo Caramelli, por me conceder a oportunidade deste trabalho, por todo conhecimento que me foi ofertado. É uma honra trabalhar com uma pessoa com tamanha gentileza e generosidade, referência internacional na pesquisa e tratamento da doença de Alzheimer. Serei sempre grata.

Agradeço a toda equipe do Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da UFMG, especialmente ao Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza, que abrilhantou ainda mais o trabalho, a Dra. Larissa de Souza Salvador, pela delicadeza nas contribuições, ao Prof. Luciano Inácio Mariano, sempre tão envolvido com o estudo científico. O trabalho desenvolvido pelo Ambulatório é uma grata experiência de aprendizado e humanidade, em razão à atenção ofertada a pacientes e familiares, muitas vezes, carentes, acolhidos por profissionais da mais alta excelência, que oferecem atendimento de qualidade e respeito, num modelo de atenção que deve ser enaltecido. É uma honra conviver com os profissionais que compõem essa digna equipe multidisciplinar, bem como, com os pacientes do ambulatório, pela oportunidade contínua de aprendizado.

Agradeço, ainda, a minha família, base para superação e edificação a cada novo desafio. Ser mãe, filha, esposa, pesquisadora, irmã, tia, sobrinha, prima, profissional e amar o conhecimento científico me divide, mas me fortalece e me instiga a querer ser melhor. Minha gratidão a linda filha Júlia, luz da vida, por vê-la crescer, amadurecer e setransformar a cada dia. Gratidão ao meu marido Jorge, por me incentivar nas minhas conquistas profissionais e estar ao meu lado. À minha mãe e a tia Conceição, mulheres fortes e inteligentes que estiveram sempre ao meu lado de maneira incondicional, ao vê-las reconheço a Dinha no carinho como me incentivou a crescer e o Dinho na escolha das palavras que apoiam as minhas decisões. Aos meus irmãos e sobrinhos, que o conhecimento continue a abrir portas para vocês e que possamos comemorar nossas vitórias juntos, por muitos anos!

Sumário

AGRADECIMENTO.....	07
SUMÁRIO.....	08
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
RESUMO.....	14
ABSTRACT.....	16
APRESENTAÇÃO.....	18
INTRODUÇÃO.....	20
O desenvolvimento do diagnóstico da doença de Alzheimer.....	20
O diagnóstico diferencial da doença de Alzheimer.....	30
Avaliação Neuropsicológica no Diagnóstico Diferencial da doença de Alzheimer.....	33
Bateria de avaliação neuropsicológica de uso clínico no ANCC.....	35
JUSTIFICATIVA.....	42
OBJETIVOS.....	43
Objetivo geral.....	43
Objetivos específicos.....	43
Hipóteses.....	44
Estudo 1.....	44
Estudo 2.....	44
ESTUDO 1.....	45
Introdução.....	45
Método.....	46
Participantes.....	46
Instrumentos.....	47
Análise Biológica.....	47

Análise Estatística.....	48
Resultados	52
Discussão	52
ESTUDO 2	55
Introdução.....	55
Métodos.....	56
Participantes	56
Análise biológica	57
Instrumentos	57
Análise estatística	58
Resultados	58
Discussão	62
CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
CONCLUSÕES.....	66
REFERÊNCIAS	67
ANEXOS	
Aceite de publicação do artigo 1 na revista Arquivos de Neuropsiquiatria.....	88
Versão do artigo 1 aprovado para publicação.	89
Versão do artigo 2 para submissão à publicação.....	104

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma seleção dos participantes do estudo 1.	20
Figura 2. Fluxograma seleção do estudo 2.....	21
Figura 3. Dispersão por idade e pontuação total do BBRC.....	50
Figura 4. Curvas ROC para comparações entre grupos	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados sociodemográficos e cognitivos de grupos com DA, não DA e de controle.....	49
Tabela 2. Dados das curvas ROC na comparação entre grupos clínicos (DA e não DA) e controles, e entre pacientes DA e não-DA	50
Tabela 3. Resultados de regressões logísticas de comparação entre os grupos.....	51
Tabela 4 - Grupos da amostra vs dados demográficos.....	59
Tabela 5. Comparação entre grupos de pacientes com DA e não DA na bateria neuropsicológica	59
Tabela 6. Análise de sensibilidade e especificidade da bateria neuropsicológica para avaliação de pacientes com DA e não-DA.....	60
Tabela 7. Resultado da regressão logística.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

Aβ	– Proteína β -amiloide
ACP	– Atrofia cortical posterior
ANCC	– Ambulatório de Neurologia da Cognição e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
ApoE	– Apolipoproteína E
APP	– Afasia progressiva primária
AT(N)	– Sistema de Classificação de Biomarcadores – amiloidose, taupatia e neurodegeneração
AVD	– Atividades de vida diária
BBRC	– Bateria Breve de Rastreio Cognitivo
CCL	– Comprometimento cognitivo leve
CERAD	– Estabelecimento e Registro da Doença de Alzheimer (<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer</i>)
CORNELL	– Escala Cornell para depressão em demência
CUBOS	– Subteste de Cubos do WAIS III – Escala Wechsler
DA	– Doença de Alzheimer
DA+	– Líquido cefalorraquidiano com biomarcadores positivos para DA
DA-	– Líquido cefalorraquidiano com biomarcadores negativos para DA
DAD	– Escala de Avaliação de Incapacidade na Demência
DCL	– Demência com corpos de Lewy
DFT	– Demência frontotemporal
DSDDSI	– Subteste de Dígitos de ordem direta, do WAIS III, da Escala Wechsler Subteste de Dígitos de ordem inversa, do WAIS III, da Escala Wechsler
DRS	– Escala de demência de Mattis (<i>Dementia Rating Scale</i>)
DV	– Demência vascular
Evoc	– Evocação tardia
FAQ	– Questionário de Atividades Funcionais
FAZ	– Teste de fluência verbal fonêmica
FV	– Teste de fluência verbal semântica
I/P	– Iniciativa e Perseveração
INP	– Inventário Neuropsiquiátrico
LCR	– Líquido cefalorraquidiano
MEEM	– Mini-Exame do Estado Mental
Mem Inc	– Memória incidental
Mem 1	– Memória 1
Mem 2	– Memória 2
INCDS-ADRDA	– Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos, da Comunicação e de Doença Vascular Cerebral - Associação de Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas
PPA	– Proteína precursora amiloide
P-tau	– Proteína Tau fosforilada
T-tau	– Proteína Tau total

- RAVLT** – Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey (*Rey Auditory Verbal Learning Test*)
- Reconh** – Reconhecimento
- STG** – Giro temporal superior
- TDR** – Teste do desenho do relógio
- TMF** – Teste de memória de figuras
- TNB** – Teste de nomeação de Boston – versão reduzida – CERAD

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é a principal doença neurodegenerativa, particularmente comum em idosos, e a principal causa de demência em todo o mundo, embora subnotificada em muitos países. O diagnóstico da DA na prática clínica até recentemente baseava-se na identificação de perfil cognitivo característico e na exclusão de outras doenças por exames complementares. Nos últimos anos, avanços importantes no diagnóstico foram alcançados com o desenvolvimento de biomarcadores específicos para a doença, como as dosagens de proteínas beta-amiloide (A β), tau total (T-tau) e tau fosforilada (P-tau) no líquido cefalorraquidiano (LCR). A β tem sua concentração reduzida no LCR, enquanto T-tau e P-tau têm concentrações aumentadas em pacientes com a doença. O estudo dos biomarcadores no LCR ou por métodos de neuroimagem molecular permite o diagnóstico biológico da DA e sua diferenciação de demências não-DA, constituindo um sistema de classificação, o AT(N). Assim, indivíduos A+, independentemente de T e (N) + ou -, são qualificados como apresentando o *continuum* do processo patológico da DA. Os exames, contudo, são caros e obtidos por método invasivo (como punção lombar), e não são disponíveis em muitos centros. Assim, o meio mais empregado na prática clínica é a avaliação cognitiva. Os testes de rastreio cognitivo e de bateria de avaliação neuropsicológica são muito empregados em ambiente clínico para identificar demências, em particular DA e diversos estudos já investigaram suas características psicométricas e acurácia, principalmente no Brasil. Contudo, a maioria não foi investigada nem validada em pacientes com diagnóstico biológico de DA, o que poderia aumentar as evidências atuais para seu uso na prática clínica.

Estudo 1 – Objetivos: Investigar a acurácia da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC) no diagnóstico diferencial entre DA, comprometimento cognitivo não-DA (ambos diagnósticos definidos por biomarcadores no LCR) e indivíduos cognitivamente saudáveis, e investigar correlações entre desempenho nos testes e concentrações dos biomarcadores no LCR.

Métodos: No total, 117 indivíduos foram avaliados. Quarenta e cinco pacientes com comprometimento cognitivo não-DA ou demência leve com diagnóstico do continuum de DA prodrômica, definido pela classificação AT(N) [A+T+/(N)+/-], 27 pacientes com comprometimento cognitivo ou demência leve não-DA [A-T+/(N)+/-], e 45 controles cognitivamente saudáveis sem estudo de biomarcadores no LCR. Os participantes foram submetidos à BBRC.

Resultados: O escore total da BBRC e a evocação tardia (Evoc) no teste de memória da BBRC apresentaram elevada acurácia diagnóstica na diferenciação entre DA e não-DA versus controles, indicada pelas áreas sob a curva ROC (AUC) de 0,89 e 0,87, respectivamente. De modo semelhante, o escore total da BBRC e a Evoc mostraram elevadas acurácias (AUC-ROC de 0,89 e 0,91, respectivamente) para o diagnóstico diferencial entre DA e controles. A acurácia da BBRC foi baixa na diferenciação entre DA e não-DA. Os níveis dos biomarcadores no LCR se correlacionaram de forma significativa, embora fraca, com Evoc. Conclusões: Os escores totais da BCSB e a Evoc apresentaram boa acurácia na diferenciação entre pacientes com diagnóstico biológico de DA e controles cognitivamente saudáveis, mas baixa acurácia para diferenciar DA de não-DA.

Estudo 2 – Objetivos: Investigar a precisão dos testes neuropsicológicos mais usados na clínica para o diagnóstico de DA definido por biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) e classificação AT(N).

Métodos: Setenta e quatro pacientes participaram do estudo, sendo 42 com diagnóstico do *continuum* de DA prodromática [A+T+/- (N)+/-] e 32 não-DA [A-T +/- (N) +/]. Os dois grupos foram pareados por idade, sexo e escolaridade e foram submetidos à avaliação neuropsicológica com os seguintes instrumentos: Escala de demência de Mattis (DRS), Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey (RAVLT), teste de nomeação de Boston-versão reduzida do CERAD, Dígitos ordem direta (DSD), Dígitos ordem inversa (DSI) e teste de Cubos da Escala de Inteligência de Adultos de Wechsler (WAIS), fluência verbal - animais e FAS.

Resultados: As subescalas Memória (MEM) e Iniciativa/Perseveração (I/P) da DRS, FAS, OD e nomeação de Boston apresentaram boa discriminação entre pacientes com DA e não-DA. A subescala MEM da DRS, RAVLT A6 e FAS apresentaram altas sensibilidades (90% ou mais) para diagnóstico de DA, enquanto OD apresentou alta especificidade. Pacientes não-DA tiveram maior dificuldade em FAS, DSI e nomeação de Boston.

Conclusões: O desempenho de pacientes com diagnóstico biológico de DA nos subtestes MEM e I/P da DRS e A7 do RAVLT foi significativamente diferente do apresentado por indivíduos não-DA. Entretanto, nenhum teste neuropsicológico revelou acurácia elevada para o diagnóstico diferencial entre DA e não-DA.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo leve, diagnóstico, biomarcadores, avaliação neuropsicológica e cognição.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the main neurodegenerative disease, particularly common among older adults and the leading cause of dementia worldwide, although underreported in many countries. The diagnosis of AD in clinical practice until recently was based exclusively on the identification of a characteristic cognitive profile and the exclusion of other diseases by complementary exams. In recent years, important advances in diagnosis have been achieved with the development of specific biomarkers for the disease. Among these biomarkers are the dosages of beta-amyloid proteins ($A\beta$), total tau (T-tau) and phosphorylated tau (P-tau) in the cerebrospinal fluid (CSF), $A\beta$ has its concentration reduced in the CSF, while T-tau and P-tau have increased concentrations in patients with the disease. The study of biomarkers in the CSF or, by molecular neuroimaging methods, allows the biological diagnosis of AD and its differentiation from non-AD dementias through the AT(N) classification system. According to this classification, A + individuals, regardless of whether T and (N) are + or -, are qualified as presenting the continuum of the pathological process of AD. Unfortunately, however, the diagnostic biomarkers of AD are costly or obtained by an invasive method (such as lumbar puncture), in addition are not unavailable in many centers. Thus, the diagnostic methods most used in clinical practice for diagnosing AD are cognitive assessment, laboratory tests and neuroimaging. The cognitive screening tests and the neuropsychological assessment battery are widely used in the clinical environment to identify dementias, in particular AD. Several studies have already investigated its psychometric characteristics and accuracy, mainly in Brazil. However, most have not been investigated or validated in patients with a biological diagnosis of AD, which could increase the current evidence for its use in clinical practice.

Study 1: Objectives: To investigate the accuracy of the Brief Cognitive Screening Battery (BCSB) in the differential diagnosis between AD, non-AD cognitive impairment (both defined by cerebrospinal fluid-CSF biomarkers) and healthy cognition, and to correlate CSF biomarker results with cognitive performance. **Methods:** Overall, 117 individuals were evaluated. Forty-five patients with cognitive impairment or mild dementia within the prodromal AD *continuum* defined by the AT(N) classification [A+T+/- (N)+/], 27 non-AD patients with MCI or mild dementia [A-T+/- (N)+/-], and 45 cognitively healthy individuals without CSF biomarker results. All participants were submitted to the BCSB. **Results:** Total BCSB score and delayed recall (DR) of the BCSB memory test showed high diagnostic accuracy, as indicated by areas under the ROC curve (AUC), namely 0.89 and 0.87, respectively, for discrimination between AD and non-AD *versus* cognitively healthy controls. Similarly, total BCSB and DR displayed high accuracy (AUC-ROC curves of 0.89 and 0.91, respectively) for differentiation between AD and controls. BCSB tests displayed low accuracy for differentiation between AD and non-AD. CSF levels of biomarkers correlated significantly, though weakly, with DR. **Conclusions:** Total BCSB and DR scores presented good accuracy in the differentiation between patients with AD biological diagnosis and cognitively healthy individuals, but low accuracy to differentiate AD from non-AD patients.

Study 2: Objectives: To investigate the accuracy of common neuropsychological tests used in the clinical setting for the diagnosis of AD defined by cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers and AT(N) classification. **Methods:** Seventy four patients participated in the study, namely 42 with diagnosis of AD *continuum* [A+T+/--(N)+/-] and 32 non-AD patients [A-T+/--(N)+/-]. The two groups were matched for age, sex and schooling. All participants were submitted to a thorough neuropsychological assessment with the following instruments: Mattis Dementia Rating Scale (DRS), Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), the Boston naming-*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, a reduced version of the CERAD*, Digit Span Forward (DSF), Digit Span Backward (DSB) and Cubes from The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), verbal fluency – animals (VF-A), and FAS. **Results:** The Memory (MEM) and Initiative/Perseveration (I/P) subscales of the DRS, FAS, Digit Span Backward (DSB) and Boston naming displayed good discrimination between AD and non-AD patients. The MEM subscale of the DRS, RAVLT A6 and FAS presented high sensitivity (90% or more) for AD diagnosis, while DSF displayed high specificity. Non-AD patients had greater difficulty in FAS, DSB and in Boston naming. **Conclusions:** Performance of patients with biological diagnosis of AD on MEM and I/P of DRS, and RAVLT A7 was significantly different from that of non-AD subjects. However, no neuropsychological test displayed high accuracy for differentiation between AD and non-AD patients.

Key Words: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, diagnosis, biomarkers, neuropsychological assessment, cognition

APRESENTAÇÃO

A presente tese de Doutorado é o resultado de dois estudos conduzidos no Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (ANCC) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte.

As atividades de assistência e de pesquisa do ANCC são realizadas por equipe multiprofissional, composta por neurologistas, geriatras, psiquiatras, médicos residentes, neuropsicólogos, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, enfermeira e acadêmicos em iniciação científica, e conta com o apoio do corpo técnico-administrativo do hospital, no agendamento de consultas, acolhimento de pacientes e acompanhantes, organização geral e limpeza dos consultórios.

O ANCC recebe pacientes de várias cidades do estado de Minas Gerais, encaminhados por outros centros de saúde, e que apresentam prejuízo cognitivo ou do comportamento. Não é objeto deste estudo o detalhamento do perfil sociodemográfico dos pacientes do ANCC, mas a maioria é composta por moradores de baixa renda e pouca escolaridade.

No ambulatório, o paciente é acolhido pela equipe médica, sendo submetido à anamnese, exame neurológico, avaliação cognitiva e funcional breves, que coteja os testes de Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), a Bateria Breve de Rastreamento Cognitivo (BBRC) e o Questionário de Atividades Funcionais (FAQ). Os pacientes, ainda, são submetidos a exames laboratoriais e de imagem. Alguns pacientes são submetidos à punção lombar com exame do líquido cefalorraquidiano (LCR), seja por indicação clínica (ex., demências de início precoce) ou como parte de projeto de pesquisa aprovado pelo comitê de ética da instituição.

Após a avaliação médica, o paciente pode ser encaminhado para as equipes de neuropsicologia, fonoaudiologia e/ou terapia ocupacional, para investigação complementar de eventuais prejuízos cognitivos, executivos, linguísticos, comportamentais e funcionais, para definição do diagnóstico clínico.

As funcionalidades relativas às atividades da vida diária (AVD) do paciente são muito relevantes na avaliação, sendo consenso da equipe do ANCC que o acompanhante do paciente seja pessoa que tenha proximidade habitual e conheça suas expressões cognitivas, executivas, funcionais e emocionais com regularidade, para que possa contribuir na compreensão dos sintomas e na percepção sobre a progressão da doença, bem como, que auxilie nas respostas aos instrumentos padronizados para avaliação da AVD, de modo separado do paciente, evitando desconfortos e constrangimentos, fomentando uma pesquisa com dados

fundamentais para o diagnóstico diferencial.

Atuo, desde 2008, junto a equipe de Neuropsicologia que acolhe os pacientes encaminhados pela equipe médica e aplica uma bateria de avaliação neuropsicológica específica, para avaliação de memória, linguagem, funções executivas, comportamento, humor e habilidades funcionais, acrescentando ainda testes de acordo com a hipótese diagnóstica que motivou o encaminhamento. As avaliações são registradas em protocolo disponível, para conhecimento da equipe médica, e podem ser repetidas, caso haja solicitação interna.

A equipe de Fonoaudiologia intervém, quando solicitada, e realiza avaliação funcional e padronizada de prejuízos ou habilidades preservadas na estrutura fonética, fonológica, morfológica, sintática, semântica e pragmática da linguagem de cada paciente, com o objetivo de auxiliar no diagnóstico e, quando necessário, os encaminha para reabilitação nas capacidades atinentes ao emprego da linguagem.

A equipe de Terapia Ocupacional, quando necessário, emprega instrumentos de avaliação funcional padronizados e aplica tarefas de avaliação qualitativa aos pacientes, para identificação de comprometimentos funcionais específicos e, ainda, para mensurar impactos da doença sobre as capacidades essenciais na AVD.

A equipe foca seu trabalho em atividades de avaliação e reabilitação, e oferece ao acompanhante a possibilidade de participar de grupo de apoio, onde recebe orientações e capacitações especializadas, para aprimorar e aumentar a eficiência do relacionamento com o paciente, no contexto familiar e social, sendo espaço em que podem dialogar acerca de experiências cotidianas, oferecendo e colhendo conhecimentos em conjunto.

As atividades no ANCC incluem projetos de pesquisa relacionados às demências, em especial a doença de Alzheimer (DA).

Na presente pesquisa, a possibilidade de investigar as características neurocognitivas de pacientes com diagnóstico confirmado pela análise de biomarcadores no LCR foi possível devido à disponibilidade de informações sobre 250 de pacientes avaliados pelo ANCC, entre os anos de 2012 e 2017.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação neurocognitiva e à análise de biomarcadores de DA no LCR, exame indisponível na grande maioria das instituições hospitalares públicas no Brasil.

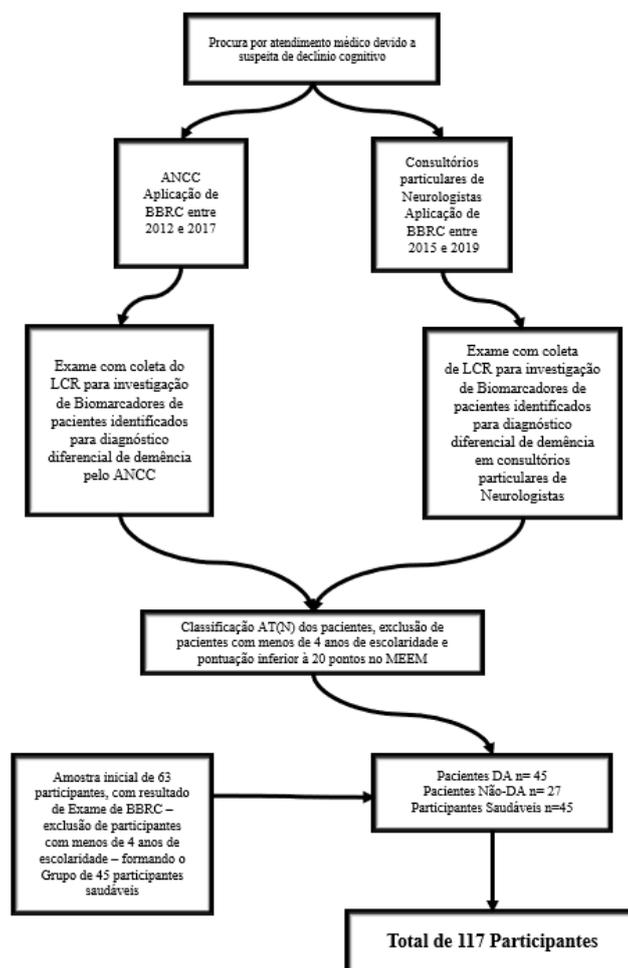
A pesquisa, ainda, integrou dados coletados a partir de pacientes de clínicas privadas de dois neurologistas, que seguem o protocolo semelhante ao utilizado no ANCC e realizaram a coleta o LCR e análise de biomarcadores no período entre 2015 e 2019.

Deparamos, no entanto, com coletas e análises do LCR realizadas por dois laboratórios distintos, de maneira que tivemos que excluir parte dos pacientes e, ainda, com pacientes que não puderam passar pela bateria de exames aplicadas no protocolo do ANCC e, nesse sentido, não poderiam compor o grupo base do trabalho.

Assim, optamos por relacionar apenas os pacientes que foram submetidos ao mesmo protocolo e que tinham diagnóstico confirmado de DA ou de comprometimento cognitivo ou demência não-DA, a partir do exame dos biomarcadores do LCR.

No primeiro estudo, avaliamos a acurácia de testes neurocognitivos breves aplicados no diagnóstico diferencial entre DA e não-DA. A coleta de dados foi realizada de maneira uniforme, nos termos do fluxograma abaixo:

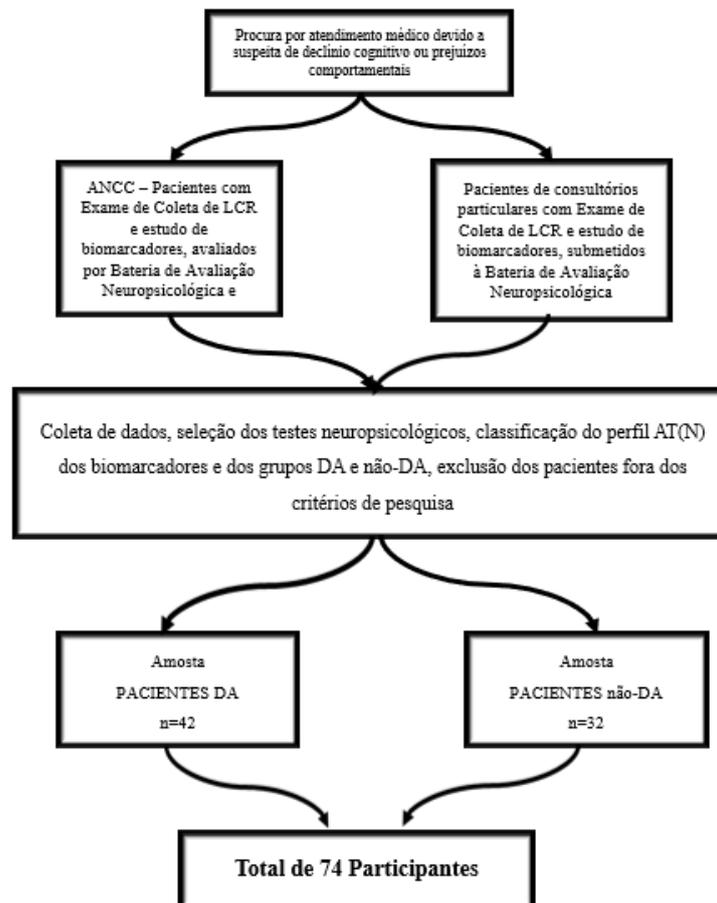
Figura 01: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES DO PRIMEIRO ESTUDO:



No segundo estudo, investigamos a acurácia da bateria de testes neuropsicológicos empregada regularmente no ANCC em pacientes submetidos ao exame de LCR com análise de biomarcadores.

Contudo, na composição dos grupos de amostra, apuramos que nem todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo de testes neuropsicológicos, de maneira que as comparações possíveis determinaram a composição de diferentes grupos de pacientes em avaliação (n) para cada teste, nos termos do fluxograma abaixo:

Figura 02: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES DO SEGUNDO ESTUDO:



INTRODUÇÃO

O desenvolvimento do diagnóstico da doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA), condição prevalente na população idosa, é a principal causa de demência no mundo. Estudos epidemiológicos no Brasil apontam a DA como a principal causa de demência em idosos e, ainda, subnotificada (Herrera et al., 2002; Nitrini et al., 2009), em decorrência da dificuldade do diagnóstico clínico, cujo foco são os sinais e sintomas cognitivos e comportamentais próprios da doença.

A DA foi descrita pela primeira vez em 1906 por Alois Alzheimer. O psiquiatra alemão identificou no exame histopatológico post mortem do cérebro de uma paciente que ele acompanhou em vida devido a dificuldades progressivas de memória episódica e alterações executivas, a presença de formações arredondadas argirofílicas, as placas senis, e tambémovelos intraneurais que ele denominou de emaranhados neurofibrilares.

No início da década de 80, o termo DA começou a ser empregado pelo Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos, da Comunicação e de Doença Vascular Cerebral - Associação de Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas (NINCDS- ADRDA) para designar uma demência amnésica progressiva, adquirida e diagnosticada clinicamente, para a qual não havia evidências de outra etiologia.

Diferentes hipóteses a respeito da complexa fisiopatologia da DA têm sido levantadas ao longo dos anos, as duas mais antigas foram introduzidas durante a década de 80, e descritas como hipótese colinérgica da disfunção amnésica do idoso (Burtus et al., 1982; Coyle et al., 1983) e hipótese glutamatérgica, conhecida também como "excitotóxica" (Greenamyre et al., 1988).

A hipótese da cascata amiloide, publicada no início da década de 90 (Hardy et al., 1992), postula que o peptídeo A β que é derivado da clivagem de sua proteína precursora, uma glicoproteína integral denominada proteína precursora amiloide (PPA), é neurotóxico e pode levar à formação das placas senis, resultando em morte celular. Embora a agregação do peptídeo A β seja uma das características mais importantes para a caracterização da patogênese da DA (Falco et al., 2016).

Até recentemente, o diagnóstico da DA na prática clínica era lastreado exclusivamente por avaliações médicas do perfil cognitivo e comportamental do paciente,

acrescido de exame neuropsicológico, exames laboratoriais e de neuroimagem, que auxiliam na exclusão de outras doenças. Estes exames complementares não eram suficientemente sensíveis ou específicos para identificar as alterações neuropatológicas que definem a doença, por não evidenciarem alterações biológicas próprias da DA, de maneira que não era possível realizar o diagnóstico clínico antes do aparecimento de sinais ou sintomas cognitivos da DA (Jack et al., 2018).

A avaliação clínica e de exclusão por meio de exames laboratoriais e de neuroimagem estrutural constituíam o procedimento recomendado para o diagnóstico de "DA provável ou possível" (McKhann et al., 1984).

Esses critérios diagnósticos não tinham especificidade muito elevada, podendo identificar tanto pacientes com demência devida à DA quanto casos de demência secundária a outras doenças neurodegenerativas, e a confirmação exata dependia da confirmação *post mortem*, em autópsia (Jack et al., 2018).

Posteriormente, a DA passou a ser designada como comprometimento cognitivo, em qualquer idade, decorrente de "placas senis" e de emaranhados neurofibrilares (Hyman et al., 2012; Knopman et al., 2013).

Concomitantemente, o comprometimento cognitivo leve (CCL) passou a ser empregado e gradualmente ganhou força, tanto na prática clínica como na pesquisa, sendo o CCL amnésico considerado precursor da DA (Petersen et al., 1995).

A partir dos anos 90, um grupo de pesquisadores publicou, pela primeira vez, uma proposta de sequência de eventos, denominada de "hipótese da cascata amiloide", postulando que o peptídeo A β gerado a partir de clivagem da PPA tem efeito neurotóxico, acarretando a formação de placas senis e morte celular (Hardy et al., 1992), sendo um passo importante no mapeamento do diagnóstico biológico da DA.

Embora os estudos patológicos fossem promissores, o desafio de diferenciar os tipos de demência permanecia, uma vez que várias síndromes não-amnésicas, como atrofia cortical posterior (ACP), que é uma variante clínica da DA, a afasia progressiva primária logopênica e a síndrome corticobasal têm como substrato neuropatológico a DA.

As placas senis, observadas inicialmente por Alzheimer em 1906, foram identificadas, posteriormente, como contendo principalmente o peptídeo A β . Além dessas lesões, a DA se caracteriza pelo acúmulo de emaranhados neurofibrilares intraneuronais formados pela proteína P-tau (Hippius et al., 2003)

O referido modelo de diagnóstico clínico prevaleceu durante muitas décadas, até que

a identificação biológica *in vivo* se tornasse possível, com o avanço das pesquisas que permitiram a identificação de biomarcadores específicos para a doença (Jack et al., 2011; Jack et al., 2018).

A partir de 2011, estudos publicados pelo NIA-AA (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011) apresentaram importantes avanços no diagnóstico da DA, em suas diferentes fases (pré-clínica e clínica), a partir de características clínicas e de seus substratos fisiopatológicos.

O avanço das pesquisas demonstra que a demência devida à DA é precedida por uma fase pré-clínica, sem sintomas cognitivos (Sperling et al., 2011). Com a evolução do processo patológico surgem os primeiros sintomas, em fase conhecida como prodrômica, desde queixas subjetivas de declínio cognitivo, até a fase do CCL (Albert et al., 2011), que constitui transição no *continuum* da função cognitiva entre o envelhecimento normal e a demência.

Em 2014, a DA passa a ser considerada como uma entidade clínico- patológica, conforme contribuições do grupo de pesquisadores do *International Working Group* (IWG), que inovaram ao relacionarem características clínicas e biomarcadores definidores da doença, reconhecendo uma combinação de perfil cognitivo amnésico ou não-amnésico, biomarcadores de patologia amiloide e neurodegeneração, concebendo as terminologias DA típica, DA atípica e DA prodrômica.

Na DA atípica, observa-se o perfil cognitivo não-amnésico, enquanto a DA prodrômica se caracteriza por CCL (i.e., ausência de prejuízo significativo em AVD). Para o diagnóstico das duas condições exige-se a presença de biomarcadores para DA, frisando que pessoas preservadas cognitivamente podem ter alterações nos biomarcadores e seriam consideradas “assintomáticas em risco de DA” (Dubois et al., 2014).

A identificação do acúmulo de amiloide e da neurodegeneração, como características da DA, motivou os pesquisadores a prosseguirem na busca de métodos diagnósticos específicos da doença (Jack et al., 2014).

Em 2018, o NIA-AA publicou os critérios diagnósticos de DA para fins de pesquisa, propondo que a doença fosse definida pela biologia (i.e., biomarcadores), independentemente do estado clínico de pacientes (Jack et al., 2018), representando uma mudança de paradigma da abordagem diagnóstica da DA, orientada por biomarcadores, mesmo que em fase assintomática

Dentre os biomarcadores definidos, destacamos a detecção de dosagens das proteínas A β , P-tau e T-tau no líquido cefalorraquidiano (LCR), *in vivo*. Em pacientes com DA, a concentração de A β está reduzida no LCR, enquanto as concentrações de T-tau e P-tau estão

aumentadas.

A identificação destes biomarcadores, seja no LCR ou por meio de métodos de neuroimagem molecular, resultou no desenvolvimento do sistema de classificação diagnóstica denominado AT(N), que pode ser utilizado de forma independente da classificação clínica (Jack et al., 2018).

Na classificação AT(N), A corresponde a A β , T a P-tau e (N) a T-tau (Jack et al., 2018). De acordo com este sistema, os indivíduos A+ independentemente se T+/- ou (N)+/- (positivos ou negativos), são qualificados como *continuum* do processo patológico da DA, enquanto A-T+/--(N)+/- indica alteração patológica não-DA.

T pode se apresentar como T+ ou T-, de acordo com os valores de referência, como indicador patológico do *continuum* de DA instalada e em progressão, e T+, quando associado a A+, indica que o indivíduo tem DA (Jack et al., 2018). A presença de P-tau nas espinhas dendríticas é um indicador precoce da DA (John et al., 2020).

Tau interage fisiologicamente com a tubulina e desempenha papel importante na organização e estabilização dos microtúbulos e a hiperfosforilação anormal se associa com a ruptura desses microtúbulos, formando os emaranhados neurofibrilares (Richie et al., 2017).

Níveis elevados de P-tau no LCR são relacionados à atrofia do hipocampo e podem indicar um estágio mais avançado da DA e maior intensidade do dano neuronal (van Rossum et al., 2012). Até pouco tempo, acreditava-se que os emaranhados neurofibrilares exibiriam sempre um mesmo padrão de propagação cortical, que foi formalizado no sistema de estadiamento de Braak.

A expansão dos emaranhados neurofibrilares eram observadas, inicialmente no córtex transentorrinal e subsequentemente se espalhavam ao longo dos lobos temporais medial e basal, depois para regiões associativas neocorticais e, finalmente, para o córtex sensorial e motor unimodal (Braak et al., 2006).

Embora o hipocampo e o córtex sejam seletivamente mais vulneráveis na DA, o padrão espacial de propagação de tau depende de fatores como idade e genótipo. De modo distinto ao proposto por Braak, a progressão de tau pode ocorrer também em área temporal lateral ou posterior e, por consequência, apresentar características neurobiológicas e clínicas distintas (Vogel et al., 2021).

Por sua vez, (N) - sendo biomarcador de neurodegeneração (com perda sináptica) - é indicativo de estágio mais avançado do processo patológico da DA. Nesse sentido, os níveis de T-tau no LCR usualmente aumentam progressivamente com o avanço da doença (Buchhave

et al, 2012; Roe et al 2013).

Ressaltamos que a colocação entre parêntese de (N) decorre de não ser um marcador específico de DA, referindo-se a qualquer neurodegeneração ou lesão neuronal, podendo expressar degenerações de outranatureza.

Embora não seja um biomarcador indicativo do diagnóstico de DA, fornece informações sobre o estadiamento e a gravidade da doença. Assim, é empregado o (N)+ e o (N)- para a análise de correspondências entre os valores dos biomarcadores e o escore dos testes de rastreio, e preservar o (N) nas análises permite uma visão mais apurada do déficit cognitivo do que apenas a análise da A β (Wirth et al., 2013; Knopman et al., 2013; Mormino et al., 2014; Jack et al., 2018). A neurodegeneração, particularmente a perda de sinapses, é o aspecto da alteração neuropatológica da DA que se correlaciona mais intimamente com os sintomas (Xiong et al., 2021).

O diagnóstico biológico da DA com base em biomarcadores no LCR decorre da aferição da diminuição da concentração de A β e do aumento das concentrações de T-tau e P-tau (Jack et al., 2018; Hansson et al., 2019).

A análise dos biomarcadores apresenta sensibilidade e especificidade ao redor de 85% a 90% para diagnóstico de DA (Hampel et al., 2008; Mattsson et al., 2009; Caramelli et al., 2011), permitindo prever a ocorrência da doença até 20 anos antes dos primeiros sintomas cognitivos (Jack et al., 2018; Krasnovskaya et al., 2020).

O termo "doença de Alzheimer" é aplicado somente se houver evidência de biomarcador de A β e tau patológica presente no exame biológico (Jack et al., 2018). Apesar de A β ser um indicador mais sensível do processo de DA, P-tau, quando presente no neocórtex e em abundância considerável, é geralmente mais alinhado com os sinais clínicos do que A β (Castellani et al., 2020).

Dessa maneira, a classificação AT(N) é útil para categorizar o diagnóstico e prever declínio cognitivo ao longo do tempo. No entanto, a grande variabilidade em como os pacientes são classificados por meio de biomarcadores de fluidos ou de neuroimagem mostra que as categorias AT(N) podem não ser intercambiáveis, variando de acordo com o estágio clínico.

A dicotomização (positivo ou negativo) de alguns biomarcadores resulta na perda de importantes informações em comparação com seu uso como variáveis contínuas (Mattsson-Carlgen et al., 2020).

Após um século das primeiras descrições biológicas da DA, é possível conhecer a assinatura patológica da doença pela análise de biomarcadores (ex., no LCR), que está integrada

à propedêutica de confirmação diagnóstica (Jack et al., 2018) e nos faz refletir sobre quantos pacientes eram ou ainda são subdiagnosticados (Herrera Jr et al., 2002; Nitrini et al., 2009).

Poliformismos genéticos específicos passaram a ser estudados como mecanismos capazes de aumentar o risco de desenvolvimento da DA. Uma pequena proporção de casos de DA foram identificadas tendo como origem padrão autossômico dominante. As mutações descritas localizam-se nos genes da PPA (cromossomo 21), presenilina 1 (cromossomo 14) e presenilina 2 (cromossomo 1) (Ridge et al., 2013; Qazi et al., 2017) como responsáveis por menos de 1% do total de casos.

Além dessas formas monogênicas da doença, há relação também com o polimorfismo no gene da apolipoproteína E (*APOE*), representado pela presença do alelo $\epsilon 4$ (*APOE $\epsilon 4$*), com aumento significativo do risco de DA de início tardio.

O gene *APOE* codifica proteína que participa do transporte de colesterol e contém três variantes alélicas principais em um único locus gênico ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$). O efeito de risco é estimado em três vezes para um alelo $\epsilon 4$ (heterozigose) e 12 vezes para homozigose (Ewbank, 2002). Entretanto, até 75% dos indivíduos heterozigotos para *APOE $\epsilon 4$* não desenvolvem DA durante a vida, e até 50% das pessoas com DA não carregam o alelo $\epsilon 4$ (Farrer et al., 1997).

Afora os mecanismos subjacentes ao alelo $\epsilon 4$, há variantes raras que danificam outros genes, como a sortilina (*SORL1*), que influencia os níveis de $A\beta$, a quinase (*DYRK1A*), na fosforilação de tau, e atuação de *TREM 2*, na eliminação de detritos extracelulares e no rompimento da barreira da micróglia em torno das placas, que regulam a compactação de $A\beta$ (Bellenguez et al., 2017; Scheltens et al., 2021).

Ademais, pesquisa recente revelou que as alterações sinápticas e o dano oxidativo mitocondrial são eventos precoces na progressão da doença causadas por $A\beta$ e P-tau, indicando-os como os melhores correlatos dos déficits cognitivos encontrados em pacientes com DA (Jonh et al., 2021).

Apesar de prejuízos em mutações genéticas, há genes e polimorfismos protetores, associados à saúde cognitiva prolongada, como o alelo $\epsilon 2$ (*APOE $\epsilon 2$*), a mutação de Christchurch, uma variante no alelo $\epsilon 3$ (*APOE $\epsilon 3$*) e a proteína Klotho, associadas ao risco reduzido de desenvolvimento de DA em indivíduos com *APOE $\epsilon 4$* (Arboleda-Velasquez et al., 2019; Belloy et al., 2020).

Achados neuropatológicos mais relevantes da DA demonstram sua condição degenerativa, que acarreta atrofia cortical difusa, associada a sinais e sintomas clínicos amnésicos e não-amnésicos, que podem aparecer até 20 anos depois do início do processo

patológico, demonstrando que a investigação clínica é insuficiente para o diagnóstico precoce, especialmente na fase prodrômica (Jack et al., 2018; Krasnovskaya et al., 2020).

A DA apresenta maior prevalência em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. A doença, na grande maioria dos casos, afeta inicialmente os lobos temporais mediais (formação hipocampal), com apresentação clínica caracterizada por comprometimento intenso de memória episódica.

Uma pequena porcentagem de casos de DA tem início precoce (i.e., sintomas aparecem antes dos 65 anos), muitas vezes com relativa preservação do hipocampo e consequente perfil cognitivo não-amnésico nas fases iniciais (Cavedo et al., 2012; Smits et al., 2012). A DA precoce é bem menos frequente e uma parcela desses casos pode apresentar padrão de herança autossômica dominante.

Ressaltamos, então, que a DA abrange um conjunto de alterações neuropatológicas que permitem sua identificação biológica com base em marcadores em vida e por exame *post-mortem*, e não, absolutamente, por sintomas clínicos, que podem gerar diagnósticos incorretos.

Nesse sentido, estudos paralelos apontaram que o diagnóstico clínico da DA não foi confirmado em 30% (Nelson, et al, 2011) a 50% (Jacket al, 2018) dos pacientes, os quais não apresentaram alterações neuropatológicas em autópsia.

Atualmente, a identificação do processo fisiopatológico da doença *in vivo* tem ampliado a acurácia no diagnóstico das demências. No entanto, os exames são dispendiosos para a maioria da população, ainda indisponíveis em muitos centros do Brasil e do exterior, além de alguns serem invasivos, o que reforça a necessidade de ainda se considerar a avaliação cognitiva como recurso fundamental no diagnóstico diferencial da DA com outras doenças que causam demência.

Diagnóstico diferencial da doença de Alzheimer

O diagnóstico diferencial da DA com outras demências é um desafio imenso. Primeiramente porque a DA pode se apresentar de formas atípicas. Outrossim, há uma série de demências que apresentam características que a avaliação meramente clínica não nos permite distinguir. Assim, é essencial apontar as características mais marcantes dessas doenças, com o objetivo de traçar o rumo para o diagnóstico diferencial da DA.

A etiologia e progressão da DA podem ser relacionadas a diversos fatores, como a baixa escolaridade, idade de início, sexo, doenças preexistentes, fatores genéticos e configuração histopatológica de cada paciente, contudo a apresentação heterogênea da DA pode ser um grande desafio na avaliação clínica por características similares a outras demências e dificultar o diagnóstico. Desse modo, a avaliação dos biomarcadores da doença seria muito importante para sua identificação (Jack et al., 2018).

A DA típica (amnésica) é a apresentação clínica mais prevalente. No início, as regiões temporais mediais são acometidas precocemente e pode ser observado comprometimento predominante da memória episódica e, progressivamente, passam a surgir déficits diversos, como de linguagem, visuais-espaciais, executivas e atencionais.

Nas formas atípicas, a DA pode acarretar maior comprometimento na linguagem, quando decorrente de afasia progressiva primária variante logopênica (Giannini et al., 2017); proeminente prejuízo do processamento visual, se produto de atrofia cortical posterior (Souza et al., 2011) ou ainda, pode se apresentar com variante disexecutiva/comportamental (Souza et al., 2013; Dubois et al., 2014).

Outras demências apresentam sintomas e características que demonstram semelhanças com a DA atípica, como a demência vascular (DV), a demência frontotemporal variante comportamental (DFTvc) e a demência com corpos de Lewy (DCL), muito observadas na prática clínica, e que também podem apresentar déficits cognitivos similares à DA típica (Fernandez-Matarrubia et al., 2017).

A DFT é a segunda demência degenerativa mais diagnosticada, uma doença heterogênea com fenótipos clínicos distintos associados a múltiplas entidades neuropatológicas, caracterizada por neurodegeneração e perda neuronal nos lobos cerebrais frontais e temporais anteriores, o que acarreta alterações comportamentais ou delinquagem. É classificada clinicamente como DFTvc, afasia progressiva primária (APP) variante semântica ou APP não fluente agramática (Lau et al., 2018; Olney et al., 2017).

Na DCL, as estruturas corticais e subcorticais são mais acometidas, com subsequente disfunção cognitiva com prejuízo marcante da atenção, funções executivas e das habilidades visuais-espaciais, com alucinações visuais recorrentes e parkinsonismo, mas com relativa preservação da memória na fase inicial (Gaig et al., 2011; Jellinger, et al., 2013).

A DV é caracterizada por prejuízo cognitivo após acidente vascular cerebral clínico ou resultante de lesão cerebral vascular subclínica, tem instalação súbita e curso flutuante, presença de fatores de risco vascular ou passado de acidente vascular cerebral.

Do ponto de vista neuropsicológico, os pacientes apresentam déficits de funções executivas e o elemento que permite o diagnóstico é o estabelecimento de relação causal entre o comprometimento cerebrovascular e o quadro demencial (Jellinger, et al., 2013).

O estudo dos biomarcadores é o melhor e mais coerente meio para obtenção de resultados sólidos *in vivo* acerca do paciente ter ou não DA, porque demonstra as manifestações biológicas da doença e permite diferenciação com as outras demências supracitadas.

Contudo, a avaliação dos biomarcadores ainda é dispendiosa e não acessível à maioria da população. Assim, nosso trabalho se propôs a investigar a acurácia da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC) e de testes comumente empregados na avaliação neuropsicológica em pacientes com diagnósticos biológicos comprovados (DA e não-DA), buscando identificar instrumentos sensíveis e específicos para essa diferenciação.

A avaliação da acurácia de baterias e testes neurocognitivos em amostras de pacientes com diagnóstico biológico pode auxiliar na seleção de candidatos a realizar dosagem de biomarcadores no LCR ou outro método para confirmação de DA, identificando aqueles que poderão se beneficiar de futuros tratamentos específicos contra a doença.

Bateria Breve de Rastreio Cognitivo

A BBRC é uma bateria de rastreio cognitivo comumente empregada na atenção primária e em ambulatorios especializados, desenvolvida e normatizada para a população brasileira, como instrumento de baixo custo e aplicação rápida, que não exige treinamento extensivo do aplicador (Nitrini et al., 1994).

A BBRC é composta pelos testes de memória de figuras (TMF; Nitrini et al., 2004), fluência verbal semântica- animais/minuto (FV) e pelo teste do desenho do relógio (TDR) (Sunderland et al., 1989). A BBRC compõe com o MEEM uma forma de rastreio cognitivo global e eficiente.

O TMF avalia aspectos de memória episódica (verbal e visual). No TMF, o aplicador apresenta prancha com itens-alvo, com 10 desenhos (sapato, casa, pente, chave, avião, balde, tartaruga, livro, colher e árvore) que devem ser, inicialmente, identificados e nomeados pelo paciente. A prancha, então, é imediatamente retirada e o aplicador solicita ao paciente que os evoque na fase de memória incidental.

A prancha é mostrada mais duas vezes para memorização, com o tempo de 30 segundos para cada vez, e os desenhos são evocados mais duas vezes, para apuração, respectivamente, da memória imediata e da capacidade de aprendizado. Antes de administrar as etapas de evocação tardia e reconhecimento, são aplicados a FV e o TDR.

Após interferência de 5 minutos, o aplicador solicita que o paciente evoque os desenhos do TMF, na fase de evocação tardia e, finalmente, na fase de reconhecimento do teste, apresenta-se uma segunda folha, com os desenhos já mostrados mais outros 10 desenhos diferentes, para que o paciente reconheça os 10 desenhos apresentados inicialmente.

Pesquisa sobre a TMF (Nitrini et al, 1994) teve por objetivo investigar testes de aplicação rápida e simples, e que demonstrassem acurácia satisfatória em discriminar pacientes com demência de indivíduos cognitivamente saudáveis.

Esse estudo inicial avaliou a melhor metodologia a ser empregada para encadear as tarefas do TMF, frisando que a percepção visual das figuras e a memória incidental devem preceder o teste de memória tardia das mesmas figuras e que, entre a percepção visual e o teste de memória tardia, deve haver um intervalo de cinco minutos.

O estudo sugeriu que os testes fossem submetidos à comprovação em outras casuísticas, para que pudessem ser empregados regularmente. O mesmo estudo indicou que o MEEM fosse utilizado de modo conjunto para a melhor discriminação entre pacientes com ou sem demência.

Outro cuidado dos pesquisadores foi indicar que os resultados sejam replicados em populações com outros níveis educacionais, porque a amostra inicial investigada tinha escolaridade acima de quatro anos (Nitrini et al., 1994).

Muitos estudos posteriores (Nitrini et al., 2004; Takada et al., 2006; Radanovic et al., 2007; Charchat-Fichman et al., 2015) demonstraram a alta precisão da BBRC no diagnóstico de DA em pacientes de diversos níveis de escolaridade, comprovando o valor diagnóstico do instrumento.

O emprego da BBRC foi recomendado em ambulatórios de atendimento a pacientes idosos (Fichman-Charchat et al., 2016), devido a seu valor no rastreamento da demência devida à DA mesmo em fases iniciais, posto que pode ser administrada de modo fácil e breve, e possui alta acurácia para identificar o comprometimento da memória episódica nessa população.

Posteriormente, Yassuda et al. (2017) realizaram estudo normativo em população brasileira e concluíram que a evocação tardia de menos de sete figuras na TMF da BBRC é indicativo de comprometimento de memória episódica.

Funções executivas e linguagem também são avaliadas pela FV na BBRC. Trata-se de teste comumente inserido em baterias diagnósticas de afasia, fazendo parte, por exemplo, do Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE; Borod et al., 1980), também incorporado ao protocolo do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease (CERAD) para avaliar pacientes com diagnóstico clínico da DA (Morris et al., 1989).

Estudo brasileiro investigando a aplicabilidade da FV, em pacientes e controles sem queixas cognitivas, com escolaridade variando de zero a 16 anos, gerou dois níveis de corte: 1) para pacientes zero a sete anos de escolaridade, a pontuação de corte foi de 9 animais por minuto; 2) para pacientes com oito ou mais anos de escolaridade, a pontuação de corte foi de 13 animais por minuto (Brucki et al., 1997).

A FV, desde então, vem sendo utilizada em outras pesquisas, com pacientes com DA (Masur et al., 1994, Nitrini et al., 2004, Brucki et al., 2004, Caramelli., 2007). Estudo transversal recente (Carvalho et al., 2020) desenhou nova normatização do teste, em face da diversidade do nível educacional da população brasileira, identificando moderada correlação entre escolaridade e o desempenho na FV em uma amostra de brasileiros de meia-idade, cognitivamente saudáveis.

O TDR, que compõe a avaliação executiva no BBRC, tem características não-linguísticas, e foi normatizado para a população brasileira em estudo transversal recente (Carvalho et al., 2020).

O TDR é de aplicação rápida e fácil, muito empregado na avaliação cognitiva junto a outros testes, por estimar habilidades visuais-espaciais, construtivas e funções executivas em pacientes com suspeita de comprometimento cognitivo em estágios iniciais (Sunderland et al., 1989; Atalaia-Silva et al., 2008).

Este teste é amplamente utilizado no contexto clínico para identificar casos de suspeita de comprometimento cognitivo ou demência (Arahamian et al., 2009), e avalia habilidades visuais-construtivas através da percepção visual, raciocínio, planejamento espacial e memória operacional visual (De Paula et al., 2013), e ainda, no automonitoramento (Zuverza-Chavarria et al., 2011).

A execução do TDR exige atenção seletiva e sustentada, além de compreensão auditiva (Arahamian et al., 2009). Danos no lobo parietal direito aumentam substancialmente a probabilidade de prejuízo no TDR (Paula et al., 2013).

Compreendemos que a BBRC possui acurácia diagnóstica para auxiliar na distinção de pacientes DA e não-DA, e que poderia ser um diferencial investigar sua acurácia em

pacientes com dosagem de biomarcadores de DA no LCR.

O estudo da BBRC em amostras de pacientes com diagnóstico biológico de DA e não-DA ressalta, não apenas a originalidade do presente trabalho, mas também a relevância deste instrumento na prática clínica e para pesquisas em que os biomarcadores não estão facilmente disponíveis.

Avaliação neuropsicológica no diagnóstico diferencial da doença de Alzheimer

No envelhecimento, alterações cognitivas leves devem ser idealmente investigadas por meio de avaliação neuropsicológica formal, para auxiliar na definição diagnóstica e no prognóstico (Fichman-Charchat et al., 2005).

Testes neurocognitivos, aplicados em conjunto, compondo baterias fixas ou flexíveis, mapeiam domínios cognitivos, alterações de humor e de comportamento, permitem estadiamento do comprometimento cognitivo e podem auxiliar na distinção entre pacientes DA, não-DA e pessoas saudáveis.

Os protocolos habituais de avaliação são voltados para diferentes domínios cognitivos, como atenção, memória, funções executivas, linguagem e habilidades visuais-espaciais (Albert et al., 2001; Baldwin et al., 2009).

As evidências científicas motivam a construção de estudos, testes, escalas e baterias neuropsicológicas flexíveis ou padronizadas para várias análises cognitivas. As baterias flexíveis são amplamente empregadas na investigação clínica, pois são voltadas para apurar dificuldades específicas do paciente. As baterias fixas, por sua vez, são mais apropriadas em protocolos de pesquisa direcionados à investigação de uma população particular.

A avaliação neuropsicológica tem por objetivo o estudo da expressão comportamental, emocional e social das disfunções cerebrais (Lezak et al., 2004), e se dedica a analisar as relações entre as funções mentais e sistema nervoso central, a partir de testes neuropsicológicos, como instrumentos fundamentais da prática clínica. A interpretação dos testes possibilita inferências sobre as relações entre a atividade cerebral e seus correlatos cognitivos e comportamentais (Haase et al., 2012).

A avaliação neuropsicológica contribui para o diagnóstico da DA, desde a definição

de critérios clínicos de identificação pelo NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984; Blacker et al., 1994), estabelecendo a percepção dos domínios cognitivos mais alterados e dos mais preservados, permitindo inferir o entendimento acerca das áreas mais afetadas e do curso da doença, o que contribui com o diagnóstico clínico diferencial da DA.

Por exemplo, pacientes DA e não-DA apresentam diferentes padrões de atrofia cerebral, principalmente da formação hipocampal e córtices associativos, que demonstram prejuízos em diferentes domínios cognitivos.

A avaliação neuropsicológica estuda a preservação e o comprometimento dos domínios e funções cognitivas de atenção, codificação, armazenamento, resgate de informações, planejamento, controle inibitório, que podem afetar a memória operacional, episódica, semântica, as funções executivas e as habilidades visuais-espaciais.

A ativação de diferentes regiões do cérebro e seus correlatos neurais é influenciada por vários fatores, como idade, sexo, tipo de tarefa e dificuldade do paciente. Indivíduos mais velhos demonstram padrões distintos de atividade do córtex pré-frontal (ativação bilateral) em comparação a pessoas mais jovens.

Tal padrão pode sugerir a existência de mecanismo compensatório funcional, no qual as reduções de assimetria identificadas na senescência compensam o declínio neurocognitivo, acarretando a maior ativação em nos dois hemisférios (Cabeza et al., 2004).

Reconhecemos, ainda, que o característico déficit de memória episódica, da forma mais prevalente de DA, decorra da morte e da disfunção neuronal nos lobos temporais mediais, incluindo córtex entorrinal e hipocampo, em razão da neurodegeneração.

Estes pacientes apresentam perfil amnésico na avaliação cognitiva, com proeminentes déficits de memória incidental, de curto prazo, episódica, de aprendizagem e de reconhecimento. Os testes neuropsicológicos permitem a investigação de déficits cognitivos e comportamentais provenientes da relação entre as estruturas do lobo temporal medial e do processamento da memória episódica, para auxílio no diagnóstico da DA típica.

A avaliação neuropsicológica, contudo, deve ser ampla e investigar para além dos déficits de memória, apurando acerca das disfunções visuais-construtivas, de linguagem e de gerenciamento executivo, propiciando uma compreensão sobre o estado de todos os domínios cognitivos, e sua correlação com a demência, auxiliando na distinção entre comprometimento cognitivo, causado pela DA ou por processo patológico não-DA.

Nesse sentido, há casos de acometimento topográfico distinto do tecido cerebral ou mesmo de sobreposição de diferentes processos neurodegenerativos simultâneos, levando a

manifestações clínicas atípicas e incomuns, que podem ser responsáveis por uma progressão mais rápida da doença (Matej et al., 2019).

Nesse sentido, a avaliação neuropsicológica é essencial para a determinação de apresentação típica ou atípica da DA, ou mesmo sugestiva de outra condição patológica (Pimentel et al., 2009; Tellechea et al., 2018).

Bateria de avaliação neuropsicológica de uso clínico no ANCC

A compreensão da atividade cerebral e da sua relação com o comportamento e com a cognição possibilitou o desenvolvimento de diferentes testes neurocognitivos que compõem a avaliação neuropsicológica.

Na condução apropriada da avaliação, o neuropsicólogo realiza o planejamento acerca dos testes válidos e normatizados a serem aplicados (Lezak, 1995), tendo por base os domínios cognitivos, considerando questões sociodemográficas, hipóteses diagnósticas, progressão dos sintomas e as AVD. Por fim, no momento da avaliação, deverá ainda observar a motivação, a compreensão e o desempenho do paciente (Ardila e Ostrosky-Solís, 1996).

Os testes empregados na avaliação neuropsicológica planejada e estruturada pela equipe clínica do ANCC foram escolhidos com foco na avaliação de pacientes com hipótese diagnóstica de quadro demencial, com prejuízo em diferentes domínios cognitivos, tais como de memória de curto e longo prazo, atenção, habilidades visuais-espaciais, percepção, orientação autopsíquica, temporal e espacial, linguagem oral e escrita, aprendizagem, funções motoras, praxias, raciocínio, cálculos e funções executivas, constituindo um protocolo de trabalho próprio.

Há uma bateria de testes fixos, aplicada em todos os pacientes, indistintamente e, diante da hipótese diagnóstica apresentada previamente pela equipe médica que o encaminhou, outros testes podem ser acrescentados.

O ANCC adota os seguintes testes neurocognitivos: a) Escala de avaliação de Demência *Mattis* (DRS – Mattis, 1976; Mattis 1988; Porto et al., 2003); b) Teste de Aprendizagem Auditiva-Verbal de Rey (RAVLT – Rey, 1964); c) Teste de Nomeação de Boston (TNB - Kaplan et al., 1983), na versão reduzida do CERAD (Morris et al., 1989); d) Teste de

Fluência Verbal (FV – nas categorias frutas e animais – Brucki et al., 1997); e) Cubos (Subteste do WAIS III, da Escala Wechsler); f) Dígitos (Ordem direta e inversa – Subteste do WAIS III, da Escala Wechsler); g) Teste de Fluência Fonêmica (FAS – Tombaugh et al., 1999); h) Escala de Avaliação de Incapacidade na Demência (DAD – Gauthier & Gélinas, 1994); i) Escala Cornell para Depressão em Demência (CORNELL – Schreiner et al., 2003); e j) Inventário Neuropsiquiátrico (INP – Cummings et al., 1994).

A DRS (Mattis, 1976; Mattis 1988), adaptada para a população brasileira (Porto et al., 2003), possui boa acurácia para o diagnóstico de DA e consiste em diversas tarefas que avaliam cinco domínios cognitivos: memória, linguagem, atenção, praxia e flexibilidade cognitiva, para diagnóstico diferencial de memória operacional, episódica, semântica, fluência verbal, atenção e praxias motoras.

Na DRS, o paciente é avaliado em cinco subescalas, com pontuação máxima de de 144, divididos da seguinte maneira: Atenção (37 pontos), Iniciação/Perseveração (37 pontos), Construção (6 pontos), Conceituação (39 pontos) e Memória (25 pontos). A divisão da pontuação em subtestes oferece escores parciais, que permitem ao avaliador ter uma visão mais específica de cada um dos domínios investigados.

Estudo específico (Fama et al., 1997) investigou a relação dos resultados de diversos subtestes da DRS e os volumes das regiões cerebrais corticais ou límbicas, apuradas em exames de ressonância magnética, em pacientes com DA possível ou provável e participantes controle.

A primeira subescala da DRS é a de Atenção, que foi associada ao volume de substância cinzenta pré-frontal e parietal posterior, de forma lateralizada à direita. A subescala se inicia a partir da aplicação da tarefa de Dígitos, teste de memória operacional, que avalia o mecanismo de controle de atenção e o seu modo de lidar com interferências.

O teste permite inferir sobre a coordenação executiva central, ao solicitar agravação de sequências auditivas que devem ser repetidas na ordem direta e ordem inversa.

Para a repetição dos números na ordem direta o paciente utiliza estruturas como a alça fonológica e do esboço visual-espacial, por codificar visual e espacialmente as informações. E para a repetição na de ordem inversa o retentor episódico é utilizado no armazenamento das informações. (Grivol et al., 2011).

O processamento da memória operacional é muito dependente do córtex pré-frontal e do córtex parietal. Assim, o Dígitos em ordem inversa, para aspectos verbais, atenção e memória operacional (Figueiredo et al., 2007), aplicado na DRS, nos permite avaliar os

controles de atenção de inibição de resposta, processados pelo giro frontal inferior (Aaron et al., 2003).

Na subescala Atenção, os demais testes avaliam habilidades atencionais de resposta a ordens consecutivas, no reconhecimento e atenção a letras A, dispostas na folhado teste. O paciente deve ler uma lista de palavras, que demanda alfabetização, atenção e controle inibitório, e reconhecer o momento final da leitura, realizando combinação com desenhos, que permitem apurar a manutenção da capacidade atencional, da retenção de informações visuais e do reconhecimento de estímulos memorizados em curto prazo.

A subescala Iniciativa e Perseveração tem sua ênfase em habilidade verbal, e está associada aos volumes de substância cinzenta frontal posterior esquerdo e temporal superior (Fama et al., 1997), sendo aplicada na segunda fase da DRS, composta de três subtestes, que apuram a fluência verbal, praxias e habilidades visuais-espaciais.

Nesta fase, o paciente é chamado a evocar uma lista de itens que são vendidos em um supermercado, no tempo de um minuto. Caso não consiga lembrar o mínimo de 14 itens, é estimulado a listar as peças de roupas e acessórios que o examinador veste no momento da avaliação, bem como, a repetir, quatro vezes, um conjunto de sílabas apresentadas verbalmente.

As praxias são avaliadas pedindo que o paciente imite por três vezes um movimento executado pelo examinador e, em seguida, lhe é entregue uma folha de teste para que faça cópias de desenhos simples, avaliando-se o controle de inibir respostas impulsivas e a perseveração na execução da tarefa.

A subescala seguinte é a de Construção, que enfatiza habilidades visuais-espaciais e é associada ao volume de substância cinzenta parietal posterior, especialmente do hemisfério direito (Fama et al., 1997), sendo a menor de todas as escalas aplicadas, em que o paciente é requerido a construir figuras, a partir de modelos predeterminados, para análise de sua capacidade visual-espacial.

A quarta subescala aplicada é a Conceituação, empregada para avaliar habilidades de abstração e que é associada ao volume da substância cinzenta pré-frontal (Fama et al., 1997). Nela, o paciente é estimulado a discorrer sobre elementos de mesma categoria, realizando raciocínio indutivo em atividades em que deve classificar semelhanças, reconhecer e nomear diferenças.

O examinador requer, no teste subsequente, que indique semelhanças e diferenças em desenhos, bem como, que leia e decore uma frase simples (como: “O homem tem um cachorro marrom”), e que invente uma frase com as palavras homem e carro. O teste ressalta

dificuldades relativas à baixa escolaridade, porque impõe a manipulação de conceitos abstratos, mas é muito simples para pacientes com alta escolaridade e, mesmo assim, permite aferir déficits e habilidades preservadas.

Finalmente, a subescala Memória se relaciona ao volume do hipocampo (Fama et al., 1997) e é a quinta e última da DRS, em que o examinador solicita que o paciente recorde de frases que leu e inventou em testes anteriores.

Nessa subescala, são avaliadas a orientação temporal e espacial, por meio de perguntas referentes à data e local, e ainda, de memória de longo prazo, na arguição de nomes de chefes do poder executivo da cidade, do Estado e do País onde reside.

A DRS demonstrou acurácia no diagnóstico do CCL e da DA (Porto et al., 2006), principalmente, a partir das subescalas Memória e Iniciativa/Perseveração (I/P), evidenciando a sensibilidade e a especificidade da escala na identificação de prejuízos neurocognitivos relacionados à DA.

Na sequência, o protocolo determina a aplicação do RAVLT (Rey, 1964), composto por 15 palavras, padronizadas para a população brasileira (Malloy-Diniz et al., 2007), avaliando a memória episódica a partir do efeito de interferências no aprendizado e consolidação, bem como a memória de reconhecimento.

O teste é confiável para mensurar perda de informação de longo prazo e, em pesquisa realizada com idosos brasileiros, apresentou fidedignidade e validade de construto, sendo muito empregado na prática clínica e na pesquisa (De Paula et al., 2012).

A memória episódica verbal, avaliada pelo RAVLT, está relacionada ao funcionamento de estruturas do lobo temporal medial, como o hipocampo, o córtex entorrinal, o córtex para-hipocampal e o córtex perirrinal, bem como regiões pré-frontais envolvidas no processo de codificação (Squire & Knowlton, 2000).

O teste exige do paciente planejamento e julgamento para categorizar e agrupar informações (Simons & Spiers, 2003), permitindo inferir desempenho e avaliar déficits, sendo recomendado pelas diretrizes da Academia Brasileira de Neurologia para o diagnóstico de DA (Chaves et al., 2011).

Na contextualização do teste para o Brasil (Malloy-Diniz et al., 2007) foram elaboradas duas listas de palavras dissílabas, de alta frequência na língua portuguesa, sem vinculação semântica ou fonológica entre elas. O neuropsicólogo lê a lista ao paciente, em voz alta, e requer que o paciente evoque as palavras que lembrar, repetindo o processo por cinco vezes, de maneira idêntica.

Posteriormente, o neuropsicólogo lê uma lista de 15 palavras distratoras, que funcionam como interferência, e o paciente deve evocar as palavras e, em seguida, é solicitado que evoque, novamente, as palavras da primeira lista.

Outros testes são aplicados e, aproximadamente 30 minutos depois, o neuropsicólogo solicita que o paciente se recorde e evoque as palavras da lista inicial. Finalmente, lhe é apresentada uma lista de 50 palavras para reconhecimento das 15 palavras lidas inicialmente.

Um estudo recente (Sudo et al., 2019) demonstra que a codificação de itens não-relacionados em uma lista durante a aplicação de um teste como o RAVLT impõe mais dificuldade para o desenvolvimento da aprendizagem, porquanto a evocação tardia é altamente dependente do hipocampo.

Por sua vez, outro estudo (Otto et al., 2019) propõe que o volume do hipocampo é forte preditor individual de declínio cognitivo de curto prazo na população idosa, em comparação com outros biomarcadores de DA.

Na sequência, o protocolo determina a aplicação do TNB (Kaplan et al., 1983), cujo foco é a avaliação da linguagem, por meio de nomeação por confrontação visual, pois a capacidade de nomear uma figura requer o enredo de uma série de processos cognitivos: percepção e reconhecimento visual, processamento conceitual e semântico para a seleção e recuperação lexical, e, por fim, do planejamento e execução de um planomotor articulatorio (Levelt et al., 1999).

Em sua modalidade completa, o TNB é composto de 60 itens desenhados em preto e branco, padronizados para a população brasileira (Mansur et al., 2006). O protocolo desenvolvido no ANCC aplica a versão reduzida da bateria CERAD (Morris et al., 1989), padronizada para uso no Brasil (Bertolucci et al., 2001) e empregada na avaliação neuropsicológica.

A versão abreviada do TNB inclui 15 dos desenhos originais para nomeação em diferentes categorias semânticas (árvore, cama, apito, flor, casa, barco, escova de dentes, vulcão, máscara, camelo, gaita, tenaz, rede, funil, dominó).

Cada evocação do paciente, sem pistas, fornece um ponto de escore, variável entre 0 (pior) e 15 (melhor). Pistas podem ser ofertadas para uma avaliação qualitativa, sendo primeira uma pista semântica e, posteriormente, uma pista fonética.

A nomeação de figuras visuais envolve distintos processos cognitivos, desde a percepção e o reconhecimento visual, até a recuperação léxico-semântica e sua articulação. O

desempenho geral no TNB é associado a uma rede de regiões do hemisfério cerebral esquerdo, que inclui porções anteriores e posteriores do giro temporal médio e do giro temporal superior (STG), bem como, da substância branca subjacente, estendendo-se para o córtex parietal inferior esquerdo (Baldo et al., 2013).

Na continuidade do protocolo, aplicamos o teste FV (nas categorias frutas e animais), que avalia linguagem e funções executivas. O FV, tanto nas modalidades frutas como animais, o neuropsicólogo requer que o paciente evoque, para cada categoria, o máximo de nomes de frutas/animais que conseguir, no tempo de 60 segundos. O neuropsicólogo, então, pontua a cada fruta/animal citado, não admitindo indicações de gênero e limitando generalizações.

O teste faz parte do *Boston Diagnostic Aphasia Examination* (BDAE) (Borod et al., 1980; Goodglass et al., 1983), incorporado ao protocolo CERAD (Morris et al., 1989), também normatizado para a população do Brasil (Brucki et al., 1997).

A habilidade de recuperação de palavras é comumente avaliada com uma tarefa de fluência verbal semântica, que demanda ativação do giro frontal inferior esquerdo para a troca entre subcategorias semânticas (Hirshorn et al., 2006).

A fluência verbal é um marcador das funções executivas, envolvendo a capacidade de busca e recuperação de dados, habilidades de organização, autorregulação e memória operacional (Silva et al., 2011).

A subescala Cubos (Wechsler, 1999) é aplicada para a compreensão do estado de organização perceptual, planejamento, flexibilidade cognitiva e espacial do paciente. O neuropsicólogo requer que o paciente reproduza desenhos utilizando cubos, em duas cores (branco e vermelho). O grau de dificuldade é progressivo, com modelos compostos inicialmente de dois cubos, até mais complexos, de nove cubos.

Na sequência, o protocolo prevê a aplicação do FAS (Tombaugh et al., 1999). Ele foi padronizado para o contexto brasileiro (Machado et al., 2009) e é um teste de fluência verbal que avalia a produção de palavras que se iniciam com as letras F, A e S, em um minuto para cada letra, exigindo resgate de conhecimento semântico, atividade associada ao córtex temporal esquerdo.

Estudos apontam que a menor capacidade de nomear espontaneamente um objeto está associada a hipometabolismo dos lobos temporais inferiores bilaterais, enquanto a nomeação correta, a partir de uma pista fonêmica, acarreta maior atividade metabólica do giro frontal inferior bilateral, do giro frontal superior direito, e das regiões temporal esquerda e

occipital (Melrose et al., 2009).

O desempenho dos pacientes é significativamente influenciado pelo grau de escolaridade e essa avaliação é importante, já que a integridade da função executiva está intimamente ligada aos resultados funcionais, da capacidade laboral, das AVD e da qualidade de vida (De Paula et al., 2015).

Os déficits de pacientes com DA nesta tarefa refletem o comprometimento das regiões temporais envolvidas na rede de conhecimentos semântico e das regiões frontais relativas à recuperação controlada de informações dos correlatos neurais dessa rede.

O FAS é um teste frequentemente empregado na clínica e na pesquisa para avaliação de linguagem expressiva e o seu desempenho pode ser influenciado por outros processos cognitivos, tais como a atenção, a memória, o controle inibitório e a inteligência (Malloy-Diniz et al., 2008).

A DAD (Gauthier & Gélinas, 1994), adaptada para o Brasil (Carthery-Goulart et al., 2007) avalia as AVD instrumentais e básicas do paciente, por meio de questões dirigidas pelo neuropsicólogo ao familiar ou cuidador do paciente. A DAD busca avaliar o declínio funcional e quantificar as habilidades funcionais, para qualificar as dimensões cognitivas relacionadas à incapacidade.

A escala CORNELL tem foco na avaliação da depressão na demência (Schreiner et al., 2003), sendo padronizada para a população brasileira (Carthery-Goulart et al., 2007). Nessa escala, o neuropsicólogo dirige questionamentos diretamente ao familiar ou cuidador do paciente, para identificar sintomas de depressão em pacientes com demência. O questionário é composto por 19 itens. Pontuações entre 9 e 11 indicam depressão leve e maior do que 12 estima-se a possibilidade de depressão moderada ou grave.

O INP (Cummings et al., 1994) é a última subescala que compõe o protocolo do ANCC. Esse instrumento foi padronizado para uso no Brasil (Camozzato et al., 2008), colhendo informações do familiar ou cuidador do paciente acerca da frequência e intensidade de sintomas neuropsiquiátricos em 12 domínios distintos, como delírios, alucinações, agitação, depressão, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritação, comportamento motor-aberrante, noturno e alimentar.

JUSTIFICATIVA

A estrutura da pesquisa (Jack, et al., 2018) possibilitou a diferenciação de pacientes com DA de pacientes não-DA a partir dos biomarcadores tanto na clínica quanto nos estudos científicos, no entanto, poucas pesquisas foram desenvolvidas utilizando a correlação entre os biomarcadores e testes neurocognitivos, dessa forma há testes como a BBRC e a DRS que não possuem estudos científicos sobre acurácia em pacientes com diagnósticos confirmados por biomarcadores do LCR.

O exame do LCR, para avaliação dos biomarcadores, é o instrumento definitivo para identificar *in vivo* a ocorrência da DA. Contudo, o exame parte de procedimento invasivo (punção lombar). Outrossim, há problemas relacionados à acessibilidade do exame.

Primeiramente, o custo para sua realização é impeditivo para uma parcela relevante de pacientes, principalmente para os que impescindem da rede pública de atendimento. Por fim, o exame não está disponível na maioria das cidades brasileiras; somente nos principais centros urbanos é possível contar com o suporte do exame, mesmo que limitadamente.

Nesse sentido, destacamos que o presente trabalho tem por justificativa a importância de investigar se a avaliação neurocognitiva realizada na prática clínica a partir de testes breves ou de avaliação neuropsicológica formal, de maior acessibilidade e custos mais baixos, possibilitando identificar indivíduos com comprometimento cognitivo/demência leve e, ainda, dentre estes últimos, pacientes com DA.

Diante deste cenário, é essencial identificar testes neurocognitivos que melhor diferenciem pacientes DA de não-DA e comparar os resultados desses testes administrados a pacientes com diagnóstico confirmado por biomarcadores e com classificação AT(N).

Os resultados poderão auxiliar na construção de protocolos diagnósticos, selecionando os pacientes mais indicados para a realização do exame do LCR e avaliação de biomarcadores, propiciando economia para o sistema público de saúde, aumento da acessibilidade e fortalecimento de uma cultura de investigação da DA e de outras demências.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Investigar a acurácia de testes cognitivos no diagnóstico de comprometimento cognitivo/demência leve em amostra de pacientes com diagnóstico biológico de DA ou não-DA.

Objetivos Específicos

Estudo 1:

Investigar a acurácia diagnóstica da BBRC na diferenciação entre pacientes DA, não-DA e controles cognitivamente saudáveis.

Investigar associação entre o desempenho na BBRC e a concentração de biomarcadores de DA no LCR.

Estudo 2:

Investigar a acurácia diagnóstica dos instrumentos de avaliação neuropsicológica DRS, RAVLT, TNB, Cubos e Dígitos ordem direta e inversa, FAS e FV-animais na difenciação entre pacientes DA e não-DA.

HIPÓTESES

Estudo 1

A BBRC apresenta boa acurácia na identificação de pacientes com comprometimento cognitivo/demência leve e no diagnóstico diferencial entre DA e não-DA. A concentração dos biomarcadores no LCR apresenta associação significativa com o desempenho de pacientes com DA na BBRC.

Estudo 2

Os testes cognitivos DRS, RAVLT, TNB, Cubos e Dígitos ordem direta e inversa, FAS, FV-animais, contidos no protocolo de avaliação neuropsicológica do ANCC, apresentam boa acurácia na diferenciação entre DA e não-DA.

Estudo 1

Acurácia da Bateria Breve de Rastreo Cognitivo no diagnóstico da doença de Alzheimer definida por biomarcadores do líquido cefalorraquidiano e classificação AT (N): um estudo caso-controle.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em todo o mundo (Ferri CP et al., 2005; Fiest KM et al., 2016), embora, frequentemente, subnotificada (Herrera et al., 2002; Nitrini et al., 2009; Callahan et al., 2015).

O diagnóstico de DA, até recentemente, baseava-se apenas na identificação de um perfil cognitivo característico e na exclusão de outras doenças por testes auxiliares. Ultimamente, avanços importantes têm sido alcançados com o desenvolvimento de biomarcadores específicos (Jack et al., 2011, 2018).

Os perfis de biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) associados à DA apresentam concentração reduzida de beta-amiloide ($A\beta$) e concentrações aumentadas de tau total (T-tau) e tau fosforilada (P-tau).

A detecção desses biomarcadores, pela análise do LCR ou métodos de neuroimagem, permite o diagnóstico biológico da DA e a diferenciação das demências não DA por meio da classificação AT (N).

De acordo com AT (N), indivíduos A+, independentemente de T e (N) serem + ou -, são qualificados como apresentando o continuum do processo patológico da DA. No entanto, os biomarcadores diagnósticos são caros ou invasivos, além de comumente não estarem disponíveis. Assim, os métodos diagnósticos mais utilizados são a avaliação clínica, os exames laboratoriais e a neuroimagem estrutural (Nitrini et al., 2005).

A Bateria Breve de Triagem Cognitiva (BBRC) é uma ferramenta útil para detectar demência, particularmente AD (Nitrini et al., 1994). Vários estudos investigaram as características psicométricas do BBRC (Yassuda et al., 2017; Vitiello et al., 2007 e Fichman-Charchat et al., 2016). A BBRC, porém, não foi investigada nem validada em pacientes com

diagnóstico biológico de DA, o que poderia aumentar as evidências para uso clínico.

O presente estudo teve como objetivo investigar a BBRC no diagnóstico do *continuum* da DA e a associação entre os escores da BBRC e as concentrações de biomarcadores no LCR.

Método

Estudo transversal e caso-controle, com amostra de conveniência para contemplar participantes com diagnóstico biológico, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE-09638212800005149), comparando os resultados dos testes cognitivos entre os grupos DA, não-DA e controle, correlacionados com estudos dos biomarcadores AT(N).

Participantes

A amostra inicial foi composta por 165 participantes divididos em três grupos DA, não-DA e controle com idosos cognitivamente saudáveis. Foram excluídos da amostra os participantes dos três grupos com menos de quatro anos de escolaridade ou com pontuação inferior a 20 pontos no MEEM (Folstein et al., 1975, Bertolucci et al., 1994).

Pacientes com DA apresentaram diagnóstico clínico de comprometimento cognitivo não-DA e DA prodrômica e não-DA comprometimento cognitivo leve (CCL) ou demência leve. Todos os pacientes foram submetidos à análise de biomarcadores do LCR, com medidas das concentrações de A β , T-tau e P-tau.

A categorização diagnóstica de DA e não-DA foi puramente biológica, independentemente dos resultados cognitivos. Portanto, foram estabelecidas duas classificações diagnósticas: 1) clínica, de acordo com critérios consensuais para DA (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011), demência frontotemporal variante comportamental (Rascovsky K et al., 2011), demência vascular (Wetterling T et al., 1993; Román GC et al., 2002), afasia progressiva primária (Gorno-Tempini ML et al., 2011) e demência com corpos de Lewy (McKeith IG et al., 1996; Geser F et al 2005); e 2) biológica, baseada nos biomarcadores do LCR e na classificação AT (N). As classificações clínicas e biológicas foram realizadas por pesquisadores independentes.

Controles cognitivamente saudáveis não tinham histórico de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos, nem depressão segundo avaliação clínica, não faziam uso de

medicamentos com efeitos cognitivos e apresentavam escores no MEEM (Folstein et al., 1975, Bertolucci et al., 1994) normais para idade e escolaridade (Amaral-Carvalho Vet et al., 2012). Os biomarcadores do LCR não estavam disponíveis para os controles.

Instrumentos

Os participantes foram submetidos ao MEEM (Brucki, S et al., 1997) e a BBRC. A BBRC é composta por três testes: 1) Teste de memória da figura (TMF – NitriniR et al., 1994), incluindo nomeação, memória incidental (Mem Inc), memória imediata (Mem 1), aprendizagem (Mem 2), recordação tardia (Evoc) e Reconhecimento (Reconh); 2) Teste de fluência verbal (FV) - animais / minuto (Bertolucci et al., 1994); 3. Teste de desenho do relógio (TDR) (Shulman K et al., 1993).

No TMF, um quadro com dez desenhos é apresentado aos participantes que devem nomeá-los; sem o quadro, os sujeitos devem evocar os desenhos (memória incidental). Posteriormente, o tabuleiro é mostrado duas vezes por 30 segundos, para duas recuperações (memória imediata e aprendizado).

FV e TDR são administrados como testes de interferência, seguidos da evocação tardia dos desenhos e reconhecimento. A administração do BBRC geralmente leva de oito a dez minutos.

Os escores totais foram calculados para cada tarefa separadamente e transformados em escores z com base nos dados normativos do BBRC (Vitiello et al 2007), estratificados por idade e escolaridade.

Análise Biológica

As análises do LCR foram realizadas em dois laboratórios, seguindo os mesmos procedimentos. As amostras de LCR foram centrifugadas a 3.000 rotações por minuto por 10 minutos, a 4°C, no máximo quatro horas após a coleta. Aliquotas de LCR foram congeladas em tubos de polipropileno a -80°C até a análise.

Os biomarcadores foram medidos pela técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA) usando kits INNOTEST hTAU Ag, PHOSPHO-TAU (181P) e β -Amyloid (1- 42) (Fujirebio Europe NV, Gent, Bélgica), seguindo as instruções do fabricante.

Os valores de referência para o diagnóstico de DA foram $A\beta <700$ pg / mL, T-tau > 375 pg /mL e P-tau > 60 pg / mL. Os valores de referência para diagnósticos não-DA foram $A\beta$

≥ 700 pg / mL, T-tau ≤ 375 pg / mL, P-tau ≤ 60 pg / mL. (Lehmann S et al., 2014).

Análise Estatística

Primeiramente, realizamos análise descritiva dos dados sociodemográficos e dos escores brutos dos testes cognitivos. Em seguida, usamos o teste de Kruskal-Wallis com os escores z controlados por idade e educação para investigar as diferenças nos subtestes da BBRC entre DA vs. não-DA vs. controle. Os tamanhos de efeito foram calculados. O método Kendall, com correções de Bonferroni, explorou correlações entre biomarcadores e desempenho cognitivo.

A sensibilidade e especificidade dos subtestes da BBRC para diagnóstico de grupos clínicos foram determinadas por meio de curvas Receiver Operator Characteristic (ROC). Por fim, a análise de regressão logística investigou a probabilidade de identificação de casos clínicos por meio dos subtestes da BBRC.

Resultados

O grupo DA incluiu 45 participantes (57,7% mulheres), com idade média de 65,3 (DP = 6,5) anos e escolaridade média de 13,1 (DP = 5,1) anos [34 A + T + (N) +; 2 A + T + (N) -; 9 com A + T - (N) -]. Os pacientes com DA tiveram duração média dos sintomas de 2,7 (DP = 1,8) anos. O grupo não-DA incluiu 27 participantes (37,0% mulheres), com idade média de 64,5 (DP = 6,4) anos e escolaridade média de 11,9 (DP = 4,6) anos [21 A-T - (N) -; 1 A-T - (N) +; 1 A-T + (N) -; 4 A-T + (N) +].

O grupo não-DA incluiu 13 participantes com demência temporal variante comportamental, oito pacientes com CCL, três com afasia progressiva primária variante semântica, um com demência vascular, um com demência com corpos de Lewy e um paciente com demência de etiologia indefinida.

Pacientes não-DA tiveram duração média dos sintomas de 2,1 (DP = 1,1) anos. O grupo controle incluiu 45 participantes (44,4% mulheres), com média de idade de 68,9 (DP = 5,6) anos e escolaridade média de 10,0 (DP = 5,1) anos. A Tabela 1 apresenta dados sociodemográficos e de desempenho cognitivo para cada grupo:

Tabela 1. Dados sociodemográficos e cognitivos de grupos com DA, não DA e de controle

Subtestes	DA (n = 45)	Não-DA (n = 27)	Controles (n = 45)	K	P	Post-Hoc (Dunn Test)	Effect size
Idade	65.3(6.5)	64.5 (6.4)	68.9 (5.6)	5.35	<0.005	0 = 1 < 2	d = 0.31
Escolaridade	13.1(5.1)	11.9 (4.6)	10.0 (5.1)	4.48	<0.01	0 = 1 > 2	d = 0.28
Sexo					p <0.007	x ² = 5.28	
Homem	19	17	16				
Mulher	26	10	29				
MEEM	24.1 (2.8)	24.2 (2.1)	28.0 (1.2)	14.3 1	< 0.001	0 = 1 < 2	$\eta^2 = 0.10$
Nomeação	9.8 (0.5)	9.7 (0.8)	9.9 (0.2)	0.59	0.74	-	-
Mem Inc	4.5 (1.9)	5.1 (1.8)	5.8 (1.3)	9.34	< 0.001	0 < 2; 1 = 2	$\eta^2 = 0.06$
Mem 1	6.2 (1.64)	6.7 (1.6)	8.1 (1.19)	31.7 7	< 0.001	0 = 1 < 2	$\eta^2 = 0.25$
Mem 2	7.0 (1.7)	7.4 (2.2)	8.9 (1.0)	26.2 6	< 0,001	0 = 1 < 2	$\eta^2 = 0.21$
Evoc	4.5 (2.2)	6.1 (2.4)	8.3 (1.2)	48.4 6	< 0.001	0 < 1 < 2	$\eta^2 = 0.40$
Reconh	8.7 (2.0)	8.0 (2.2)	9.8 (0.4)	16.2 6	< 0.001	0 = 1 < 2	$\eta^2 = 0.12$
FV	13.3 (5.1)	11.4 (4.6)	17.7 (4.7)	25.6 1	< 0.001	1 < 0 < 2	$\eta^2 = 0.21$
TDR	6.9 (2.3)	6.6 (2.3)	8.3 (1.7)	6.48	< 0.03	-	-
BBRC total	59.4 (12.4)	59.7 (10.7)	77.1 (7.4)	31.9 8	< 0.001	0 = 1 < 2	$\eta^2 = 0.26$

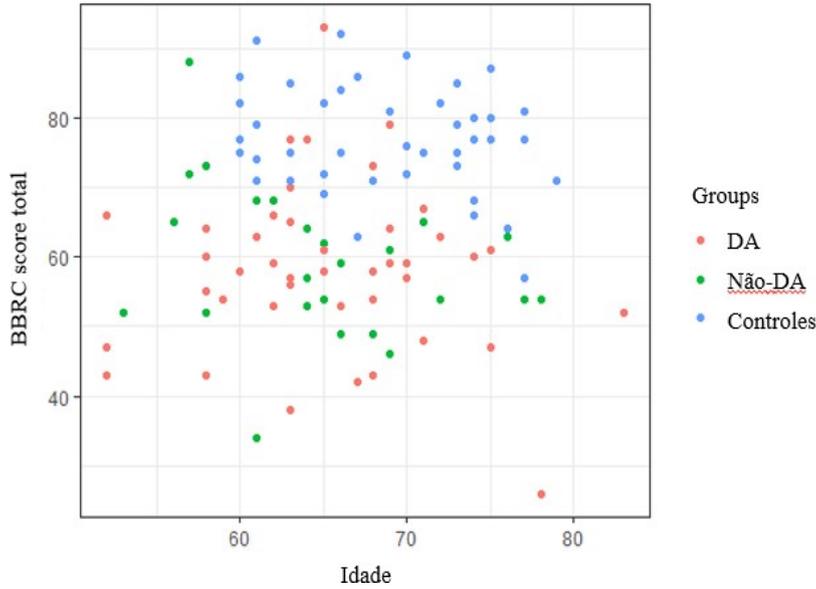
Legenda: 0 = DA; 1 = não-DA e Controle = 2. Mini-Exame do Estado Mental (MEEM); Memória Incidental (Mem Inc); Memória Imediata (Mem 1); Aprendizagem (Mem 2) Evocação tardia (ET); Fluência verbal (FV); Teste do desenho do relógio (TDR); Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC).

Os pacientes com DA tiveram um desempenho significativamente pior do que os pacientes não-DA e controles apenas no subteste Evoc. Na memória incidental, os pacientes com DA apresentaram desempenho significativamente inferior aos controles, mas tiveram desempenho semelhante aos pacientes não-DA.

No subteste de FV, os pacientes com DA tiveram um desempenho melhor que os participantes não-DA, mas pior do que os controles. Na Mem 1, Mem 2 e reconhecimento, os grupos DA e não-DA tiveram desempenho significativamente menor do que os controles, embora os desempenhos DA e não-DA tenham sido semelhantes.

Em relação ao escore total da BBRC, os grupos DA e não-DA apresentaram desempenho significativamente inferior do que os controles. A Figura 3 mostra a dispersão dos casos por idade, pontuação total da BBRC e grupo.

Figura 3. Dispersão por idade e pontuação total da BBRC



Nota: Rosa=DA; Verde =não DA e Controle= azul - Total da bateria de triagem cognitiva breve e resultado geral por grupo no total da BBRC

A área sob a curva ROC (AUC), o intervalo de confiança, a sensibilidade, a especificidade e os melhores pontos de corte foram calculados para cada variável da BBRC para diagnósticos diferenciais entre DA, não-DA e controles (Tabela 2).

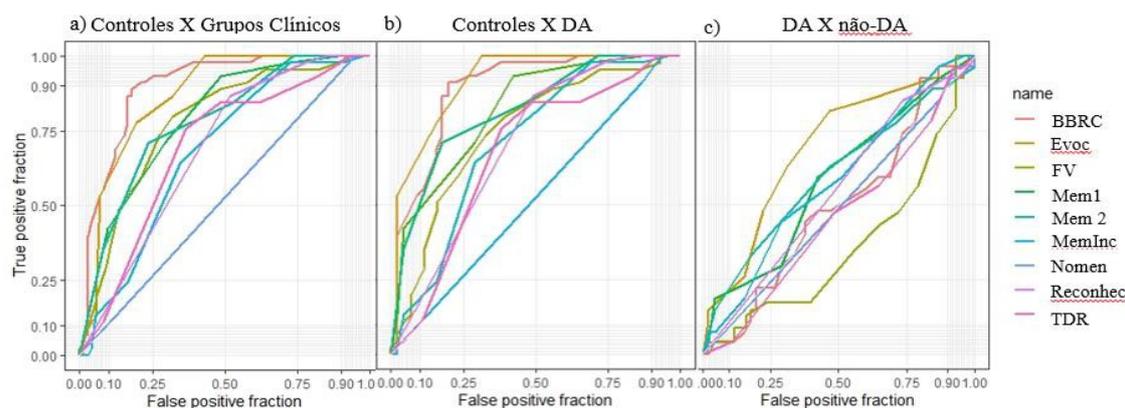
Tabela 2. Dados das curvas ROC na comparação entre grupos clínicos (DA e não DA) e controles, e entre pacientes DA e não-DA

	Variable	Nomeação	Mem Inc	Mem Im	Mem2	Evoc	Reconh	FV	TDR	BBRC total
Grupo clínicos. Controle	AUC	0.53	0.68	0.79	0.78	0.87	0.69	0.78	0.69	0.89
	95% CI	0.43 to 0.62	0.58 to 0.76	0.71 to 0.86	0.69 to 0.851	0.79 to 0.92	0.59 to 0.77	0.69 to 0.85	0.59 to 0.78	0.83 to 0.95
	Sensibilidade	5.56	65.28	51.39	76.39	80.56	48.61	68.18	63.33	88.89
	Especificidade	100	64.44	93.33	71.11	77.78	86.67	80.00	75.56	81.94
	Ponto de corte	≤ 8	≤ 5	≤ 6	< 8	< 7	≤ 9	≤ 13	≤ 8	≤ 68
DA vs. Controles	AUC	0.53	0.71	0.82	0.82	0.91	0.70	0.75	0.67	0.89
	95% IC	0.43 to 0.62	0.60 to 0.81	0.73 to 0.89	0.72 to 0.89	0.84 to 0.96	0.60 to 0.80	0.64 to 0.83	0.56 to 0.77	0.81 to 0.94
	Sensibilidade	5.57	71.11	57.78	82.22	68.89	51.11	67.44	62.16	80
	Especificidade	100.00	64.44	93.33	71.11	100	86.67	73.33	75.56	91.11
	Ponto de corte	≤ 8	≤ 5	≤ 6	≤ 8	≤ 5	≤ 9	≤ 14	≤ 8	≤ 67
DA vs. não-DA	AUC	0.51	0.58	0.58	0.60	0.69	0.55	0.63	0.54	0.50
	95% IC	0.39 to 0.63	0.46 to 0.70	0.46 to 0.70	0.48 to 0.71	0.57 to 0.79	0.43 to 0.67	0.50 to 0.75	0.41 to 0.67	0.38 to 0.62
	Sensibilidade	100	71.11	57.78	53.33	53.33	26.67	72.09	64.86	80.00
	Especificidade	3.7	44.44	59.26	62.96	81.48	85.19	52.17	43.48	7.41
	Ponto de corte	> 5	≤ 5	≤ 6	≤ 7	≤ 4	≤ 8	> 10	> 5	> 48

Nota: AUC = área sobre a curva; 95% IC = Intervalo de Confiança; Criterion = cutoff point. Memória incidental (Mem Inc); Memória Imediata (Mem 1); Aprendizagem (Mem 2) Evocação tardia (Evoc); Fluência verbal (FV); Teste do desenho do relógio (TDR); Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC).

Como pode ser visto na Figura 4 (a, b), nomeação não apresentou AUC satisfatória em nenhuma das comparações. O subtteste Evoc e o escore total da BBRC apresentaram os melhores valores de AUC para as comparações entre grupos clínicos e controles e entre DA e controles. Nenhum dos subttestes da BBRC exibiu boa AUC para diferenciação entre DA e não-DA (Figura 4c)

Figura 4. Curvas ROC para comparações entre grupos.



Nota: Memória Incidental (Mem Inc); Memória Im (Mem 1)); Aprendizagem (Mem2); Evocação tardia (Evoc); Fluência Verbal (FV); Teste do Desenho do relógio (TDR); Bateria Breve de Rastreo Cognitivo (BBRC)

Na análise de regressão logística, os escores de Evoc e BBRC total apresentaram os melhores resultados na predição diagnóstica de grupos clínicos. O subtteste Mem 2 do TMF foi o único teste que diferenciou significativamente os casos de DA dos não-DA (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados de regressões logísticas de comparação entre os grupos

	Variáveis	Nomeação	Mem Inc	Mem1	Mem 2	Evoc	Reconh	FV	TDR	BBRC total
Clinical groups vs. Controls	OddsRatio	1.00	0.80	1.23	0.99	2.40	1.04	1.17	1.10	1.22
	95% IC	0.82 to 1.21	0.46 to 1.36	0.69 to 2.24	0.58 to 1.68	1.40 to 4.69	0.83 to 1.38	0.94 to 1.46	0.83 to 1.46	1.04 to 1.52
	p value	0.72	< 0.001	< 0.001	0.08	< 0.001	0.18	0.09	0.3	< 0.05
AD vs. Controls	OddsRatio	0.9	0.8	1.22	1.23	2.95	0.94	1.06	1.14	1.26
	95% IC	0.63 to 1.23	0.39 to 1.56	0.61 to 2.47	0.59 to 2.14	1.55 to 6.88	0.66 to 1.33	0.75 to 1.37	0.80 to 1.63	1.02 to 1.80
	p value	0.77	< 0.001	< 0.001	< 0.01	< 0.001	0.74	0.58	0.44	0.02
AD vs. Non-AD	OddsRatio	0.78	0.71	0.69	1.88	1.38	0.85	0.68	1.01	1.3
	95% IC	0.56 to 1.01	0.31 to 1.50	0.34 to 1.29	1.15 to 3.50	0.90 to 2.38	0.66 to 1.07	0.38 to 1.03	0.67 to 1.57	0.89 to 2.09
	p value	0.2	0.99	0.51	< 0.01	0.09	0.09	0.06	0.92	0.19

Nota: Memória Incidental (Mem Inc); Memória Imediata (Mem 1); Aprendizagem (Mem2) Evocação tardia (Evoc); Fluência Verbal (FV); Teste do Desenho do relógio (TDR); Bateria Breve de Rastreo Cognitivo (BBRC).

As correlações entre os biomarcadores do LCR e o desempenho em BBRC entre pacientes com DA e não-DA foram fracas, mas significativas entre os biomarcadores e Evoc. Foi observada uma correlação positiva entre Evoc e $A\beta$ ($K = 0,17; p < 0,03$) e correlações negativas com T-tau ($K = - 0,24; p < 0,003$) e P-tau ($k = - 0,24; p < 0,004$).

Discussão

A BBRC mostrou-se um bom instrumento de rastreio para identificação de pacientes com DA e não-DA definida pelos biomarcadores do LCR e pelo sistema de classificação AT (N), nos estágios de CCL ou demência leve, com boa sensibilidade e especificidade. Na maioria dos subtestes, os pacientes com DA tiveram um desempenho pior que os controles. Além disso, o subteste Evoc apresentou boa especificidade para diferenciar DA de não-DA, embora com baixa sensibilidade.

A sensibilidade e a especificidade em nosso estudo foram menores do que as encontradas em investigações anteriores com a BBRC (Fichman-Charchat et al., 2016, Folstein M et al., 1975, McKhann GM et al., 2011).

É possível que a inclusão de pacientes não amnésicos com DA, juntamente com pacientes com DFT com possíveis alterações de memória no grupo não-DA, possa ter diminuído a precisão da BBRC. Além disso, o aumento da precisão diagnóstica determinada por biomarcadores também pode ter influenciado os resultados.

Deve-se considerar também que a classificação AT (N) não abrange todo o espectro de possíveis alterações fisiopatológicas associadas ao envelhecimento. Consequentemente, novos biomarcadores de LCR (por exemplo, cadeia leve de neurofilamento e neurogranina) têm sido empregados para otimizar diagnósticos de demência (Hampel H et al., 2018). Além disso, os déficits cognitivos não são específicos de cada condição clínica e geralmente se sobrepõem em diferentes doenças (Bertoux M et al., 2020).

Em suma, nossos resultados confirmam que os testes cognitivos são ferramentas sensíveis para o rastreamento de CCL/demência, mas a correspondência entre as características clínicas e patológicas subjacentes não é linear.

A sensibilidade e a especificidade em nosso estudo foram menores do que as encontradas em investigações anteriores com a BBRC (Folstein M et al., 1975; McKhann GM et al., 2011; Fichman-Charchat et al., 2016).

É possível que a BBRC tenha apresentado boa acurácia diagnóstica, corroborando resultados anteriores (Folstein M et al., 1975; Vitiello APP et al., 2017; Fichman-Charchat et al., 2016).

Evoc foi o melhor subteste da BBRC, na comparação de DA e controles. Estudos anteriores identificaram superioridade do subteste Evoc da BBRC em analfabetos em comparação com CERAD, Evoc e precisão semelhante em pessoas alfabetizadas.

Curiosamente, o subteste de aprendizagem do TMF foi a única variável significativa na regressão logística para discriminar entre DA e não-DA. No entanto, Evoc foi marginalmente significativo e os resultados sugerem que esse subteste também foi capaz de discriminar entre pacientes com DA e não-DA.

A análise da curva ROC mostrou que o Evoc foi ligeiramente superior ao aprendizado, com sensibilidade semelhante, mas com maior especificidade. Dessa forma, deve-se ter cautela na interpretação desses resultados, pois o grupo não-DA inclui pacientes com diferentes etiologias e também apresentando déficits de memória episódica.

Correlações negativas foram encontradas entre Evoc e concentrações de T-tau e P-tau no LCR, e uma correlação positiva entre Evoc e A β . No entanto, todas essas correlações eram fracas. É importante destacar que níveis elevados de T-tau no LCR, indicativos de neurodegeneração ou (N+), foram observados em 3/4 dos pacientes com DA, mas em menos de 10% dos casos não-DA.

É esperado que mudanças nos valores dos biomarcadores do LCR se correlacionem com a progressão do declínio cognitivo na DA (Seppälä et al., 2011), alguns estudos utilizando diagnósticos clínicos, a partir dos critérios do NIAA-AA (Mackann et al., 2011) investigaram estas correlações com o objetivo de mapear a previsão demência a partir da correlação entre déficits cognitivos e biomarcadores (Rami et al., 2011; Rosteland et al., 2013; Eckerström et al., 2015; Mazzeo et al., 2016; Radanovic et al., 2019).

Investigações dos biomarcadores do LCR em associação ao teste cognitivo contribuem para entender os déficits que poderiam ser atribuídos aos substratos biológicos da DA.

Em dois estudos que investigaram os biomarcadores do LCR em relação à cognição, Rolstad et al. observaram que os níveis de A β possuíam correlação com déficits episódicos de memória desde o início da doença (Rolstad et al., 2011), e os níveis de T-tau tiveram uma moderada influência em todos os domínios cognitivos, exceto nas habilidades visuoespaciais, em pacientes com CCL (Rolstad et al., 2013).

Alguns estudos (Radanovic et al., 2019; Mazzeo et al., 2016) associaram biomarcadores e cognição em um padrão temporal, onde o desempenho cognitivo está correlacionado primeiro com a A β , depois com T-tau e P-tau, sugerindo que a combinação de avaliações neuropsicológicas com biomarcadores do LCR é útil para o diagnóstico diferencial da doença de Alzheimer.

Além disso, as concentrações de P-tau têm maior especificidade para o diagnóstico da DA, mostrando boa discriminação entre DA e demência frontotemporal, uma vez que os níveis deste biomarcador estão mais associados com cognição em DA e correlacionados com o estágio da doença.

Somente em 2018 a publicação da classificação AT (N) (Jack et al., 2018) possibilitou a utilização da classificação em centros de pesquisa e atendimentos clínicos e, desde então, biomarcadores têm sido cada vez mais aceitos pelos critérios de diagnóstico de DA, as dificuldades de acessibilidade e procedimentos invasivos e onerosos para a maioria da população, no entanto, dificultam a utilização destes em ambientes clínicos e, também, o desenvolvimento de estudos com este foco.

Desse modo, esse estudo se destaca de modo original e, também, como único no estudo da correlação entre biomarcadores do LCR e a BBRC.

Os escores de corte da BBRC apresentados em nosso estudo indicam alta precisão na identificação de DA e não -DA, uma vez que os diagnósticos foram baseados em biomarcadores do LCR. Todavia, o presente estudo é limitado pela falta de dados de biomarcadores entre os controles e por pequeno tamanho da amostra.

Além disso, embora as análises de biomarcadores tenham sido realizadas com o mesmo kit de diagnóstico, estes foram realizados em dois laboratórios, o que pode distorcer as medições dos biomarcadores.

A combinação de exames menos invasivos e mais acessíveis permite superar os desafios financeiros e estruturais do sistema de saúde, sem deixar de lado a confiabilidade do diagnóstico. Diante da crescente demanda por diagnósticos diferenciais das demências, torna-se necessária a utilização de instrumentos validados para auxiliar na investigação diagnóstica.

Concluimos que a BBRC apresenta boa acurácia na diferenciação entre pacientes com diagnóstico biológico de DA, não-DA e controles, confirmando seu valor como ferramenta de triagem cognitiva para a prática clínica.

Estudo 2

Acurácia dos testes neuropsicológicos no diagnóstico da doença de Alzheimer definida por biomarcadores do líquido cefalorraquidiano e classificação AT (N) no Brasil: um estudo caso-controle.

Introdução

O rápido processo de envelhecimento populacional aumenta a incidência da doença de Alzheimer (DA), principalmente no Brasil e em outros países de baixa e média renda, resultando em consequências clínicas e socioeconômicas.

A DA geralmente resulta em um perfil cognitivo caracterizado por déficits amnésicos (Dubois et al., 2014). A DA também pode resultar em perfis não amnésicos, como linguagem, síndromes visuais-espaciais ou comportamentais / disexecutivas (Galton et al., 2000).

Com a existência de diferentes perfis cognitivos dos pacientes com DA, é importante que o diagnóstico diferencial entre as síndromes demenciais com DA e não- DA seja realizado com cautela.

O diagnóstico biológico é atualmente a forma mais precisa e recomendada para fazer esse diagnóstico diferencial. Nesse sentido, os critérios para diagnóstico biológico de DA propostos pelo NIA-AA (McKhann et al., 2011) baseiam-se nos resultados dos biomarcadores de neuroimagem ou do líquido cefalorraquidiano (LCR).

De acordo com esses critérios, a assinatura biológica no LCR da DA é caracterizada por níveis reduzidos de A β , bem como níveis aumentados de tau fosforilada (P-tau) e total tau (T-tau).

Esses representam a análise de três classes binárias que compõem o sistema de classificação AT (N). Os indivíduos A + são reconhecidos como parte do *continuum* da DA, enquanto T-tau +/- e P-tau +/- estão relacionados, respectivamente, à neurodegeneração e ao acúmulo de tau fosforilado observados nesses pacientes.

Esses biomarcadores de DA ainda não estão disponíveis na maioria dos centros

clínicos, além de serem caros ou invasivos. Assim, a avaliação neuropsicológica continua sendo uma das ferramentas diagnósticas mais acessíveis em ambulatórios.

Os testes neuropsicológicos mais utilizados na prática clínica no Brasil incluem a Mattis Dementia Rating Scale (DRS) (Mattis et al., 1976; Porto et al., 2003) Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey (RAVLT) (Rey et al., 1964; Malloy-Diniz et al., 2000, 2007), a versão reduzida de Nomeação de Boston Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) (Morris et al., 1989; Bertolucci et al., 1988, 2001), Dígitos Span and Cubos da The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Nascimento et al., 1999), Fluência verbal- animais (Brucki et al., 1997; Tombaugh et al., 1999) e a fluência fonêmica FAS (Tombaugh et al., 1999; Machado et al., 2009).

Todos esses testes foram adaptados para a população brasileira e mostraram boa acurácia na identificação de pacientes com DA ou demência; as pesquisas, porém, não têm utilizado biomarcadores biológicos, o que poderia ajudar a aumentar a confiabilidade do diagnóstico clínico da DA em nosso país.

O objetivo do presente estudo foi investigar a acurácia de uma bateria de avaliação neuropsicológica para diferenciar DA de comprometimento cognitivo não-DA entre pacientes com diagnóstico biológico determinado por biomarcadores do LCR.

Métodos

O estudo foi realizado com pacientes avaliados pela equipe clínica do Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte, Brasil.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação neuropsicológica e punção lombar para análise de biomarcadores do LCR. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da UFMG.

Participantes

Pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) ou demência leve foram convidados a participar do estudo e submetidos a extensa avaliação neuropsicológica. Foram excluídos os pacientes com demência moderada ou grave, com pontuação total inferior a 93 no DRS (Mattis et al., 1976; Porto et al., 2003) ou inferior a 20 no MEEM (Folstein et al., 1975; Bertolucci et al., 1994).

A amostra dos pacientes foi dividida em dois grupos de acordo com o diagnóstico biológico. Todos os pacientes classificados como A + foram classificados como *continuum* DA com comprometimento cognitivo leve não DA ou em fase prodrômica, enquanto os casos A- foram classificados como não-DA.

O grupo não-DA incluiu pacientes com diagnóstico de demência frontotemporal variante comportamental, demência vascular, afasia progressiva primária e demência com corpos de Lewy.

Análise biológica

As análises do LCR foram realizadas em dois laboratórios, seguindo os mesmos procedimentos. As amostras de LCR foram centrifugadas a 3.000 rotações por minuto por 10 minutos, a 4°C, no máximo quatro horas após a coleta. Alíquotas de LCR foram congeladas em tubos de polipropileno a -80°C até a análise.

Os biomarcadores foram medidos pela técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA) usando kits INNOTESThTAU Ag, PHOSPHO-TAU (181P) e β -Amyloid (1-42) (Fujirebio Europe NV, Gent, Bélgica), seguindo as instruções do fabricante.

Os valores de referência para classificação AT (N) / diagnóstico de DA foram $A\beta < 700$ pg /mL, T-tau > 375 pg /mL e P-tau > 60 pg/mL. Os valores de referência dos biomarcadores do LCR para diagnósticos de classificação AT (N) / não DA foram $A\beta \geq 700$ pg / mL, T-tau ≤ 375 pg / mL, P-tau ≤ 60 pg / mL (Lehmann et al., 2014).

Instrumentos

A bateria de avaliação foi composta pelos seguintes instrumentos: DRS pontuação total e subtestes de Atenção (AT), Iniciativa e Perseveração (I / P), Construção (CONST), Conceituação (CONCEITO), Memória (MEM); Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT), Fluência semântica - animais (FV-A), Fluência fonêmica (FAS) Dígitos Span ordem direta (DSD) e inversa (DSI) e Cubos da Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Cubos brutos e Cubos ponderado) e a versão reduzida nomeação de Boston da bateria CERAD (TNB).

Análise estatística

Primeiramente, foi realizada uma análise estatística descritiva para caracterização da amostra. Em seguida, comparamos a distribuição de idade e escolaridade entre os grupos por meio do teste de Wilcoxon. Testes de Mann-Whitney foram realizados para investigar diferenças entre os grupos com DA e não-DA com relação à avaliação neuropsicológica.

Os tamanhos de efeito das diferenças entre os grupos também foram investigados. Para investigar a sensibilidade e especificidade da avaliação neuropsicológica para o diagnóstico diferencial de grupos clínicos, foram calculadas curvas Receiver Operator Characteristic (ROC).

Finalmente, conduzimos uma análise de regressão logística para investigar a razão de chances (*odds ratio*) de identificar casos de DA usando os testes neuropsicológicos. As pontuações das linhas foram usadas em todas as análises estatísticas. As análises foram realizadas no software R (versão R- 3.6.3-win). O grupo DA serviu de referência para todas as análises.

Resultados

Características demográficas da amostra:

A amostra inicial foi composta por 87 pacientes, todos realizaram a coleta de LCR e avaliação dos biomarcadores. Treze participantes foram excluídos por terem obtido pontuação inferior a 93 na DRS e / ou inferior a 20 no MEEM. Desse modo, a amostra final foi composta por 74 participantes.

O grupo DA possui 42 pacientes, com média de 2,6 anos de sintomas cognitivos antes de procurarem por ajuda médica devido os sintomas cognitivos e ou comportamentais. De acordo com a análise e classificação dos biomarcadores do LCR, obtivemos 35 A + T + (N) +; 4 A + T- (N) -; 2 A + T + (N) - participantes e apenas 1 A+ T- (N) + apresentando diagnóstico clínico de CCL ou DA prodrômica.

O grupo não-DA foi composto por 32 participantes, com média de 2 anos de sintomas cognitivos antes de procurar ajuda médica para sintomas cognitivos ou comportamentais. Trinta pacientes apresentavam A-T- (N) -; 1 apresentou A-T- (N) + e 1 apresentou A-T + (N) - de acordo com a classificação biológica.

De acordo com as características cognitivas e comportamentais, 13 participantes foram classificados como demência frontotemporal (DFT), 10 pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL), 5 pacientes com afasia progressiva primária, 2

pacientes com demência vascular, 1 paciente com DCL e 1 paciente com uma Síndrome demencial a esclarecer.

Não apuramos diferença significativa entre idade, escolaridade, tempo de doença e distribuição por sexo nos grupos (Tabela 4).

Tabela 4 - Grupos da amostra vs dados demográficos

		DA		não-DA		W	P
N		42		32			
Sexo	Masculino	18	41%	20	61%	x-squared = 0.32	0.57
	Feminino	24	59%	12	39%		
Idade		66.8 (6.4)		63.3 (8.6)		794.5	0.06
Escolaridade		12.1 (5.4)		11.2 (2.02)		766.5	0.43
Tempo da doença (anos)		2.6(1.74)		2(2.02)		732	0.59

* N: número de pacientes; Tempo de Doença (Anos): anos reconhecimento dos sintomas da doença; DA: doença de Alzheimer; não-DA: demência sem Alzheimer

Comparações de desempenho na bateria de avaliação neuropsicológica entre grupos:

Foram utilizados diferentes protocolos para a avaliação neuropsicológica dos pacientes, apuramos então, um número (n) diferente em cada teste aplicado. Desse modo, destacamos na tabela 5, o n de cada teste investigado e avaliamos seus resultados separadamente. A comparação dos resultados obtidos entre os pacientes com DA e não- DA são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Comparação entre grupos de pacientes com DA e não-DA nos testes neuropsicológicos.

Testes	DA (n = 42)		não-DA (n = 32)		W	P	D cohen
	Média	DP	Média	DP			
AT (n = 71)	34.6	3.4	34.3	2.04	499	0.15	0.04
I/P. (n=71)	31.5	4.9	29.4	4.9	442	0.03*	0.22
CONST (n=71)	5.7	0.8	5.3	1.3	562	0.32	0.18
CONCEITO (n=71)	33.1	5.5	32.4	6.5	593	0.75	0.05
MEM (n=71)	17.8	4.3	20.1	4.0	813	0.02*	0.26
Total DRS (n=71)	124.8	12.3	122.1	13.9	546	0.39	0.10
RAVLT A1 to A5 (n=70)	31.4	7.2	32.7	9.5	716	0.50	0.08
RAVLT A6 (n=70)	4.6	2.7	4.9	2.9	669	0.73	0.05
RAVLT A7 (n=70)	3.2	3.3	4.4	3.6	799	0.10	0.17
RAVLT Rec (n=70)	5.2	3.8	5.5	4.7	637	0.98	0.03
FV- A (n=65)	12.4	4.1	11.4	4.2	434	0.24	0.13
FAS (n=69)	29.1	11.5	22.0	10.4	396	0.01*	0.33
Cubos Bruto(n=40)	14.4	10.1	10.9	6.2	169	0.41	0.21

Cubos Pond (n=40)	8.8	2.8	7.6	1.4	161	0.28	0.27
DSD*(n=66)	4.8	1.1	4.5	1.1	412	0.08	0.17
DSI*(n=66)	3.5	1.1	2.9	1.2	362	0.01*	0.23
TNB *(n=51)	14.1	8.3	11.2	2.3	215	0.03*	0.23

Legenda: * estatisticamente significativo ($p < 0,05$); n: número de pacientes que completaram o teste; Subtestes DRS (AT: atenção. I / P: Iniciativa e Perseverança; CONST: Construção; CONCEITO: Conceituação; MEM: Memória; DRS total: soma dos subtestes DRS; RAVLT (A1 a A5: soma de A1 a A5); A6 : teste de memória com interferência, A7: teste de memória após intervalo de 25 minutos; REC: Teste de memória de reconhecimento); FV - A: Fluência verbal - animais; CUBOS Bruto: Cubos Brutos; CUBOS Ponderados: Cubos ponderados; DSD: Dígito Span ordem direta; DSI: Dígito Span ordem inversa (os dois últimos subtestes da Escala de Inteligência de Adultos Wechsler (WAIS III), TNB: versão resumida 15 palavras do CERAD

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 5, os pacientes com DA apresentaram pior desempenho em I / P ($p = 0,03$) e MEM da DRS ($p = 0,01$) enquanto os pacientes não-DA apresentaram maior dificuldade na FAS ($p = 0,01$), DSI ($0,01$) e TNB($0,03$).

Análises de sensibilidade e especificidades da bateria de avaliação neuropsicológica:

Calculamos a área da curva ROC (AUC), o intervalo de confiança, a sensibilidade, a especificidade e os pontos de corte para cada teste da bateria de avaliação neuropsicológica e apresentamos os resultados na Tabela 6.

Tabela 6. Análise de sensibilidade e especificidade da bateria neuropsicológica para avaliação de pacientes com DA e não-DA.

TESTES	AUC	95% IC	Sensibilidade	Especificidade	Ponto de corte
AT (n=71)	0.60	0.47 to 0.71	67.50	51.61	>34
I / P (n=71)	0,643	0,52 to 0,75	47,5	77.42	>32
CONCEITO (n=71)	0,522	0,40 to 0,64	45.00	70.97	>36
MEM (n=71)	0,656	0,53 to 0,76	90.00	41,94	≤22
Total DRS (n=71)	0,559	0,45 to 0,67	35.00	83,87	>132
RAVLT A1 to A5 (n=70)	0,546	0,43 to 0,66	58,54	56,25	≤31
RAVLT A6 (n=70)	0,523	0,40 to 0,64	95.00	12,5	≤9
RAVLT A7 (n=70)	0,609	0,49 to 0,72	34,15	87,5	≤0
RAVLT REC (n=70)	0,502	0,38 to 0,62	10.00	75.00	>9
FV-A (n=65)	0,584	0,46 to 0,71	66,67	62,07	>11
FAS (n=69)	0,665	0,54 to 0,77	91,89	40,63	>16
Cubes (n=40)	0,596	0,43 to 0,75	31,58	95,24	>9
DSD (n= 66)	0,619	0,49 to 0,74	36,11	90.00	>5
DSI (n=66)	0,664	0,54 to 0,78	44,44	80.00	>3
TNB (n=51)	0,669	0,52 to 0,80	57,69	68.00	>12

Legenda: AUC: área sob a curva; IC95%: intervalo de confiança; critério: ponto de corte; Subtestes da DRS(AT: atenção; I / P: Iniciativa e Perseverança; CONST: Construção; CONCEITO: Conceituação; MEM: Memória; DRS total: soma dos subtestes

da DRS; RAVLT (A1 a A5: soma de A1 a A5; A6: teste de memória com interferência; A7: teste de memória após intervalo de 25 minutos; REC: Teste de memória de reconhecimento); FV-A = fluência verbal - animais; CUBOS Bruto: Cubos Brutos; CUBOS P: cubos ponderados; DSD: Dígito Span ordem direta; DSI: Dígito Span ordem inversa (os dois últimos subtestes da Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III); TNB: versão resumida de 15 palavras do CERAD.

Como pode ser visto na Tabela 6, todos os testes apresentaram valores abaixo considerado adequado para AUC (abaixo de 0,7), porém, FAS e MEM da DRS apresentaram alta sensibilidade, e tanto o DSD quanto o A7 apresentaram alta especificidade em pacientes com diagnóstico biológico de DA.

Identificação de pacientes com DA de acordo com a bateria de avaliação neuropsicológica:

Utilizamos a regressão logística para avaliar a chance de um diagnóstico correto de pacientes com DA por meio de cada teste neuropsicológico investigado e apresentamos na tabela 4 o odds ratio para todas as variáveis.

Tabela 7. Resultado da regressão logística

Variáveis	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança (95%)
AT(n=71)	0.42	0.88	0.58-1.26
I/ P (n=71)	0.25	1.16	0.83-1.66
CONST (n=71)	0.76	0.78	0.38-1.49
CONCEITO (n=71)	0.28	162.6	0.20-1.00
MEM (n=71)	<0.001*	0.63	0.39-0.88
Total DRS (n=71)	0.71	1.23	0.71-2.54
RAVLT A1 to A5 (n=70)	0.31	1.32	0.62-2.82
RAVLT A6 (n=70)	0.52	1.25	0.51-3.08
RAVLT A7 (n=70)	0.31	0.76	0.40-1.40
RAVLT REC (n=70)	0.12	0.68	0.35-1.21
FV-A (n=65)	0.23	0.71	0.23-1.91
FAS (n=69)	0.04*	2.81	0.91-1.10
DSD (n=66)	0.84	1.21	0.39-3.95
DSI (n=66)	0.59	1.57	0.34-8.88

Legenda: * estatisticamente significativo (p <0,05), subtestes da DRS (AT: atenção; I/ P: Iniciativa e Perseverança; CONST: Construção; CONCEITO: Conceituação; MEM: Memória, DRS total = soma dos subtestes da DRS, RAVLT (A1 a A5: soma de A1 a A5; A6: teste de memória com interferência; A7: teste de memória após intervalo de 25 minutos; REC: Teste de memória de reconhecimento); FV-A: Fluência verbal - animais; DSD: Dígito Span ordem direta; DSI: Dígito Span ordem inversa (os dois últimos subtestes da Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III); TNB: versão resumida de 15 palavras do CERAD

A análise de regressão logística indicou boa predição diagnóstica nos testes MEM

da DRS ($p < 0,001$) e FAS ($p = 0,04$). Identificamos odds ratios elevados em testes FAS e DSI e baixos em MEM, A7 e REC ambos do RAVLT e ainda no FV-A.

DISCUSSÃO

Este estudo investigou a acurácia de uma bateria neuropsicológica para diferenciar DA de não-DA em uma amostra de pacientes com diagnóstico biológico e classificados de acordo com o sistema AT (N). Os resultados mostraram que os pacientes com DA apresentaram pior desempenho nos subtestes I/P e MEM da DRS, enquanto os pacientes não-DA apresentaram pior desempenho nos testes: FAS, DSB e TNB.

No entanto, nenhum teste neuropsicológico exibiu alta precisão (ou seja, alta sensibilidade e valores de especificidade) para a diferenciação entre pacientes com DA e não-DA.

No subteste I / P da DRS, há uma influência moderada do número de anos de estudo devido a influência de atividades semânticas ofertadas pelo ambiente escolar, diferente do MEM que é menos influenciado pela educação formal (Porto et al., 2010; Foss et al., 2005; Carvalho et al., 2020).

A menor influência semântica melhora a interpretação dos dados de pacientes com pouca escolaridade, o que reforça seu papel na discriminação entre os tipos de demência (Lukatela et al., 2000).

Em concordância com nosso estudo, DSD apresentou excelente especificidade para diferenciar entre pacientes com DA e não-DA. Observamos que os pacientes com DA apresentaram melhor desempenho nesta tarefa quando comparados aos não-DA.

Em um estudo recente usando o WAIS-III para diferenciar entre pacientes com DA e demência com corpos de Lewy, o DSD e DSI, bem como o subteste Cubos, ajudaram a diferenciar as características cognitivas entre os dois tipos de demência (Kazumi et al., 2018)

A versão reduzida do TNB também se destacou com melhor resultado para pacientes com DA quando comparada aos não-DA. Um estudo anterior investigando as contribuições dos testes neuropsicológicos na diferenciação de pacientes com DA e não-DA em diagnósticos clínicos relatou que os pacientes com demência semântica não tiveram um desempenho tão bom no TNB, quando comparados à variante comportamental de demência frontotemporal ou DA (Diehl et al., 2006).

Da mesma forma, embora não tenhamos um grupo com apenas demência semântica

no presente estudo, os pacientes com DA tiveram um desempenho melhor do que os não participantes. O subtteste MEM da DRS, o A6 do RAVLT e o teste FAS apresentaram alta sensibilidade para o diagnóstico de DA, enquanto DSD e A7 do RAVLT apresentaram alta especificidade. Os subttestes I/P e MEM da DRS se destacaram como os mais significativos na diferenciação entre pacientes DA e não-DA, assim como o FAS, o teste DSI e o TNB.

Enquanto os pacientes não-DA tiveram maior dificuldade em FAS, DSI e TNB. O FAS é preciso, rápido de administrar e, também, adequado como medida de acompanhamento do desempenho cognitivo. O teste é altamente sensível para a identificação de DA, segundo estudo recente, que associa o uso de FAS ao teste de fluência animal como o melhor modelo para discriminar MCI com biomarcadores positivos para DA de controles (Mirandez et al., 2017).

Outra pesquisa sugere que a fluência verbal, especialmente a fluência semântica, pode ser uma ferramenta precisa e eficiente no rastreamento da demência inicial na prática clínica (McDonnell et al., 2020).

No entanto, outro estudo sugere ser improvável que FAS e FV forneçam utilidade adicional para prever a progressão de MCI para DA (Teng et al., 2013). Da mesma forma, em nossas análises, o teste foi apenas marginalmente significativo na identificação de DA.

No RAVLT, apenas o subtteste A7 foi significativo na identificação de pacientes DA, o subtteste demonstrou alta especificidade. Em outra pesquisa, mas com participantes sem diagnóstico biológico, A7 obteve o mesmo destaque na diferenciação entre DA, não-DA e participantes controle.

O estudo destacou que o escore isolado pode não ser suficiente para a diferenciação entre os grupos. Os autores também apontaram que a diferença no estágio da doença e os aspectos sociodemográficos devem ser considerados na análise dos resultados (Ricci et al., 2012).

Contudo, estudo recente com participantes com biomarcadores do LCR, verificou que o RAVLT não se alinha de forma confiável com a diferença entre DA e demência com corpos de Lewy, eles observaram que a amnésia verbal diferenciava os pacientes com DA daqueles com corpos de Lewy apenas quando os níveis totais de Tau no LCR eram mais elevados (Schaeffer et al., 2019).

Quando analisamos os níveis dos biomarcadores (N) de forma qualitativa, percebemos uma grande diferença no estadiamento biológico entre os dois grupos investigados. Existem 35 (N) + pacientes com DA, enquanto no grupo não-DA há apenas um.

Sabendo que o aumento da anormalidade desses biomarcadores parece estar associado a piores trajetórias clínicas, podemos supor maiores déficits cognitivos para os pacientes A + e (N) + (Schaeffer et al., 2019).

Além disso, não diferenciamos subgrupos de pacientes não-DA por diagnóstico clínico para análise, mas identificamos mais perfis neuropsicológicos amnésicos em alguns pacientes não-DA.

O presente estudo tem algumas limitações. O grupo não-DA incluiu pacientes com diagnósticos diferentes, e não fomos capazes de ter um grupo diagnóstico homogêneo. Falta um grupo de controle cognitivamente saudável com resultados de biomarcadores de LCR para comparação com os grupos com DA e não-DA.

Por fim, as análises dos biomarcadores, embora utilizando o mesmo kit diagnóstico e adotando os mesmos procedimentos, foram realizadas em dois laboratórios distintos.

Acreditamos que os resultados apresentados neste estudo possam auxiliar na investigação diagnóstica da DA em nosso meio, uma vez que os exames elencados são frequentemente utilizados na prática clínica em muitas clínicas de demência no Brasil.

Além disso, o uso dos pontos de corte dos testes investigados pode contribuir para melhorar o diagnóstico diferencial entre DA e não-DA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dois estudos sugerem que a avaliação neurocognitiva pode apresentar boa acurácia na diferenciação entre indivíduos com diagnóstico biológico de DA e não-DA, bem como, na diferenciação destes de indivíduos controles cognitivamente saudáveis, principalmente, por testes de rastreio.

Esses resultados evidenciam o valor da avaliação cognitiva como ferramenta relevante no diagnóstico de comprometimento cognitivo/demência leve e da DA na prática clínica.

No Estudo 1, salientamos a boa acurácia da evocação tardia do TMF da BBRC no diagnóstico da DA, o que valoriza ainda mais sua aplicação na primeira consulta, quando há

hipótese de demência.

O valor diagnóstico da evocação tardia foi semelhante ao observado em estudos com população de idosos saudáveis e com diagnóstico clínico de DA publicados anteriormente (Nitrini et al., 1994, 2007, 2008; Herrera et al., 2002; Chaves et al., 2011; Novaretti et al., 2012; Fichman-Charchat et al., 2015).

O comprometimento do desempenho de pacientes DA em testes de memória episódica ocorre como parte da dificuldade de consolidação da memória de longo prazo, em consonância com os resultados, observados no Estudo 2, para o subteste Memória da DRS e evocação tardia (A7) do teste RAVLT.

O desempenho em tarefas de evocação tardia relaciona-se com a capacidade de consolidação (Kapogiannis et al., 2018), uma função associada à previsão de neurodegeneração subsequente (Gomar et al., 2011), por ser dependente da formação hipocampal (Wixted et al., 2004; Bruno et al., 2015).

Outro achado que se correlaciona com os dados acima é o pior desempenho de pacientes DA no subteste I/P da DRS, que se inicia com a tarefa de listar itens de supermercado, ou seja, na habilidade de evocar informações semânticas dependentes de armazenamento e evocação de memória de longo prazo.

Em contraposição, mas em seguimento ao exposto, os pacientes não-DA apresentaram pior desempenho nos testes FAS, Dígitos Indireto e TNB.

Destacamos em nossa pesquisa, a inclusão de pacientes com diagnóstico biológico e classificados pelo sistema AT(N), o que confere maior valor aos dados encontrados. Até o momento, há poucos estudos no país que utilizam biomarcadores para confirmação de diagnóstico para DA, devido ao alto custo do exame.

Ressaltamos que nosso estudo apresenta aspecto "naturalístico", pois foi realizado em cenários ambulatoriais (i.e., prática clínica). Como limitações, devemos lembrar que as análises de biomarcadores no LCR foram realizadas em laboratórios diferentes e com dificuldade em se estabelecer uma relação linear, direta e bidirecional, entre perfil cognitivo e perfil biológico/patológico, como em estudos deliberadamente desenhados para testar um instrumento específico.

Entretanto, entendemos que os resultados podem ser de relevância e interesse para a prática clínica, uma vez que foram utilizados testes de uso comum para avaliação cognitiva diagnóstica.

Testamos as correlações entre testes e biomarcadores apenas no Estudo 1 em razão das limitações citadas acima e identificamos correlações fracas e negativas entre Evoc e concentrações de T-tau e P-tau no LCR, mas positiva com A β .

Em conformidade com nosso estudo, pesquisa com indivíduos em estágio pré-clínico de DA identificou que o desempenho em tarefas de evocação tardia se correlaciona negativamente com níveis de P-Tau e T-tau (Bruno et al., 2015).

Maiores concentrações de P-tau estão associadas a volumes menores de hipocampo, e assim, P-tau seria um preditor significativo a partir da avaliação do desempenho de tarefas de recordação tardia (Bruno et al., 2015).

Estudo atual identificou que tarefas de evocação de memória em idosos sem alterações cognitivas podem ser associadas com alterações iniciais dos biomarcadores do LCR para investigação da DA, na fase pré-clínica, embora não tenha apurado correlação significativa entre os biomarcadores do LCR (Trelle et al., 2021).

Como biomarcadores de DA são alterados em estágios pré-clínicos, antes do declínio cognitivo (Rådestig et al., 2021), a tarefa de Evoc da BBRC pode ser uma boa estratégia de avaliação cognitiva para a DA.

Por fim, entendemos que investigar o desempenho em testes neurocognitivos de pacientes com diagnóstico biológico pode auxiliar no diagnóstico da DA e ajudar a diferenciar a DA de outras demências.

Maior precisão diagnóstica pode ainda ter papel importante no desenvolvimento de formas de intervenção precoce sobre o declínio cognitivo.

CONCLUSÕES

A BBRC apresenta boa acurácia na diferenciação entre pacientes com diagnóstico biológico de DA e não-DA, e de controles cognitivamente saudáveis, confirmando o valor destes testes de avaliação cognitiva breve na prática clínica.

Os testes DRS, Dígitos e RAVLT apresentaram boa acurácia na diferenciação entre DA e não-DA. No entanto, mais pesquisas são necessárias para compreendermos a acurácia

destes e de outros testes de avaliação neuropsicológica no diagnóstico da DA e de demências não- DA.

Nossos resultados sugerem que testes simples de avaliação cognitiva podem auxiliar no diagnóstico da DA, reduzindo os custos relacionados à utilização de biomarcadores para o diagnóstico biológico na prática clínica e contribuindo com pesquisas onde os biomarcadores não estão disponíveis ou são pouco acessíveis.

REFERÊNCIAS

Albert MS, Moss MB, Tanzi R, Jones K. Pre-clinical prediction of AD using neuropsychological tests. <i>Journal of the International Neuropsychological Society</i> . 2001; 7: 631–639)
Albert MS, DeKosky ST, Dickson DW, Dubois B., Feldman HH, Fox NC, Gamst A., Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations by the National Institute on Aging-Alzheimer's Association working groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. <i>Alzheimer's Dement</i> . 2011; 7: 270–279.
Allegri, Ricardo F., Harris, Paula, Serrano, Cecília, & Delavald, Nélon. (2001). Perfis Diferenciais de Perda de Memória entre a Demência Frontotemporal e a do Tipo Alzheimer. <i>Psicologia: Reflexão e Crítica</i> , 14(2), 317-324. https://doi.org/10.1590/S0102-79722001000200007
Amaral-Carvalho V, Caramelli P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. <i>Cogn Behav Neurol</i> .2012; 25(2):72-6.
Amaral-Carvalho V, Caramelli P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. <i>Cogn Behav Neurol</i> .2012; 25(2):72-6.
Ardila, A., & Ostrosky-Solís, F. (1996). <i>Diagnóstico del daño cerebral: enfoque neuropsicológico</i> . Mexico: Editorial Trillas.

Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Inhibition of the stop signal interrupted by damage to the lower right frontal gyrus in humans. <i>Nat Neurosci.</i> 2003; 6 (2): 115-6
Atalaia-Silva, Kelly Cristina, & Lourenço, Roberto Alves. (2008). Tradução, adaptação e validação de construto do Teste do Relógio aplicado entre idosos no Brasil. <i>Revista de Saúde Pública</i> , 42(5), 930-937. https://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102008000500020
Bartus, R. T.; Dean, R. L.; Beer, B.; Lippa, A. S.; <i>Science</i> 1982, 217, 408.
Baldo JV, Arévalo A, Patterson JP, Dronkers NF. Grey and white matter correlates of picture naming: evidence from a voxel-based lesion analysis of the Boston Naming Test. <i>Cortex.</i> 2013 Mar;49(3):658-67. doi: 10.1016/j.cortex.2012.03.001. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22482693; PMCID: PMC3613759.
Baldwin S, Farias ST. Neuropsychological assessment in the diagnosis of Alzheimer's disease. <i>Curr Protoc Neurosci.</i> 2009 Oct;Chapter 10:Unit10.3. doi: 10.1002/0471142301.ns1003s49.
Balzano J, Chiaravalloti N, Lengenfelder J, Moore N, DeLuca J. Does the scoring of late responses affect the outcome of the paced auditory serial addition task (PASAT)?. <i>Arch Clin Neuropsychol.</i> 2006;21(8):819-825. doi:10.1016/j.acn.2006.09.002
Beato RG, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB): Preliminary data on administration to healthy elderly. <i>Dement Neuropsychol.</i> 2007;1(1):59-65. doi:10.1590/S1980-57642008DN10100010
Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. <i>Arch Neurol.</i> 2004;61(3):378-384. doi:10.1001/archneur.61.3.378
Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. The mini-examination of the mental state in a general population. Impact of schooling. <i>Arq Neuropsiquiatr</i> 1994; 52(1):1-7
Bertolucci, PHF; Carthey-Goulart, MT; Areza-Fegyveres. R; Schultz,R.R; Okamoto. I.H; Caramelli. P; Nitrini.R Brazilian version of the Cornell Depression in Dementia Scale (Cornell depression scale in dementia). <i>Arquivos de Neuro-Psiquiatria.</i> 2007. v. 65, p. 912-915
Bertolucci, P. H. F., Okamoto, I. H., Toniolo Neto, J., Ramos, L. R., & Brucki, S. M. D. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do <i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)</i> . <i>Revista de Psiquiatria Clínica.</i> 1998; 25, 80-83.

<p>Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. <i>Arq Neuropsiquiatr</i>. 2001;59(3-A):532-536. doi:10.1590/s0004-282x2001000400009</p>
<p>Bertoux M, Cassagnaud P, Lebouvier T, Lebert F, Sarazin M, Le Ber I, Dubois B; NeuroCEB Brain Bank, Auriacombe S, Hannequin D, Wallon D, Ceccaldi M, Maurage CA, Deramecourt V, Pasquier F. Does amnesia specifically predict Alzheimer's pathology? A neuropathological study. <i>Neurobiol Aging</i>. 2020 Nov; 95:123-130.8</p>
<p>Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C, Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future, <i>Human Molecular Genetics</i>, Volume 19, Issue R1,15 April 2010, Pages R4–R11, https://doi.org/10.1093/hmg/ddq142</p>
<p>Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. <i>Arch Neurol</i>. 1994 Dec;51(12):1198-204. doi: 10.1001/archneur.1994.00540240042014. PMID: 7986174.</p>
<p>Borod JC, Goodglass H, Kaplan E. Normative data on the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Parietal Lobe Battery, and the Boston Naming Test. <i>J Clin Neuropsychol</i> 1980;2:209-215</p>
<p>Boyle PA, Wilson RS, Yu L, et al. Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies. <i>Ann Neurol</i>. 2013;74(3):478-489. doi:10.1002/ana.23964</p>
<p>Braak, H., Alafuzof, I., Arzberger, T., Kretschmar, H. & Del Tredici, K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using parafn sections and immunocytochemistry. <i>Acta Neuropathol</i>. 112, 389–404 (2006)</p>
<p>Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Normative data for the verbal fluency test category animals in our environment . <i>Arquivo Neuro-psiquiatria</i>. 1997;55(1): 56-61.</p>
<p>Brucki SM, Rocha MS. Category fluency test; effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. <i>Braz J Med Biol Res</i> 2004;37:1771-1777</p>
<p>Bruno D, Grothe MJ, Nierenberg J, Zetterberg H, Blennow K, Teipel SJ, Pomara N. A study on the specificity of the association between hippocampal volume and delayed primacy performance in cognitively intact elderly individuals. <i>Neuropsychologia</i>. 2015 Mar;69:1-8. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.025. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25613646; PMCID: PMC4344890.</p>

Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(1):98-106. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.155

Burnham SC, Coloma PM, Li QX, Collins S, Savage G, Laws S, Doecke J, Maruff P, Martins RN, Ames D, Rowe CC, Masters CL, Villemagne VL. Application of the NIA-AA Research Framework: Towards a Biological Definition of Alzheimer's Disease Using Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the AIBL Study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(4):248-255. doi: 10.14283/jpad.2019.25.

Cabeza R, Daselaar SM, Dolcos F, Prince SE, Budde M, Nyberg L Task-independent and age-specific effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic recovery. *Cereb Cortex*. Abril de 2004; 14 (4): 364-75.

Callahan CM, Tu W, Stump TE, Clark DO, Unroe KT, Hendrie HC. Errors in self-reports of health services use: impact on Alzheimer disease clinical trial designs. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015 ; 29(1) :75-81.

Camozzato AL, Kochhann R, Simeoni C, Konrath CA, Pedro Franz A, Carvalho A, Chaves ML. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *Int Psychogeriatr*. 2008 Apr;20(2):383-93. doi: 10.1017/S1041610207006254. PMID: 18257965.

Carthery-Goulart, Maria Tereza, Areza-Fegyveres, Renata, Schultz, Rodrigo R., Okamoto, Ivan, Caramelli, Paulo, Bertolucci, Paulo Henrique F., & Nitrini, Ricardo. (2007). Cross-cultural adaptation of the Disability Assessment For Dementia (DAD) scale. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65(3b), 916-919. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000500038>

Caramelli, P, Barbosa, MT. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2002;24(Supl I):7-10

Caramelli P, Carthery-Goulart MT, Porto CS, Charchat-Fichman H, Nitrini R. Category fluency as a screening test for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(1):65-67. doi:10.1097/WAD.0b013e31802f244f

Caramelli P, Beato RG. Subjective memory complaints and cognitive performance in a sample of healthy elderly. *Dement Neuropsychol*. 2008;2(1):42-45. doi:10.1590/S1980-57642009DN20100009

Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, Anghinah R; Group Recommendations in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia of the Brazilian Academy of Neurology. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: Supplementary exams. *Dement Neuropsychol*. 2011 Jul-Sep;5(3):167-177. doi: 10.1590/S1980-57642011DN05030004. PMID: 29213741; PMCID: PMC5619476.

Carvalho, GA, & Caramelli, P. . Normative data for middle-aged Brazilians on the Mattis Dementia Rating Scale. <i>Dementia & neuropsychologia</i> . 2020. 14 (4), 350–357.
Carvalho, Guilherme Almeida e Caramelli, Paulo. Normative data for middle-aged Brazilians in Verbal Fluency (animals and SAF), Trail Making Test (TMT) and Clock Drawing Test (CDT). <i>Dementia and Neuropsychology</i> .2020. 14 (1), 14-23. Epub 16 demarço de 2020. https://dx.doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-010003
Castro S, Damin AE, Porto CS, Caramelli P, Nitrini R. The short form of the Cognitive Battery Brief in the diagnosis of dementia in Alzheimer's disease. <i>Dement. Neuropsychol</i> . 2009; 3 (4): 327-331
Castellani RJ .The Significance of Tau Aggregates in the Human Brain. <i>Brainsciences</i> ,2020. 10 (12), 972. https://doi.org/10.3390/brainsci10120972
Cavedo E, Pievani M, Boccardi M, et al. Medial temporal atrophy in early and late onset Alzheimer's disease. <i>Neurobiol Aging</i> . 2014;35(9):2004-2012. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.009
Chaves, M. L. F., Camozzato, A. L., Godinho, C., Kochhann, R., Schuh, A., De Almeida, V. L., & Kaye, J. (2007). Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. <i>Alzheimer Disease & Associated Disorders</i> , 21(3),210-217.
Chaves, M. L., Godinho, C. C., Porto, C. S., Mansur, L., Carthery-Goulart, M. T., Yassuda, M. S., & Beato, R. Alzheimer's disease: Cognitive, behavioral and functional assessment. <i>Dementia & Neuropsychologia</i> . 2011; 5(Suppl 1).
Christofolletti G, Oliani MM, Stella F, Gobbi S, Gobbi LTB. The influence of schooling on cognitive screening test in the elderly. <i>Dement Neuropsychol</i> . 2007;1(1):46-51. doi:10.1590/S1980-57642008DN10100008
Coyle, J. T.; Price, D. L.; DeLong, M. R.; <i>Science</i> 1983, 219, 1184.
Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. <i>Neurology</i> 1994;44:2308-2314
de Paula, J. J., Melo, L. P. C., Nicolato, R., Moraes, E. N. D., Bicalho, M. A., Hamdan, A. C., & Malloy-Diniz, L. F. Reliability and construct validity of the Rey-Auditory Verbal Learning Test in Brazilian elders.2012. <i>Archives of Clinical Psychiatry</i> .São Paulo, 39(1), 19-23.
de Paula, J. J., Miranda, D. M., Nicolato, R., Moraes, E. N., Bicalho, M. A. C., & Malloy-Diniz, L. F. Verbal learning on depressive pseudodementia: accentuate impairment of free recall, moderate on learning processes, and spared short-term and recognition memory.

Arquivos de neuro-psiquiatria,2013. 71(9A), 596-599.
de Paula, J. J., Querino, E. H. G., Oliveira, T. D. O., Sedó, M., & Malloy-Diniz, L. F. Transcultural issues on the assessment of executive functions and processing speed in older adults with low formal education: Usefulness of The Five Digits Test in the assessment of dementia. <i>Geriatrics & gerontology international</i> , 2015. 15(3), 388-389.
de Souza LC, Corlier F, Habert MO, et al. Similar amyloid- β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. <i>Brain</i> . 2011;134(Pt 7):2036-2043. doi:10.1093/brain/awr130
de Souza LC, Bertoux M, Funkiewiez A, Samri D, Azuar C, Haber MO, Kas A , Lamari F, Sarazin M, & Dubois B. (2013). Frontal presentation of Alzheimer's disease: A series of patients with biological evidence by CSF biomarkers. <i>Dementia & Neuropsychologia</i> , 7(1), 66-74. https://doi.org/10.1590/S1980-57642013DN70100011
Diehl J, Monsch AU, Aebi C, Wagenpfeil S, Krapp S, Grimmer T, Seeley W, Förstl H, Kurz A. Frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease: the contribution of standard neuropsychological tests to differential diagnosis. <i>J Geriatr Psychiatry Neurol</i> . 2005 Mar;18(1):39-44.
D.S. Knopman, C.R. Jack Jr., H.J. Wiste, S.D. Weigand, P. Vemuri, V.J. Lowe, <i>et al.</i> Brain injury biomarkers are not dependent on beta-amyloid in normal elderly. <i>Ann Neurol</i> , 73 (2013), pp. 472-480
Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria [published correction appears in <i>Lancet Neurol</i> . 2014 Aug;13(8):757]. <i>Lancet Neurol</i> . 2014;13(6):614-629.
Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. <i>Lancet Neurol</i> . 2010 Nov;9(11):1118-27.
Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. <i>Alzheimers Dement</i> . 2016;12(3):292-323. doi:10.1016/j.jalz.2016.02.002
Dutra, Marina Carneiro, Ribeiro, Raynan dos Santos, Pinheiro, Sarah Brandão, Melo, Gislane Ferreira de e Carvalho, Gustavo de Azevedo. Accuracy and reliability of the Pfeffer questionnaire for the elderly Brazilian population. <i>Dementia and Neuropsychology</i> ,2015. 9 (2), 176-183.
E.C. Mormino, R.A. Betensky, T. Hedden, A.P. Schultz, R.E. Amariglio, D.M. Rentz, <i>et al.</i> Synergistic effect of beta-amyloid and neurodegeneration on cognitive decline in clinically

normal individuals. <i>JAMA Neurol</i> , 71 (2014), pp. 1379-138
Eckerström C, Olsson E, Klasson N, Berge J, Nordlund A, Bjerke M, et al. Multimodal prediction of dementia with up to 10 years of follow-up: the Gothenburg MCI study. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2015; 44 : 205–14.
Ehrenberg, A.J., Suemoto, C.K., Franca Resende, E.P., Petersen, C., Leite, R.E.P., Rodriguez, R.D., Ferretti-Rebustini, R.E.L., You, M., Oh, J., Nitrini, R., Pasqualucci, C.A., Jacob-Filho, W., Kramer, J.H., Gatchel, J.R., Grinberg, L.T., 2018. Neuropathologic Correlates of Psychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. <i>J Alzheimers Dis</i> 66(1), 115-126
Ewbank, D.C. - A multistate model of the genetic risk of Alzheimer's disease. <i>Exp AgingRes</i> 28: 477-99, 2002
Falco, Anna De, Cukierman, Daphne Schneider, Hauser-Davis, Rachel A., & Rey, Nicolás A. (2016). Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. <i>Química Nova</i> , 39 (1), 63-80. doi.org/10.5935/0100-4042.20150152
Fama R, Sullivan EV, Shear PK, et al. Selective correlates of cortical and hippocampal volume on the Mattis dementia assessment scale in Alzheimer's disease. <i>Arch Neurol</i> . 1997; 54 (6): 719–728.
Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex and ethnicity on the association between the apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. <i>JAMA</i> 1997; 278: 1349–1356.
Fernández-Matarrubia M, Matías-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, Moreno-Ramos T, Valles-Salgado M, Carreras JL, Matías-Guiu J. Episodic Memory Dysfunction in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Clinical And FDG-PET Study. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2017;57(4):1251-1264. doi: 10.3233/JAD-160874. PMID: 28304289
Ferreira D, Perestelo-Pérez L, Westman E, Wahlund LO, Sarría A, Serrano-Aguilar P. Meta-review of central CSF biomarkers in Alzheimer's disease: the state of the art after the new diagnostic criteria reviewed. <i>Front Aging Neurosci</i> . 2014; 6: 47.
Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. <i>Lancet</i> . 2005;366(9503):2112-2117.
Fiala M, Veerhuis R. Biomarkers of inflammation and amyloid-beta phagocytosis in patients at risk of Alzheimer disease. <i>Exp Gerontol</i> . 2010;45(1):57-63. doi:10.1016/j.exger.2009.08.003
Fichman- Charchat, Helenice, Caramelli, Paulo, Sameshima, Koichi, & Nitrini, Ricardo. (2005). Decline in cognitive ability during aging. <i>Brazilian Journal of Psychiatry</i> , 27(1), 79-82. https://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462005000100017

Fichman-Charchat H, Fernandes C, Oliveira R, Caramelli P, Aguiar D, Novaes R. Predomínio de comprometimento cognitivo leve disexecutivo em idosos atendidos no ambulatório de geriatria de um hospital terciário na cidade do Rio de Janeiro. *Neuropsicol Latinoam.* 2013;5:31-40.

Fichman-Charchat, Helenice, Miranda, Cristina Vieira, Fernandes, Conceição Santos, Mograbi, Daniel, Oliveira, Rosinda Martins, Novaes, Regina e Aguiar, Daniele. A Bateria Breve de Triagem Cognitiva (BCSB) é uma ferramenta muito útil para o diagnóstico da provável doença leve de Alzheimer em uma clínica geriátrica. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* ,2016; 74 (2), 149-154.

Fiest KM, Jetté N, Roberts JI, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2016;43 Suppl 1:S3-S50.

Figueiredo, Vera L. M.; Nascimento, Elizabeth do. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*,2007. 23(3), 313-318. <https://doi.org/10.1590/S0102-37722007000300010>

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-estado mental". Um método prático para classificar o estado cognitivo de pacientes para o clínico. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.

Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3):189-198

Foss MP, Vale F de AC, Speciali JG. Influence of education on the neuropsychological assessment of the elderly: application and analysis of the results of the Mattis Scale for Assessment of Dementia (Mattis Dementia Rating Scale -MDRS) *Arq Neuro- Psiquiatr.* 2005; 63 (1): 119–126.

Galton, C. J.; Patterson K.; Xuereb, J. H.; Hodges, J. R. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain.* 2000, v. 123, n. 3, p. 484-498.

Gaig C, et al. Diffuse Lewy body disease rapidly progressive. *Mov Disord.* 2011; 26: 1316–1323.

Gauthier L, Gélinas I, McIntyre M, Gauthier S, Laberge H, Dauphinee SW. Disability Assessment for Dementia (DAD) user's guide, 1994.

Geser F, Wenning GK, Poewe W, McKeith I. How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art. *Mov Disord.* 2005 Aug;20 Suppl 12:S11-20. doi: 10.1002/mds.20535. PMID: 16092075.

Giannini LAA, Irwin DJ, McMillan CT, Ash S, Rascovsky K, Wolk DA, Van Deerlin VM, Lee EB, Trojanowski JQ, Grossman M. Clinical marker for Alzheimer disease pathology in logopenic primary progressive aphasia. *Neurology*. 2017 Jun 13;88(24):2276-2284. doi: 10.1212/WNL.0000000000004034. Epub 2017 May 17. PMID: 28515265; PMCID: PMC5567322.

Gomar JJ, Bobes-Bascaran MT, Conejero-Goldberg C, Davies P, Goldberg TE; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Sep;68(9):961-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.96. PMID: 21893661.

Goodglass H, Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders. Ed2. Philadelphia: Lea & Febinger, 1983:14,40-41

Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16. PMID: 21325651; PMCID: PMC3059138.

Greenamyre, J. T.; Maragos, W. F.; Albin, R. L.; Penney, J. B.; Young, A. B.; *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*1988 , 12, 421.

Grivol MA, Hage SR. Phonological working memory: a comparative study between different age groups. *J Soc Bras Fonoaudiol*. 2011 Sep;23(3):245-51. English, Portuguese. doi: 10.1590/s2179-64912011000300010. PMID: 22012159.

Groves WC, Brandt J, Steinberg M, et al. Vascular dementia and Alzheimer's disease: is there a difference? A comparison of symptoms by disease duration. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(3):305-315. doi:10.1176/jnp.12.3.305

Haase, Vitor Geraldi, Salles, Jerusa Fumagalli de, Miranda, Mônica Carolina, Malloy-Diniz, Leandro, Abreu, Neander, Argollo, Nayara, Mansur, Letícia Lessa, Parente, Maria Alice de Mattos Pimenta, Fonseca, Rochele Paz, Mattos, Paulo, Landeira-Fernandez, Jesus, Caixeta, Leonardo Ferreira, Nitrini, Ricardo, Caramelli, Paulo, Teixeira Junior, Antônio Lúcio, Grassi-Oliveira, Rodrigo, Christensen, Christian Haag, Brandão, Lenisa, Silva Filho, Humberto Corrêa da, Silva, Antônio Geraldo da, & Bueno, Orlando Francisco Amodeo. (2012). Neuropsicologia como ciência interdisciplinar: consenso da comunidade brasileira de pesquisadores/clínicos em Neuropsicologia. *Neuropsicologia Latinoamericana*, 4(4), 18. <https://dx.doi.org/10.5579/rnl.2012.125>

Hampel H, Burger K, Teipel SJ, et al. Neurochemical and imaging biomarkers leading candidates for Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement.</i> 2008; 4: 38–48.
Hampel H, Toschi N, Baldacci F, Zetterberg H, Blennow K, Kilimann I, Teipel SJ, Cavado E, Melo Dos Santos A, Epelbaum S, Lamari F, Genthon R, Dubois B, Floris R, Garaci F, Lista S; Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI). Alzheimer's disease biomarker- guided diagnostic workflow using the added value of six combined cerebrospinal fluid candidates: A β ₁₋₄₂ , total-tau, phosphorylated-tau, NFL, neurogranin, and YKL-40. <i>Alzhe</i>
Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., & Lewczuk, P. Vantagens e desvantagens da utilização da proporção de 42/40 Amyloid β (A β) do CSF no diagnóstico da Doença de Alzheimer. <i>Pesquisa e terapia de Alzheimer</i> , 2019. 11 (1), 34. https://doi.org/10.1186/s13195-019-0485-0
Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis. <i>Science.</i> 1992 Apr 10;256(5054):184-5. https://doi.org/10.1126/science.1566067
Herrera, E.; Caramelli, P.; Silveira, A. S.; Nitrini, R.; <i>Alzheimer Dis. Assoc. Disord.</i> 2002; 16, 103-8.
Hirshorn EA, Thompson-Schill SL. Role of the left inferior frontal gyrus in covert word retrieval: neural correlates of switching during verbal fluency. <i>Neuropsychologia.</i> 2006;44(12):2547-57. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.035. Epub 2006 May 24. PMID: 16725162.
Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement.</i> 2011;7(3):257-262. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.004
Jack CR, Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N:an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. <i>Neurology.</i> 2016;87:539–47.
Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement.</i> 2018;14(4):535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018 https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018
Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Age-specific population frequencies of cerebral β -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. <i>Lancet Neurol.</i> 2014;13(10):997-1005. doi:10.1016/S1474-4422(14)70194-2
Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Therneau TM, Lowe VJ, Knopman DS, et al. Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement.</i> 2017;13:205–16.

Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment - a critical update. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5:17

John A, Reddy PH. Synaptic basis of Alzheimer's disease: Focus on synaptic amyloid beta, P-tau and mitochondria. *Ageing Res Rev.* 2021 Jan;65:101208. doi: 10.1016/j.arr.2020.101208. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33157321; PMCID: PMC7770124.

Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test.* Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1983.

Kapogiannis D, El Haj M. Beneficial Effect of Minimal Interference on Item Memory But Not on Source Memory in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(11):1070- 1076. doi: 10.2174/1567205015666180711105242. PMID: 29992879; PMCID: PMC6162162.

Kazumi Ota, Eizo Iseki, Norio Murayama, Kiyoshi Sato, Heii Arai, The use of short versions of the Japanese WAIS-III to help differentiate between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies, *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2018. Volume 33, 458–465.

Kerchner GA, Wagner AD, Mormino EC. Association of CSF Biomarkers With Hippocampal-Dependent Memory in Preclinical Alzheimer Disease. *Neurology.* 2021 Mar 9;96(10):e1470-e1481. doi: 10.1212/WNL.0000000000011477. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33408146; PMCID: PMC8055319

Koychev, Ivan, Gunn, Roger N, Firouzian, Azadeh, Lawson, Jennifer, Zamboni, Giovanna, Ridha, Basil, Sahakian, Barbara J, Rowe, James B., Thomas, Alan, Rochester, Lynn, Ffytche, Dominic, Howard, Robert, Zetterberg, Henrik, MacKay, Clare, Lovestone, Simon, PET Tau and Amyloid- β Burden in Mild Alzheimer's Disease: Divergent Relationship with Age, Cognition, and Cerebrospinal Fluid Biomarkers, *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 60, no. 1, pp. 283-293, 2017, DOI: 10.3233/JAD-170129

Knopman DS. Alzheimer disease biomarkers and insights into mild cognitive impairment. *Neurology.* 2013 Mar 12;80(11):978-80. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828728ac. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23390186.

Krasnovskaya O, Spector D, Zlobin A, Pavlov K, Gorelkin P, Erofeev A, Beloglazkina E, Majouga A. Metals in Imaging of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 2;21(23):9190. doi: 10.3390/ijms21239190. PMID: 33276505; PMCID: PMC7730413.

Lau, D., Hartopp, N., Welsh, NJ, Mueller, S., Glennon, EB, Mórotz, GM, Annibali, A., Gomez-Suaga, P., Stoica, R., Paillusson, S., & Miller, C. Perturbação da sinalização de ER-mitocôndrias na demência fronto-temporal e esclerose lateral amiotrófica relacionada. *Morte celular e doença* 2018. 9 (3), 327. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0022-7>

<p>Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois S, Delaby C, Dorey A, Dumurgier J, Hirtz C, Krolak-Salmon P, Laplanche JL, Moreaud O, Peoc'h K, Rouaud O, Sablonnière B, Thouvenot E, Touchon J, Vercruyssen O, Hugon J, Gabelle A, Pasquier F, Perret-Liaudet A. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. <i>Alzheimers Dement</i>. 2014 Oct;10(5 Suppl):S390-S394.e2.</p>
<p>Levelt WJ. Models of word production. <i>Trends in Cognitive Sciences</i>. 1999; 3 (6): 223–232</p>
<p>Lezak, M. D. (1995). <i>Neuropsychological Assessment</i>. England: Oxford University Press</p>
<p>Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). <i>Neuropsychological assessment</i>. New York: Oxford University Press.</p>
<p>Lukatela K, Cohen RA, Kessler H, Jenkins MA, Moser DJ, Stone WF, et al. Performance of the dementia rating scale: a comparison between vascular dementia and Alzheimer's dementia. <i>J Clin Exp Neuropsychol (Neuropsychologia, Dev Cogn Sect A)</i> 2000; 22 (4): 445–454.</p>
<p>Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, et al. Normative data for healthy elderly in the phonemic verbal fluency task - FAS. <i>Dement Neuropsychol</i>. 2009; 3 (1): 55–60.</p>
<p>Malloy- Diniz LF, Cruz MF, Torres VM, Cosenza RM. The Rey auditory-verbal learning test:norms for a Brazilian sample.<i>Rev. Bras. Neurol</i>. 2000; maio-jun 36(3):79-83.</p>
<p>Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli Lde S, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. <i>Braz J Psychiatry</i>. 2007 Dec;29(4):324-9.</p>
<p>Mansur, L.L, Radanovic, M, Araújo, G C, Taquemori, LY, Greco, L L. Teste de nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo. <i>Pró-Fono Revista de Atualização Científica</i>, 2006.18(1), 13-20.http://doi.org/10.1590/S0104-56872006000100003</p>
<p>Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. <i>Neurology</i>. 1994; 44:1427-1432.</p>
<p>Matej R, Tesar A, Rusina R. Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias in comorbidity: A clinical and neuropathological overview. <i>Clin Biochem</i>. 2019 Nov;73:26-31. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.08.005. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31400306</p>
<p>Mattis S. <i>Dementia Rating Scale. Professional Manual</i>. Florida: Psychological Assessment Resources; 1988.</p>

<p>Mattis S. Mental Status Examination para a síndrome mental orgânica no paciente idoso. Em Bellak L, Karasu TB (eds). <i>Psiquiatria geriátrica: um manual para psiquiatras e médicos de cuidados primários</i>. Nova York: Grune & Stratton: 1976: 77-121.</p>
<p>Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. <i>JAMA</i>. 2009; 302: 385–393</p>
<p>Mattsson-Carlgrén N, Leuzy A, Janelidze S, Palmqvist S, Stomrud E, Strandberg O, Smith R, Hansson O. The implications of different approaches to define AT(N) in Alzheimer disease. <i>Neurology</i>. 2020 May 26;94(21):e2233-e2244. doi: 10.1212/WNL.00000000000009485. Epub 2020 May 12. PMID: 32398359; PMCID: PMC7357296.</p>
<p>Mazzeo S., Santangelo R., Bernasconi MP, Cecchetti G., Fiorino A., Pinto P., et al. Combining cerebrospinal fluid biomarkers and neuropsychological assessment: a simple and economical algorithm to predict the progression of cognitive impairment leading to Alzheimer's disease dementia. <i>J. Alzheimers Dis</i>. 2016; 54:1495-508.</p>
<p>McDonnell M, Dill L, Panos S, Amano S, Brown W, Giurgius S, Small G, Miller K. Verbal fluency as a screening tool for mild cognitive impairment. <i>Int Psychogeriatr</i>. 2020 Sep;32(9):1055-1062.</p>
<p>McGaugh JL. Memory--a century of consolidation. <i>Science</i>. 2000 Jan 14;287(5451):248-51. doi: 10.1126/science.287.5451.248. PMID: 10634773.</p>
<p>McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. <i>Neurology</i>. 1984 Jul;34(7):939-44. doi: 10.1212/wnl.34.7.939. PMID: 6610841.</p>
<p>McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H., Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R., et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association working groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. <i>Alzheimer's Dement</i>. 2011; 7: 263–269. doi: 10.1016 /j.jalz.2011.03.005.</p>
<p>McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. <i>Neurology</i>. 1996 Nov;47(5):1113-24.</p>

Melrose, RJ, Campa, OM, Harwood, DG, Osato, S., Mandelkern, MA, & Sultzer, DL. Neural correlates of nomenclature and fluency deficits in Alzheimer's disease: an FDG-PET study. *Jornal internacional de psiquiatria geriátrica*.2009; 24 (8), 885-893.
<https://doi.org/10.1002/gps.2229>

Mesulam M-M. Aging, Alzheimer's disease, and dementia: clinical and neurobiological perspectives. In: Mesulam M-M, editor. *Principles of behavioral and cognitive neurology*.2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 439-522

Mirandez RM, Aprahamian I, Talib LL, Forlenza OV, Radanovic M. Multiple category verbal fluency in mild cognitive impairment and correlation with CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2017 Jun;29(6):949-958.

Monsell SE, Mock C, Hassenstab J, et al. Neuropsychological changes in asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology. *Neurology*. 2014;83(5):434-440.
doi:10.1212/WNL.0000000000000650

Mormino EC, Papp KV, Rentz DM, et al. Early and late change on the preclinical Alzheimer's cognitive composite in clinically normal older individuals with elevated amyloid β . *Alzheimers Dement*. 2017;13(9):1004-1012. doi:10.1016/j.jalz.2017.01.018

Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. The effect of APOE-epsilon4 on dementia is mediated by Alzheimer neuropathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(2):152-157.
doi:10.1097/wad.0b013e318190a855

Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD): Part 1. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39: 1159-1165.

Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):785-796.
doi:10.1016/S1474-4422(11)70156-9

Murray ME, Cannon A, Graff-Radford NR, et al. Differential clinicopathologic and genetic features of late-onset amnesic dementias. *Acta Neuropathol*. 2014;128(3):411-421.
doi:10.1007/s00401-014-1302-2

M. Wirth, S. Villeneuve, C.M. Haase, C.M. Madison, H. Oh, S.M. Landau, *et al*. Associations between Alzheimer disease biomarkers, neurodegeneration, and cognition in cognitively normal older people. *JAMA Neurol*, 70 (2013), pp. 1512-1519

Nascimento, E. Adaptação, validação e normatização de uma amostra brasileira. Em: WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – manual para administração e avaliação. 2004, pp.161-192). São Paulo: Casa do Psicólogo.

Nelson PT, Head E, Schmitt FA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol.* 2011;121(5):571-587. doi:10.1007/s00401-011-0826-y

Nitrini R, Bottino CM, Alcala C, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr.* 2009;21(4):622-630.

Nitrini, Ricardo, Caramelli, Paulo, Bottino, Cássio Machado de Campos, Damasceno, Benito Pereira, Brucki, Sonia Maria Dozzi, & Anghinah, Renato. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2005; 63(3a), 713-719.

Nitrini R, Caramelli P, Porto CS, et al. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. *Dement Neuropsychol.* 2007;1(1):32-36.

Nitrini R, Caramelli P, Herrera Júnior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, Takada LT, Lima EP. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004 Jul;10(4):634-639. *Dement.* 2018 Apr;14(4):492-501.

Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência [Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52(4):457-465.

Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sauaia N et al. Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52(4):457-65.

Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin.* 2017 May;35(2):339-374. doi: 10.1016/j.ncl.2017.01.008. PMID: 28410663; PMCID: PMC5472209.

Otto J, Niemantsverdriet E, Verhaeghe J, De Roeck E, Struyfs H, Somers C, Wyffels L, Ceysens S, Van Mossevelde S, Van den Bossche T, Van Broeckhoven C, Ribbens A, Bjerke M, Stroobants S, Engelborghs S, Staelens S. Association of short-term cognitive decline and conversion of dementia MCI to AD with image of CSF, MRI, amyloid and ¹⁸F-FDG-PET *Neuroimage Clin.* 2019; 22 (): 101771

<p>Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Apolipoprotein E Status as a Predictor of the Development of Alzheimer's Disease in Memory-Impaired Individuals. <i>JAMA</i>. 1995;273(16):1274–1278. doi:10.1001/jama.1995.03520400044042</p>
<p>Pfeffer R F, MD , TT Kurosaki, MS , CH Harrah, Jr., MA , JM Chance, MD , S. Filos, RN. Measurement of functional activities in older in the community. <i>Journal of Gerontology</i> , Volume 37, Edição 3, maio de 1982, páginas 323–329.</p>
<p>Pimentel ÉML. Role of neuropsychological assessment in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. <i>Dement Neuropsychol</i>. 2009 Jul-Sep;3(3):214-221. doi: 10.1590/S1980-57642009DN30300007. PMID: 29213631; PMCID: PMC5618976.</p>
<p>Pinto, A.T, Parry, G, Vieira P et al.1998. Desenhos de estudo: Estudo Transversal. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.</p>
<p>Porto CS, Caramelli P, Nitrini R. The influence of schooling on performance on the Mattis Dementia Rating Scale (DRS) <i>Dement Neuropsychol</i>.2010; 4 (2): 126-130. .</p>
<p>Porto CS, Charchat-Fishman H, Caramelli P, Bahia VS, Nitrini R. Brazilian version of the Mattis Dementia Rating Scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. <i>Arq Neuropsiquiatr</i> 2003;61:339-345.</p>
<p>Qazi, T. J. et al., Epigenetics in Alzheimer's Disease: Perspective of DNA Methylation, <i>Molecular neurobiology</i>, v. 10, 2017.</p>
<p>Radanovic, Márcia, Oshiro, Carlos A., Freitas, Thiago Q., Talib, Leda L. e Forlenza, Orestes V. (2019). Correlation between biomarkers in the CSF of Alzheimer's disease and global cognition in a cohort of psychogeriatric clinic. <i>Revista Brasileira de Psiquiatria</i>. 2019; 41 (6), 479-484.</p>
<p>Radanovic M, Carthery MT, Charchat H, Herrera JR, Porto SP, Nitrini R. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. <i>Demen Neuropsychol</i>. 2007;1:32-6.</p>
<p>Rami L, Fortea J, Bosch B, Solé-Padullés C, Lladó A, Iranzo A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and memory have distinct associations along the continuum from healthy individuals to patients with AD. <i>J Alzheimers Dis</i>. 2011; 23 : 319–26.</p>

Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, Van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EGP, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin K P, Johnson J K, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prigleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL, Sensitivity of the revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia, *Brain*, Volume 134, Issue 9, September 2011, Pages 2456–2477.

Rådestig MA, Skoog J, Zetterberg H, Kern J, Zettergren A, Sacuiu S, Waern M, Wetterberg H, Blennow K, Skoog I, Kern S. Cognitive Performance and Cerebrospinal Fluid Markers in Preclinical Alzheimer's Disease: Results from the Gothenburg H70 Birth Cohort Studies. *J Alzheimers Dis.* 2021;79(1):225-235. doi: 10.3233/JAD-200751. PMID: 33216028.

Rey, A. L 'examen clinique en psychologie. Clinical tests in psychology. 1964 Paris: Presses Universitaires de France.

Ricci M, Graef S, Blundo C, Miller LA. Using the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) to differentiate alzheimer's dementia and behavioural variant fronto-temporal dementia. *Clin Neuropsychol.* 2012;26(6):926-941

Ridge P.G. et al. Genetics of Alzheimer's Disease. *BioMed Research Internacional.* V.2-13,13 p. 2013.

Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 22;3(3):CD010803. doi: 10.1002/14651858.CD010803.pub2. PMID: 28328043; PMCID: PMC6464349.

Rizzi L, Missiaggia L, Roriz-Cruz M. CSF A β ₁₋₄₂, but not p-Tau₁₈₁, Predicted Progression from Amnesic MCI to Alzheimer's Disease Dementia. *Neuromolecular Med.* 2018;20(4):491-497. doi:10.1007/s12017-018-8516-8

Rockwood K, Bowler J, Erkinjuntti T, Hachinski V, Wallin A. Subtypes of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999;13 Suppl 3:S59-S65.

Roe CM, Fagan AM, Grant EA, et al. Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 7.5 years later. *Neurology.* 2013;80(19):1784-1791. doi:10.1212/WNL.0b013e3182918ca6

Román GC. Defining dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2002; 178:6-9. PMID: 12492785.

Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. <i>Neurology</i> . 1993;43(2):250-260. doi:10.1212/wnl.43.2.250
Rolstad S, Berg AI, Bjerke M, et al. Amyloid- β_{42} is associated with cognitive impairment in healthy elderly and subjective cognitive impairment. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2011;26(1):135-142.
Rolstad, Sindre et al. Cerebrospinal fluid biomarkers mirror the rate of cognitive decline. 1 de janeiro de 2013: 949 - 956. <i>Jornal: Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2013; vol. 34, n. 4: 949-956.
Sanchez, Maria Angélica dos Santos, Correa, Priscila Cristina Ribeiro e Lourenço, Roberto Alves. (2011). Adaptação transcultural do "Questionário de Atividades Funcionais - FAQ" para uso no Brasil. <i>Demência e Neuropsicologia</i> , 5 (4), 322-327. https://doi.org/10.1590/S1980-57642011DN05040010
Schaeffer MJ, Callahan BL; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Investigating the Association Between Verbal Forgetting and Pathological Markers of Alzheimer's and Lewy Body Diseases. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2019;70(3):877-887.
Schreiner AS, Hayakawa H, Morimoto T, Kakuma T. Screening for late life depression: cut-off scores for the Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia among Japanese subjects. <i>Int J Geriatr Psychiatry</i> . 2003 Jun;18(6):498-505. doi: 10.1002/gps.880. PMID: 12789670.
Shulman K, Gold DP, Cohen CA, Zuchero CA. Clock design and dementia in the community: a longitudinal study. <i>Int J Geriatr Psych</i> 1993; 8:487-96
Silva, T.B. L, Yassuda, M.S, Guimarães, Valente V, Florindo, A.A. Fluência verbal e variáveis sociodemográficas no processo de envelhecimento: um estudo epidemiológico. <i>Psicologia: Reflexão e Crítica</i> , 2011; 24(4), 739-746. https://doi.org/10.1590/S0102-79722011000400014
Simons JS, Spiers HJ. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. <i>Nat Rev Neurosci</i> . 2003 Aug;4(8):637-48. doi: 10.1038/nrn1178. PMID: 12894239.
Smits LL, Pijnenburg YA, Koedam EL, et al. Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2012;30(1):101-108. doi:10.3233/JAD-2012-111934
Squire, L.R, & Knowlton, B. J. (1996). Learning about categories in the absence of memory. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences, USA</i> , 1996.
Seppälä TT, Koivisto AM, Hartikainen P, Helisalmi S, Soininen H, Herukka SK. Longitudinal alterations of CSF biomarkers in Alzheimer's disease. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2011;

25: 583–94
Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement.</i> 2011;7(3):280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
Sudo, FK, de Souza, AS, Drummond, C., Assunção, N., Teldeschi, A., Oliveira, N., Rodrigues, F., Santiago-Bravo, G., Calil, V., Lima, G. , Erthal, P., Bernardes, G., Monteiro, M., Tovar-Moll, F., & Mattos, P. (2019). Inter-métodos e correlatos anatômicos de testes de memória episódica no espectro da doença de Alzheimer. <i>PloS one</i> , 14 (10), e0223731. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223731
Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA et al. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 1989;37(8):725-9. doi:10.1111/j.1532-5415.1989.tb02233.x
Takada LT, Caramelli P, Fichman HC, Porto CS, Bahia VS, Anghinah R et al. Comparison between two tests of delayed recall for the diagnosis of dementia. <i>Arq Neuropsiquiatr.</i> 2006; 64(1):35-40. doi:10.1590/S0004-282X2006000100008
Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity?. <i>Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son lamisma entidad? Neurologia.</i> 2018;33(4):244-253. doi:10.1016/j.nrl.2015.08.002
Teng E, Leone-Friedman J, Lee GJ, Woo S, Apostolova LG, Harrell S, Ringman JM, Lu PH. Similar verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. <i>Arch Clin Neuropsychol.</i> 2013 Aug;28(5):400-10. doi: 10.1093/arclin/act039. Epub 2013 Jun 9. PMID: 23752677; PMCID: PMC3711375.
The Lancet. Doença de Alzheimer: expedição ao desconhecido. <i>Lanceta.</i> 2016; 388: 2713.
Theofilas, P., Ehrenberg, A.J., Nguy, A., Thackrey, J.M., Dunlop, S., Mejia, M.B., Alho, A.T., Paraizo Leite, R.E., Rodriguez, R.D., Suemoto, C.K., Nascimento, C.F., Chin, M., MedinaClegorn, D., Cuervo, A.M., Arkin, M., Seeley, W.W., Miller, B.L., Nitrini, R., Pasqualucci, C.A., Filho, W.J., Rueb, U., Neuhaus, J., Heinsen, H., Grinberg, L.T., 2018. Probing the correlation of neuronal loss, neurofibrillary tangles, and cell death markers across the Alzheimer's disease Braak stages: a quantitative study in humans. <i>Neurobiol Aging</i> 61, 1-12.
Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. <i>Arch Clin Neuropsychol.</i> 1999 Feb;14(2):167-77.

Torres KCL, Santos RR, Mapa FC, Moraes FL, Moraes EN, Silva MAR. Biomarcadores na doença de Alzheimer. *Geriatr Gerontol Aging*.2012; 6 (3): 273-282

Trelle AN, Carr VA, Wilson EN, Swarovski MS, Hunt MP, Toueg TN, Tran TT, Channappa D, Corso NK, Thieu MK, Jayakumar M, Nadiadwala A, Guo W, Tanner NJ, Bernstein JD, Litovsky CP, Guerin SA, Khazenzon AM, Harrison MB, Rutt BK, Deutsch GK, Chin FT, Davidzon GA, Hall JN, Sha SJ, Fredericks CA, Andreasson KI, Yassuda, Mônica Sanches, Silva, Henrique Salmazo da, Lima-Silva, Thais Bento, Cachioni, Meire, Falcão, Deusivania Vieira da Silva, Lopes, Andrea, Batistoni, Samila Sathler Tavares e Neri, Anita Liberalesso. Normative data for the Cognitive Screening Battery Brief stratified by age and education. *Demência e Neuropsicologia*. 2017; 11 (1), 48-53.

Vandenberghe, R. The Relationship between Amyloid Deposition, Neurodegeneration, and Cognitive Decline in Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 14, 498 (2014)
doi:10.1007/s11910-014-0498-9

Van Rossum, IA, Vos, SJ, Burns, L., Knol, DL, Scheltens, P., Soininen, H., Wahlund, LO, Hampel, H., Tsolaki, M., Minthon, L., L'italien, G., van der Flier, WM, Teunissen, CE, Blennow, K., Barkhof, F., Rueckert, D., Wolz, R., Verhey, F., & Visser, PJ .Os marcadores de lesão predizem o tempo até a demência em indivíduos com MCI e patologia amiloide. *Neurology*, (2012). 79 (17), 1809-1816. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182704056>

Vitiello APP, Ciríaco JGM, Takahashi DY, Nitrini R, Caramelli P. Brief cognitive assessment of patients seen at a general neurology outpatient clinic. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2007;65(2A):299-303.

Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, Smith R, Ossenkoppele R, Strandberg OT, La Joie R, Aksamit LM, Grothe MJ, Iturria-Medina Y; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Pontecorvo MJ, Devous MD, Rabinovici GD, Alexander DC, Lyoo CH, Evans AC, Hansson O. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2021 Apr 29. doi: 10.1038/s41591-021-01309-6. Epub ahead of print. PMID: 33927414.

Waldemar G, Dubois B, Emre M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *J Neurol* 2007; 14:e1-e26.

Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Clinical evaluation of the ICD-10 criteria for vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;243(1):33-40. doi: 10.1007/BF02191521. PMID: 8399408.

Wixted JT The psychology and neuroscience of forgetting. *Annu Rev Psychol*. 2004; 55:235–269.

Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):868-877. doi:10.1016/S1474-4422(12)70200-4

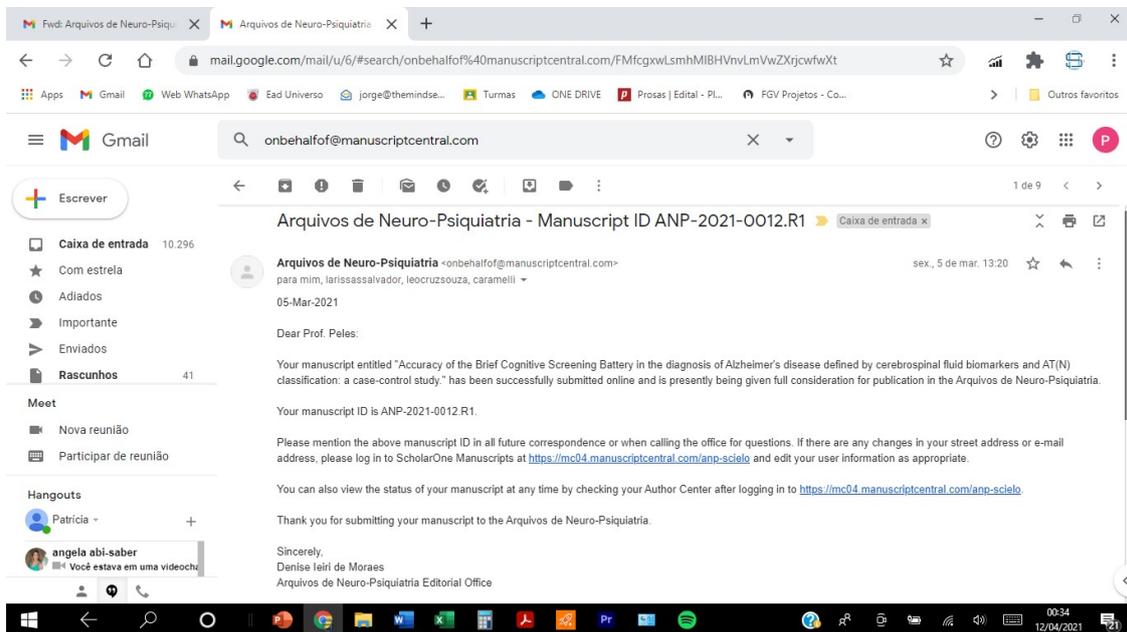
Whitwell JL, Graff-Radford J, Tosakulwong N, et al. [¹⁸F]AV-1451 clustering of entorhinal and cortical uptake in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2018;83(2):248-257. doi:10.1002/ana.25142

Yassuda, Mônica Sanches, Silva, Henrique Salmazo da, Lima-Silva, Thais Bento, Cachioni, Meire, Falcão, Deusivania Vieira da Silva, Lopes, Andrea, Batistoni, Samila Sathler Tavares e Neri, Anita Liberalesso. Normative data for the Cognitive Screening Battery Brief stratified by age and education. *Demência e Neuropsicologia.* 2017; 11 (1), 48-53.

Xiong YL, Meng T, Luo J, Zhang H. The Potential of Neurofilament Light as a Biomarker in Alzheimer's Disease. *Eur Neurol.* 2021;84(1):6-15. doi: 10.1159/000513008. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33477142.

ANEXOS

1. PRINT – Email de aprovação do Artigo do Estudo 1 junto à Revista Arquivos de Neuro-Psiquiatria de 05 de Março de 2021.



2. ARTIGO DO ESTUDO 1 – aprovado para publicação pela Revista Arquivos de Neuro-Psiquiatria

Title: Accuracy of the Brief Cognitive Screening Battery in the diagnosis of Alzheimer's disease defined by cerebrospinal fluid biomarkers and AT(N) classification: a case- control study.

Short title: BCSB accuracy in AD diagnosis

Patrícia Regina Henrique Peles^{1,2}, Larissa de Souza Salvador^{2,3}, Leonardo Cruz de Souza^{1,2}, Paulo Caramelli^{1,2,3}

- 1- Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brazil
- 2- Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brazil
- 3- Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brazil

ABSTRACT

Background: Validation of cognitive instruments for detection of Alzheimer's disease (AD) based on correlation with diagnostic biomarkers allows a more reliable identification of the disease. **Objectives:** To investigate the accuracy of the Brief Cognitive Screening Battery (BCSB) in the differential diagnosis between AD, non-AD cognitive impairment (both defined by cerebrospinal fluid-CSF biomarkers) and healthy cognition, and to correlate CSF biomarker results with cognitive performance. **Methods:** Overall, 117 individuals were evaluated. Forty-five patients with mild cognitive impairment (MCI) or mild dementia within the AD *continuum* defined by the AT(N) classification [A+T+/- (N)+/], 27 non-AD patients with MCI or mild dementia [A-T+/- (N)+/-], and 45 cognitively healthy individuals without CSF biomarker results. All participants were submitted to the BCSB. **Results:** Total BCSB score and delayed recall (DR) of the BCSB memory test showed high diagnostic accuracy, as indicated by areas

under the ROC curve (AUC), namely 0.89 and 0.87, respectively, for discrimination between AD and non-AD *versus* cognitively healthy controls. Similarly, total BCSB and DR displayed high accuracy (AUC-ROC curves of 0.89 and 0.91, respectively) for differentiation between AD and controls. BCSB tests displayed low accuracy for differentiation between AD and non-AD. CSF levels of biomarkers correlated significantly, though weakly, with DR. **Conclusions:** Total BCSB and DR scores presented good accuracy in the differentiation between patients with AD biological diagnosis and cognitively healthy individuals, but low accuracy to differentiate AD from non-AD patients.

Keywords: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, diagnosis, biomarkers, cognition.

Título: Acurácia da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo no diagnóstico da doença de Alzheimer definida por biomarcadores no líquido cefalorraquidiano e classificação pelo sistema AT(N): estudo caso-controle.

Título curto: BBRC no diagnóstico de DA

RESUMO

Introdução: A validação de testes cognitivos para identificação da doença de Alzheimer (DA) definida por biomarcadores aumenta a confiabilidade diagnóstica. **Objetivos:** Investigar a acurácia da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC) no diagnóstico diferencial entre DA, comprometimento cognitivo não-DA (ambos diagnósticos definidos por biomarcadores no líquido cefalorraquidiano-LCR) e indivíduos cognitivamente saudáveis, e investigar correlações entre desempenho nos testes e concentrações dos biomarcadores no LCR. **Métodos:** No total, 117 indivíduos foram avaliados. Quarenta e cinco pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) ou demência leve com diagnóstico do *continuum* de DA definido pela classificação AT(N) [A+T+/--(N)+/-], 27 pacientes com CCL ou demência leve não-DA [A-T+/--(N)+/-], e 45 controles cognitivamente saudáveis sem estudo de biomarcadores no LCR. Os participantes foram submetidos à BBRC. **Resultados:** O escore total da BBRC e a evocação tardia (ET) no teste de memória da BBRC apresentaram elevada acurácia diagnóstica na diferenciação entre DA e não-DA *versus* controles, indicada pelas áreas

sob a curva ROC (AUC) de 0,89 e 0,87, respectivamente. De modo semelhante, o escore total da BBRC e a ET mostraram elevadas acurácias (AUC-ROC de 0,89 e 0,91, respectivamente) para o diagnóstico diferencial entre DA e controles. A acurácia da BBRC foi baixa na diferenciação entre DA e não-DA. Os níveis dos biomarcadores no LCR se correlacionaram de forma significativa, embora fraca, com ET. **Conclusões:** Os escores totais da BCSB e a ET apresentaram boa acurácia na diferenciação entre pacientes com diagnóstico biológico de DA e controles cognitivamente saudáveis, mas baixa acurácia para diferenciar DA de não-DA.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo leve, diagnóstico, biomarcadores, cognição.

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide^{1,2,3}, although often underreported^{4,5,6}. AD diagnosis until recently was based solely on identification of a characteristic cognitive profile and exclusion of other diseases by ancillary tests. Lately, important advances have been achieved with development of specific biomarkers⁷.

Cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers profiles associated with AD are reduced concentration of beta-amyloid (A β 42) and increased concentrations of total tau (T-Tau) and phosphorylated tau (P-Tau). Detection of these biomarkers, by CSF analysis or neuroimaging methods, allows the biological diagnosis of AD and differentiation from non-AD dementias through the AT(N) classification. According to AT(N), A+ individuals, regardless of whether T and (N) are + or -, are qualified as presenting the *continuum* of AD pathological process. However, diagnostic biomarkers are costly or invasive, besides being commonly unavailable. Thus, the most used diagnostic methods are clinical assessment, laboratory tests and structural neuroimaging⁸.

The Brief Cognitive Screening Battery (BCSB) is a useful tool to detect dementia, particularly AD⁹. Several studies investigated the psychometric characteristics of the BCSB^{10,11,12}. However, the BCSB has not been investigated nor validated in patients with AD biological diagnosis, which could enhance the evidence for clinical use.

The present study aimed to investigate the BCSB in the diagnosis of AD *continuum* and the association between BCSB scores and CSF biomarkers concentrations.

METHODS

The institution's Research Ethics Committee approved the study.

Participants

The sample was divided among AD, non-AD and control group. Individuals with schooling less than four years or with scores below 20 points in the Mini-Mental State Examination (MMSE)^{13,14} were excluded.

AD and non-AD patients presented clinical diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) or mild dementia. All patients were submitted to CSF biomarkers analysis, with concentration measurements of A β 42, T-tau and P-tau. Diagnostic categorization of AD and non-AD was purely biological, independent of the cognitive results.

Therefore, two diagnostic classifications were established: 1) clinical, according to consensual criteria for AD^{15,16} behavioral variant frontotemporal dementia¹⁷, vascular dementia^{18,19}, primary progressive aphasia²⁰ and dementia with Lewy Bodies^{21,22}; and 2) biological, based on CSF biomarkers and on AT(N) classification. Clinical and biological classifications were performed by independent researchers.

Cognitively healthy controls had no history of neurological or psychiatric disorders, nor depression according to clinical assessment, were not taking medications with cognitive effects, and presented normal MMSE^{13,14} scores for their age and education²³. CSF biomarkers were not available for controls.

Instruments

Participants were submitted to MMSE²⁴ and BCSB. The BCSB comprises three tests: 1. Figure memory test (FMT)²⁵, including naming, incidental memory, immediate memory, learning, delayed recall (DR) and recognition; 2. Verbal fluency (VF) test-animals/minute¹⁴; 3. Clock drawing test (CDT)²⁶.

In the FMT, a board with 10 drawings is presented to participants who must name them; then, without the board, subjects must evoke the drawings (incidental memory). Subsequently, the board is shown twice for 30 seconds, for two recalls

(immediate memory and learning). VF and CDT are administered as interference tests, followed by DR of the drawings and recognition. BCSB administration usually takes eight to 10 minutes.

Total scores were calculated for each task separately and transformed into z scores based on BCSB¹¹ normative data, stratified by age and education.

Biological analysis

CSF analyses were conducted in two laboratories, following the same procedures. CSF samples were centrifuged at 3,000 revolutions per minute for 10 minutes, at 4°C, maximum four hours after collection. CSF aliquots were frozen in polypropylene tubes at -80°C until analysis.

Biomarkers were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique using INNOTEST hTAU Ag, PHOSPHO-TAU (181P) and β - Amyloid (1-42) kits (Fujirebio Europe NV, Gent, Belgium), following manufacturer's instructions. Reference values for AD diagnosis were $A\beta_{42} < 700$ pg/mL, T-tau > 375 pg/mL and P-tau > 60 pg/mL. Reference values for non-AD diagnoses were $A\beta_{42} \geq 700$ pg/mL, T-tau ≤ 375 pg/mL, P-tau ≤ 60 pg/mL²⁷.

Statistical analysis

First, we conducted descriptive analysis of the sociodemographic data and of the raw scores from the cognitive tests. Then, we used Kruskal-Wallis test with the z- scores controlled by age and education to investigate differences in BCSB subtests between AD vs. non-AD vs. controls. Effect-sizes were calculated.

The Kendall method, with Bonferroni corrections, explored correlations between biomarkers and cognitive performance. Sensitivity and specificity of BCSB subtests for diagnosis of clinical groups were determined through Receiver Operator Characteristic (ROC) curves. Finally, logistic regression analysis investigated the likelihood of identifying clinical cases using BCSB subtests.

RESULTS

The AD group included 45 participants (57.7% women), with mean age of 65.3 (SD = 6.5) years and mean schooling of 13.1 (SD = 5.1) years [34 A+T+(N)+; 2 A+T+(N)-; 9 with A+T-(N)-]. AD patients had mean symptoms' duration of 2.7 (SD = 1.8) years. The non-AD group included 27 participants (37.0% women), with mean age of 64.5 (SD = 6.4) years

and mean schooling of 11.9 (SD = 4.6) years [21 A-T-(N)-; 1 A-T-(N)+; 1 A-T+(N)-; 4 A-T+(N)+].

The non-AD group included 13 participants with behavioral variant temporal dementia, eight patients with MCI, three with semantic variant-primary progressive aphasia, one with vascular dementia, one with dementia with Lewy bodies, and one patient with dementia of undefined etiology.

Non-AD patients had mean symptoms' duration of 2.1 (SD = 1.1) years. The control group included 45 participants (44.4% women), with mean age of 68.9 (SD = 5.6) years and mean schooling of 10.0 (SD = 5.1) years. Table 1 presents sociodemographic and cognitive performance data for each group.

Table 1. Sociodemographic and cognitive data of AD, non-AD and control groups

Subtests	AD (n = 45)	Non-AD (n = 27)	Controls (n = 45)	K	P	Post-Hoc (Dunn Test)	Effect size
Age	65.3(6.5)	64.5 (6.4)	68.9 (5.6)	5.35	<0.005	0 = 1 < 2	d = 0.31
Schooling	13.1(5.1)	11.9 (4.6)	10.0 (5.1)	4.48	<0.01	0 = 1 > 2	d = 0.28
Sex					p <0.007	x ² = 5.28	
Men	19	17	16				
Woman	26	10	29				
MMSE	24.1 (2.8)	24.2 (2.1)	28.0 (1.2)	14.31	< 0.001	0 = 1 < 2	$\eta^2 = 0.10$
Naming	9.8 (0.5)	9.7 (0.8)	9.9 (0.2)	0.59	0.74	-	-
Inc. Mem	4.5 (1.9)	5.1 (1.8)	5.8 (1.3)	9.34	< 0.001	0 < 2; 1 = 2	$\eta^2 = 0.06$
Im. Mem	6.2 (1.64)	6.7 (1.6)	8.1 (1.19)	31.77	< 0.001	0 = 1 < 2	$\eta^2 = 0.25$
Learning	7.0 (1.7)	7.4 (2.2)	8.9 (1.0)	26.26	< 0,001	0 = 1 < 2	$\eta^2 = 0.21$
DR	4.5 (2.2)	6.1 (2.4)	8.3 (1.2)	48.46	< 0.001	0 < 1 < 2	$\eta^2 = 0.40$
Recognition	8.7 (2.0)	8.0 (2.2)	9.8 (0.4)	16.26	< 0.001	0 = 1 < 2	$\eta^2 = 0.12$
VF	13.3 (5.1)	11.4 (4.6)	17.7 (4.7)	25.61	< 0.001	1 < 0 < 2	$\eta^2 = 0.21$
CDT	6.9 (2.3)	6.6 (2.3)	8.3 (1.7)	6.48	< 0.03	-	-
BCSB total	59.4 (12.4)	59.7 (10.7)	77.1 (7.4)	31.98	< 0.001	0 = 1 < 2	$\eta^2 = 0.26$

Legend: 0 = AD; 1 = non-AD and Control = 2. Mini-Mental State Examination (MMSE); Incidental Memory (Inc. Mem); Immediate Memory (Im. Mem); Delayed Recall (DR); Verbal Fluency (VF); Clock Drawing Test (CDT); Brief Cognitive Screening Battery (BCSB).

AD patients performed significantly worse than non-AD patients and controls only in the DR subtest. In incidental memory, AD patients displayed significantly lower performance than controls, but performed similar to non-AD patients. In the VF subtest, AD patients performed better than non-AD participants, but worse than controls. In immediate memory, learning and recognition, AD and non-AD groups performed significantly lower than controls, although AD and non-AD performances were similar.

Regarding BCSB total score, AD and non-AD groups displayed significantly lower performance than controls. Figure 1 shows dispersion of cases by age, total BCSB score and group.

Figure 1. Dispersion by age and total BCSB score.

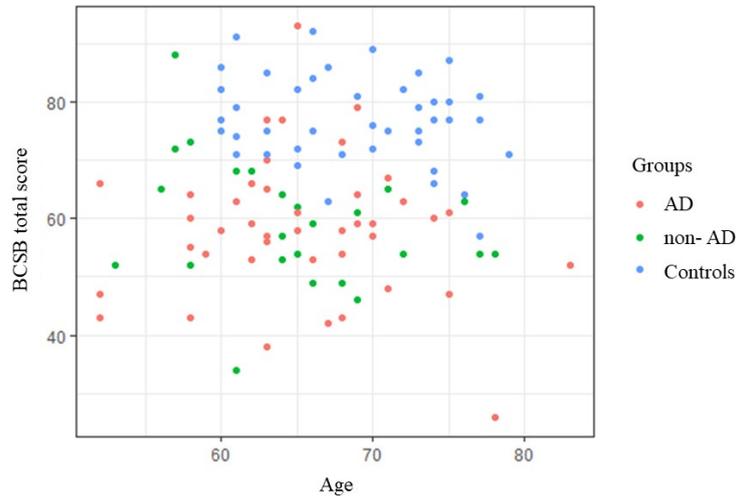


Figure 1. Dispersion by age and total BCSB score. Legend: Brief Cognitive Screening Battery total (BCSB)

Area under the ROC curve (AUC), confidence interval, sensitivity, specificity, and best cutoff scores were calculated for each BCSB variable for differential diagnoses between AD, non-AD and controls (Table 2).

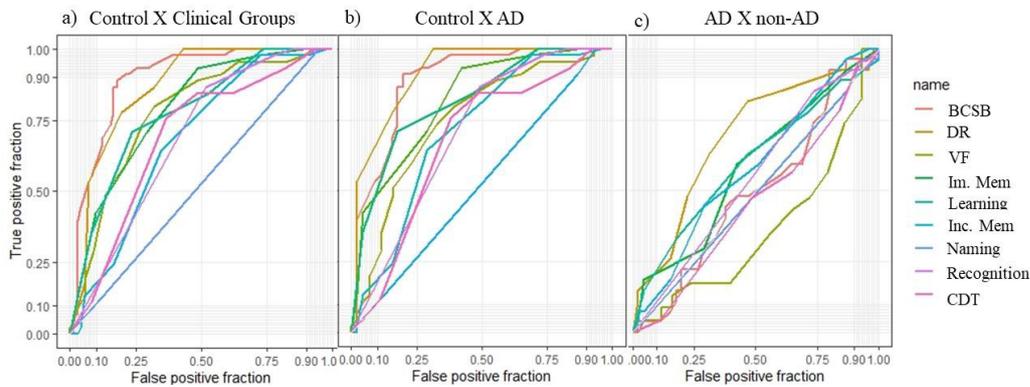
Table 2. Data of ROC curves in the comparison between clinical groups (AD and non-AD) and controls, and between AD and non-AD patients

	Variable	Naming	Inc Mem	Im Mem	Learning	DR	Recognition	VF	CDT	BCSB total
Clinical groups vs. Controls	AUC	0.53	0.68	0.79	0.78	0.87	0.69	0.78	0.69	0.89
	95% CI	0.43 to 0.62	0.58 to 0.76	0.71 to 0.86	0.69 to 0.851	0.79 to 0.92	0.59 to 0.77	0.69 to 0.85	0.59 to 0.78	0.83 to 0.95
		Sensitivity	5.56	65.28	51.39	76.39	80.56	48.61	68.18	63.33
	Specificity	100	64.44	93.33	71.11	77.78	86.67	80.00	75.56	81.94
	Cut-off	≤ 8	≤ 5	≤ 6	< 8	< 7	≤ 9	≤ 13	≤ 8	≤ 68
AD vs. Controls	AUC	0.53	0.71	0.82	0.82	0.91	0.70	0.75	0.67	0.89
	95% CI	0.43 to 0.62	0.60 to 0.81	0.73 to 0.89	0.72 to 0.89	0.84 to 0.96	0.60 to 0.80	0.64 to 0.83	0.56 to 0.77	0.81 to 0.94
		Sensitivity	5.57	71.11	57.78	82.22	68.89	51.11	67.44	62.16
	Specificity	100.00	64.44	93.33	71.11	100	86.67	73.33	75.56	91.11
	Cut-off	≤ 8	≤ 5	≤ 6	≤ 8	≤ 5	≤ 9	≤ 14	≤ 8	≤ 67
AD vs. non-AD	AUC	0.51	0.58	0.58	0.60	0.69	0.55	0.63	0.54	0.50
	95% CI	0.39 to 0.63	0.46 to 0.70	0.46 to 0.70	0.48 to 0.71	0.57 to 0.79	0.43 to 0.67	0.50 to 0.75	0.41 to 0.67	0.38 to 0.62
		Sensitivity	100	71.11	57.78	53.33	53.33	26.67	72.09	64.86
	Specificity	3.7	44.44	59.26	62.96	81.48	85.19	52.17	43.48	7.41
	Cut-off	> 5	≤ 5	≤ 6	≤ 7	≤ 4	≤ 8	> 10	> 5	> 48

Legend: AUC = area under the curve; 95% CI = Confidence interval; Criterion = cutoff point. Incidental Memory (Inc. Mem); Immediate Memory (Im. Mem); Delayed Recall (DR); Verbal Fluency (VF); Clock Drawing Test (CDT); Brief Cognitive Screening Battery (BCSB).

As can be seen in Figure 2 (a, b), naming did not present satisfactory AUC in any of the comparisons. The DR subtest and total BCSB score presented the best AUC values for comparisons between clinical groups and controls, and between AD and controls. None of BCSB subtests displayed good AUC for differentiation between AD and non-AD (Figure 2c).

Figure 2. ROC curves for comparisons between groups.



Legend: Incidental Memory (Inc. Mem); Immediate Memory (Im. Mem); Delayed Recall (DR); Verbal Fluency (VF); Clock Drawing Test (CDT); Brief Cognitive Screening Battery total (BCSB).

In the logistic regression analysis, DR and total BCSB scores displayed the best results in the diagnostic prediction of clinical groups. The learning subtest of the FMT was the only test that significantly differentiated AD from non-AD cases (Table 3).

Table 3. Results of comparison logistic regressions between groups

	Variable	Naming	Inc Mem	Im Mem	Learning	DR	Recognition.	VF	CDT	BCSB total
Clinical groups vs. Controls	Odds Ratio	1.00	0.80	1.23	0.99	2.40	1.04	1.17	1.10	1.22
	95% CI	0.82 to 1.21	0.46 to 1.36	0.69 to 2.24	0.58 to 1.68	1.40 to 4.69	0.83 to 1.38	0.94 to 1.46	0.83 to 1.46	1.04 to 1.52
	p value	0.72	< 0.001	< 0.001	0.08	< 0.001	0.18	0.09	0.3	< 0.05
AD vs. Controls	Odds Ratio	0.9	0.8	1.22	1.23	2.95	0.94	1.06	1.14	1.26
	95% CI	0.63 to 1.23	0.39 to 1.56	0.61 to 2.47	0.59 to 2.14	1.55 to 6.88	0.66 to 1.33	0.75 to 1.37	0.80 to 1.63	1.02 to 1.80
	p value	0.77	< 0.001	< 0.001	< 0.01	< 0.001	0.74	0.58	0.44	0.02
AD vs. Non-AD	Odds Ratio	0.78	0.71	0.69	1.88	1.38	0.85	0.68	1.01	1.3
	95% CI	0.56 to 1.01	0.31 to 1.50	0.34 to 1.29	1.15 to 3.50	0.90 to 2.38	0.66 to 1.07	0.38 to 1.03	0.67 to 1.57	0.89 to 2.09
	p value	0.2	0.99	0.51	< 0.01	0.09	0.09	0.06	0.92	0.19

Legend: Incidental Memory (Inc. Mem); Immediate Memory (Im. Mem); Delayed Recall (DR); Verbal Fluency (VF); Clock Drawing Test (CDT); Brief Cognitive Screening Battery (BCSB).

Correlations between CSF biomarkers and performance in BCSB among AD and non-AD patients were weak, but significant between biomarkers and DR. A positive correlation between DR and A β 42 ($K = 0.17$; $p < 0.03$), and negative correlations with T-tau ($K = -0.24$; $p < 0.003$) and P-tau ($k = -0.24$; $p < 0.004$) were observed.

DISCUSSION

The BCSB proved to be a good screening instrument for identifying AD and non-AD patients defined by the CSF biomarkers and AT(N) classification system, in MCI or mild dementia stages, with good sensitivity and specificity.

In most subtests AD patients performed worse than controls. Moreover, the DR subtest displayed good specificity to differentiate AD from non-AD, although with low sensitivity.

Sensitivity and specificity in our study were lower than those found in previous investigations using the BCSB^{12,13,16}. It is possible that inclusion of non-amnesic AD patients, together with FTD patients with possible memory changes in the non-AD group, may have decreased BCSB accuracy.

Furthermore, increased diagnostic precision determined by biomarkers may also have influenced the results. It should also be considered that the AT(N) classification does not encompass the full spectrum of possible pathophysiological changes associated to aging.

Accordingly, new CSF biomarkers (e.g., neurofilament light chain and neurogranin) have been employed to optimize dementia diagnoses²⁸. In addition, cognitive deficits are not specific of each clinical condition and usually overlap across different diseases²⁹.

In sum, our results confirm that cognitive tests are sensitive tools for MCI/dementia screening, but correspondence between clinical and underlying pathological features is not linear.

The BCSB displayed good diagnostic accuracy, corroborating with previous results^{11,12,13,30}. DR was the best BCSB subtest, when comparing AD and controls. Previous studies^{31,32} have identified superiority of BCSB DR test in illiterates compared to CERAD^{33,34} DR and similar accuracy in literate people.

Interestingly, the learning subtest of FMT was the only significant variable in the logistic regression to discriminate between AD and non-AD. However, DR was marginally significant, and the results suggest that this test was also able to discriminate between AD and non-AD patients.

The ROC curve analysis showed that DR was slightly superior to learning, with similar sensitivity, but with greater specificity. Thus, we need to be cautious when interpreting these results, because the non-AD group includes patients with different etiologies and also presenting episodic memory deficits.

Negative correlations were found between DR and CSF T-tau and P-tau concentrations, and a positive correlation between DR and A β 42. However, all these correlations were weak. It is important to highlight that elevated T-tau levels in the CSF, indicative of neurodegeneration or (N+), were observed in 3/4 of AD patients, but in less than 10% of non-AD cases.

Investigation of CSF biomarkers in association with cognitive testing contributes to the understanding of deficits that could be attributed to the biological substrates of AD. In two studies that investigated CSF biomarkers in relation to cognition, Rolstad et al. observed that A β levels correlated with episodic memory deficits since the onset of the disease³⁵, and T-tau levels had a small to moderate influence on all cognitive domains, except for visuospatial abilities, in patients with MCI³⁶.

Some studies^{37,38} associated biomarkers and cognition in a temporal pattern, where cognitive performance correlates first with A β , then with T-tau and P-tau, suggesting that combination of neuropsychological assessment with CSF biomarkers is useful for AD differential diagnosis.

Additionally, the concentrations of P-tau have greater specificity for AD diagnosis, showing good discrimination between AD and frontotemporal dementia, since levels of this biomarker are more associated with cognition in AD and correlate with disease stage³⁹.

BCSB cutoff scores presented in our study indicate high precision in the identification of AD and non-AD, since diagnoses were based on CSF biomarkers. However, the present study is limited by the lack of biomarkers data among controls and by small sample sizes. In addition, although biomarkers analyses were carried out with the same diagnostic kit, tests were conducted in two laboratories, which can skew biomarkers measurements.

Combination of less invasive and more accessible tests allows overcoming financial and structural challenges of the health system, without neglecting the diagnostic reliability. In view of the growing demand for differential diagnosis of dementia, it is necessary to use validated instruments to assist diagnostic investigation.

We conclude that the BCSB displays good accuracy in the differentiation between patients with biological diagnosis of AD, non-AD and controls, confirming its value as a cognitive screening tool for clinical practice.

ACKNOWLEDGMENTS

We are very grateful to the patients and controls for their participation in the study.

We thank Drs. Antônio Lúcio Teixeira, Izabela Guimarães Barbosa, Micheli Figueiró, Natália Pessoa Rocha and Nayara Braz for their assistance in the CSF analyses.

¹ Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9503):2112-2117.

² Fiest KM, Jetté N, Roberts JI, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2016;43 Suppl 1:S3-S50.

³ The Lancet. Doença de Alzheimer: expedição ao desconhecido. *Lanceta*. 2016; 388: 2713.

⁴ Herrera, E.; Caramelli, P.; Silveira, A. S.; Nitrini, R.; *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2002; 16, 103-8.

⁵ Nitrini R, Bottino CM, Albala C, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(4):622-630.

⁶ Callahan CM, Tu W, Stump TE, Clark DO, Unroe KT, Hendrie HC. Errors in self-reports of health services use: impact on alzheimer disease clinical trial designs. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015 ; 29(1) :75-81.

⁷ Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association working groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease *Alzheimers Dement*. 2011; 7 (3): 257-262.

⁸ Nitrini, Ricardo, Caramelli, Paulo, Bottino, Cássio Machado de Campos, Damasceno, Benito Pereira, Brucki, Sonia Maria Dozzi, & Anghinah, Renato. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2005; 63(3a), 713-719.

⁹ Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sauaia N et al. Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(4):457-65.

¹⁰ Yassuda, Mônica Sanches, Silva, Henrique Salmazo da, Lima-Silva, Thais Bento, Cachioni, Meire, Falcão, Deusivania Vieira da Silva, Lopes, Andrea, Batistoni, Samila Sathler Tavares e Neri, Anita Liberalesso. Normative data for the Cognitive Screening Battery Brief stratified by age and education. *Demência e Neuropsicologia*. 2017; 11 (1),48-53.

¹¹ Vitiello APP, Ciríaco JGM, Takahashi DY, Nitrini R, Caramelli P. Avaliação cognitiva breve de pacientes atendidos em ambulatório de neurologia geral. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(2A):299-303.

- ¹² Fichman-Charchat, Helenice, Miranda, Cristina Vieira, Fernandes, Conceição Santos, Mograbi, Daniel, Oliveira, Rosinda Martins, Novaes, Regina e Aguiar, Daniele. A Bateria Breve de Triagem Cognitiva (BCSB) é uma ferramenta muito útil para o diagnóstico da provável doença leve de Alzheimer em uma clínica geriátrica. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2016; 74 (2), 149-154.
- ¹³ Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3):189-198
- ¹⁴ Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O miniexame do estado mental em uma população geral. Impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52(1):1-7
- ¹⁵ Albert MS, DeKosky ST, Dickson DW, Dubois B., Feldman HH, Fox NC, Gamst A., Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations by the National Institute on Aging-Alzheimer's Association working groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011; 7: 270–279. doi: 10.1016 / j.jalz.2011.03.008.
- ¹⁶ McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H., Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R., et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association working groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011; 7: 263–269. doi: 10.1016 / j.jalz.2011.03.005.
- ¹⁷ Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, Van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EGP, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin K P, Johnson J K, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL, Sensitivity of the revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia, *Brain*, Volume 134, Issue 9, September 2011, Pages 2456–2477.
- ¹⁸ Román GC. Defining dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2002; 178:6-9. PMID: 12492785.
- ¹⁹ Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Clinical evaluation of the ICD-10 criteria for vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1993;243(1):33-40. doi: 10.1007/BF02191521. PMID: 8399408.

- ²⁰ Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16. PMID: 21325651; PMCID: PMC3059138.
- ²¹ McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996 Nov;47(5):1113-24.
- ²² Geser F, Wenning GK, Poewe W, McKeith I. How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art. *Mov Disord*. 2005 Aug;20 Suppl 12:S11-20. doi: 10.1002/mds.20535. PMID: 16092075.
- ²³ Amaral-Carvalho V, Caramelli P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. *Cogn Behav Neurol*. 2012; 25(2):72-6.
- ²⁴ Brucki, S. M., Dozzi, M., Suzana M. F., Okamoto, I. H., & Bertolucci, P. H.F. Dados normativos para o teste de fluência verbal classificado por animais em nosso meio. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1997; 55 (1), 56-61.
- ²⁵ Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência [Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(4):457-465.
- ²⁶ Shulman K, Gold DP, Cohen CA, Zuchero CA. Clock design and dementia in the community: a longitudinal study. *Int J Geriatr Psych* 1993; 8:487-96
- ²⁷ Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois S, Delaby C, Dorey A, Dumurgier J, Hirtz C, Krolak-Salmon P, Laplanche JL, Moreaud O, Peoc'h K, Rouaud O, Sablonnière B, Thouvenot E, Touchon J, Vercruyse O, Hugon J, Gabelle A, Pasquier F, Perret-Liaudet A. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimers Dement*. 2014 Oct;10(5 Suppl): S390-S394.e2.
- ²⁸ Hampel H, Toschi N, Baldacci F, Zetterberg H, Blennow K, Kilimann I, Teipel SJ, Cavado E, Melo Dos Santos A, Epelbaum S, Lamari F, Genthon R, Dubois B, Floris R, Garaci F, Lista

S; Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI). Alzheimer's disease biomarker-guided diagnostic workflow using the added value of six combined cerebrospinal fluid candidates: A β ₁₋₄₂, total-tau, phosphorylated-tau, NFL, neurogranin, and YKL-40. *Alzhe*

²⁹ Nitrini R, Caramelli P, Porto CS, et al. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. *Dement Neuropsychol*. 2007;1(1):32-36.

³⁰. Nitrini R, Caramelli P, Herrera Júnior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, Takada LT, Lima EP. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004 Jul;10(4):634-638. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):492-501.

³¹ Bertoux M, Cassagnaud P, Lebouvier T, Lebert F, Sarazin M, Le Ber I, Dubois B; NeuroCEB Brain Bank, Auriacombe S, Hannequin D, Wallon D, Ceccaldi M, Maurage CA, Deramecourt V, Pasquier F. Does amnesia specifically predict Alzheimer's pathology? A neuropathological study. *Neurobiol Aging*. 2020 Nov; 95:123-130.8

³² Nitrini R, Caramelli P, Herrera Júnior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, Takada LT, Lima EP. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004 Jul;10(4):634-8

³³ Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD): Part 1. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39: 1159-1165.

³⁴ Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001;59(3-A):532-536

³⁵ Rolstad S, Berg AI, Bjerke M, et al. Amyloid- β ₄₂ is associated with cognitive impairment in healthy elderly and subjective cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(1):135-142.

³⁶ Rolstad, Sindre et al. Cerebrospinal fluid biomarkers mirror the rate of cognitive decline. *1 de janeiro de 2013: 949 - 956. Jornal: Journal of Alzheimer's Disease. 2013; vol. 34, n. 4: 949-956.*

³⁷ Radanovic, Márcia, Oshiro, Carlos A., Freitas, Thiago Q., Talib, Leda L. e Forlenza, Orestes V. (2019). Correlation between biomarkers in the CSF of Alzheimer's disease and global cognition in a cohort of psychogeriatric clinic. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2019; 41 (6), 479-484.

³⁸ Mazzeo S., Santangelo R., Bernasconi MP, Cecchetti G., Fiorino A., Pinto P., et al. Combining cerebrospinal fluid biomarkers and neuropsychological assessment: a simple and economical algorithm to predict the progression of cognitive impairment leading to Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis.* 2016; 54: 1495-508.

³⁹ Ferreira D, Perestelo-Pérez L, Westman E, Wahlund LO, Sarría A, Serrano-Aguilar P. Meta-review of central CSF biomarkers in Alzheimer's disease: the state of the art after the new diagnostic criteria reviewed. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 47.

3. ARTIGO 2 a ser submetido para publicação.

Accuracy of neuropsychological tests in the diagnosis of Alzheimer's disease defined by cerebrospinal fluid biomarkers and AT(N) classification in Brazil: a case-control study.

Short title: Neuropsychological tests in AD diagnosis

Patrícia Regina Henrique Peles^{1,2}, Larissa de Souza Salvador^{2,3}, Leonardo Cruz de Souza^{1,2}, Luciano Inácio Mariano², Viviane Amaral Carvalho², Paulo Caramelli^{1,2,3}

- 1- Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brazil
- 2- Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brazil
- 3- Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brazil

ABSTRACT – Introduction: Neuropsychological tests are an important tool for the diagnosis of mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer's disease (AD). **Objectives:** To investigate the accuracy of common neuropsychological tests used in the clinical setting for the diagnosis of AD defined by cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers and AT(N) classification. **Methods:** Seventy four patients participated in the study, namely 42 with diagnosis of AD *continuum* [A+T+/--(N)+/-] and 32 non-AD patients [A-T+/--(N)+/-]. The two groups were matched for age, sex and schooling. All participants were submitted to a thorough neuropsychological assessment with the following instruments: Mattis Dementia Rating Scale (DRS), Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), the Boston naming-*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, a reduced version of the CERAD*, Digit Span Forward (DSF), Digit Span Backward (DSB) and Cubes from The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), verbal fluency – animals (VF-A), and FAS.

Results: The Memory (MEM) and Initiative/Perseveration (I/P) subscales of the DRS, FAS, Digit Span Backward (DSB) and Boston naming displayed good discrimination between AD and non-AD patients. The MEM subscale of the DRS,

RAVLT A6 and FAS presented high sensitivity (90% or more) for AD diagnosis, while DSF displayed high specificity. Non-AD patients had greater difficulty in FAS, DSB and in Boston naming. **Conclusions:** Performance of patients with biological diagnosis of AD on MEM and I/P of DRS, and RAVLT A7 was significantly different from that of non-AD subjects. However, no neuropsychological test displayed high accuracy for differentiation between AD and non-AD patients.

Key Words: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, diagnosis, biomarkers, neuropsychological assessment

RESUMO

Introdução: Testes neuropsicológicos são ferramentas importantes para o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve ou demência devidos à doença de Alzheimer (DA).

Objetivos: Investigar a precisão dos testes neuropsicológicos mais usados na clínica para o diagnóstico de DA definido por biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) e classificação AT(N).

Métodos: Setenta e quatro pacientes participaram do estudo, sendo 42 com diagnóstico do *continuum* de DA [A+T+/- (N)+/-] e 32 não-DA [A-T +/- (N) +/-]. Os dois grupos foram pareados por idade, sexo e escolaridade e foram submetidos à avaliação neuropsicológica com os seguintes instrumentos: Escala de demência de Mattis (DRS), Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey (RAVLT), teste de nomeação de Boston-versão reduzida do CERAD, Extensão de dígitos ordem direta (OD), Extensão de dígitos ordem inversa (OI) e teste de Cubos da Escala de Inteligência de Adultos de Wechsler (WAIS), fluência verbal - animais e FAS. **Resultados:** As subescalas Memória (MEM) e Iniciativa/Perseveração (I/P) da DRS, FAS, OD e nomeação de Boston apresentaram boa discriminação entre pacientes com DA e não-DA. A subescala MEM da DRS, RAVLT A6 e FAS apresentaram altas sensibilidades (90% ou mais) para diagnóstico de DA, enquanto OD apresentou alta especificidade. Pacientes não-DA tiveram maior dificuldade em FAS, OI e nomeação de Boston. **Conclusões:** O desempenho de pacientes com diagnóstico biológico de DA nos subtestes MEM e I/P da DRS e A7 do RAVLT foi significativamente diferente do apresentado por indivíduos não-DA. Entretanto, nenhum teste neuropsicológico revelou acurácia elevada para o diagnóstico diferencial entre DA e não-DA.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo leve, diagnóstico, biomarcadores, avaliação neuropsicológica.

INTRODUCTION

The rapid process of populational aging increases the incidence of Alzheimer's disease (AD), particularly in Brazil and in other low- and middle-income countries, resulting in clinical and socioeconomic consequences.

AD usually results in a cognitive profile characterized by amnesic deficits¹. AD can also result in non-amnesic profiles such as language, visuospatial or behavioral/disexecutive syndromes².

With the existence of different cognitive profiles of patients with AD, it is important that the differential diagnosis between AD and non-AD dementia syndromes be carried out carefully.

Biological diagnosis is currently the most accurate and the most recommended form in making this differential diagnosis. In this sense, the criteria for biological diagnosis of AD proposed by the NIA-AA³ are based on the results of neuroimaging or cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers.

According to these criteria, the biological signature of AD in the CSF is characterized by reduced levels of A β 42, as well as increased levels of total phosphorylated tau (P-tau) and tau (T-tau).

These analytes represent three binary classes composing the AT(N) classification system. A+ individuals are recognized as part of the AD continuum, while T-tau +/- and P-tau +/- are related, respectively, to neurodegeneration and phosphorylated tau accumulation seen in these patients.

These AD biomarkers are still not available in most clinical settings, besides being expensive or invasive. Hence, neuropsychological assessment continues to be one of the most accessible diagnostic tools in outpatient clinics.

The neuropsychological tests mostly used in clinical practice in Brazil include the Mattis Dementia Rating Scale (DRS)^{4,5}, Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)^{6,7,8}, the *reduced version* of Boston naming from the *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) battery^{9,10,11}, Digit Span and Cubes from The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)¹² verbal fluency – animals^{13,14}, and the phonemic fluency FAS^{15,16}. All these tests have been adapted to the Brazilian population and have shown good accuracy for identifying AD or dementia patients. However, research has not used biological biomarkers, which could help to increase the reliability of clinical diagnosis of AD in our country.

The goal of the present study was to investigate the accuracy of a neuropsychological assessment battery to differentiate AD from non-AD cognitive impairment among patients with a biological diagnosis determined by CSF biomarkers.

METHODS

The study was conducted with patients evaluated by the clinical team of the Behavioral and Cognitive Neurology Outpatient Unit at the Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), in Belo Horizonte, Brazil. All patients were submitted to neuropsychological assessment and to lumbar punctures, to analyze CSF biomarkers. The study was approved by the ethics committee of UFMG.

Participants

Patients with mild cognitive impairment (MCI) or mild dementia were invited to participate in the study and submitted to extensive neuropsychological assessment. Patients with moderate or severe dementia, with a total score below 93 in the (DRS)^{17,18} or below 20 in the Mini-Mental State Examination (MMSE)^{19,20} were excluded.

The patients' sample was divided into two groups according to the biological diagnosis. All patients classified as A+, were classified as AD *continuum*, while A- cases were classified as non-AD.

The non-AD group included patients with diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia, vascular dementia, primary progressive aphasia, and dementia with Lewy bodies.

Biological analysis

CSF analyses were conducted in two laboratories, following the same procedures. CSF samples were centrifuged at 3,000 revolutions per minute for 10 minutes, at 4°C, maximum four hours after collection.

CSF aliquots were frozen in polypropylene tubes at -80°C until the analysis. Biomarkers were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique using INNOTEST hTAU Ag, PHOSPHO-TAU (181P) and β - Amyloid (1-42) kits (Fujirebio Europe NV, Gent, Belgium), following the manufacturer's instructions. Reference values for AT(N) classification/AD diagnosis were A β 42 < 700 pg/mL, T-tau > 375 pg/mL and P-tau > 60

pg/mL. Reference values of CSF biomarkers for AT(N) classification/non-AD diagnoses were $A\beta_{42} \geq 700$ pg/mL, $T\text{-tau} \leq 375$ pg/mL, $P\text{-tau} \leq 60$ pg/mL²¹.

Instruments

The assessment battery comprised the following instruments: DRS total score and subtests of Attention (ATT), Initiative and Perseveration (I/P), Construction (CONST), Conceptualization (CONCEPT), Memory (MEM); Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) semantic fluency – animals (VF-A) phonemic fluency (FAS)^{15,22}; digit Span forward (DSF) and backward (DSB) and Cubes of The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (GR Cubes and W Cubes) and the *reduced version* Boston naming of the CERAD battery (Boston).

Statistical analysis

First, we conducted a descriptive statistical analysis for sample characterization. Then, we compared distribution of age and schooling among groups using the Wilcoxon test. Mann-Whitney tests were conducted to investigate differences between AD and non-AD groups regarding the neuropsychological assessment.

Effect-sizes of the differences between groups were also investigated. To investigate sensitivity and specificity of the neuropsychological assessment for the differential diagnosis of clinical groups, we calculated Receiver Operator Characteristic (ROC) curves.

Finally, we conducted logistic regression analysis to investigate the odds ratio of identifying AD cases using the neuropsychological tests. The raw scores were used in all statistical analysis. The analyses were performed in software R (version R-3.6.3-win). The AD group was used as the reference for all analysis.

RESULTS

Demographic characteristics of the sample

The initial sample was composed of 87 patients, all with the CSF biomarkers results. Thirteen participants were excluded, since they obtained a score below than 93 in the DRS or below 20 in the MMSE. The final sample consisted of 74 participants.

There were 42 participants in the AD group, with mean duration of symptoms of 2.6 years. According to the analysis and classification of CSF biomarkers, we identified 35

A+T+(N)+, 4 A+T-(N)-, 2 A+T+(N)- and 1 A+T-(N)+ with clinical diagnosis of MCI or mild dementia due to AD.

The non-AD group consisted of 32 participants, with mean duration of symptoms of 2.0 years. Thirty patients were classified as A-T-(N)-, 1 A-T-(N)+ and 1 A-T+(N)-. In relation to clinical diagnoses, 13 participants presented behavioral variant frontotemporal dementia, 10 patients with MCI, 5 patients with primary progressive aphasia, 2 patients with vascular dementia, 1 patient with dementia with Lewy bodies and 1 patient with undefined diagnosis.

There were no significant differences between age, sex, schooling and duration of symptoms between the groups (Table 1).

Table 1. Sociodemographics and clinical characteristics of the patients' groups.

		AD	Non-AD	W	P
N		42	32		
Sex	Male	17 40%	13 40%		
	Female	25 60%	19 60%		
Age (years)		66.8 (6.4)	63.3 (8.6)	498	0.06
Schooling (years)		12.1 (5.4)	11.1 (5.5)	588	0.36
Duration of symptoms (years)		2.2 (1.7)	2.6 (2.02)	616	0.52
MMSE		23.1 (4.0)	24.4 (2.6)	669	0.42

* N: number of patients; AD: Alzheimer's disease; Non-AD: non-Alzheimer's dementia; MMSE: Mini-Mental State Examination. $\chi^2 = 1.89$; $p = 0.16$

Comparison of performance in the neuropsychological assessment battery between groups

Different protocols were used for the neuropsychological assessment of the participants. The number (n) of patients who were evaluated in each test is described in Table 2. The results of the tests were evaluated separately. The results and comparisons between AD and non-AD patients are presented in Table 2.

Table 2. Comparison between AD and non-AD groups in the neuropsychological tests.

Neuropsychological test	AD (n = 42)		Non- AD (n = 32)		W	P	D cohen
	Average	DP	Average	DP			
ATT (n = 71)	34.6	3.4	34.3	2.04	499	0.15	0.04
I/P. (n=71)	31.5	4.9	29.4	4.9	442	0.03*	0.22
CONST (n=71)	5.7	0.8	5.3	1.3	562	0.32	0.18
CONCEPT (n=71)	33.1	5.5	32.4	6.5	593	0.75	0.05
MEM (n=71)	17.8	4.3	20.1	4.0	813	0.02*	0.26
Total DRS (n=71)	124.8	12.3	122.1	13.9	546	0.39	0.10
RAVLT A1 to A5 (n=70)	31.4	7.2	32.7	9.5	716	0.50	0.08
RAVLT A6 (n=70)	4.6	2.7	4.9	2.9	669	0.73	0.05
RAVLT A7 (n=70)	3.2	3.3	4.4	3.6	799	0.10	0.17
RAVLT Rec (n=70)	5.2	3.8	5.5	4.7	637	0.98	0.03
VF- A (n=65)	12.4	4.1	11.4	4.2	434	0.24	0.13
FAS (n=69)	29.1	11.5	22.0	10.4	396	0.01*	0.33
GR Cubes (n=40)	14.4	10.1	10.9	6.2	169	0.41	0.21
W Cubes (n=40)	8.8	2.8	7.6	1.4	161	0.28	0.27
DSF*(n=66)	4.8	1.1	4.5	1.1	412	0.08	0.17
DSB*(n=66)	3.5	1.1	2.9	1.2	362	0.01*	0.23
Boston *(n=51)	14.1	8.3	11.2	2.3	215	0.03*	0.23

Legend: *statistically significant ($p < 0.05$); n: number of patients who completed the test; DRS subtests (ATT: attention. I/P: Initiative and Perseverance; CONST: Construction; CONCEPT: Conceptualization; MEM: Memory; Total DRS: sum of the DRS subtests; RAVLT (A1 to A5: sum of A1 to A5); A6: memory test with interference, A7: memory test after 30-minute interval; REC: Recognition memory test); VF – A: Verbal fluency – animals; GR CUBES: Gross Cubes; W CUBES: Weighted cubes; DSF: Digit Span Forward; DSB: Digit Span Backward (the last two subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III), Boston: summarized version of 15 words of the CERAD

According to the results showed in Table 2, AD patients presented worse performance in DRS I/P and MEM subscales, while non-AD patients displayed lower scores in FAS, DSB and Boston.

Sensitivity and specificity values of the neuropsychological assessment battery

Areas under the ROC curve (AUC), confidence intervals, sensitivity, specificity, and cutoff points for each test of the neuropsychological assessment battery were calculated. Table 3 shows these results.

Table 3. Sensitivity and specificity values of the neuropsychological battery to differentiate AD and non-AD patients.

TESTS	AUC	95% CI	Sensitivity	Specificity	Criterion (DA)
ATT (n=71)	0,600	0,47 to 0,71	67,50	51,61	> 34
I/ P (n=71)	0,643	0,52 to 0,75	47,5	77,42	> 32
CONCEPT (n=71)	0,522	0,40 to 0,64	45,00	70,97	> 36
MEM (n=71)	0,656	0,53 to 0,76	90,00	41,94	≤ 22
Total DRS (n=71)	0,559	0,45 to 0,67	35,00	83,87	> 132
RAVLT A1 to A5 (n=70)	0,546	0,43 to 0,66	58,54	56,25	≤ 31
RAVLT A6 (n=70)	0,523	0,40 to 0,64	95,00	12,5	≤ 9
RAVLT A7 (n=70)	0,609	0,49 to 0,72	34,15	87,5	≤ 0
RAVLT REC (n=70)	0,502	0,38 to 0,62	10,00	75,00	> 9
VF-A (n=65)	0,584	0,46 to 0,71	66,67	62,07	> 11
FAS (n=69)	0,665	0,54 to 0,77	91,89	40,63	> 16
Gr Cubes (n=40)	0,596	0,43 to 0,75	31,58	95,24	> 9
DSF (n= 66)	0,619	0,49 to 0,74	36,11	90,00	> 5
DSB (n=66)	0,664	0,54 to 0,78	44,44	80,00	> 3
Boston (n=51)	0,669	0,52 to 0,80	57,69	68,00	> 12

Legend: AUC: area under the curve; 95% CI: confidence interval; criterion: cutoff point; DRS subtests (ATT: attention; I/P: Initiative and Perseverance; CONST: Construction; CONCEPT: Conceptualization; MEM: Memory; Total DRS :sum of the DRS subtests; RAVLT (A1 to A5: sum of A1 to A5; A6: memory test with interference; A7:memory test after 20- or 30-minute interval; REC: Recognition memory test); VF-A = Verbal fluency – animals; GR CUBES: GrossCubes; DSF: Digit Span Forward; DSB: Digit Span Backward (the last two subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III); Boston: summarized version of 15 words of the CERAD. Construction data was not calculated due to little variability of the task

As can be seen in Table 3, all tests showed values below what is considered adequate for AUC (below 0.7). However, FAS and DRS MEM presented high sensitivity, and direct DSF and A7 presented high specificity for AD diagnosis.

Identification of AD patients according to the neuropsychological assessment battery

To evaluate the chance of a correct diagnosis of AD patients using each neuropsychological test, logistical regression was conducted. Table 4 presents the odds ratio for all variables.

Table 4. Logistical regression results

Variable	p	Odds Ratio	Confidence Interval (95%)
ATT (n=71)	0.73	0.89	0.62-1.15
I/ P (n=71)	0.05	0.99	0.77-1.25
CONST (n=71)	0.62	1.38	0.57-4.0
CONCEPT (n=71)	0.71	0.86	0.65-1.09
MEM (n=71)	<0.001*	0.66	0.45-0.908
Total DRS (n=71)	0.03	1.15	0.98-1.41
RAVLT A1 to A5 (n=70)	0.51	1.01	0.77-1.35
RAVLT A6 (n=70)	0.26	1.98	1.09-4.06
RAVLT A7 (n=70)	0.05	0.58	0.431 0.95
RAVLT REC (n=70)	0.11	0.91	0.61-1.33
VF-A (n=65)	0.25	0.83	0.61-1.10
FAS (n=69)	0.07	1.10	0.94-1.26
DSF (n=66)	0.64	0.75	0.27-1.94
DSB (n=66)	0.72	1.21	0.39-3.93

Legend: *statistically significant ($p < 0.05$), DRS subtests (ATT: attention; I/P: Initiative and Perseverance; CONST: Construction; CONCEPT: Conceptualization; MEM: Memory, Total DRS = sum of the DRS subtests, RAVLT (A1 to A5: sum of A1 to A5; A6: memory test with interference; A7: memorytest after 20- or 30-minute interval; REC: Recognition memory test); VF-A: Verbal fluency – animals; DSF: Digit Span Forward; DSB: Digit Span Backward (the last two subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III); Boston: summarized version of 15 words of the CERAD. The cubes were not used in the model, because it has a very low n, which considerably reduced the n of the regression analyzes.

The analysis of logistic regression indicated good diagnostic prediction of AD for the DRS MEM subtest and RAVLT A7. The higher the score on MEM, the lower the chances of diagnosing AD.

Discussion

This study investigated the accuracy of a neuropsychological battery to differentiate AD from non-AD in a sample of patients with biological diagnosis and classified according to the AT(N) system.

The results showed that AD patients presented worse performance in I/P and MEM subtests of the DRS, while non-AD patients displayed worse performance in FAS, DSB and Boston. However, no neuropsychological test displayed high accuracy (i.e., high sensitivity and specificity values) for differentiation between AD and non-AD patients.

In the I/P subtest of the DRS, there is a moderate influence on the number of school

years as it contains semantic activities, different from the MEM which is less influenced by formal education^{15,23,24}. The lesser semantic influence improves the interpretation of data from patients with little education which reinforces its role in discriminating among types of dementia²⁵.

In compliance with our study, DSF presented excellent specificity for differentiating between AD and non-AD patients. We observed that AD patients showed better performance in this task when compared to non-AD individuals.

In a recent study using the WAIS-III to differentiate between AD patients and those presenting dementia with Lewy bodies, the DSF and DSB, as well as the Cubes subtest, aided in differentiating cognitive characteristics between the two types of dementia¹⁶.

The reduced version of the CERAD Boston Naming test also stood out with better results for AD when compared to non-AD patients. A previous study investigating contributions of neuropsychological tests in differentiating AD and non-AD patients in clinical diagnoses reported that patients presenting semantic dementia did not perform as well on the Boston Naming Test when compared to behavioral variant frontotemporal dementia or AD²⁶.

In the same way, although we do not have a group with only semantic dementia in the present study the AD patients performed better than non-AD participants.

The MEM subscale of the DRS, RAVLT A6 and FAS presented high sensitivity for AD diagnosis, while DSF and RAVLT A7 displayed high specificity. The I/P and DRS MEM subtests stand out as the most significant in differentiating AD and non-AD patients, as well as FAS, the DSB test and the CERAD Boston test. While Non-AD patients had greater difficulty in FAS, DSB and Boston.

The FAS is accurate, swift to administer, as well as adequate as a follow-up measure of cognitive performance. The test is highly sensitive for the identification of AD, according to a recent study, that associates the use of FAS with the animal fluency test as the best model to discriminate MCI with positive biomarkers for AD from controls²⁷.

Another research suggests that verbal fluency, especially semantic fluency, can be an accurate and efficient tool in screening for initial dementia in clinical practice²⁸.

However, another study, suggest that FAS and FV are unlikely to provide additional utility for predicting progression from MCI to AD²⁹. Likewise, in our analyzes the test was only marginally significant in identifying AD.

In the RAVLT, only the subtest A7 demonstrated high specificity and to be

significant in the identification of AD. In another research, but with participants without a biological diagnosis, the subtest got the same prominence in the differentiation between AD, non-AD and control participants.

The study highlighted that the isolated score may not be enough for differentiation between groups. The authors also pointed out that the difference in disease stage and sociodemographic aspects should be considered in result analysis³⁰.

However, in a recent study with participants with CSF biomarkers it was found that RAVLT does not reliably align with the difference between AD and dementia with Lewy bodies, they observed that verbal amnesia differentiated AD patients from Lewy bodies only when the total levels of Tau in the CSF were higher³¹.

When we analyze the levels of the biomarkers (N) in a qualitative way, we perceive a great difference in the biological staging between the two groups investigated. There are 35 (N)+ AD patients, while in the non-AD group there is only one.

Knowing that the increase in the abnormality of these biomarkers seems to be associated with worse clinical trajectories, we can assume greater cognitive deficits for A+ and (N)+ patients³².

In addition, we do not differentiate subgroups of non-AD patients by clinical diagnosis for analysis, but we identified more amnesic neuropsychological profiles in some non-AD patients.

The present study has some limitations. The non-AD group included patients with different diagnoses, and we were not able to have a homogeneous diagnostic group. A cognitively healthy control group with CSF biomarker results for comparison with the AD and non-AD groups is lacking. Finally, the analyses of biomarkers, although using the same diagnostic kit and adopting the same procedures, were performed in two different laboratories.

We believe the results presented in this study can aid in the diagnostic workup of AD in our milieu, since the tests listed are often used in clinical practice in many dementia clinics in Brazil. In addition, using the cutoff scores for the investigated tests could contribute to improve the differential diagnosis between AD and non-AD.

ACKNOWLEDGMENTS

The study was supported by CNPq, Brazil. LCS and PC receive senior scholar research grants from CNPq, Brazil (*bolsa de produtividade em pesquisa*).

We are very grateful to the patients and controls for their participation in the study. We thank Drs. Antônio Lúcio Teixeira, Izabela Guimarães Barbosa, Micheli Figueiró, Natália Pessoa Rocha and Nayara Braz for their assistance in the CSF analyses.

¹ Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):757]. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614-629.

² Galton, C. J.; Patterson K.; Xuereb, J. H.; Hodges, J. R. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*. 2000, v. 123, n. 3, p. 484-498.

³ McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. . O diagnóstico de demência por doença de Alzheimer: recomendações do Instituto Nacional de Envelhecimento e do grupo de trabalho da Associação de Alzheimer . *Alzheimers Dement* 2011; 7 : 263– 269.

⁴ Mattis S. Mental Status Examination para a síndrome mental orgânica no paciente idoso. Em Bellak L, Karasu TB (eds). *Psiquiatria geriátrica: um manual para psiquiatras e médicos de cuidados primários*. Nova York: Grune & Stratton: 1976: 77-121.

⁵ Porto CS, Charchat-Fishman H, Caramelli P, Bahia VS, Nitrini R. Brazilian version of the Mattis Dementia Rating Scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:339-345.

⁶ Rey, A. L 'examen clinique en psychologie. *Clinical tests in psychology*. 1964 Paris: Presses Universitaires de France.

⁷ Malloy- Diz LF, Cruz MF, Torres VM, Cosenza RM. The Rey auditory-verbal learning test: norms for a Brazilian sample. *Rev. Bras. Neurol*. 2000; maio-jun 36(3):79-83.

⁸ Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli Lde S, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Braz J Psychiatry*. 2007 Dec;29(4):324-9.

⁹ Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughs, J. P., Van Belle, G., Fillenbaum, G. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989; 9, 1159- 1165.

¹⁰ Bertolucci, P. H. F., Okamoto, I. H., Toniolo Neto, J., Ramos, L. R., & Brucki, S. M. D. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do *Consortium to*

Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Revista de Psiquiatria Clínica. 1998; 25, 80-83.

¹¹ Bertolucci PHF, Okamoto IH, Brucki SMD, Siviero MO, Toniolo J, Neto, Ramos LR. Aplicabilidade da bateria neuropsicológica CERAD para idosos brasileiros. Arq Neuropsiquiatr. 2001.

¹² Nascimento, E. Adaptação, validação e normatização de uma amostra brasileira. Em: WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – manual para administração e avaliação. 2004, pp.161-192). São Paulo: Casa do Psicólogo.

¹³ Borod JC, Goodglass H, Kaplan E. Normative data on the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Parietal Lobe Battery, and the Boston Naming Test. J Clin Neuropsychol 1980;2:209-215

¹⁴ Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Normative data for the verbal fluency test category animals in our environment. Arquivo Neuro-psiquiatria. 1997;55(1): 56-61.

¹⁵ Carvalho, GA, & Caramelli, P. . Normative data for middle-aged Brazilians on the Mattis Dementia Rating Scale. Dementia & neuropsychologia. 2020. 14 (4), 350–357.

¹⁶ Kazumi Ota, Eizo Iseki, Norio Murayama, Kiyoshi Sato, Heii Arai, The use of short versions of the Japanese WAIS-III to help differentiate between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies, Archives of Clinical Neuropsychology, Volume 33, Edição 4, Junho de 2018, páginas 458–465. _

¹⁷ Mattis S. Mental Status Examination para a síndrome mental orgânica no paciente idoso. Em Bellak L, Karasu TB (eds). Psiquiatria geriátrica: um manual para psiquiatras e médicos de cuidados primários. Nova York: Grune & Stratton: 1976: 77-121.

¹⁸ Porto CS, Charchat-Fishman H, Caramelli P, Bahia VS, Nitrini R. Brazilian version of the Mattis Dementia Rating Scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. Arq Neuropsiquiatr 2003;61:339-345.

¹⁹ Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-estado mental". Um método prático para classificar o estado cognitivo de pacientes para o clínico. J Psychiatr Res 1975; 12:189-198.

²⁰ Bertolucci PHF, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral. Arq Neuropsiquiatr 1994; 52:1-7

²¹ Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois S, Delaby C, Dorey A, Dumurgier J, Hirtz C, Krolak-Salmon P, Laplanche JL, Moreaud O, Peoc'h K, Rouaud O, Sablonnière B,

- Thouvenot E, Touchon J, Vercauysse O, Hugon J, Gabelle A, Pasquier F, Perret-Liaudet A. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimers Dement*. 2014 Oct;10(5 Suppl):S390- S394.e2.
- ²² Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, et al. Dados normativos para idosos saudáveis na tarefa de fluência verbal fonêmica -FAS. *Dement Neuropsychol*. 2009; 3 (1): 55–60.
- ²³ Porto CS, Caramelli P, Nitrini R. The influence of schooling on performance on the Mattis Dementia Rating Scale (DRS) *Dement Neuropsychol*.2010; 4 (2): 126-130. .
- ²⁴ Foss MP, Vale F de AC, Speciali JG. Influence of education on the neuropsychological assessment of the elderly: application and analysis of the results of the Mattis Scale for Assessment of Dementia (Mattis Dementia Rating Scale - MDRS) *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2005; 63 (1): 119–126.
- ²⁵ Lukatela K, Cohen RA, Kessler H, Jenkins MA, Moser DJ, Stone WF, et al. Performance of the dementia rating scale: a comparison between vascular dementia and Alzheimer's dementia. *J Clin Exp Neuropsychol (Neuropsychologia, Dev Cogn Sect A)* 2000; 22 (4): 445–454.
- ²⁶ Diehl J, Monsch AU, Aebi C, Wagenpfeil S, Krapp S, Grimmer T, Seeley W, Förstl H, Kurz A. Frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease: the contribution of standard neuropsychological tests to differential diagnosis. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005 Mar;18(1):39-44.
- ²⁷ Mirandez RM, Aprahamian I, Talib LL, Forlenza OV, Radanovic M. Multiple category verbal fluency in mild cognitive impairment and correlation with CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2017 Jun;29(6):949-958.
- ²⁸ McDonnell M, Dill L, Panos S, Amano S, Brown W, Giurgius S, Small G, Miller K. Verbal fluency as a screening tool for mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 2020 Sep;32(9):1055-1062.
- ²⁹ Teng E, Leone-Friedman J, Lee GJ, Woo S, Apostolova LG, Harrell S, Ringman JM, Lu PH. Similar verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013 Aug;28(5):400-10. doi: 10.1093/arclin/act039. Epub 2013 Jun 9. PMID: 23752677; PMCID: PMC3711375
- ³⁰ Ricci M, Graef S, Blundo C, Miller LA. Using the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) to differentiate Alzheimer's dementia and behavioural variant fronto-temporal dementia. *Clin Neuropsychol*. 2012;26(6):926-941

³¹ Schaeffer MJ, Callahan BL; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Investigating the Association Between Verbal Forgetting and Pathological Markers of Alzheimer's and Lewy Body Diseases. *J Alzheimers Dis.* 2019;70(3):877-887.

³² Burnham SC, Coloma PM, Li QX, Collins S, Savage G, Laws S, Doecke J, Maruff P, Martins RN, Ames D, Rowe CC, Masters CL, Villemagne VL. Application of the NIA-AA Research Framework: Towards a Biological Definition of Alzheimer's Disease Using Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the AIBL Study. *J Prev Alzheimers Dis.* 2019;6(4):248-255. doi: 10.14283/jpad.2019.25.