

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular
Doutorado em Medicina Molecular

**RELAÇÕES ENTRE COMPROMETIMENTO COGNITIVO, SINTOMAS
DEPRESSIVOS E PREJUÍZO FUNCIONAL NO ENVELHECIMENTO NORMAL E
PATOLÓGICO**

Jonas Jardim de Paula

Belo Horizonte

2014

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular
Doutorado em Medicina Molecular

**RELAÇÕES ENTRE COMPROMETIMENTO COGNITIVO, SINTOMAS
DEPRESSIVOS E PREJUÍZO FUNCIONAL NO ENVELHECIMENTO NORMAL E
PATOLÓGICO**

Jonas Jardim de Paula

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Medicina Molecular.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Fernandes Malloy-Diniz

Co-Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Nicolato

Co-Orientador: Prof. Dr. Breno Satler de Oliveira Diniz

Belo Horizonte

2014

Paula, Jonas Jardim de.
P324r Relações entre comprometimento cognitivo, sintomas depressivos e prejuízo funcional no envelhecimento normal e patológico [manuscrito]. / Jonas Jardim de Paula. - - Belo Horizonte: 2014.
248f.: il.
Orientador (a): Leandro Fernandes Malloy-Diniz.
Coorientador (a): Rodrigo Nicolato.
Área de concentração: Medicina Molecular.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Depressão. 2. Doença de Alzheimer. 3. Disfunção Cognitiva. 4. Envelhecimento Cognitivo. 5. Atividades Cotidianas. 6. Dissertação Acadêmica. I. Malloy-Diniz, Leandro Fernandes. II. Nicolato, Rodrigo. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WT 145



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR



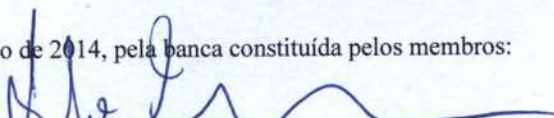
FOLHA DE APROVAÇÃO


RELAÇÕES ENTRE COMPROMETIMENTO COGNITIVO, SINTOMAS DEPRESSIVOS E PREJUÍZO FUNCIONAL NO ENVELHECIMENTO NORMAL E PATOLÓGICO

JONAS JARDIM DE PAULA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA MOLECULAR, como requisito para obtenção do grau de Doutor em MEDICINA MOLECULAR, área de concentração MEDICINA MOLECULAR.

Aprovada em 09 de junho de 2014, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz - Orientador
UFMG


Prof. Breno Satler de Oliveira Diniz
UFMG


Prof. Marco Aurélio Romano Silva
UFMG


Prof. Rodrigo Ribeiro dos Santos
UFMG


Prof. Alexandre Ferreira Campos
UNA


Prof. Maídon Albuquerque
UFV

Belo Horizonte, 9 de junho de 2014.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a meu orientador, Prof. Leandro Fernandes Malloy-Diniz, por toda confiança e dedicação investidas em minha formação, desde a iniciação científica até o término desse projeto. Não só pela colaboração acadêmica, mas também pela amizade e companheirismo nos últimos anos.

Aos professores Rodrigo Nicolato, Edgar Nunes de Moraes, Maria Aparecida Bicalho, Breno Satler Diniz, Vitor Geraldi Haase, Ramón Cosenza, Rodrigo Ribeiro dos Santos, Maicon Albuquerque, Carlos Guilherme e Guilherme Lage por terem me orientado ao longo das pesquisas.

Agradeço a colaboração de meus colegas “de pós” do LIN-Geriatria, que sempre estiveram presentes em todas as fases desse projeto: Lafa, Laiss, Rafa e Mônica.

Agradeço ainda mais ao hercúleo papel dos ICs em toda nossa trajetória no LIN-Geriatria: Matheus, Jenyfer, Maíssa, Marina, Giovana, Larissa, Júlia, Mariana, Alessandra, Jefferson e todos os demais que nos acompanharam nos últimos anos (me perdoem se fugiu algum nome!). Sem vocês, nada do que conquistamos desde nossos primórdios seria possível!

Aos colegas do LIN e do NUGG pela oportunidade de convivência e as proveitosas experiências

Agradeço a meus pais e a meu irmão, por todo o apoio, carinho, caronas e revisões de texto ao longo dessa trajetória.

Por fim agradeço a Dani, por estar sempre ao meu lado a todos os momentos, e tornar meus dias imensamente mais felizes. E se não fosse por você, eu certamente não teria escolhido A vida acadêmica! 14:00.

“It's not the years, honey... it's the mileage.”

Indiana Jones, *Raiders of the Lost Ark* (1981)

RESUMO

A presença de comprometimento cognitivo e sintomas depressivos em idosos é comumente associada a piores desfechos funcionais, como a realização de atividades de vida diária (AVDs). A perda de autonomia em sua realização leva às limitações funcionais ou incapacidade funcional. Transtornos cognitivos no idoso como o comprometimento cognitivo leve (CCL) e a demência por doença de Alzheimer (DA) cursam com o comprometimento progressivo dos recursos cognitivos, reduzindo as competências disponíveis ao sujeito para lidar com diferentes pressões ambientais. Nesse contexto o presente trabalho visa investigar a contribuição de diferentes aspectos da cognição e da presença de sintomas depressivos para os desfechos funcionais em idosos. Ao longo de cinco estudos foram avaliados 274 idosos e desenvolvemos medidas mais específicas para diferentes aspectos das AVDs (Autocuidado, Complexas e Domésticas) e para cognição (funções executivas, memória episódica, linguagem/memória semântica e habilidades visioespaciais), validando as medidas e propondo pontos de corte para uso clínico. Por meio de análises de variância e regressão concluímos nos estudos que os fatores cognitivos contribuem para os desfechos funcionais em AVDs Domésticas e Complexas, explicando 19% e 28% de variância explicada nesses modelos. Enquanto as Funções Executivas e a Memória Episódica contribuem para esses dois grupos de atividades a Linguagem/Memória Semântica se associa apenas às AVDs Complexas. Os sintomas depressivos exercem efeito moderador sobre o desempenho funcional apenas nas AVDs Complexas. Uma análise pormenorizada dessas atividades sugere que cada uma envolve um conjunto específico de preditores cognitivos e comportamentais diferentes, que explicam entre 22 e 28% de variância das AVDs Domésticas e entre 30 a 38% das AVDs Complexas. Maior intensidade dos sintomas de humor se relacionaram a maior prejuízo funcional em atividades que dependam de contato social. Resultados complementares indicam ainda uma associação da destreza motora fina com a autonomia em AVDs de Autocuidado nos pacientes com DA. Em um acompanhamento longitudinal de aproximadamente um ano, a Linguagem/Memória Semântica foi preditora de mudanças funcionais em AVDs Complexas, as Funções Executivas de mudanças em AVDs Domésticas e as Habilidades Visioespaciais nas AVDs de Autocuidado. Os resultados contribuem para o desenvolvimento de modelos preditivos: sabendo quais fatores contribuem para a realização de cada AVD pode-se estimar quais serão os déficits funcionais apresentados pelo sujeito em uma perspectiva longitudinal, permitindo a adoção precoce de rotinas de reabilitação específicas para o perfil funcional dos pacientes.

Palavras-chave: atividades de vida diária, depressão, cognição, funcionalidade

ABSTRACT

The presence of cognitive impairment and depressive symptoms in older adults are commonly associated with functional outcomes, such as activities of daily living (ADL) performance. The loss of autonomy in their execution leads to functional limitations or disability. Cognitive disorders more common in old age, such as mild cognitive impairment (MCI) and dementia due to Alzheimer's disease (AD) involve progressive impairment of cognitive resources, reducing the patient's competences to cope with environmental pressures. In this context, this work aims to investigate the contribution of different aspects of cognition and the presence of functional outcomes for depressive symptoms in older adults. Over five studies evaluated 274 participants and developed more specific measures for different aspects of ADL (Self-care, Domestic and Complex) and cognition (executive functions, episodic memory, language/semantics and memory and visuospatial abilities), validating the measures and proposing cut-off points for clinical use. By models of analysis of variance and regression, we found that cognitive factors contribute to functional outcomes in Domestic and Complex ADL, explaining 19% and 28% of variance in these models. While episodic memory and executive functions contribute to these two groups of activities language/semantic memory is associated only to the ADL Complex. Depressive symptoms exert a moderating effect on the functional performance only in Complex ADL. A detailed analysis of ADL Home and Complex suggests that each activity presents a different set of cognitive predictors, explaining between 22% to 28% of the variance of Domestic ADL and 30 to 38 % of Complex ADL. We found associations between higher intensity of mood symptoms and functional impairment in activities that rely on social contact. The results suggest that each ADL is influenced by a particular set of cognitive and behavioural predictors. Complementary analysis showed an association between fine motor dexterity with Self-care ADL in AD patients. A one-year follow-up of a smaller sample showed that baseline performance on language/semantic memory tests was associated with changes in Complex ADL, performance on Executive Functions measures with Domestic ADL and Visuospatial Abilities with Self-care ADL. The results contribute to the development of predictive models: knowing what factors contribute to the achievement of each ADL can estimate what will be the functional deficits presented by the subject in a longitudinal perspective, allowing the development of tailored rehabilitation routines according to the patient's functional profile.

Keywords: activities of daily living, depression, cognition, functional assessment.

LISTA DE TABELAS DA TESE

Tabela 1. Descrição dos participantes por estudo.....	45
Tabela 2. Descrição sociodemográfica dos participantes.....	46
Tabela 3. Desempenho cognitivo dos participantes nas tarefas do protocolo de rastreio-diagnóstico.....	47
Tabela 4. Perfil funcional dos pacientes avaliados nos estudos 3, 4 e 5.....	52
Tabela 5. Descrição dos participantes da análise sobre destreza motora fina e funcionalidade	148
Tabela 6. Descrição dos participantes e comparações entre a primeira e segunda avaliação no acompanhamento longitudinal de um pequeno grupo de pacientes com CCL e DA.....	154
Tabela 7. Correlações entre os componentes cognitivos avaliados na linha de base dos pacientes e mudanças funcionais no acompanhamento longitudinal de um pequeno grupo de pacientes com CCL e DA.....	155
Tabela 8. Proporção de participantes de cada grupo diagnóstico em relação aos conglomerados definidos pelo comprometimento funcional.....	161
Tabela 9. Comparações entre os participantes de cada conglomerado definido pelo perfil funcional quanto a variáveis sociodemográficas, cognitivas e sintomas depressivos.....	162
Tabela 10. Modelos de regressão logística multinomial considerando o papel de variáveis cognitivas, sintomas depressivos e o diagnóstico dos participantes como preditores dos conglomerados funcionais.....	164

LISTA DE QUADROS DA TESE

Quadro 1. Critérios Diagnósticos para Demência por Doença de Alzheimer provável, adaptados de McKhann e colaboradores (2011).....	22
Quadro 2. Algoritmo para o diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve com base nos critérios de Winblad e colaboradores (2004).....	24
Quadro 3. Estrutura de avaliação cognitiva adotada no presente trabalho.....	31
Quadro 4. Medidas cognitivas adotadas no exame neuropsicológico dos participantes (estudos 3, 4 e 5).....	50
Quadro 5. Questionário de Atividades de Vida Diária utilizado nos estudos da tese.....	51
Quadro 6. Descrição das medidas cognitivas utilizadas no acompanhamento longitudinal de um pequeno grupo de pacientes com CCL e DA.....	154
Quadro 7. Operacionalização dos estudos 4 e 5 frente às propostas adaptadas por Gold (2012).....	168

LISTA DE FIGURAS DA TESE

Figura 1. Representação esquemática do modelo de Pressão e Competência de Lawton.....	16
Figura 2. Representação esquemática das interações entre a teoria do Curso de Vida de Baltes com o modelo de Competência x Pressões Ambientais de Lawton.....	19
Figura 3. Mecanismos neurobiológicos, consequências cognitivas e possíveis conexões entre a depressão do idosos e a Doença de Alzheimer.....	27
Figura 4. Síntese dos modelos de envelhecimento no contexto CCL, DA e depressão..	40
Figura 5. Tamanhos de efeito das variáveis cognitivas (em conjunto) e da motricidade fina como preditores de desempenho funcional em AVDs de Autocuidado, Domésticas e Complexas.....	149
Figura 6. Médias no desempenho na realização de AVDs no acompanhamento longitudinal de um pequeno grupo de pacientes com CCL e DA.....	155
Figura 7. Dendograma da análise de conglomerados hierárquica contendo as diferentes AVDs analisadas nos estudos originais.....	159
Figura 8. Coeficientes da análise de conglomerados hierárquica contendo as diferentes AVDs analisadas nos estudos anteriores.....	159
Figura 9. Perfil de desempenho funcional apresentado pelos três grupos de participantes classificados pela análise de conglomerados.....	160
Figura 10. Diagrama representando o perfil cognitivo (escore-Z) dos subgrupos de comprometimento funcional encontrados na amostra como um todo.....	163
Figura 11. Síntese das principais associações entre cognição, sintomas depressivos e motricidade encontrada nos estudos e resultados complementares.....	176

LISTA DE TABELAS E FIGURAS DOS ESTUDOS ORIGINAIS

ESTUDO 1

Tabela 1. Descrição dos participantes, desempenho no protocolo de exame e comparações de grupo.....	66
Tabela 2. Matriz de padrões do protocolo de exame neuropsicológico.....	67

ESTUDO 2

Tabela 1. Perfil dos participantes estratificado por idade e escolaridade e comparações de variáveis sociodemográficas, clínicas e funcionais.....	83
Tabela 2. Estrutura fatorial das Atividades de Vida Diária e desempenho funcional dos participantes.....	84
Tabela 3. Correlações de Spearman entre os fatores da GADL com medidas sociodemográficas, com o MEEM e a GDS-15.....	85
Tabela 4. Áreas sobre a curva, pontos de corte, sensibilidade e especificidade para as medidas funcionais.....	86
Tabela 5. Modelos de regressão logística avaliando a classificação dos pacientes com DA e CCL com base nas medidas funcionais e no MEEM.....	87

ESTUDO 3

Tabela 1. Descrição dos participantes, desempenho nos testes neuropsicológicos e comparações de grupo.....	102
Tabela 2: Estrutura Fatorial dos testes que compuseram o protocolo de exame neuropsicológico.....	103
Figura 1. Preditores cognitivos do desempenho funcional em idosos em um modelo de regressão linear stepwise.....	104
Tabela 3. Pontos de corte, acurácia, sensibilidade e especificidade propostos para a diferenciação entre envelhecimento normal, CCL e DA.....	105
Figura 2. Classificação dos participantes com base no modelo de regressão logística multinomial tendo o grupo controle como referência, partindo da classificação por acaso...	106

ESTUDO 4

Table 1. Participant's description and group comparisons.....	120
Table 2. Main effects for group, depression, and their interaction on functional measures with age and education as covariates in a multivariate general linear model.....	121

ESTUDO 5

Table 1. Participant's description and group comparisons.....	135
Table 2. Linear regression models of cognitive function and depressive symptoms as predictors of different BADL and IADL.....	136
Table 3. Ordinal regression analysis of cognitive functions and depressive symptoms as predictors of instrumental-domestic activities of daily living.....	136

SUMÁRIO

1. Introdução.....	14
1.1. Envelhecimento humano.....	14
1.2. Comprometimento Cognitivo Leve, Demência e doença de Alzheimer.....	20
1.3. Depressão no idoso.....	26
1.4. Avaliação da cognição e da funcionalidade em idosos.....	28
1.5. Declínio cognitivo e sintomas de depressão como preditores de comprometimento funcional no envelhecimento normal, CCL e DA.....	34
1.6. Síntese e apresentação dos estudos.....	39
2. Objetivos.....	41
3. Métodos.....	42
3.1. Local dos estudos e considerações éticas.....	42
3.2. Participantes.....	42
3.3. Considerações sobre o tamanho amostral de dados faltantes (missing data).....	53
3.4. Delineamento, procedimentos estatísticos e breve descrição dos estudos e resultados complementares.....	53
3.5. Considerações éticas e legais sobre a apresentação dos Estudos.....	58
4. Resultados.....	59
4.1. Estudo 1 - Funções Executivas como preditores do desempenho funcional em idosos com demência de Alzheimer em fase inicial e Comprometimento Cognitivo Leve.....	59
4.2. Estudo 2 - Desenvolvimento, validade e confiabilidade a Escala Geral de Atividades de Vida Diária: Uma medida multidimensional de atividades de vida diária para idosos.....	75
4.3. Estudo 3 - Aplicabilidade clínica e pontos de corte para um protocolo não-estruturado de exame neuropsicológico para idosos com baixa escolaridade.....	93
4.4. Estudo 4 - Evidências de um padrão grupo-dependente de associação entre os sintomas depressivos, desempenho cognitivo e estado funcional ao longo do espectro envelhecimento normal, comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer inicial	113

4.5. Estudo 5 - Domínios cognitivos específicos e sintomas depressivos como preditores de atividades de vida diária em idosos com perfis cognitivos heterogêneos...	126
4.6. Resultados Complementares	146
4.6.1. Análise da associação entre coordenação motora fina e funcionalidade.....	146
4.6.2. Preditores cognitivos de mudança funcional em uma perspectiva longitudinal.....	150
4.6.3. Identificação de subgrupos funcionais entre os participantes do estudo.....	158
5. Discussão Geral.....	165
6. Limitações.....	174
7. Conclusão.....	176
8. Perspectivas.....	177
9. Referências Bibliográficas.....	178
10. Anexos.....	190

1. INTRODUÇÃO

1.1 - Envelhecimento humano

O último século permitiu à humanidade um aumento exponencial da expectativa de vida. Registros históricos sugerem que entre a idade do bronze e o início do século XX, a expectativa de vida pouco mudou, oscilando entre 20 e 35 anos quando diferentes países e regiões do globo são avaliados (Gavrilov & Gravrilova, 1991). Os valores pouco diferem da expectativa encontrada no Paleolítico superior e no Neolítico, em torno dos 27 anos (Galor & Omer, 2007). Os cuidados com a saúde básica, saneamento, desenvolvimento de métodos eficazes para o tratamento de infecções e melhores cuidados com gestantes, bebês e crianças permitiram que, nos dias de hoje, a expectativa de vida da população global seja de aproximadamente 67 anos, com valor máximo encontrado no Principado de Mônaco (89 anos) e valor mínimo encontrado no Chade (49 anos) (CIA, *The World Factbook*, 2013).

Não existe ainda uma teoria unificada sobre o envelhecimento humano, mas a maior parte das propostas contemporâneas adotam a ideia de desgaste. Nesse sentido, o organismo atingiria algum ponto máximo de funcionamento na vida adulta onde, daí em diante, o ônus na manutenção dos sistemas corporais não é mais compensado por seus benefícios e renovação, acarretando perda (Baltes, 1997). Contudo, o desgaste pode ser em alguma medida compensado por outros recursos, sobretudo de natureza cultural (Lawton, 1986).

Segundo a teoria do Curso de Vida (*Life Span*) proposta por Paul Baltes (1997), o envelhecimento humano envolve o equilíbrio de três processos decorrentes da coevolução biológica e cultural da nossa espécie: (1) *Redução dos benefícios evolutivos decorrentes da seleção natural*, (2) *aumento da necessidade de recursos culturais para o funcionamento do organismo* e (3) *redução da eficácia com a qual o organismo se apropria da cultura*. No contexto biológico-cultural onde a maior parte da evolução humana ocorreu, a expectativa de vida baixa levava a pressões evolutivas que se manifestaram em uma janela temporal pequena, propiciando ao organismo recursos biológicos adaptativos até aproximadamente os trinta anos (Ghika, 2008). Desse ponto em diante tais fatores se tornariam cada vez menos eficazes, o que acarreta maior demanda por recursos culturais visando o bom funcionamento do organismo. Esses recursos envolvem desde produtos materiais (como os utensílios, ferramentas, tratamentos e processos) quanto das relações sociais estabelecidas entre as pessoas. Contudo, à medida que o organismo envelhece, a apropriação de tais recursos torna-se cada vez mais

limitada: os recursos sensoriais, cognitivos e efetores necessários à apropriação cultural e, conseqüentemente, à adaptação do organismo ao meio, tornam-se mais escassos à medida que o indivíduo envelhece (Schaie, 2005). De forma a contornar as limitações inerentes a esse processo o sujeito deve usar estratégias de seleção, otimização e compensação das forças e fraquezas do organismo, garantindo um equilíbrio funcional e permitindo o envelhecimento bem-sucedido (Baltes, 1997). O desequilíbrio por sua vez acarretaria o envelhecimento patológico (Schaie, 2005; Baltes, 1997).

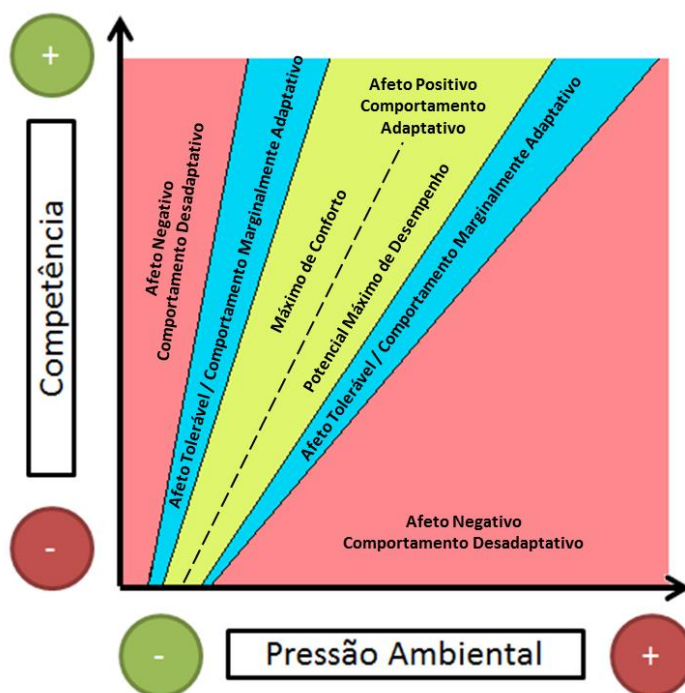
O modelo de Paul Baltes propõe a compreensão do envelhecimento como resultado da interação de fatores biológicos, comportamentais e ambientais, tanto em nível do indivíduo, quanto da família e da comunidade, sendo um modelo do tipo ecológico (Smedley & Syme, 2000). A abordagem ecológica permite também a compreensão das conseqüências do envelhecimento patológico em um continuum de quatro aspectos, revistos e modificados por Verbrugge e Jette (1984): *Patologia* (mecanismo etiológico) – *Comprometimento* (disfunção dos sistemas corporais, incluindo a cognição, sentimentos/emoções, percepção e motricidade) – *Limitação Funcional* (restrições a aspectos funcionais do comportamento, como se locomover, resolver problemas, conversar, ler, dentre outros) – *Incapacidade* (comprometimento das atividades de vida diária, desde níveis mais complexos como o trabalho e os hobbies até aspectos básicos, como o cuidado doméstico e o autocuidado). A compreensão desse modelo nos permite interpretar o comprometimento funcional como um continuum, partindo de um mecanismo etiológico que afeta o funcionamento sistêmico do organismo e gera sintomas específicos, que por sua vez acometem a adaptação às demandas cotidianas. Segundo esses autores (Verbrugge & Jette, 1984) o curso do declínio funcional seria ainda modulado intensamente por fatores intra e extra-individuais que afetariam a *demanda* para a realização de uma determinada atividade (sua natureza, intensidade, duração e a presença de suporte externo, os recursos cognitivos e comportamentais do sujeito) ou a *capacidade* para a correta execução da mesma (cuidados de saúde e reabilitação, medicação, estilo de vida, mudanças comportamentais e outros recursos terapêuticos). Dessa forma, para os autores, o curso do declínio funcional nunca é o mesmo para diferentes indivíduos com a mesma patologia, sendo determinado pelos recursos relacionados à demanda e à capacidade individual.

Lawton (1986) adaptou tal perspectiva ao contexto da gerontologia. Ele propõe um modelo que compreende o comportamento como decorrente do equilíbrio entre as *Pressões Ambientais* e a *Competência* do indivíduo. Nessa perspectiva o organismo possui uma série de competências biopsicossociais que o permitem se adaptar às demandas do cotidiano. Essas

competências vão desde aspectos físicos como a integridade dos sistemas sensoriais e motores, passando por aspectos de natureza psicológica/neuropsicológica como o funcionamento cognitivo, o temperamento e a personalidade, até aspectos sociais, como a rede de contatos interpessoal, os recursos financeiros ou o uso de tecnologia. As pressões ambientais por sua vez seriam definidas como a complexidade das demandas do cotidiano, ou seja, os desafios e obstáculos que o sujeito deve superar para funcionar normalmente no dia a dia. Essas pressões variam desde aspectos mais simples como o autocuidado até fatores extremamente complexos como o trabalho e o lazer. Lawton (1986) propõe então o equilíbrio entre esses dois fatores como determinante da funcionalidade do indivíduo no cotidiano.

Segundo Lawton (1986) a relação entre as pressões ambientais e a competência do sujeito não é uma função linear, e envolve o equilíbrio entre esses fatores para adaptação ao cotidiano (Figura 1). A figura expressa que os pontos ótimos de funcionamento envolvem Pressões Ambientais compatíveis com a Competência do indivíduo. Caso os dois fatores não se encontrem em equilíbrio o comportamento torna-se progressivamente mal adaptado. Nesse sentido pode-se compreender o modelo de Lawton como uma “balança”, onde em um prato pesam-se as Competências do sujeito (envolvendo aspectos cognitivos, emocionais e recursos culturais disponíveis) e do outro se encontram as Pressões Ambientais (envolvendo a complexidade das atividades a serem realizadas, seu papel no contexto sócio-histórico e os recursos sociais relacionados a elas).

Figura 1. Representação esquemática do modelo de Pressão e Competência de Lawton



Associar as perspectivas de Verbrugge e Jette com a de Lawton permite interpretar o curso do declínio funcional associado a uma patologia como sendo modulado pelo equilíbrio dinâmico entre as Competências e as Pressões Ambientais envolvidas na relação indivíduo-ambiente. Nesse sentido patologias que comprometam diferentes competências do organismo acarretariam problemas funcionais, dado que ele não mais seria capaz de lidar com as pressões ambientais envolvidas. Das competências propostas por Lawton (1986), a cognição é um dos principais determinantes de seu modelo.

A cognição humana não apresenta um curso de desenvolvimento linear do nascimento à velhice. Como documentado por diferentes estudos longitudinais, diferentes aspectos da cognição apresentam curvas distintas da infância à velhice: algumas habilidades apresentam um ápice de performance relativamente precoce (por volta dos 20 ou 30 anos) e daí declinam de forma consistente ou se estabelecem por volta dessa idade e mostram-se relativamente estáveis daí em diante (Schaie, 2005; Schaie & Willis, 2010; Baltes, 1997).

De maneira geral pode-se dividir o declínio cognitivo com base nos conceitos de inteligência fluida e inteligência cristalizada de Cattell (1963). Segundo esse autor habilidades de natureza fluida dependem pouco do aprendizado e da inserção cultural. Eles se relacionam à resolução de problemas novos usando recursos que não foram aprendidos ou treinados. As habilidades de natureza fluida envolvem aspectos cognitivos relacionados à solução de problemas novos, onde as experiências prévias do sujeito não seriam tão relevantes à demanda ambiental. Essas habilidades são representadas por domínios cognitivos como as funções executivas, a velocidade de processamento de informações e o sistema atencional (Deary, Penke & Johnson, 2010). As habilidades cristalizadas por sua vez dependem de maior aprendizado e inserção cultural: elas envolvem a solução de problemas com base em informações adquiridas pelo indivíduo ao longo da vida. As habilidades de natureza cristalizada envolvem o armazenamento e acesso a informações pelos sistemas de memória, a linguagem e o conhecimento semântico (Schaie, 2005). O desenvolvimento desses dois aspectos da inteligência é distinto. Aspectos fluidos atingem seu ápice por volta dos 25 anos e daí em diante declinam de forma sistemática, e sua representação em um plano cartesiano na forma um “U” invertido (Schaie, 2005). Já os aspectos cristalizados da inteligência adquirem uma certa estabilidade por volta da mesma época, e tendem a se mostrar relativamente estáveis ao longo do envelhecimento, embora alguns processos relacionados a eles (como a seletividade e precisão de busca no sistema de memória) possam apresentar algum declínio, mediado pelas habilidades de natureza fluida (Baltes, 1997). Sendo assim, a interação entre esses dois tipos de

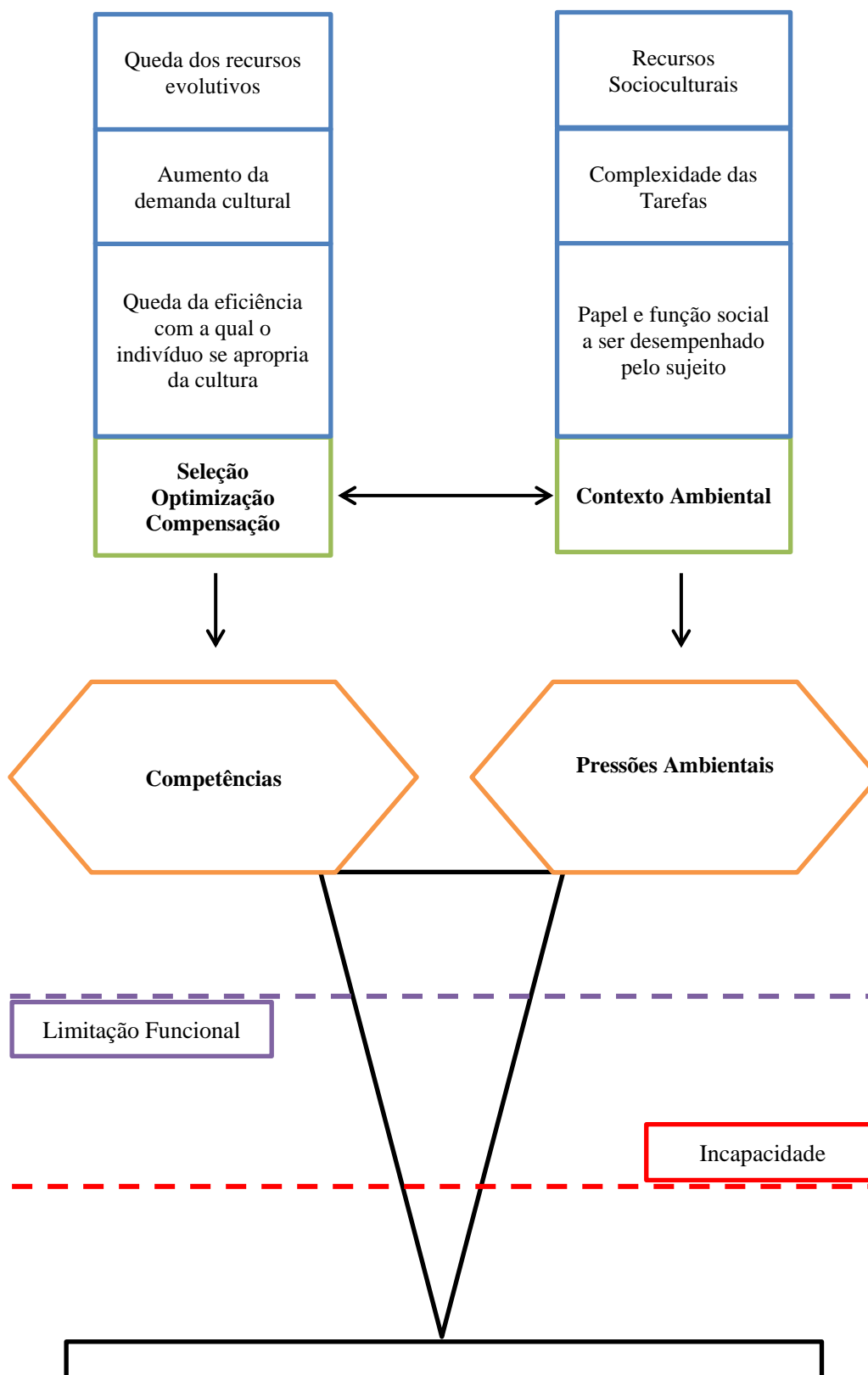
processamento cognitivo consistiria em um componente importante das competências individuais do sujeito. Em conjunto, representam diferentes aspectos do fator *g*, construto cognitivo geral associado à organização hierárquica dos demais domínios cognitivos.

Os três modelos apresentados anteriormente (Baltes, Lawton e Verbrugge & Jette) possuem características em comum. Dentre as sobreposições, a mais relevante é a perspectiva de equilíbrio entre os recursos do organismo e as demandas ambientais: a quebra do mesmo acarreta limitações de diferentes ordens, sobretudo da funcionalidade. Nesse sentido, partindo da perspectiva de Baltes (1997) o aumento exponencial do envelhecimento demanda processos de *seleção, otimização e compensação* cada vez mais frequentes e complexos. Os sujeitos devem a todo momento selecionar quais comportamentos serão alvo de maior investimento cognitivo (visto que os recursos cognitivos de natureza fluidas tornam-se progressivamente mais escassos), devem cada vez mais otimizar tais comportamentos (por meio e prática e aquisição de experiência, valendo-se da relativa estabilidade dos recursos cognitivos cristalizados) e desenvolver mecanismos compensatórios para as limitações decorrentes do envelhecimento. Nesse sentido a eficácia desses mecanismos seriam um componente importante das competências do organismo, partindo daí à perspectiva de Lawton (1986). As pressões ambientais por sua vez seriam aquelas atividades a serem desempenhadas pelo indivíduo em um determinado contexto ambiental, moldado fortemente pelos recursos socioculturais disponíveis, pelo papel e função social desempenhados pelo sujeito naquela cultura, e por fim, a complexidade inerente às atividades em questão. Nesse sentido temos uma definição teórica das competências e das pressões ambientais às quais o organismo se expõe, conjugando as teorias dos dois autores. Os processos descritos anteriormente são sintetizados na Figura 2.

As pressões ambientais tornam-se maiores à medida que o organismo envelhece, enquanto as competências são progressivamente reduzidas. Embora a sociedade contemporânea tenha adotado vários artifícios socioculturais para reduzir as pressões ambientais às quais o idoso é submetido, como os processos de aposentadoria e previdência, é esperado que o mesmo ainda desempenhe um conjunto amplo de afazeres sociais. Nesse sentido, fatores etiológicos que podem acarretar incapacidade tornam-se mais comuns, dentre eles, as doenças crônicas, que tem sua prevalência em alguma medida atrelada ao envelhecimento (Moraes & Moraes, 2010). Dessas doenças, as relacionadas ao funcionamento do sistema nervoso central, e conseqüentemente à cognição e ao comportamento, são particularmente limitantes à funcionalidade (Royall et al., 2007; Gold, 2012). Os recursos culturais contemporâneos são

relativamente eficazes para contornar limitações físicas e sensoriais (Crocker et al., 2013), enquanto que para condições relacionadas à cognição e ao comportamento os recursos ainda são limitados (Huckans et al., 2013).

Figura 2. Representação esquemática das interações entre a teoria do Curso de Vida de Baltes com o modelo de Competência x Pressões Ambientais de Lawton



Na síntese dos dois modelos as Competências do indivíduo seriam constituídas pelos recursos cognitivos, comportamentais, motores, perceptivos, dentre outros disponíveis ao indivíduo (Lawton, 1986). Sua natureza é, portanto, multidimensional e multifatorial. Tal componente é constituído das interações entre os recursos biológicos e culturais aos qual o sujeito tem acesso, incluindo os mecanismos de seleção, otimização e compensação que permitem melhor adequação às demandas ambientais (Baltes, 1997). Por outro lado, temos as pressões ambientais, compostas pela oferta de recursos culturais, pelas relações sociais estabelecidas pelo sujeito e pelo papel sócio histórico a ser desempenhado no ambiente cultural (Lawton, 1986). A interação entre esses fatores define o Contexto Ambiental ao qual o indivíduo se insere. Desse Contexto Ambiental decorrem as Pressões Ambientais específicas à sua adaptação funcional. Doenças e transtornos que afetam a cognição podem comprometer as competências do sujeito, levando assim ao declínio funcional. Dentre essas condições há o comprometimento cognitivo leve, a demência e a depressão, que serão descritas nos próximos tópicos.

1.2 – Comprometimento Cognitivo Leve, Demência e doença de Alzheimer

O comprometimento cognitivo leve (CCL) e as demências são perfis sindrômicos, associados a diferentes fatores etiológicos que cursam com alterações importantes da cognição, do comportamento e da funcionalidade. Seu diagnóstico é clínico, e envolve a avaliação da cognição, do comportamento e da funcionalidade (Petersen et al., 2011).

As demências são síndromes caracterizadas por comprometimento expressivo da cognição e/ou comportamento, comprometimento funcional ao exercer atividades de autocuidado, domésticas ou sociais, considerando-se o nível prévio de funcionamento do paciente como base. O desenvolvimento de demências está diretamente relacionado ao aumento da longevidade. Uma estimativa de sua prevalência em termos mundiais, oriundas de uma metanálise publicada recentemente (Prince et al., 2013), sugere que entre 5 e 7% da população mundial com mais de 60 anos apresenta diagnóstico de demência, valor que se altera em função da região avaliada (maior prevalência na América Latina, com cerca de 8.5%). Os autores também concluem que 58% dos casos de demência encontram-se em países de renda familiar baixa ou moderada, o que sugere um papel relevante do contexto ambiental ao seu desenvolvimento (Schaie, 2005). Se as estimativas não apresentarem mudanças nas próximas décadas, em 2030 serão 63% em 2050 71% (Prince et al., 2013). Além da alta prevalência essas

condições constituem um dos maiores problemas de saúde pública contemporânea, devido a seu alto custo e impacto econômico. Wimo e Colaboradores (2013) revisaram estudos que estimaram o custo envolvido no diagnóstico, tratamento e repercussões das demências no mundo como um todo, e encontraram um custo total (apenas no ano de 2010) de U\$: 604.000.000.000. O investimento segundo os autores não é homogêneo, com aproximadamente 70% desse montante investido na América do Norte e na Europa Ocidental. Estudos envolvendo os familiares de pacientes com demência estimam que o aporte financeiro destinado a despesas imprevistas no cotidiano, decorrentes dos procedimentos de diagnóstico e tratamento desses pacientes, é três vezes superior ao da população de mesma idade sem demência (Devalande et al., 2013).

Entre os principais tipos de demência a mais prevalente na maior parte dos estudos é a decorrente da Doença de Alzheimer (DA; McKhann et al., 2011; Frota et al., 2011). Descrita no início do século XX por Alois Alzheimer, a DA é uma doença neurodegenerativa que em um primeiro momento é assintomática e posteriormente manifesta-se com sintomas cognitivos e funcionais. As duas hipóteses mais consensuais sobre o surgimento da doença envolvem a cascata amiloide e a hiperfosforilação da proteína *tau*, associados respectivamente aos seus padrões histopatológicos definidores: a placa amiloide (encontrada no meio extracelular) e os emaranhados neurofibrilares (encontrados no meio intracelular), respectivamente (Reitz & Mayeux, 2014). Embora essas duas hipóteses sejam as mais discutidas outros fatores são também associados à doença, como revisto e discutido por Armstrong (2013), incluindo mutações em genes específicos, desmielinização, alterações imunológicas e neuroinflamação. A doença parte de um estágio assintomático, com início em geral anterior à sexta década de vida. À medida que os biomarcadores associados à doença se manifestam ou se concentram, surgem sintomas cognitivos a princípios discreto (em geral, dificuldades em armazenar, reter e evocar novas informações) e que pioram progressivamente, envolvendo outros aspectos do processamento cognitivo (percepção, linguagem, planejamento e solução de problemas) e prejuízo da realização de atividades cotidianas (Downling et al., 2011).

No modelo de biomarcadores proposto e revisado pelo grupo de Jack e colaboradores (2013), do ponto de vista clínico o primeiro biomarcador alterado nesses pacientes é a concentração de $A\beta_{42}$ no líquido cérebro-espinhal, seguido de aumento da concentração de peptídeo amiloide nos marcadores de Tomografia por Emissão de Póstron, de marcadores para proteína *tau* no líquido cérebro-espinhal e por fim alterações na estrutura morfológica do cérebro (atrofia) ou alterações funcionais no metabolismo de glicose, passíveis de análise com

os marcadores para glicose na tomografia por emissão de pósitron. Após tal percurso inicia-se o comprometimento cognitivo e, posteriormente, a perda de funcionalidade.

Embora não exista tratamento curativo para a DA, o diagnóstico precoce da doença é importante para a escolha de medidas farmacológicas e não-farmacológicas capazes de retardar a evolução do quadro e a deterioração funcional do paciente, propiciando melhor qualidade de vida ao paciente e aos cuidadores. Não existe ainda um exame capaz de diagnosticar de forma taxativa os quadros de DA, sendo o diagnóstico feito por meio do exame clínico e da exclusão de outras possíveis causas dos prejuízos cognitivos. Pelos novos critérios diagnósticos (McKhann et al., 2011) os aspectos clínicos da doença devem ser complementados pela presença de biomarcadores para maior precisão diagnóstica. O quadro 1 expõe os critérios diagnósticos clínicos propostos pelos autores para DA.

Quadro 1. Critérios Diagnósticos para Demência por Doença de Alzheimer provável, adaptados de McKhann e colaboradores (2011).

A - Diagnóstico de Demência, definido por sintomas cognitivos e comportamentais que:

- 1 – Interferem com a capacidade de desempenhar normalmente o trabalho ou atividades cotidianas
- 2 – Representam uma piora significativa frente a um nível prévio
- 3 – Não são melhor explicadas por um episódio de delirium ou transtorno psiquiátrico
- 4 – Comprometimento cognitivo avaliado por uma combinação de análise da história clínica com base no relato de um paciente e de um outro informante e avaliação objetiva da cognição.
- 5 – O comprometimento cognitivo ou alterações de comportamento afetam pelo menos dois dos seguintes aspectos: memória, funções executivas / julgamento, habilidades visioespaciais, linguagem, personalidade / comportamento e atitudes.

B – Início insidioso, com sintomas que se instalam e progridem com base em anos ou meses, não de forma súbita, abrupta ou associada a outra condição.

C – Histórico claro de piora cognitiva por relato ou observação, início em uma das seguintes categorias:

- a) Apresentação Amnésica: mais comum em pacientes com DA. Envolve dificuldade na aquisição, armazenamento e evocação de informações novas. Deve ainda assim estar associada a pelo menos mais uma alteração cognitiva.
- b) Apresentação Não-Amnésica:
 - a. Linguística: envolve dificuldades em encontrar palavras. Déficits em outras áreas devem estar presentes.
 - b. Visioespacial: as dificuldades mais proeminentes envolvem percepção visual, reconhecimento de objetos e faces, *simultanagnosia* e alexia. Déficits em outras áreas devem estar presentes.
 - c. Disfunção Executiva: as dificuldades mais proeminentes envolvem raciocínio, solução de problemas e julgamento. Déficits em outras áreas devem estar presentes.

D – O diagnóstico de DA provável não deverá ser feito caso haja doença cerebrovascular concomitante, sintomas de demência por corpúsculos de Lewy (além dos sintomas de demência por si só), características proeminentes da variante comportamental da demência Frontotemporal, características proeminentes da afasia progressiva agramática ou semântica, e presença de outra doença neurológica ou comorbidade médica incluindo medicações que possam ter um efeito expressivo na cognição.

Pacientes com DA apresentam comprometimento cognitivo e funcional de diferentes intensidades, associadas ao estágio do quadro demencial ao qual se encontram. Usando as guias de classificação propostas pela *Clinical Dementia Rating* (CDR – Morris, 1993), uma entrevista para diagnóstico e análise da intensidade do quadro demência, pacientes com demência “questionável”, (CDR=0.5) podem apresentar problemas funcionais discretos em atividades que envolvam interação com a comunidade, no lar e nos hobbies. Pacientes com demência “leve” (CDR=1) mostram-se geralmente incapazes de funcionar de forma independente em atividades comunitárias, salvo algumas poucas mais fortemente aprendidas, apresentam dificuldades leves, mas evidentes no contexto doméstico e podem apresentar dificuldades ocasionais em atividades relacionadas aos cuidados pessoais. Pacientes com demência “moderada” (CDR=2) geralmente são incapazes de realizar atividades que envolvam assuntos comunitários, só realizam atividades mais simples no contexto doméstico e necessitam de ajuda constante para se vestirem e realizar a higiene pessoal. Por fim, pacientes com demência “grave” (CDR=3) não apresentam capacidade para desempenhar atividades na comunidade ou em casa, e requerem muito auxílio com o autocuidado. Nesse sentido a progressão da piora cognitiva afeta de forma significativa a capacidade funcional dos pacientes com DA.

No CCL os sintomas cognitivos são muito semelhantes aos da demência, mas não é necessário comprometimento funcional expressivo ou dois domínios cognitivos acometidos para o diagnóstico (Winblad et al., 2004). O diagnóstico de CCL tem sido utilizado desde os anos oitenta sobre diferentes nomenclaturas, dentre elas déficit cognitivo mínimo, demência muito leve, comprometimento cognitivo sem demência dentre outros (Petersen et al., 2001;2014). O conceito tem evoluído desde a década de oitenta para documentar aqueles pacientes que apresentam queixas e comprometimento cognitivo significativo, mas que não preenchem os critérios diagnósticos para demência. O comprometimento cognitivo leve pode ter uma apresentação amnésica (envolvendo déficits de memória) ou não-amnésica (envolvendo outras funções cognitivas – linguagem, habilidades visioespaciais e funções executivas, mas não memória). Pode ainda ser de domínio único (apenas uma função acometida) ou de múltiplos domínios (mais de uma função cognitiva acometida). Em uma revisão da literatura Petersen e colaboradores (2001) estabeleceram critérios diagnósticos formais para o CCL, sobretudo aquele decorrente da Doença de Alzheimer, operacionalizando-o da seguinte forma: 1) Queixas de memória preferencialmente corroboradas por um informante, comprometimento cognitivo da memória com base em padrões normativos relacionados a idade e escolaridade, funcionamento cognitivo preservado, sem alterações nas

atividades de vida diária, sem diagnóstico de demência. Eles foram atualizados em uma segunda revisão proposta por Winblad e Colaboradores (2004) como exposto no quadro 2. Uma mudança importante proposta pelos autores ocorre em relação à funcionalidade: não é mais necessário que o paciente apresente funcionalidade inteiramente preservada para o diagnóstico de CCL. Pacientes com déficits funcionais leves e que não preencham os critérios diagnósticos para demência são incluídos na categoria CCL.

Quadro 2. Algoritmo para o diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve com base nos critérios de Winblad e colaboradores (2004)

Causa	Clínica	Memória	Demais Funções	Subtipo de CCL
Vascular, Neuro- degenerativa, Neuro- psiquiátrica, Metabólica, Outra	Queixa de piora cognitiva, sem demência, funcionalidade preservada ou com dificuldades leves	Comprometida	Ao menos uma comprometida	CCL Amnésico de Múltiplos Domínios
			Normais	CCL Amnésico de Domínio Único
		Normal	Ao menos uma comprometida	CCL Não-Amnésico de Domínio Único
			Mais de uma comprometida	CCL Não-Amnésico de Múltiplos Domínios

O diagnóstico de CCL é importante em uma perspectiva longitudinal. Indivíduos diagnosticados com essa condição apresentam maior probabilidade de desenvolverem demência com o passar dos anos. Segundo Petersen e Colaboradores (2001), o diagnóstico de CCL apresenta taxas de conversão para demência na casa de 10 a 15% ao ano, muito superior ao da população geral, geralmente entre 1 a 2% ao ano.

Contudo, assim como a demência, o CCL é um perfil sindrômico e sua causa deve ser investigada para o diagnóstico etiológico. Uma das causas do CCL é a Doença de Alzheimer. Os critérios diagnósticos propostos por Albert e Colaboradores (2011) sintetizam as características do CCL decorrente da Doença de Alzheimer:

- Queixas cognitivas por parte do paciente ou informante, ou ainda pela avaliação clínica.
- Comprometimento cognitivo em um ou mais domínios documentados por avaliação objetiva.
- Preservação da funcionalidade ou déficits discretos em atividades complexas.
- Não preenche os critérios diagnósticos de demência.

Além disso, recomendam os seguintes procedimentos para aumentar a probabilidade de os sintomas serem decorrentes da patofisiologia da Doença de Alzheimer:

- Descartar fatores vasculares ou outras condições médicas que possam responder pelo déficit cognitivo quando possível,
- Analisar piora cognitiva em perspectiva longitudinal quando possível.
- Análise de história familiar consistente com a genética da Doença de Alzheimer, quando relevante. Esses pacientes apresentam queixas em um padrão semelhante aos pacientes com DA, incluindo início insidioso, sintomas geralmente relacionados à memória e percepção clara de piora cognitiva.

Embora a ausência de comprometimento funcional expressivo seja um critério diagnóstico para o CCL e um dos principais fatores que o distinguem da DA, estudos recentes mostram que mesmo em pacientes com CCL ocorrem dificuldades funcionais dignas de nota. Brown e Colaboradores (2011) avaliaram a presença de queixas funcionais reportadas por um informante em idosos saudáveis, com CCL e com DA. Enquanto em idosos saudáveis as queixas funcionais eram raras (presentes em 8% dos participantes), sua prevalência era muito mais elevada no CCL (72%) e na DA (97%). No mesmo estudo (Brown et al., 2011) os autores encontram nesses mesmos pacientes correlatos dos sintomas funcionais com sintomas cognitivos (alterações de memória e velocidade de processamento / funções executivas) e com biomarcadores (atrofia hipocampal). Achados semelhantes são reportados pelo mesmo grupo (Brown et al., 2013) em uma amostra maior de pacientes com CCL (3117 sujeitos). Ainda assim, as dificuldades exibidas por esses pacientes são geralmente circunscritas a aspectos mais complexos do funcionamento diário, como o manejo de finanças e a habilidade de controlar corretamente a própria medicação. Uma revisão sobre o tema (Gold, 2012) sintetiza tais achados, reafirmando a presença de alterações funcionais nos pacientes com CCL e sua importância como preditores clínicos de conversão para demência.

Voltando ao modelo de funcionalidade proposto anteriormente, a Doença de Alzheimer é um *mecanismo etiológico* que acarreta *comprometimento* cognitivo. Esse por sua vez se reflete em *limitações funcionais*, mais discretas durante o CCL e mais intensas na DA. Com o decorrer da doença, pacientes com DA apresentam limitações cada vez mais intensas, que se refletem em *incapacidade*. A Doença de Alzheimer acaba por comprometer os recursos cognitivos do paciente, o que limita suas *competências*. Com essas limitações ele torna-se progressivamente incapaz de lidar com as *pressões ambientais*. Sem recursos para compensar o comprometimento adquirido - na perspectiva de Baltes (1997): seleção, otimização e compensação - o paciente torna-se desadaptado ao ambiente.

1.3 - Depressão no idoso

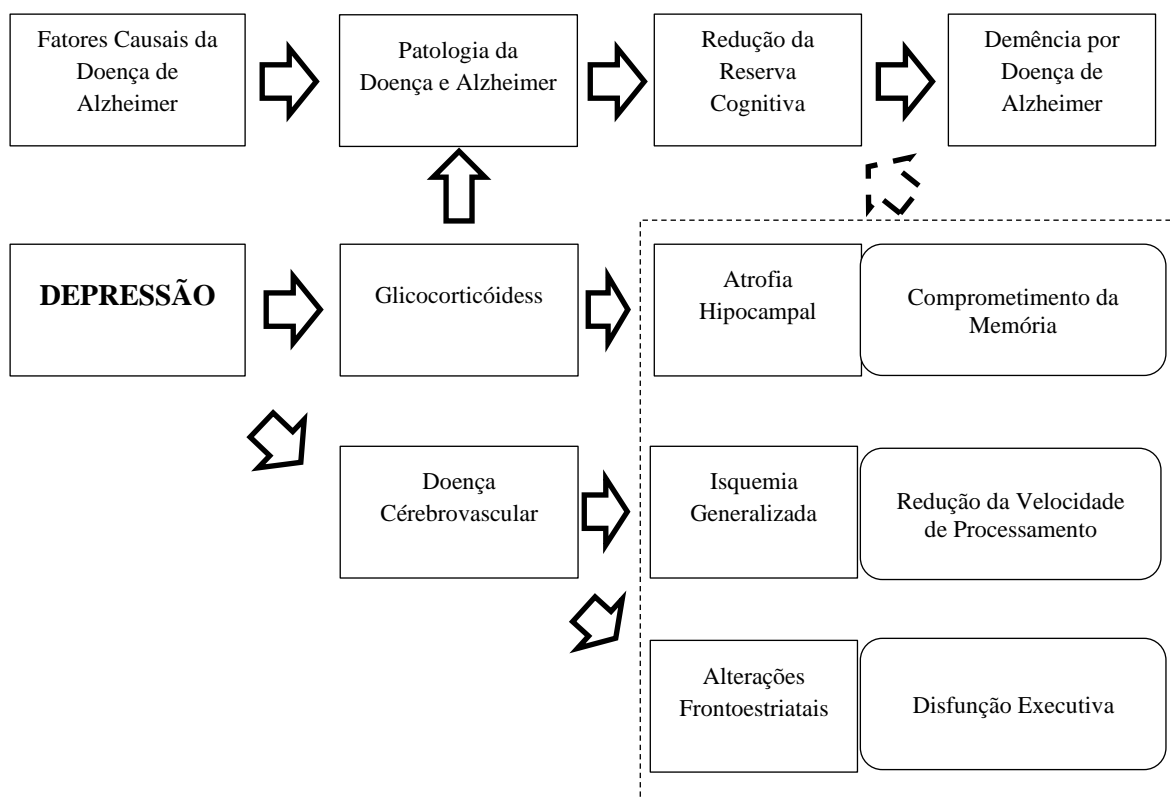
A depressão é um transtorno psiquiátrico comum na população idosa. É caracterizada por um conjunto de sintomas que se organizam em três grandes grupos: sintomas de disforia ou humor deprimido; sintomas de anedonia e apatia; e sintomas vegetativos. Com base nos critérios diagnósticos do DSM-IV-TR, os sintomas de disforia e anedonia são considerados critérios diagnósticos maiores, enquanto outros sintomas desses polos e os sintomas vegetativos são considerados critérios menores. A depressão em pacientes idosos gera uma série de consequências negativas, dentre elas: comprometimento cognitivo e funcional, maior morbidade, mortalidade, ocorrência de quedas, morbidade vascular, maior prevalência de outros transtornos psiquiátricos, maior número de hospitalizações, maior dispêndio de recursos de saúde e menor qualidade de vida (Ganguli et al, 2002; Huang et al, 2000; Unützer et al, 2000).

A neurobiologia da depressão no idoso, sobretudo a de início tardio (primeiro episódio após os 60 anos), envolve uma série de mecanismos a nível genético, molecular e neurofuncional, que a associam com alterações cognitivas nessa população. Idosos deprimidos comumente apresentam alterações cognitivas importantes, incluindo uma redução na velocidade de processamento, alterações no funcionamento executivo e na memória episódica (Butters et al., 2008; Panza et al., 2010; Naismith et al., 2012). As três hipóteses mais comumente utilizadas para explicar as manifestações cognitivas da depressão no idoso são a desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (que envolve a liberação de glicocorticoides; estes possuem ação neuroinflamatória, sobretudo no hipocampo), o aumento de lesões vasculares (tanto isquemias quanto lesões de substância branca, sobretudo periventriculares anteriores) e o desencadeamento (ou agravamento) de fatores relacionados à proteína β -amiloide, a mesma envolvida na patogênese da Doença de Alzheimer (Butters et al., 2008; Panza et al., 2010). A depressão é por si só um fator de risco para o desenvolvimento de demências, sobretudo a DA ou demência de etiologia vascular (Diniz et al., 2013).

Os fatores citados certamente interagem entre si, tornando o cérebro mais frágil e vulnerável a outras patologias (Butters et al., 2008), reduzindo sua reserva cognitiva (Schaie, 2005). Em conjunto, a atrofia do hipocampo secundária a processos inflamatório, o acúmulo de proteína β -amiloide e as lesões de substância branca que acometem as conexões frontoestriatais respondem pelos três déficits cognitivos mais frequentes no transtorno (Funções Executivas,

Velocidade de Processamento e Memória). O modelo abaixo (Figura 3), adaptado de Butters e Colaboradores (2008), sintetiza esses processos.

Figura 3. Mecanismos neurobiológicos, consequências cognitivas e possíveis conexões entre a depressão do idosos e a Doença de Alzheimer (Butters et al., 2008).



Adaptado e modificado com base em Butters, M.A., et al. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 345-357.

Estudos realizados em Belo Horizonte documentam precisamente esses três achados. Em um primeiro trabalho, usando um teste que envolve rotinas atencionais automáticas (velocidade de processamento simples) e controladas (controle de interferência), encontrou-se diferenças significativas entre idosos saudáveis e idosos deprimidos, com tamanhos de efeito moderado (de Paula et al., 2011). A velocidade de resposta nesses dois componentes do teste foi inferior até aos de pacientes com CCL e DA, embora os pacientes com depressão cometam relativamente poucos erros, enfatizando o papel dos sintomas de humor sobre a velocidade de processamento. Um segundo estudo comparou o perfil de aprendizagem verbal (um paradigma

clássico para a avaliação da memória episódica) exposto por idosos saudáveis e idosos com queixas e déficits cognitivos clinicamente associados à depressão (“pseudodemência depressiva”). No teste, documenta-se uma dificuldade moderada nos processos de aprendizagem, acentuada na evocação de conteúdo, mas com memória de curto prazo e memória de reconhecimento preservadas (de Paula et al., 2013a). Nesse sentido, em estudos com a população local, marcada por particularidades culturais e socioeconômicas díspares dos países desenvolvidos, encontra-se o mesmo padrão de outros centros de pesquisa em contextos culturais e sociodemográficos distintos, validando o padrão de déficits característico da depressão no idoso.

Transtornos psiquiátricos como a depressão também se relacionam à perda funcional, tanto por mecanismos cognitivos quanto motivacionais e psicossociais (Iosifescu, 2012). A depressão é particularmente associada a um pior fenótipo cognitivo, comportamental e, conseqüentemente, funcional (Wisniewski et al., 2012). Contudo, é difícil identificar se os sintomas da depressão como um todo afetam o desempenho funcional ou se sintomas mais específicos responderiam pelos déficits. Alguns estudos realizados com idosos de comunidade ou idosos institucionalizados encontram uma associação entre a intensidade dos sintomas depressivos e um pior desempenho funcional nesses participantes (Tomita & Burns, 2013; Nyunt et al., 2012). Outro estudo sugere que os sintomas depressivos agravam o prejuízo funcional em pacientes com CCL (Bombin et al., 2012). Um estudo recente sugere que a interação entre sintomas depressivos e comprometimento cognitivo leva a um pior desfecho funcional para o paciente (Wadsworth, 2013). Contudo esses resultados não são consensuais. Zahodne e Tremont (2013) por exemplo sugerem que apenas sintomas mais relacionados à apatia, e não à disforia, se associam a um pior desfecho funcional em idosos. Outro trabalho que envolveu idosos saudáveis, com CCL e DA não encontrou relação entre os sintomas depressivos e a funcionalidade nos participantes (Reppermund *et al.*, 2011).

1.4 - Avaliação da cognição e da funcionalidade em idosos

Não há consenso claro sobre qual a melhor distribuição ou nomenclatura das funções cognitivas. Deary e Colaboradores (2010) sugerem duas fortes tradições no estudo da cognição humana, uma que parte da psicologia das diferenças individuais e dos modelos clássicos da avaliação da inteligência (“Tradição Psicométrica”) e uma segunda que parte da observação de casos clínicos envolvendo pacientes com lesão no sistema nervoso central e o uso dos métodos

de correlação anátomo-clínica e dupla-dissociação para a compreensão dos fatores cognitivos (“Tradição Neuropsicológica”). A primeira tende a focar nas semelhanças entre os diferentes aspectos da cognição, usualmente usando a terminologia do fator “g” e suas ramificações. A segunda corrente, mais calcada nas observações clínicas, parte do pressuposto da modularidade dos diferentes aspectos cognitivos, suas inter-relações e padrões de associação com o sistema nervoso central. Tentativas recentes propõem uma aproximação das duas correntes, onde a tradição neuropsicológica passa a absorver métodos característicos da psicologia das diferenças individuais em seus estudos enquanto a tradição psicométrica passa a se aproximar gradativamente das neurociências. Embora o propósito das duas linhas seja semelhante, a abordagem adotada é consideravelmente distinta (Haase et al., 2010). Na da neuropsicologia clínica aplicada ao envelhecimento, sobretudo na avaliação dos quadros de demência, o profissional deve testar hipóteses sobre a integridade e organização cognitiva do paciente idoso com base nos métodos de correlação anátomo-clínica e dupla-dissociação (Haase et al., 2013). Para tanto, o uso de testes neuropsicológicos destinados a avaliação de construtos cognitivos específicos é uma das principais ferramentas para essa prática. Embora a maioria deles seja de aplicação e correção relativamente simples, seu uso depende de um bom conhecimento prévio dos construtos a serem avaliados, das relações estabelecidas entre eles, de suas correlações anátomo-clínicas e do padrão de desempenho esperado para sujeitos em diferentes fases do envelhecimento. Em síntese, os testes dependem de um modelo cognitivo prévio à sua aplicação. Pelas guias propostas para o diagnóstico de síndromes demenciais pelo Manual Estatístico dos Transtornos Mentais a avaliação cognitiva desses pacientes deve abranger a memória, a linguagem a percepção/processamento espacial e as funções executivas. Para cada um desses domínios há uma série de testes neuropsicológicos que podem ser usados na avaliação, muitos deles sintetizados em compêndios e obras especializadas (Strauss, et al., 2006; Lezak et al., 2012; Malloy-Diniz et al., 2010).

Em relação aos protocolos de testagem propostos pelos principais centros que estudam neuropsicologia do envelhecimento a nível mundial, ainda não há consenso sobre quais os melhores métodos para essa avaliação. Um dos principais estudos que analisaram essa perspectiva foi realizado por Weintraub e Colaboradores (2009), que sintetiza os principais testes neuropsicológicos utilizados por profissionais dos *Alzheimer’s disease Centers* nos Estados Unidos. Estas são unidades especializadas na avaliação de pacientes com suspeita de comprometimento cognitivo decorrente de demências e outras síndromes padronizaram um protocolo neuropsicológico breve para a avaliação desses sujeitos. O estudo propõe a adoção

de testes destinados a avaliação dos seguintes construtos cognitivos: atenção, velocidade de processamento, funções executivas, memória episódica e linguagem. A autora destaca a pouca atenção dada a testes relacionados ao processamento visioespacial e a inconsistência de sua adoção nos centros que compõem o estudo. Pareceres de instituições brasileiras que se debruçam sobre o tema, como a Academia Brasileira de Neurologia, sugerem a avaliação da memória, atenção, funções executivas e processamento visioespacial (Chaves et al., 2011).

Embora exista algum consenso sobre quais funções devem ser avaliadas os estudos sobre o tema ou os profissionais que aplicam tal raciocínio na prática clínica não deixam claro qual a definição dessas funções cognitivas, qual seria sua estrutura em termos cognitivo-neuropsicológicos (modelos) e seus correlatos anátomo-clínicos. Nesse sentido, o presente trabalho propõe uma estrutura de avaliação que contempla as funções cognitivas, seus modelos cognitivos, componentes, correlatos anátomo-clínicos e manifestações ecológicas. Esse modelo é exposto no Quadro 3. Ao longo dessa tese far-se-á referência a essa conceituação sempre que discutir-se medidas ou variáveis cognitivas.

No contexto brasileiro prevalece o uso de baterias de avaliação cognitiva estruturadas. Elas geralmente contemplam diferentes domínios cognitivos por testes de aplicação e correção relativamente rápidas, e representam a maior parte dos métodos de avaliação cognitiva adotados no contexto brasileiro, segundo um estudo de revisão da literatura nacional (Vasconcelos et al., 2007). Esses pesquisadores identificaram que a medida mais utilizada no Brasil é a versão brasileira do Mini-Exame do Estado Mental (Bertolucci et al., 1994) uma escala composta por perguntas sobre orientação, memória, linguagem, motricidade, cálculo e visioconstrução. Em conjunto os itens fornecem um indicativo geral da capacidade cognitiva do sujeito. Outras baterias utilizadas no contexto brasileiro envolvem o módulo cognitivo da CERAD (Bertolucci et al., 2001) e a Escala Mattis para Avaliação de Demências (Porto et al., 2003). Esses instrumentos têm a vantagem de oferecerem um escore geral que representa uma estimativa da capacidade cognitivo do sujeito como um todo, sendo geralmente muito sensíveis à detecção de casos de demência e outros transtornos que afetem a cognição no idoso. Em sua maioria, possuem estudos de adaptação e normatização para o contexto brasileiro. Contudo, ainda assim, muitas vezes não apresentam a avaliação de outros parâmetros psicométricos como a validade e a confiabilidade.

Quadro 3. Estrutura de avaliação cognitiva adotada no presente trabalho

Função	Modelo(s)	Componentes	Correlatos Neuroanatômicos	Manifestações Ecológicas
Funções Executivas	Diamond (2013)	<i>Funções-Base:</i> Memória de Trabalho, Controle Inibitório, Flexibilidade Cognitivas. <i>Funções-Desfecho:</i> Planejamento, Raciocínio, Solução de Problemas.	Circuitos fronto-estriato-cerebelares bilateralmente. A divisão do córtex pré-frontal em seus circuitos dorsolaterais, ventromediais e orbitofrontais é comumente adotada para compreender as funções específicas.	Comportamento perseverativo e estereotipado, impulsividade, tomada de decisões inadequadas, dificuldades na percepção e compreensão de emoções e regras sociais, dificuldade na resolução de problemas e autorregulação.
Memória Episódica	Squire & Wixted (2011) – Divisão Estrutural. Tulving, (2002) – Processos de formação da memória.	<i>Divisão estrutural da memória:</i> declarativa (episódica e semântica) e não-declarativa (procedural, hábitos, condicionamento clássico e sensitização). <i>Processos de formação da memória:</i> codificação, armazenamento, recuperação (evocação e reconhecimento).	Circuitos fronto-têmporo-parietais (codificação), formação hipocampal e regiões límbicas (armazenamento), regiões límbicas e circuitos pré-frontais (recuperação). Armazenamento difuso pelo córtex, associado aos sistemas sensoriais (episódica), córtex temporal (semântica), núcleos da base (procedural).	Esquecimentos cotidianos como a perda de objetos e compromissos, dificuldade em memória prospectiva, déficits no aprendizado de conteúdo novo, desorientação temporal e espacial (memória episódica), comprometimento dos hábitos, perícias e rotinas fortemente consolidadas (memória não-declarativa).
Linguagem / Memória Semântica	Ellis & Young (1988) e Hickock & Poeppel (2007)	Léxico fonológico e ortográficos de entrada e saída, processos sublexicais de conversão grafema-fonema, unidades de reconhecimento de objeto, sistema semântico.	Diversas regiões corticais e subcorticais, sobretudo no hemisfério esquerdo. Incluem as áreas de Broca e Wernick, giro supramarginal, giro angular, lobo temporal anterior e posterior, sulco précentral e a área de associação frontal.	Agramatismo, anomia, alexia, agrafia, acalculia. Dificuldade em localizar palavras, sensação de “ponta da língua”, parafasias semânticas e fonêmicas, dificuldades de compreensão de ordens simples e complexas, dificuldades na articulação de palavras incomuns ou irregulares, dificuldades de repetição.
Habilidades Visioespaciais	Kravitz et al. (2011) e Lithfous et al. (2013)	Representações egocêntricas e aloecêntricas, percepção visual, organização e síntese visual, acesso visual ao sistema semântico e à memória de trabalho, formação de mapas cognitivos e rotas.	Lobo parietal (representações aloecêntricas), núcleo caudado (representações egocêntricas), córtex visual e parietal (percepção e organização visual), hipocampo (formação e uso de mapas espaciais), lobo frontal (memória de trabalho visioespacial).	Desorientação espacial, dificuldade em aprender novas rotas e trajetos, episódicos de apagão, dificuldades em montar desenhos ou diagramas, dificuldades de percepção visual (agnosia), erros de cálculo e escrita, erros em estimativa de quantidade ou magnitude.

Além das baterias de avaliação cognitiva estruturadas vários testes neuropsicológicos foram adaptados para o contexto brasileiro, sobretudo na última década. Embora a produção desse tipo de estudo seja modesta no contexto brasileiro há a disposição dos profissionais de neuropsicologia ou outras áreas da saúde diversos testes para a avaliação da memória, linguagem, funções executivas, processamento visioespacial e outros construtos. Três textos recentes (de Paula et al., 2014a;2014b, Malloy-Diniz et al., 2013) sintetizam muitos dos testes específicos para a avaliação de idosos no Brasil. Ainda assim, boa parte deles carecem de estudos de adaptação formal (tradução-retrotradução, padronização das instruções), validade (construto, critério e ecológica) e confiabilidade (consistência interna e teste-reteste) (Vasconcelos et al., 2007). Outra limitação importante desses instrumentos é a grande discrepância entre a população idosa brasileira e a de países de primeiro mundo na América do Norte e União Europeia, os dois maiores centros de desenvolvimento de medidas neuropsicológicas a nível mundial. Enquanto a população idosa desses países apresenta algo entre onze e quinze anos de escolarização formal os idosos brasileiros apresentam geralmente menos de cinco anos de educação formal, além de dificuldades importantes de leitura, escrita e compreensão. Dessa forma muita são as dificuldades na avaliação neuropsicológica desses idosos no contexto brasileiro, conforme revisado por de Paula e Colaboradores (2014b).

Padrão semelhante envolve os métodos de avaliação da funcionalidade disponíveis no contexto brasileiro. Na maior parte das vezes a funcionalidade em idosos é avaliada por meio das Atividades de Vida Diária (AVDs). O termo descreve basicamente um conjunto amplo de atividades que a maior parte das pessoas de uma determinada idade em uma determinada cultura realizam no cotidiano (Lawton, 1988). Como visto anteriormente, dificuldades na realização dessas atividades são características do envelhecimento cognitivo patológico, e marcadores importantes para o diagnóstico do CCL e da DA. Elas são comumente segregadas em AVDs Básicas (que envolvem autocuidado: banhar-se, alimentar-se usando talheres, mobilidade funcional, uso do sanitário, higiene pessoal, dentre outras) e AVDs Instrumentais (que envolvem geralmente o uso de instrumentos e/ou contato social: cuidados domésticos, uso de telefone, controle financeiro, controle da própria medicação, uso de transporte público, dentre outras). Embora exista alguma hierarquia de complexidade nessas atividades, estudos que testaram essa hipótese geralmente apontam para sobreposições importantes, sobretudo em diferentes aspectos das AVDs instrumentais (Njegovan et al., 2001).

Há três formas de se avaliar essas habilidades, segundo uma revisão sobre o tema (Gold, 2012). A mais precisa seria a observação do sujeito em seu contexto ecológico, ou seja, o

examinador observaria o paciente enquanto ele realiza a tarefa em questão dentro do próprio lar ou em um contexto controlado (laboratório ou ambiente simulado). A segunda seria o uso de testes de desempenho funcional, instrumentos que representariam os comportamentos necessários para a realização das AVDs. A terceira forma, e mais comumente adotada, seria o uso de questionários e escalas onde o paciente ou seu cuidador próximo relatariam sobre o desempenho funcional. Em termos de custo-benefício Gold (2012) argumenta que as escalas que apresentam propriedades psicométricas robustas são válidas quanto os dois outros padrões, sobretudo se forem desenvolvidas/validadas para uma população semelhante ao sujeito avaliado e sejam corroboradas por um informante.

A escala mais comumente adotada para avaliação das AVDs Básicas foi proposta por Sydney Katz (Katz et al., 1963), em um estudo sobre o tratamento e o prognóstico de idosos com doenças crônicas. Ele desenvolveu uma escala destinada a avaliação da competência do sujeito em realizar as seguintes habilidades: banhar-se, vestir-se, usar o banheiro, transferência, continência urinária/fecal e alimentar-se. A escala possui diferentes critérios de pontuação, que vão desde uma classificação binária da performance (realiza ou não realiza) até escalas de natureza *lickert* sobre a funcionalidade do sujeito, oferecendo também diversos tipos de escores totais e faixas de classificação (Duarte et al., 2007). Para as AVDs Instrumentais a medida mais comumente adotada foi proposta por Lawton e Brody (1969). A escala proposta pelos autores envolve as habilidades de usar o telefone, fazer compras, preparar alimentos, manter cuidados domésticos, lavar e passar roupas, usar transportes, gerenciar a própria medicação e manejo financeiro. A escala inicialmente envolvia uma pontuação binária, com diversas opções que descreveriam diferentes aspectos dessas atividades a serem realizadas. A pontuação original foi posteriormente transformada em uma escala *lickert* de três pontos (Lawton, 1988). No contexto brasileiro, segundo a revisão de Vasconcelos e Colaboradores (2007) é comum o uso desses questionários, sendo o índice de Pfeffer (Pfeffer et al., 1982; Assis et al., 2014) o mais comumente adotado, seguido pela escala proposta por Lawton.

Contudo, os mesmos problemas encontrados na avaliação cognitiva no contexto brasileiro também se manifestam na avaliação funcional. Dois trabalhos propostos por Assis e colaboradores (2014;2015) envolvem uma revisão de literatura sobre estudos brasileiros que usaram o Índice de Pfeffer (a escala de funcionalidade mais usada no contexto de demências) e a análise de novos dados empíricos. Os achados da autora sugerem limitações importantes para a utilização do teste no Brasil. Primeiramente, a mesma carece de estudos psicométricos sobre sua validade a nível de construto e confiabilidade, embora existam trabalhos que analisem sua

acurácia no diagnóstico de diferentes condições (Apramihan et al., 2011). Mas, mais importante, é que a autora sugere que o material usado no Brasil difere da versão original: as atividades avaliadas pela versão brasileira mais simples que as adotadas na versão americana. Para além dessa limitação, diferentes centros brasileiros que utilizam a escala usam perguntas diferentes em sua composição, embora utilizem sempre a referência original. É proposto posteriormente um estudo psicométrico sobre a versão mais comum do índice (Assis et al., 2014). Nesse sentido, assim como as variáveis cognitivas, há limitações importantes quanto aos instrumentos utilizados para essa avaliação.

Em síntese, a avaliação cognitiva e funcional de pacientes idosos é um fator essencial para o correto diagnóstico e acompanhamento de pacientes com suspeita de CCL e DA. Contudo, há limitações importantes sobre os métodos utilizados para esse fim: embora muito tenha avançado no contexto brasileiro nos últimos anos, os instrumentos disponíveis para a prática clínica ainda apresentam limitações importantes.

1.5 - Declínio cognitivo e sintomas de depressão como preditores de comprometimento funcional no envelhecimento normal, CCL e DA

Aspectos cognitivos se relacionam ao comportamento diário, como proposto nos modelos de envelhecimento apresentados anteriormente. Essa relação, contudo, ainda é controversa. Metodologicamente os estudos que se propuseram a investigar esse tópico adotam medidas cognitivas (testes neuropsicológicos), neuropsiquiátricas (escalas para avaliação de sintomas) e funcionais (inventários ou escalas acerca do funcionamento do indivíduo no cotidiano) extremamente heterogêneas, ocasionando muitas vezes resultados discrepantes. Um dos principais trabalhos sobre o tema teve por foco o estudo de pacientes com demência (Royall et al., 2007). Essa revisão de literatura comparou vários estudos que investigaram a associação entre diferentes testes neuropsicológicos com escores em inventários de AVDs e outras medidas, e compararam a variância explicada por variáveis cognitivas em relação ao desempenho funcional dos participantes. A maior parte dos estudos encontrou associações positivas entre tais medidas, com tamanho de efeitos oscilando de baixos a altos. Contudo, os resultados oscilam de 0% de variância explicada (não significativos) até 80% de variância explicada (significativos com magnitude de efeito muito alta), além de apresentarem, em um

cálculo realizado por Gold (2012), enorme variabilidade (média de 21% com desvio-padrão de 20%).

Uma análise mais pormenorizada realizada pelas duas revisões acima (Royall et al., 2007 em pacientes com demência e Gold, 2012 com idosos saudáveis e com CCL) sugere que medidas globais de funcionamento cognitivo, funções executivas e memória episódica são mais fortemente relacionadas às AVDs que outros aspectos da cognição, como o processamento espacial e a linguagem. Gold (2012) expande essa discussão ao mostrar que diferentes definições de AVDs, diferentes escalas usadas para mensuração, diferentes testes cognitivos, a quantidade de domínios cognitivos avaliados e os métodos estatísticos utilizados podem explicar muito da variabilidade dos achados nesses estudos. Outro aspecto abordado pelos estudos sugere que diferentes tipos de AVDs apresentam demandas cognitivas distintas. Mesmo dentro de uma mesma categoria (ex.: AVDs instrumentais), duas atividades (usar o telefone ou sair de casa sozinho usando transporte) podem ter demandas cognitivas mais específicas. No exemplo, embora ambas possam depender do funcionamento executivo e da memória, a primeira poderia apresentar maior associação com fatores de linguagem enquanto a segunda dependeria mais de aspectos ligados ao processamento espacial. Essa análise de natureza estruturalista permitiria decompor as atividades funcionais e seus blocos cognitivos, criando modelos mais precisos sobre os determinantes da incapacidade funcional em pacientes com comprometimento cognitivo. As aplicações práticas dessa proposta são muito relevantes do ponto de vista clínico. Sabendo quais fatores cognitivos se associam a determinadas AVDs pode-se criar modelos preditivos que permitam antecipar quais limitações funcionais serão desenvolvidas por pacientes com comprometimento cognitivo. Pode-se também pautar intervenções cognitivas mais específicas visando melhora funcional, em um contexto de reabilitação. Contudo, como ressaltado por Royall e Colaboradores (2007) e Gold (2012), poucos estudos avaliaram tal tópico e muitos deles apresentam limitações metodológicas que dificultam a interpretação e generalização dos resultados.

Ainda nesse escopo, o impacto dos sintomas depressivos sobre o desempenho funcional também é controverso. O problema apontado anteriormente também se aplica aos estudos que avaliaram a associação da depressão com desfechos funcionais. A literatura acerca da depressão nos idosos é extremamente heterogênea, e muitos estudos sugerem que diferenças metodológicas adotadas entre os trabalhos explicam em grande parte essas inconsistências (Panza et al., 2009). Outro aspecto importante é o efeito mediador que a cognição possa exercer

entre os sintomas de depressão e o desempenho funcional, como proposto por Brown e Colaboradores (2013). Nesse sentido é necessário que estudos sobre o tema envolvam tanto variáveis relacionadas à depressão quanto medidas cognitivas. Além dos mecanismos envolvidos, a associação entre depressão e comprometimento funcional deve ser interpretada com base nas próprias AVDs avaliadas. Pensando no retraimento social, um dos desfechos psicossociais da depressão no idoso (Corcoran et al., 2013), é de se esperar que atividades que envolvam contato social direto com outras pessoas (como o uso do telefone ou fazer compras) sejam mais fortemente associadas com os sintomas de depressão que outras atividades como a higiene pessoal ou cozinhar.

Farias e Colaboradores (2003) realizaram um estudo visando avaliar a associação entre testes neuropsicológicos específicos e o desempenho em atividades de vida diária usando duas escalas, a proposta por Lawton-Brody (Lawton & Brody, 1969) e uma segunda com foco em atividades mais complexas, a *Direct Assessment of Functional Status* (Lowenstein et al., 1989). Seu estudo avaliou 42 pacientes com DA por meio desses instrumentos e uma bateria de testes neuropsicológicos com foco na memória episódica de curto e longo prazo, funções executivas, memória de trabalho, nomeação, cópia de figuras e praxias motoras. Avaliaram também a presença de sintomas depressivos. Considerando cada uma das AVDs avaliadas os preditores cognitivos foram heterogêneos, demonstrando especificidade nas interações com a funcionalidade. Outro estudo foi realizado com pacientes japoneses por Matsuda e Saito (2005) encontram resultados semelhantes. Os pesquisadores avaliaram 73 pacientes com DA por meio de uma escala de AVDs composta por sete itens (controle financeiro, uso de transportes, tomar precauções, autocuidado, tarefas domésticas, comunicação e uso de medicações). Os pesquisadores adotaram testes neuropsicológicos de duas baterias específicas como variáveis cognitivas. Nesse estudo não foram examinados os sintomas de humor dos participantes. Seus resultados sugerem que o escore total de funcionalidade teve como preditores tarefas neuropsicológicas relacionadas à Memória Episódica, às Funções Executivas e à Velocidade de Processamento. Novamente, em acordo com o estudo de Farias e Colaboradores (2003), aspectos específicos da funcionalidade tiveram como preditores funções cognitivas específicas. Contudo, tarefas de Memória Episódica e Funções Executivas foram os principais preditores do desempenho na maior parte das atividades avaliadas. Um terceiro estudo (Razani et al., 2011) investigou o mesmo tema mas, ao contrário dos dois estudos citados anteriormente (Farias et al., 2003; Matsuda & Saito, 2009) os autores adicionaram um grupo de idosos saudáveis (n=52) aos pacientes com DA (n=40) para as análises. Escores compostos das

funções cognitivas avaliadas foram criados pela média dos escores padronizados em testes específicos desses domínios. Seus resultados novamente sugerem um padrão de maior especificidade das relações entre cognição e funcionalidade, com contribuições pontuais de diferentes domínios cognitivos a aspectos específicos da funcionalidade.

Frente aos estudos citados anteriormente e os demais revistos em seu trabalho, Gold (2012) sugere diferentes procedimentos a serem adotados por novas pesquisas que visem analisar os preditores cognitivos (e no caso do presente estudo, comportamentais) da funcionalidade em idosos. Elas envolvem:

- 1) Dividir as análises entre medidas de desempenho e escalas de relato.
- 2) Envolver medidas que avaliem processos específicos da cognição.
- 3) Utilizar medidas funcionais apropriadas do ponto de vista demográfico à população estudada, incluindo avaliação do impacto da idade e escolaridade.
- 4) Incluir alguma divisão ou caracterização quanto à faixa de comprometimento cognitivo dos participantes.
- 5) Buscar modelos gerais, e não necessariamente específicos para grupos clínicos isolados.
- 6) Usar instrumentos de avaliação funcional psicometricamente robustos, sobretudo em termos de sua validade de construto.
- 7) Uso de métodos psicométricos como a análise fatorial para uma maior aproximação das funções cognitivas a nível de construto, possibilitando melhor compreensão de como diferentes domínios interagem sobre as atividades funcionais.
- 8) Usar alguma dissociação entre os métodos de diagnóstico e pesquisa (não utilizar as mesmas medidas, ou controlar estatisticamente/metodologicamente tal fator).
- 9) Avaliar outros fatores, que não a cognição, no desempenho funcional.
- 10) Validar os resultados em uma perspectiva longitudinal.

As sugestões propostas pelo autor são essenciais para estudos sobre o tema. Considerando a avaliação cognitiva, os testes neuropsicológicos são construídos para a mensuração de habilidades cognitivas mais ou menos específicas e sua relação com o sistema nervoso central. Essa propriedade, a validade de construto, diz respeito do quanto um determinado instrumento de avaliação se aproxima de um traço latente, psicológico, específico (Borsboom, 2005). Sempre que um teste neuropsicológico bem validado é utilizado para o exame cognitivo mensura-se o construto em questão, mas não apenas ele. O erro de medida

integra qualquer instrumento de avaliação, mas no caso dos testes neuropsicológicos, vieses de interface (como desenho, motricidade, fala, percepção etc.) e características individuais do sujeito (escolaridade, idade, proficiência de leitura, e integridade perceptiva) contribuem para a variabilidade de medidas entre diferentes testes. O uso de apenas um instrumento (ou do escore total de um único instrumento) nesse sentido não seria ideal para investigações acerca do construto.

O mesmo raciocínio embasa as propostas de Gold (2012) para a avaliação funcional. Embora o termo AVDs seja dividido comumente em dois componentes (Básicas e Instrumentais), a natureza da complexidade de tais atividades é controversa. Quando comparamos sua associação com fatores cognitivos, um indício indireto de complexidade, há sobreposição de AVDs básicas e instrumentais (Njegovan, et al., 2001). Mesmo em uma determinada categoria, como atividades instrumentais, as AVDs mais comumente avaliadas são heterogêneas: enquanto algumas são fortemente influenciadas pelo hábito e outros componentes da memória não-declarativa, como realizar trabalhos domésticos; outras mais complexas, como o manejo financeiro e da própria medicação, envolvem componentes de memória prospectiva e outras funções cognitivas. Gold (2012), com foco em pacientes diagnosticados com CCL, sugere a existência de diferentes graus de complexidade nas AVDs. Ainda nessa perspectiva, sintomas de depressão podem influenciar negativamente o desempenho funcional, contudo, pacientes deprimidos geralmente apresentam comprometimento funcional geralmente circunscrito a atividades de maior complexidade (Tomita & Burns, 2013). Sendo assim, é necessária a caracterização psicométrica das medidas funcionais, de forma a caracterizar seus construtos em termos de complexidade.

Outro ponto destacado por Gold (2012) é a necessidade de se avaliar amostras mais heterogêneas em termos funcionais. Embora em sua revisão ele aponte algumas vantagens e caracterizar preditores funcionais em grupos específicos, o autor discute os resultados do estudo de Farias e Colaboradores (2009). Esses últimos autores afirmam que a divisão excessiva dos participantes em subgrupos reduz o poder estatístico dos estudos (visto que em sua maioria, trabalham com amostras pequenas, inferiores a 100 participantes) além de limitar as interpretações acerca dos processos cognitivos que predizem a perda funcional no continuum envelhecimento normal – CCL – DA. A inclusão de participantes com perfil mais heterogêneo (que de fato variem em termos de idade, escolaridade, sexo, capacidade cognitiva e sintomas

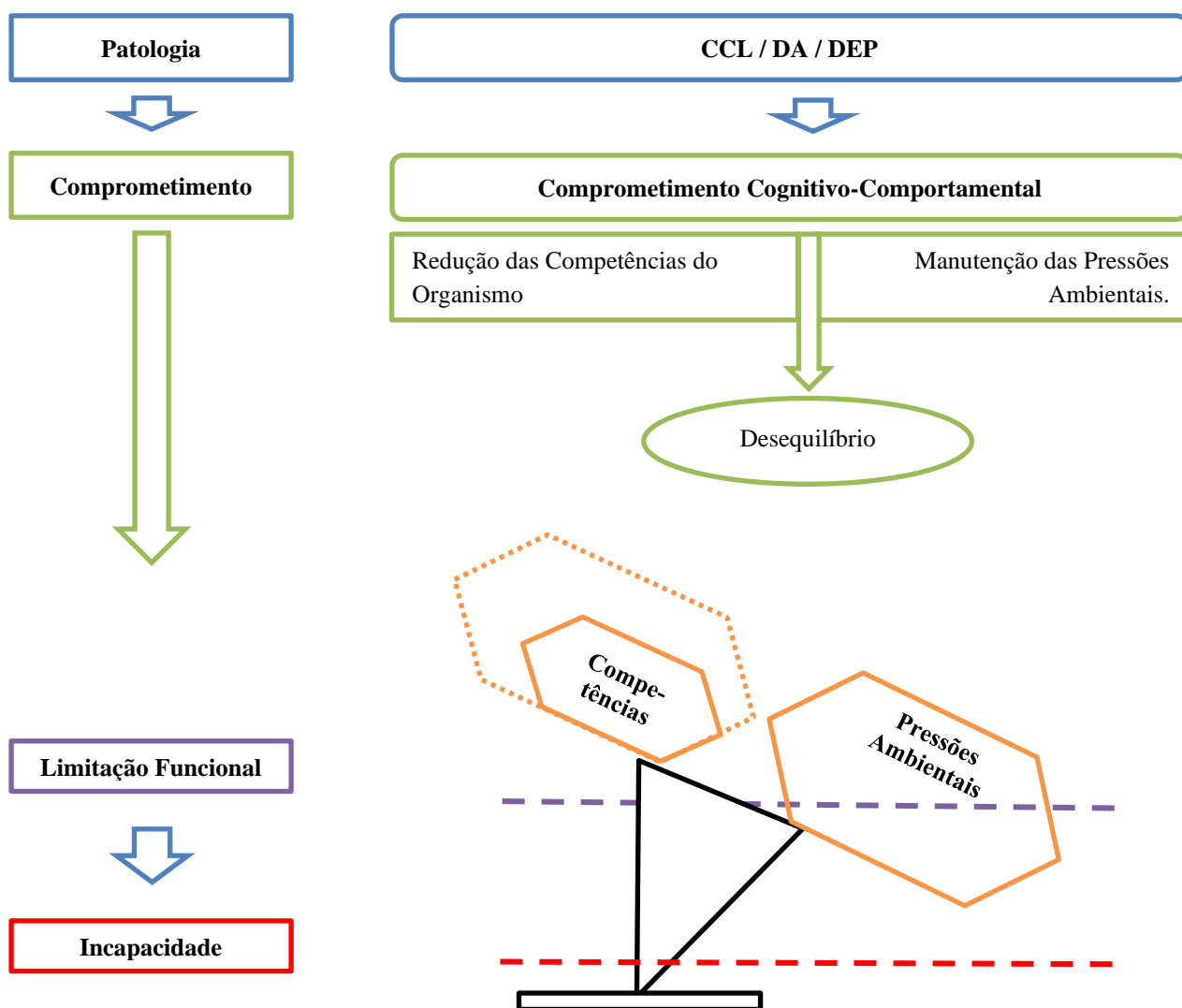
psiquiátricos) permitiria a criação de modelos preditivos mais acurados e abrangentes, possibilitando sua generalização.

1.6 - Síntese e apresentação dos estudos

Unificando os diferentes conceitos apresentados anteriormente em um modelo conceitual, têm-se os aspectos que determinam as *limitações e incapacidade funcional* no envelhecimento cognitivo normal, no CCL e na DA. Os efeitos do envelhecimento cognitivo, da neuropatologia associada ao CCL e à DA, e da depressão acarretam alterações no funcionamento e estrutura do sistema nervoso central. Essas, geram comprometimento cognitivo. O comprometimento cognitivo representa uma redução das competências do sujeito, reduzindo sua capacidade em selecionar, otimizar e compensar comportamentos e estratégias que permitam uma boa adaptação funcional. Contudo, as *pressões ambientais* continuariam as mesmas em um ambiente natural. O desequilíbrio entre competência e pressão ambiental acarretaria, portanto, a piora funcional desses indivíduos.

A Figura 4 sintetiza o modelo conceitual adotado nessa tese. Com base na organização proposta na Figura 2, sobre como as relações entre cognição, depressão e funcionalidade se manifestariam no envelhecimento normal, no CCL e na DA, é proposto um modelo de desequilíbrio, que responderia sobre a perda funcional dos pacientes. Um conjunto adequado de competências, sejam elas cognitivas, comportamentais, motoras, sensoriais ou socioafetivas é necessário para lidar com as pressões ambientais apresentadas pelo cotidiano. De forma operacional, podemos sintetizar as pressões ambientais como a complexidade das tarefas cotidianas, ou a complexidade das AVDs a serem realizadas pelo paciente, no contexto do envelhecimento cognitivo. Uma patologia como a doença de Alzheimer, quer no estágio do CCL ou da DA, ou a depressão, são fatores etiológicos que reduzem as competências cognitivas e comportamentais do paciente. Como as pressões ambientais não se alteram, o modelo entra em desequilíbrio, acarretando limitações funcionais em um primeiro momento e posterior incapacidade.

Figura 4. Síntese dos modelos de envelhecimento no contexto CCL, DA e depressão (DEP)



Sendo assim, pode-se elaborar perguntas sobre as relações expostas acima. Como o comprometimento funcional ocorre nos quadros de CCL e DA? Quais competências estariam associadas de forma mais ou menos intensa a quais demandas ambientais? Qual o papel dos sintomas depressivos nessa relação? Com base no modelo proposto, no estado da arte segundo as revisões que embasam essa introdução e nos aspectos a serem melhor investigados propostos por Gold (2012) o presente trabalho foi delineado. Ele é composto por uma série de estudos que buscam esclarecer os pontos abordados anteriormente.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral da presente tese é avaliar qual o papel de diferentes domínios cognitivos e sintomas de depressão como preditores do declínio funcional em pacientes idosos, considerando AVDs de diferentes níveis de complexidade. Os objetivos específicos, associados aos estudos que a compõem, envolvem:

- 1) Desenvolver e/ou adaptar medidas funcionais apropriadas à população do estudo, investigando suas propriedades psicométricas referentes à validade e confiabilidade.
- 2) Desenvolver e/ou adaptar medidas cognitivas apropriadas à população do estudo, investigando suas propriedades psicométricas referentes à validade e confiabilidade e elaborar pontos de corte para o diagnóstico de CCL e DA.
- 3) Avaliar se os sintomas depressivos e o diagnóstico dos pacientes apresentam uma relação moderadora frente das variáveis cognitivas e funcionais.

Hipótese: a depressão será associada a um pior fenótipo cognitivo e funcional nos grupos estudados.

- 4) Analisar a influência de funções cognitivas específicas e dos sintomas de depressão sobre cada tipo de atividade funcional avaliada.

Hipótese: haverá uma relação de maior especificidade entre aspectos cognitivos, sintomas de depressão com cada tipo de atividade avaliada.

- 5) Analisar como o comprometimento cognitivo e os sintomas de depressão predizem o declínio funcional dos pacientes com CCL e DA em uma perspectiva longitudinal.

As variáveis cognitivas associadas às AVDs na linha de base dos pacientes serão associadas a mudanças funcionais em uma perspectiva longitudinal.

3. MÉTODOS

3.1. Local dos estudos e considerações éticas

A presente tese foi estruturada com base em cinco pesquisas realizadas no Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção ao Idoso (Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais), um centro de saúde público destinado à avaliação diagnóstica, tratamento e acompanhamento longitudinal de pacientes idosos encaminhados pela atenção primária em saúde de Belo Horizonte. Os idosos atendidos nesse centro apresentam predominantemente escolarização formal baixa (em média menos de quatro anos de escolarização formal), e a maior parte dos sujeitos pode ser considerada como “analfabetos funcionais” - idosos que assinam o próprio nome, conseguem com dificuldade ler frases ou palavras isoladas, mas tem grande dificuldade ou são incapazes de compreender um pequeno texto. A condição socioeconômica dos pacientes segundo dados do Serviço Social do Instituto (comunicação pessoal) é predominantemente baixa. Os idosos são encaminhados ao Instituto após avaliação no sistema de Atenção Primária à Saúde, quando há suspeita de déficits cognitivos, transtornos neuropsiquiátricos ou doenças crônicas que limitem a funcionalidade dos pacientes idosos no cotidiano. O estudo de Bicalho e Colaboradores (2013) apresenta uma síntese do perfil sociodemográfico dos pacientes atendidos nessa instituição.

O estudo faz parte de um projeto maior que visa o estudo das relações entre depressão e demência em pacientes idosos, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas (Anexo I). Os participantes e os cuidadores de pacientes com DA preencheram os termos de consentimento livre e esclarecido (Anexo II). A não-participação no estudo não acarretou qualquer ônus aos participantes: eles seguiram os fluxos de atendimento, diagnóstico e tratamento previstos no atendimento proposto pelo Instituto. Os resultados complementares apresentados após os estudos principais seguiram os mesmos preceitos, mas utilizaram um outro projeto de pesquisa também aprovado pelo mesmo comitê.

3.2. Participantes

O atendimento dos pacientes no Instituto é realizado por uma equipe multidisciplinar onde o diagnóstico-tratamento é centrado em um médico geriatra que conta com o apoio de profissionais da enfermagem, terapia ocupacional, psicologia/neuropsicologia, fonoaudiologia, nutrição e fisioterapia para avaliações específicas. Exames laboratoriais e de neuroimagem

(Tomografia na maior parte dos casos, Ressonância Magnética e Tomografia por Emissão de Pósitron em casos específicos) podem ser solicitados para auxílio diagnóstico pelo geriatra. O diagnóstico de DA foi realizado de com base nos critérios propostos por McKhann e colaboradores (2011). Para o diagnóstico de CCL adotou-se as guias clínicas propostas pela Mayo Clinic, sintetizadas por Petersen e colaboradores (2001) com pequenas modificações. Dessa forma, restringiu-se os participantes do estudo a sujeitos com CCL Amnésico (domínio único ou múltiplos domínios). O critério adotado se consistiu de:

1. Queixas subjetivas acerca da memória episódica ou outras funções cognitivas, preferencialmente corroboradas por um informante.
2. Desempenho cognitivo em testes neuropsicológicos para funções específicas abaixo do esperado para idade e escolaridade.
3. Funcionamento cognitivo global preservado.
4. Sem comprometimento ou comprometimento discreto em atividades de vida diária.
5. Sem diagnóstico de demência.

Embora os métodos de avaliação tenham sido distintos entre os participantes dos cinco estudos realizados nessa tese, os procedimentos abaixo foram realizados para o diagnóstico de DA e CCL:

- *Mini-Exame do Estado Mental (MEEM - Folstein, Folstein & McHugh, 1975)*: utilizado para avaliação da integridade cognitiva dos participantes. Os pontos de corte propostos por Brucki e Colaboradores (2003) foram adotados como guias clínicas.
- *Teste de Aprendizagem Verbal da Bateria Neuropsicológica CERAD (CERAD-AV – Morris et al., 1989) ou Teste de “Memória de Figuras” da Bateria Cognitiva Breve (BCB-MF – Nitrini et al., 1994)*: utilizado para a avaliação da memória episódica dos pacientes. O teste CERAD-AV envolve a apresentação de uma lista de 10 palavras três vezes ao examinando, onde é solicitado que ele se recorde de todas as palavras que se lembrar, independente da ordem. Segue então uma evocação de curto prazo e uma tarefa de reconhecimento. O BCB envolve a apresentação de 10 figuras retratando objetos ou animais, onde pese-se ao sujeito que conte quanto estímulos são apresentados e os nomeie. Segue-se então uma evocação imediata, uma nova apresentação dos estímulos e outra evocação. Após alguns minutos segue-se uma nova evocação e uma tarefa de reconhecimento. Em ambos os testes analisados os aspectos de aprendizagem, evocação imediata de conteúdo e memória de reconhecimento (reconhecimento). Para interpretação dos resultados foram adotadas as guias propostas Nitrini e colaboradores (2004).
- *Escala Mattis para Avaliação de Demência (DRS - Mattis, 1988)*: A Escala Mattis é uma bateria estruturada contendo diferentes testes neuropsicológicos breves para avaliação cognitiva dos pacientes. A bateria possui cinco componentes: Atenção (composta por tarefas de memória de trabalho, praxias motoras, leitura e busca/combinção visual), Iniciativa/Perseveração (tarefas de fluência verbal, repetição de sílabas, gestos sincronizados e tarefas gráfico-motoras), Construção (desenhos bidimensionais e escrita), Conceituação/Categorização (tarefas de raciocínio por semelhanças, verbais e não-verbais) e Memória (evocação de conteúdo verbal, orientação e reconhecimento de conteúdo verbal e não-verbal). Em uma análise neuropsicológica as subescalas mensuram os seguintes construtos, respectivamente: Atenção, Funções Executivas, Habilidades Visioespaciais, Linguagem/Memória Semântica e Memória Episódica, além de oferecer um escore total representativo da integridade cognitiva do participante. A análise do escore total da bateria e das subescalas, em uma concepção neuropsicológica, permite a avaliação geral dos domínios cognitivos mais utilizados na avaliação de pacientes com suspeita de Doença de Alzheimer ou comprometimento cognitivo leve. A escala foi adaptada para o Brasil por Porto e colaboradores (2003). A interpretação dos testes foi realizada com base nos escores-Z de cada uma das subescalas e do Escore Total,

considerando como critério clínico o limite de dois desvios-padrão abaixo do referencial normativo para escolaridade (Foss, et al. 2005; Porto et al., 2003).

- *Escala de Avaliação Clínica das Demências – Clinical Dementia Rating (CDR – Morris, 1993)*: a escala consiste-se em uma entrevista estruturada que avalia as queixas cognitivas e funcionais apresentadas pelo participante e seus cuidadores, fornecendo um índice sobre o perfil clínico do paciente. A versão utilizada foi validada por Maia e Colaboradores (2006). A Escala foi utilizada no estudo para a classificação geral dos pacientes: pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve apresentaram escores inferiores a 1 (0 ou 0.5) e pacientes com Doença de Alzheimer Provável escores entre 0.5 e 1. As perguntas relacionadas às AVDs foram utilizadas para a avaliação do comprometimento funcional do paciente, com base na história clínica apresentada pelo mesmo e por seus cuidadores.

Com base no protocolo de avaliação descrito acima, operacionalizou-se os critérios diagnósticos para CCL amnésico de domínio único e múltiplos domínios da seguinte forma:

- 1) As queixas de memória apresentavam o padrão característico da Doença de Alzheimer, com início insidioso, progressão clara, mas relativamente lenta, sem associação temporal com sintomas psiquiátricos, quadros vasculares, estressores psicossociais ou outros problemas de saúde, conforme recomendado por Albert e Colaboradores (2011).
- 2) A Escala Mattis Para Avaliação de Demências (Porto et al., 2003) e os testes de memória para caracterização de déficits em domínios cognitivos específicos.
- 3) Foram adotados escores no Mini-Exame do Estado Mental acima do ponto de corte para comprometimento cognitivo / demência (18 para analfabetos, 23 para sujeitos entre 1 e 7 anos de escolaridade, 26 para participantes com 8 anos ou mais); escore total da Escala Mattis superior a -2 desvios-padrão abaixo da média proposta para escolaridade; escala para Avaliação Clínica das Demências (CDR – Morris, 1993) inferior a 1.
- 4) Análise do histórico funcional do paciente relatado na entrevista e avaliação dos itens funcionais da CDR associado ao histórico detalhado do paciente, corroborado preferencialmente por um informante.
- 5) Não preencheram os critérios diagnósticos para demência com base no DSM-IV-TR (American Psychological Association, 2002).

Além da avaliação cognitiva foi realizada uma análise breve de sintomas de depressão por meio da *Escala de Depressão Geriátrica versão de 15 itens (GDS-15)*. A GDS-15 (Anexo III) é uma escala breve para a avaliação dos sintomas depressivos em idosos. A versão brasileira, proposta por Almeida e Almeida (1999) apresenta boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de depressão, com base nos critérios do DSM-IV-TR. O ponto de corte mais adotado para idosos é o de 5/6 (Não Caso/Caso), proposto em um estudo empírico por Paradela e Colaboradores (2005). O escore total da GDS-15 ou a classificação do sujeito com base no ponto de corte foi utilizado como medida dos sintomas depressivos ao longo dos estudos que compuseram a tese.

Considerou-se ainda um grupo de participantes em “envelhecimento normal”. Eles apresentavam desempenho cognitivo acima dos pontos de corte nos instrumentos de rastreio (detalhados abaixo), sem comprometimento funcional, sem histórico de doenças neurológicas, uso de substâncias ou medicações que poderiam acarretar comprometimento cognitivo.

A descrição dos participantes é exposta nas tabelas 1, 2 e 3, que apresentam brevemente o perfil sociodemográfico e cognitivo dos participantes. Os artigos 1 e 2 contaram com apenas dois grupos clínicos: CCL e DA. Os estudos 3, 4 e 5 foram realizados com um mesmo grupo de participantes, em um tamanho amostral maior (N=274) e a adição do grupo “Envelhecimento Normal”. Além disso, nos três grupos estudados para esses últimos trabalhos considerou-se uma estratificação por sintomas depressivos. Nos resultados complementares, apresentados após o Estudo 5, os participantes são descritos na própria seção.

Tabela 1. Descrição dos participantes por estudo

Grupo	Variáveis descritivas	Estudo	Estudo	Estudos
		1	2	3, 4 e 5
Envelhecimento Normal	N	-	-	96
	Idade – M (DP)	-	-	72.61 (7.76)
	Escolaridade – M (DP)	-	-	5.22 (4.29)
	Sexo (mulheres, N)	-	-	64
	Deprimidos (N)	-	-	34
Comprometimento Cognitivo Leve	N	42	85	85
	Idade – M (DP)	74.50 (7.93)	73.18 (8.46)	73.18 (8.46)
	Escolaridade – M (DP)	5.57 (4.53)	4.71 (4.00)	4.71 (4.00)
	Sexo (mulheres)	22	51	51
	Deprimidos (N)	-	22	22
Demência por Doença de Alzheimer	N	76	93	93
	Idade – M (DP)	77.13 (7.02)	74.57 (6.65)	74.57 (6.65)
	Escolaridade – M (DP)	3.68 (3.63)	4.82 (3.46)	4.82 (3.46)
	Sexo (mulheres)	40	51	51
	Deprimidos (N)	-	27	27

M: média, DP: Desvio-Padrão, N: Tamanho Amostral.

Tabela 2. Descrição sociodemográfica dos participantes

Diagnóstico	Envelhecimento Normal	35%
	Comprometimento Cognitivo Leve	31%
	Demência de Alzheimer	34%
Subtipo de CCL	Amnésico	58%
	Amnésico de Múltiplos Domínios	42%
Sexo	Masculino	39%
	Feminino	61%
Depressão ¹	Presente	30%
	Ausente	70%
Faixa Etária	60 a 69 anos	34%
	70 a 79 anos	43%
	80 anos ou mais	23%
Educação Formal	Analfabeto	12%
	1 a 4 anos	57%
	5 a 8 anos	13%
	9 a 11 anos	12%
	12 anos ou mais	5%
Mão Dominante	Esquerda	11%
	Direita	89%
Etnia	Branca	48%
	Preta	19%
	Parda	33%
Classificação Int. das Profissões ²	Forças Armadas/Militares	2%
	Profissionais do Clero/Religião	2%
	Artesãos, Vendas e Trocas	13%
	Ocupações Básicas e Domésticas	34%
	Gerentes e Empresários	2%
	Operários e Montadores	7%
	Profissionais Especializados	8%
	Serviços e Comércio	22%
	Agricultura, Caça e Pesca (Especializados)	5%
	Técnicos e Profissionais Assistentes	5%
Aposentado ou Pensionista?	Não	13%
	Sim	87%
Estado Civil	Casado	43%
	Divorciado ou Separado	12%
	Solteiro	9%
	Viúvo	36%

1- GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica (Versão de 15 itens).

2- Classificação Internacional das Profissões: <http://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco/docs/resol08.pdf>

Tabela 3. Desempenho cognitivo dos participantes nas tarefas do protocolo de rastreio-diagnóstico

Domínio	Teste	EN		CCL		DA		Diferenças*
		M	DP	M	DP	M	DP	
Geral	<i>MEEM</i>	25.75	3.85	23.52	3.62	20.59	3.98	NA>CCL>DA
	<i>DRS –Total</i>	128.02	9.24	114.56	12.93	97.36	12.20	NA>CCL>DA
	<i>CDR</i>	0.02	0.04	0.48	0.07	0.98	0.12	NA>CCL>DA
Atenção	<i>DRS -Atenção</i>	35.34	1.41	34.71	1.75	33.61	2.17	NA=CCL>DA
Funções Executivas	<i>DRS – IP</i>	32.92	4.46	28.32	5.66	22.82	5.40	NA>CCL>DA
Hab. Visioespaciais	<i>DRS - Construção</i>	5.42	1.13	5.25	3.50	4.14	1.89	NA=CCL>DA
Linguagem	<i>DRS – Conceituação</i>	32.26	4.92	28.48	6.46	24.23	5.26	NA>CCL>DA
Memória	<i>DRS - Memória</i>	22.04	2.44	18.06	3.77	12.55	3.99	NA>CCL>DA
	<i>CERAD-AV (soma)</i>	16.58	2.3	12.87	2.14	10.44	2.15	NA>CCL=DA
	<i>CERAD-AV (evo.)</i>	5.99	1.83	2.18	1.63	2.11	1.79	NA>CCL=DA
	<i>CERAD-AV (rec.)</i>	8.89	1.41	6.69	1.69	3.44	2.17	NA>CCL>DA
	<i>BCB-MF (Evo 1)</i>	5.21	0.45	3.92	1.12	2.90	0.49	NA>CCL>DA
	<i>BCB-MF (Evo 2)</i>	7.31	0.71	4.15	0.98	4.10	0.66	NA>CCL=DA
	<i>BCB-MF (Evo 3)</i>	7.89	0.48	4.19	1.22	4.12	0.67	NA>CCL=DA
	<i>BCB-MF (Evo 4)</i>	7.75	0.24	3.00	0.89	2.98	0.74	NA>CCL=DA
	<i>BCB-MF (rec.)</i>	9.58	0.31	6.47	0.99	5.49	0.88	NA>CCL>DA
Depressão	<i>GDS-15</i>	4.33	3.95	2.94	2.84	4.82	3.46	NA=CCL<DA

* Diferenças significativas a $p<0.05$ em análise de Variância Simples, com o teste de Post Hoc de Sidak (Material Suplementar). EN: Envelhecimento Normal, CCL: Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico, DA: Demência por Doença de Alzheimer Provável em estágio inicial/leve, MEEM: Mini-Exame do Estado Mental, MDRS: Escala Mattis para Avaliação de Demências, IP: Iniciativa e Perseveração, CERAD-AV: Teste de aprendizagem Verbal da Bateria Neuropsicológica CERAD, Evo: Evocação Imediata, Rec: Reconhecimento, GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica Versão 15-Itens

Além dessas medidas cognitivas adotadas para o diagnóstico dos participantes outros testes neuropsicológicos e algumas escalas relacionadas à AVDs foram utilizados nos estudos que compuseram essa tese. Adotou-se um protocolo multidimensional de avaliação neuropsicológica baseado em uma série de pesquisas realizadas pelo Laboratório de Investigações Neuropsicológicas da UFMG, com foco no desenvolvimento e/ou validação de testes para a avaliação de idosos de baixa escolaridade. Como o protocolo a seguir foi aplicado junto aos demais procedimentos, no momento da classificação dos sujeitos para o presente estudo as variáveis a seguir não foram utilizadas. Ele segue as definições expostas na Tabela 1 (página 16) dessa tese e encontra-se em anexo à tese. O Estudo 1 antecedeu o desenvolvimento do protocolo adotado, contando com algumas medidas utilizadas apenas nele. O Estudo 2 por sua vez não expõe variáveis cognitivas além do Mini-Exame do Estado Mental. Dessa forma o Quadro 4 e os próximos parágrafos (extraídos do estudo 3) expõem o protocolo adotado nos estudos 3, 4 e 5 (Anexo IV). Os resultados complementares apresentados após o estudo 5 contaram com medidas distintas, apresentadas posteriormente. O quadro sintetiza também os estudos originais dos instrumentos e os estudos de validação conduzidos na população idosa brasileira, com foco em participantes com baixa escolaridade. A maior parte dos testes utilizados no estudo encontra-se disponível em Malloy-Diniz e Colaboradores (2010).

- **Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT):** uma medida de memória episódica composta cinco ensaios de aprendizagem envolvendo uma lista de 15 palavras, seguido por etapa de distração, uma evocação imediata (RAVLT IR), uma evocação tardia após 25 minutos (RAVLT DR) e um teste de reconhecimento (RAVLT Rec). A versão brasileira do teste (com adaptação adequada ao português brasileiro), proposta por Malloy-Diniz e Colaboradores e validada para a população idosa brasileira foi escolhida no estudo. O RAVLT tem boa validade de critério para o diagnóstico de transtornos cognitivos em adultos mais velhos, como DA, CCL e depressão maior, segundo uma recente revisão.
- **Bateria de Avaliação Frontal (FAB):** desenvolvida como uma bateria de triagem “beira de leiro” para detecção de déficits frontais-executivos, é um teste de breve e bem validado idosos, avaliando diferentes componentes de natureza executivas por seis subtestes (semelhanças, fluência, planejamento motor, atenção seletiva, controle inibitório e autonomia ambiental). Uma das versões brasileiras foi utilizada no estudo, considerando eu score total, uma vez que foi previamente validada e apresenta bom referencial normativo. O desempenho no teste é geralmente comprometido em condições clínicas relacionadas à disfunção frontoestriatal, como a demência Frontotemporal, a Doença de Parkinson e a Paralisia Suprenuclear Progressiva. O score total da bateria apresenta correlações moderadas com testes mais tradicionais de funções executivas.
- **Versão Reduzida do Token Test:** este teste de compreensão de linguagem foi desenvolvido para a detecção de afasias e envolve ordens verbais de dificuldade crescente (input) e sequências motoras a serem realizadas em coloridas (output). A versão reduzida (36 itens) é adaptada, validada e tem dados normativos adequados para a população idosa brasileira de baixa escolaridade. O teste foi dividido em dois componentes para o presente estudo, com base na

estrutura fatorial proposta em um relato anterior: Token Test - Atenção (itens 1 a 15) e Token Test - Compreensão (itens 16 a 36).

- ***Fluência Verbal (FV) Semântica e Fonêmica:*** os testes de fluência verbal são instrumentos de triagem clássicos para o comprometimento cognitivo, geralmente associados às funções executivas. Duas categorias semânticas e uma letra foram escolhidas para o protocolo, com base nos estudos normativos e validade para a população brasileira: Animais, frutas e "S", pontuando as palavras geradas em um minuto, sem repetições. O teste é sensível para a detecção de déficits cognitivos em diferentes condições clínicas.
- ***Span de Dígitos:*** essa é uma medida clássica dos aspectos verbais da memória de trabalho, processo cognitivo relacionado ao armazenamento e manipulação de conteúdo linguístico. Kessels, van den Berg, Ruis e Brands sugerem o uso de uma pontuação computada pelo produto entre span máximo alcançado pelo sujeito e o total de acertos (2 itens por Span) como uma medida mais geral da eficiência da memória de trabalho. Um estudo validou esse método de pontuação idosos com baixa educação formal. Em pacientes com DA, a alça fonológica da memória de trabalho (avaliada pelo Span de Dígitos na ordem direta) encontra-se geralmente preservada, enquanto os componentes executivos (avaliada pelo Span de Dígitos na ordem inversa) apresenta comprometimento discreto.
- ***Desenho do Relógio:*** Esse clássico teste de desenho é comumente adotado para a avaliação do comprometimento cognitivo em idosos, sendo comumente adotado na fase de rastreio para demência. O escore proposto e revisado por Shulman foi adotado nesse estudo (0 a 5 pontos, maior pontuação representa melhor desempenho, círculo pré-desenhado, horário de 11:10). Esta versão foi escolhida para o estudo por ser uma das mais sensíveis para a detecção de transtornos neurocognitivos em idosos.
- ***Construção com Palitos:*** esse é um teste utilizado para a avaliação de habilidades visoespaciais, composto de quatro modelos bidimensionais impressos onde o sujeito deve reproduzi-los usando quatro palitos de fósforo. Os modelos diferem em termos de configuração global (modelos abertos e fechados), alinhamento, ângulos e orientação das cabeças dos fósforos. O teste é uma boa alternativa para tarefas de desenho, uma vez que para os indivíduos muito baixa escolaridade ou analfabetos os testes mais tradicionais de praxia construtiva podem causar reações emocionais negativas e pontuações muito baixas, mesmo que indivíduos sem comprometimento cognitivo. O Teste de Construção com Palitos apresenta validade de critério para a demência, mesmo superior ao desenho testes em pacientes com baixa educação formal.
- ***Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas (TN-LIN):*** o TN-LIN é um teste de nomeação desenvolvido para a avaliação de crianças e idosos com baixo escolarização formal. Baseado em testes de nomeação tradicionais, o TN-LIN usa 65 desenhos em preto-branco divididos nas categorias em substantivos (40), verbos (10) e profissões (15). Os substantivos são divididos em objetos (15), animais (10), alimentos (5), transportes (4), e roupas (5). Os escores de nomeação de substantivos (TN-LIN - Nomes) ações (TN-LIN - Verbos) e profissões (TN-LIN - Profissões) foram utilizados para as análises subsequentes.

Quadro 4. Medidas cognitivas adotadas no exame neuropsicológico dos participantes (estudos 3, 4 e 5)

Domínio	Teste	Medidas (escore)	Estudo Original*	Adaptação Brasileira*	
Funções Executivas	<i>FAB</i>	Escore Total (0-18)	Dubois et al. (2000)	de Paula et al. (2013b)	
		<i>Fluência Verbal</i>	Animais (1 minuto)	Lezak et al. (2012)	Brucki et al. (1997)
			Frutas (1 minuto)	Lezak et al. (2012)	de Paula et al. (2010)
	<i>Span de Dígitos</i>	Letra “S” (1 minuto)	Lezak et al. (2012)	Moura (2008)	
		Produto ordem direta (0-144)	Kessels et al. (2008)	de Paula et al. (2010)	
		Produto ordem inversa (0-144)	Kessels et al. (2008)	de Paula et al. (2010)	
Linguagem	<i>TN-LIN</i>	Substantivos (0-40)	Malloy-Diniz et al. (2007b)	Bertola et al. (2010)	
		Verbos (0-10)			
		Profissões (0-15)			
Memória Episódica	<i>RAVLT</i>	A1 (0-15)	Rey (1958)	de Paula et al. (2012a)	
		A6 – Evocação Imediata (0-15)	Malloy-Diniz et al. (2007a)	Magalhães et al. (2012)	
		A7 – Evocação Tardia (0-15)			
		Total (0-75)			
		Reconhecimento (-35-15)			
Hab. Visioespaciais	<i>Construção com Palitos</i>	Escore Total (0-12)	Baiyewu et al. (2004)	de Paula et al. (2013c)	
		<i>Desenho do Relógio</i>	Shulman (2000)	de Paula et al. (2013d)	
	<i>Token Test Reduzido</i>	Atenção Visual (0-16)	De Renzi & Faglioni (1984)	Moreira et al. (2011)	
		Compreensão Complexa (0-20)		de Paula et al. (2012b)	

* Alguns testes não possuem um estudo original definido ou mais de uma adaptação para o Brasil. Foram adotadas as versões utilizadas nos estudos dessa Tese. FAB: Frontal Assessment Battery, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, RAVLT: Versão Brasileira (Português Brasileiro) do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, Hab: Habilidades

As variáveis funcionais adotadas para o exame das AVDs foram baseadas nos inventários propostos por Katz e Colaboradores (1970) e Lawton- Brody (1969). Com base na adaptação brasileira proposta para o Brasil por Moraes e Moraes (2010), desenvolveu-se uma pontuação unificada para os dois inventários, com base nas sugestões apontadas por Gold (2012) para maior validade dos índices de funcionalidade. Ao todo foram avaliadas 14 AVDs, sendo 6 atividades básicas e 8 atividades instrumentais (Quadro 5). A versão proposta por Moraes e Moraes (2010) foi adaptada livremente pelo autor da tese, visando melhor aplicabilidade à população de baixa escolaridade. O critério para pontuação envolve uma escala de três pontos: dependente para a realização da tarefa: 0 pontos, *parcialmente dependente* para a realização da tarefa: 1 ponto, *independente* para a realização da tarefa: 2 pontos. Diferente da proposto de Lawton (1988), que também oferece uma alternativa de três pontos para a classificação das AVDs, optou-se por não usar respostas estratificadas em cada uma das AVDs, e sim permitir que o respondente fornecesse sua visão geral sobre a capacidade do paciente em realizar as tarefas propostas. Outra vantagem de se usar esse tipo de pergunta e não guias estratificadas é respeitar as particularidades de cada sujeito ao realizar a atividade. Por exemplo, no item *O paciente é capaz de controlar seu dinheiro ou finanças?* a resposta independe se o paciente tem por costume usar o dinheiro em espécie, cheques, cartão de crédito-débito ou outras alternativas (o que é estratificado na versão original de Lawton), mas sim se frente ao nível de desempenho anterior ele apresenta algum tipo mudança.

Quadro 5. *Questionário de Atividades de Vida Diária utilizado nos estudos da tese*

Tipo	Descrição da Atividade de Vida Diária
Básica	O paciente é capaz de escolher e trocar a roupa sozinho (vestir-se e despir-se)?
Básica	O paciente move-se até o banheiro, despe-se, se limpa e arruma a própria roupa?
Básica	O paciente usa adequadamente o chuveiro, sabonete e bucha?
Básica	O paciente é capaz de mover-se sem ajuda da cama ou da cadeira?
Básica	O paciente consegue alimentar-se sozinho com uso dos talheres?
Básica	O paciente controla a urina e fezes, sem acidentes frequentes?
Instrumental	O paciente é capaz de realizar pequenos trabalhos domésticos?
Instrumental	O paciente é capaz de usar o telefone (fazer e receber chamadas)?
Instrumental	O paciente é capaz de preparar as próprias refeições?
Instrumental	O paciente é capaz de lavar e passar a própria roupa?
Instrumental	O paciente é capaz de controlar seu dinheiro ou finanças?
Instrumental	O paciente é capaz de fazer compras sozinho?
Instrumental	O paciente é capaz de tomar seus remédios na dose e horários correto sozinho?
Instrumental	O paciente é capaz de sair de casa sozinho para locais distantes usando algum transporte?

Tabela 4. Perfil funcional dos pacientes avaliados

Atividade	Estado Funcional	EN	CCL	DA
Preparar Refeições	Dependente	2%	2%	17%
	P. Dependente	4%	10%	30%
	Independente	94%	88%	53%
Uso da Medicação	Dependente	4%	7%	36%
	P. Dependente	3%	23%	31%
	Independente	92%	70%	32%
Fazer Compras	Dependente	0%	4%	34%
	P. Dependente	7%	16%	31%
	Independente	93%	81%	35%
Manejo Financeiro	Dependente	3%	2%	28%
	P. Dependente	2%	17%	30%
	Independente	94%	81%	42%
Uso do Telefone	Dependente	0%	1%	13%
	P. Dependente	4%	13%	25%
	Independente	96%	85%	62%
Trabalhos Domésticos	Dependente	0%	1%	14%
	P. Dependente	6%	10%	21%
	Independente	94%	89%	65%
Lavar e Passar	Dependente	1%	2%	17%
	P. Dependente	6%	11%	21%
	Independente	93%	87%	62%
Sair / Transporte	Dependente	2%	2%	22%
	P. Dependente	6%	19%	36%
	Independente	92%	78%	42%
Banhar-se	Dependente	0%	0%	2%
	P. Dependente	0%	0%	5%
	Independente	100%	100%	93%
Vestir-se	Dependente	0%	0%	3%
	P. Dependente	1%	0%	9%
	Independente	99%	100%	88%
Uso do toalete	Dependente	0%	0%	0%
	P. Dependente	0%	0%	7%
	Independente	100%	100%	93%
Transferência	Dependente	1%	0%	0%
	P. Dependente	0%	1%	6%
	Independente	99%	99%	94%
Alimentar-se	Dependente	0%	0%	0%
	P. Dependente	0%	0%	2%
	Independente	100%	100%	98%
Continência	Dependente	5%	3%	2%
	P. Dependente	2%	1%	9%
	Independente	93%	97%	89%

P.Dependente: Parcialmente dependente. EN: Envelhecimento Normal, CCL: Comprometimento Cognitivo Leve, DA: Doença de Alzheimer.

3.3 – Considerações sobre o tamanho amostral de dados faltantes (missing data)

O cálculo do tamanho amostral necessário para as análises propostas nos estudos que compuseram a tese foi realizado através do software G*Power (Faul, 2014 - versão 3.1.9.2.), em um delineamento *post hoc*. Como o tamanho amostral diferiu em cada um dos estudos, assim como os métodos estatísticos aplicados em cada um, optou-se por realizar o cálculo com base nos participantes dos estudos 4 e 5, os mais diretamente relacionados aos objetivos da pesquisa. O tamanho amostral (n=274), a margem de erro (0.05) e os principais tipos de testes adotados (análises de variância, regressão e análise de covariância) oferecem poder amostral de 99% na detecção de efeitos com magnitude alta, 94% na detecção de efeitos com magnitude moderada e 24% de efeitos com magnitude fraca. Com base na literatura revisada espera-se que a maior parte dos efeitos encontrados sejam de magnitude alta ou moderada.

A análise de dados faltantes (missing data) foi realizada pelo procedimento automático do SPSS 20.0 (IBM Inc, 2011). Como no tópico acima reportaram-se os valores para as amostras dos estudos 4 e 5. Computou-se o teste *Missing Completely at Random (MCAR)* de Little (1998). O resultado do teste ($\chi^2=585.60$, $p=0.936$) sugere que os dados faltantes são distribuídos de forma completamente aleatória. Após o procedimento optou-se por preencher os dados faltantes usando o procedimento *EM*, também do SPSS, de forma a garantir maior poder amostral. As correlações entre os dados originais e o banco final (contendo os dados faltantes) variaram de 0.85 a 0.99, todas significativas ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças quanto as médias dos dados originais e do banco final ($p>0.05$).

3.4 - Delineamento, procedimentos estatísticos e breve descrição dos estudos.

Estudo 1 (Estudo Piloto)

O primeiro estudo da tese foi de natureza exploratória, um estudo piloto, e objetivou avaliar as associações entre funções executivas e memória episódica com o desempenho funcional (relatado pelos cuidadores) de idosos com CCL e DA. Nos métodos, além das medidas citadas anteriormente, o estudo contou com a adição de outras medidas de funções executivas e de memória episódica. A caracterização funcional dos participantes foi realizada através do escore total do índice de AVDs na sessão de métodos.

Os resultados indicaram influência das Funções Executivas, mas não da Memória Episódica ou da Memória de Trabalho sob o desempenho funcional, com magnitude de efeito elevada. Os procedimentos permitiram uma análise preliminar das relações entre as funções cognitivas avaliadas e a funcionalidade, mas apresentou limitações importantes. Dentre elas destaca-se a carência de medidas cognitivas dos domínios de linguagem e habilidades visioespaciais. Outra vulnerabilidade do trabalho é considerar as AVDs como um construto único. Uma terceira limitação de cunho metodológico foi a baixa variabilidade dos sintomas de depressão apresentados entre os participantes. O estudo identificou a necessidade de melhor elaboração das medidas funcionais e cognitivas, além da necessidade de uma população mais heterogênea. Os demais trabalhos abordaram essas limitações.

Estudo 2 (Desenvolvimento e validação da medida de funcionalidade)

Esse estudo teve por objetivo desenvolver uma medida mais abrangente de AVDs para uso nessa população. Foi realizado com pacientes diagnosticados com CCL e DA (n=85 e n=93, respectivamente). Os cuidadores desses idosos responderam às perguntas de funcionalidade expostas na introdução, codificadas na escala de três pontos descrita anteriormente. De forma a analisar a validade do instrumento e organização das AVDs em termos de complexidade foi conduzida uma análise fatorial exploratória, visando encontrar o padrão de agrupamento de tais AVDs. Testou-se posteriormente as características da escala dividida nos fatores encontrados.

Os resultados sugerem uma divisão com base em três graus de complexidade: AVDs de Autocuidado (básicas), AVDs Domésticas (instrumentais) e AVDs Complexas (instrumentais), com a exclusão da pergunta sobre continência urinária e fecal. Os fatores mostraram boa confiabilidade (analisada pela consistência interna), validade de construto e validade de critério. O estudo, em síntese, valida um instrumento de avaliação funcional que permite uma caracterização mais pormenorizada do desempenho funcional dos idosos em tarefas com níveis gradativos de complexidade, abordando uma limitação do Estudo 1 e atendendo algumas considerações propostas por Gold (2012), descritas na introdução.

Estudo 3 (Desenvolvimento e validação do protocolo para avaliação cognitiva)

O terceiro estudo teve por objetivo a validação clínica de um protocolo de avaliação neuropsicológica para idosos. O mesmo foi construído tendo por objetivo o exame das funções executivas, memória episódica, linguagem/memória semântica e habilidades visioespaciais, com foco no exame de idosos com baixa escolarização formal. Os primeiros passos para o desenvolvimento do protocolo foram a validação de diferentes testes neuropsicológicos isoladamente nos últimos três anos (Quadro 4). Frente a tais achados, estruturou-se um protocolo breve (de forma a ser aplicado integralmente em uma sessão de 50 minutos). O estudo foi realizado nos participantes do Estudo 2 (CCL e DA), com a adição de um grupo de idosos em envelhecimento normal com e sem sintomas depressivos proeminentes.

Os resultados apontaram para a validade do protocolo para o exame dos quatro construtos cognitivos visados, validade de critério para o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer provável e evidências preliminares de validade ecológica. Pontos de corte para os instrumentos (com base no grupo em envelhecimento normal sem sintomas proeminentes de depressão) foram propostos, com cálculo de sua sensibilidade e especificidade. Os resultados relacionados à validade de construto (análise da estrutura fatorial) permitiram a criação de variáveis compostas representando as Funções Executivas, memória episódica, linguagem/memória semântica, habilidades visioespaciais, abordando outras limitações do estudo 1 e outras considerações propostas por Gold (2012).

Estudo 4 (Análise dos efeitos independentes e de interação entre grupo e depressão nas medidas cognitivas e funcionais).

O Estudo 4 investigou as relações entre os sintomas de depressão e o desempenho das atividades de vida diária. O objetivo do estudo foi investigar o papel dos sintomas depressivos como possíveis moderadores do comprometimento cognitivo e funcional dos idosos avaliados no Estudo 3. Seu delineamento, contudo difere dos estudos anteriores, de forma a preencher os requisitos estatísticos para análise de moderação em psicologia. O grupo dos participantes (Envelhecimento Normal, CCL e DA) e a presença de sintomas depressivos clinicamente significativos (baseados na nota de corte 5/6 da GDS-15) foram adicionados como fatores em modelos lineares gerais multivariados. As variáveis dependentes nesses modelos Os fatores

cognitivos formados no Estudo 3 e as variáveis funcionais no Estudo 2. Como covariáveis, foram adicionadas a idade e a escolaridade dos participantes.

Os resultados indicam efeitos significativos da depressão em AVDs Instrumentais Complexas, mas não nas atividades Domésticas ou de Autocuidado. Interações significativas entre depressão e grupo foram observadas nas medidas cognitivas, mas não nas medidas funcionais. A análise das interações sugere que os efeitos de moderação (caracterizados pelas interações entre *grupo* e *depressão*) são muito expressivas no envelhecimento normal, restritos ao funcionamento executivo em pacientes com CCL e não significativos em pacientes com DA. Os achados sugerem um efeito grupo-dependente, onde a influência dos sintomas depressivos sobre a cognição e a funcionalidade torna-se progressivamente menor no *continuum* envelhecimento normal – CCL – DA.

Estudo 5 (Análise dos preditores cognitivos e do impacto dos sintomas depressivos em atividades de vida diária específicas).

O último estudo investigou quais seriam os principais preditores cognitivos e comportamentais das AVDs avaliadas nos demais estudos. Nos mesmos participantes dos estudos 3 e 4 investigou-se os efeitos das funções cognitivas (fatores do Estudo 3) e sintomas depressivos (Escore na GDS-15) nas AVDs estratificadas em Autocuidado, Instrumentais-Domésticas e Instrumentais-Complexas, por meio de análise de regressão linear múltipla. Posteriormente a influência da cognição e sintomas depressivos em cada uma das oito AVDs instrumentais foi avaliada isoladamente, por meio de regressões logísticas com modelagem ordinal.

Os resultados sugerem que AVDs específicas são influenciadas por diferentes aspectos da cognição, e os sintomas depressivos influenciam apenas parte das AVDs. Funções executivas, memória episódica e linguagem/memória semântica foram preditores do das AVDs Complexas, funções executivas e memória episódica se relacionaram às AVDs Domésticas. Diferentes combinações entre funções executivas e sintomas depressivos se associaram às atividades de vida diária específicas, explicando entre 22% e 38% da variância dos modelos. Os achados desse último estudo permitem avaliar quais competências específicas respondem a cada tipo de pressão ambiental avaliada nos estudos.

Resultados complementares

Essa seção foi adicionada à tese após as considerações levantadas pela comissão avaliadora de suas versões preliminares. As propostas realizadas pelos avaliadores envolviam a adição de outras medidas além da cognição como preditores do estado funcional em idosos e o acompanhamento longitudinal dos participantes, visando analisar as trajetórias de melhora ou piora funcional e seus preditores. Nesse sentido os resultados preliminares envolvem duas pequenas pesquisas, com amostras diferentes dos demais estudos (embora alguns indivíduos tenham sido incluídos em ambas as análises).

O primeiro estudo complementar avaliou como aspectos relacionados à motricidade fina (mais especificamente à destreza manual fina) se associam à funcionalidade. As motricidades finas, junto a variáveis cognitivas, apresentaram um padrão de dissociação com as AVDs: funções executivas foram preditores das AVDs Doméstica e Complexas. A linguagem se associou apenas a AVDs Complexas. A motricidade fina por sua vez se associou apenas às AVDs de autocuidado. Os resultados enfatizam a natureza multidimensional dos preditores de funcionalidade nesses pacientes.

O segundo estudo complementar avaliou quais fatores cognitivos avaliados no momento do diagnóstico de pacientes com CCL e DA se associaram às mudanças funcionais após aproximadamente um ano de acompanhamento. Foram avaliados 18 pacientes com DA e 18 pacientes com CCL. Os resultados não sugeriram mudanças funcionais significativas entre os dois momentos. Déficits cognitivos na linha de base se associaram a perfis de mudança em diferentes tipos de AVDs.

Um terceiro estudo complementar analisou, na amostra completa dos estudos originais 3, 4 e 5, se existem subgrupos de participantes específicos definidos por suas características funcionais. Por meio de uma análise de conglomerados foram identificados três subgrupos de participantes, um com comprometimento funcional ausente-leve, outro com comprometimento funcional leve-moderado e um último com comprometimento funcional moderado-grave. Os três grupos apresentaram sobreposição parcial com o diagnóstico original dos participantes. Sintomas depressivos e comprometimento das funções executivas foram preditores de pior funcionalidade mesmo considerando o diagnóstico dos participantes.

3.5 - Considerações éticas e legais sobre a apresentação dos Estudos

Parte dos estudos que compuseram essa tese foi publicada em periódicos científicos entre 2013 e 2014. Todos eles operam sobre a licença *Creative Commons*, atualmente (27 de Maio de 2014) em sua versão 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>). A licença permite ao autor dos manuscritos *Compartilhar* e *Adaptar* o conteúdo original, desde que o devido crédito seja realizado ao licenciante e as alterações sejam indicadas de forma razoável.

Sendo assim os estudos já publicados foram traduzidos para o português, visando possibilitar maior apreciação por parte de discentes e docentes brasileiros sem familiaridade com a língua inglesa. Ao início de cada estudo foi adicionada a referência completa, DOI (*digital object identifier*) e o *link* direto para a publicação original. Salienta-se também, na apresentação de cada estudo, a forma correta de como realizar a citação do material (artigo original, em inglês, publicado pelas respectivas editoras), com base no padrão de referências bibliográficas da APA (American Psychological Association). Os demais estudos, ainda em fase de revisão ou submissão serão apresentados na tese em inglês e, posteriormente, traduzidos após o aceite/publicação. Os artigos já publicados são adicionados como Anexos ao final da tese.

4. RESULTADOS

4.1 - ESTUDO 1

Executive Functions as Predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly

Funções Executivas como preditores do desempenho funcional em idosos com demência de Alzheimer em fase inicial e Comprometimento Cognitivo Leve

Jonas Jardim de Paula

Leandro Fernandes Malloy-Diniz

Artigo completo publicado no periódico *Estudos de Psicologia (Natal)*. ISSN: 1678-4669. Citações do material apresentado a seguir devem ser realizada com base no conteúdo original, em inglês, publicado pela revista *Estudos de Psicologia (Natal)*, conforme a referência abaixo:

de Paula, J.J., & Malloy-Diniz, L.F. (2013). Executive Functions as Predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly. *Estudos de Psicologia (Natal)*, 18(1), 117-124.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-294X2013000100019>

Link: <http://www.scielo.br/pdf/epsic/v18n1/19.pdf>

RESUMO

O comprometimento cognitivo e os sintomas depressivos são associados a um pior fenótipo funcional em idosos com Alzheimer (DA) e Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). O presente estudo almeja investigar a associação entre o comprometimento das funções executivas, da memória episódica e a presença de sintomas depressivos com o desempenho funcional nesses pacientes. Cento e dezoito idosos com DA ou CCL realizaram exame neuropsicológico, contemplando diversos domínios das Funções Executivas e Memória episódica, além da Escala de Depressão Geriátrica. Os cuidadores responderam uma escala de atividades de vida diária. As variáveis cognitivas foram reduzidas por meio de análise fatorial a três componentes (Funções Executivas, Memória Episódica e Memória de Trabalho) e junto aos sintomas depressivos utilizados como preditores em um modelo de regressão linear, onde apenas as Funções Executivas se relacionaram à funcionalidade ($R^2=0.30$). Os resultados sugerem que as Funções Executivas são particularmente relevantes à funcionalidade desses pacientes.

Palavras-Chave: Memória; Funções Executivas; Atividades Cotidianas; Demência de Alzheimer; Cognição.

ABSTRACT

Cognitive impairment and depressive symptoms are associated with worse functionality phenotype in Alzheimer's disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) elderly. The present study aims to investigate the association between the impairment of executive functions and episodic memory, the presence of depressive symptoms with the functionality of these patients. One hundred and eighteen participants diagnosed with AD or MCI who underwent neuropsychological examination covering various domains of episodic memory and executive functions and the answered the Geriatric Depression Scale. Caregivers answered a scale of Activities of Daily Living. The cognitive variables were reduced through factor analysis to three components (Executive Functions, Memory Episodic and Working Memory) and, along depressive symptoms, used as predictors in a linear regression model, where only Executive Functions were related to functionality ($R^2= 0.30$). The results suggest that executive functions are particularly relevant for functionality in these patients.

Keywords: Executive Functions; Episodic Memory, Function activities, Alzheimer's dementia, Cognition.

INTRODUÇÃO

A perda de autonomia na execução de atividades cotidianas é umas das principais consequências do comprometimento cognitivo. Nas síndromes demenciais, como aquela decorrente da doença de Alzheimer (AD) ou em seus estágios prodrômicos como o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), limitações funcionais de maior ou menor intensidade são comuns à maioria dos pacientes, ainda que nas fases iniciais, onde o comprometimento cognitivo é discreto (Brown, Devanand, Liu & Caccappolo, 2011).

As relações entre comprometimento cognitivo e o comprometimento funcional são bem estabelecidas (Chaytor & Schmitter-Edgecombe, 2003). Contudo, ainda há pouca consistência no que tange à relação entre diferentes domínios cognitivos e atividades de vida diária, sejam elas básicas, instrumentais ou complexas. Ao comportar-se no cotidiano o ser humano usa seus diferentes módulos cognitivos de forma integrada, dificultando a identificação de padrões normais ou patológicos de funcionamento de seus componentes específicos. Nesse sentido, o exame neuropsicológico pode ser particularmente útil na identificação de comprometimentos cognitivos específicos na medida em que tem como principal objetivo a avaliação dos componentes gerais e específicos da cognição e sua relação com a atividade encefálica.

Os testes neuropsicológicos são desenvolvidos com o intuito de mensurar um determinado construto, utilizando para tantos comportamentos que geralmente podem ser reproduzidos em situações artificiais em um contexto clínico ou de pesquisa (Benton, 1994). Tais situações artificiais de coleta de informações, por sua vez, deve apresentar capacidade preditiva no que tange à funcionalidade do indivíduo, ou seja, a avaliação cognitiva deve ser capaz de prever em alguma medida o desempenho do probando em seu ambiente natural. Tal propriedade psicométrica denomina-se validade ecológica (Tupper & Cicerone, 1990). A validade ecológica tem caráter preditivo, conjugando o desempenho em testes cognitivos (que em geral são construídos para fins diagnósticos) e o comportamento do paciente em seu dia a dia em uma relação cognitivo-funcional.

Considerando a avaliação neuropsicológica do idoso, dos diversos domínios cognitivos avaliados em um exame neuropsicológico, dois são particularmente importantes para o desempenho funcional: a Memória (principal comprometimento encontrado em quadros demenciais, comprometimento cognitivo leve e depressão) e as Funções Executivas (relacionadas ao comportamento intencional e à funcionalidade global do indivíduo), conforme exposto na revisão de Royall e colaboradores (2007). As Funções Executivas correspondem a

um conjunto de habilidades que, de forma integrada, permitem ao indivíduo direcionar comportamentos a metas, avaliar a eficiência e a adequação desses comportamentos, abandonar estratégias ineficientes em prol de outras mais adaptativas e desse modo resolver os problemas do cotidiano (Malloy-Diniz, Sedó, Fuentes & Leite, 2008). O termo Funções Executivas tem sido referido na literatura como um conceito “guarda-chuva” que contempla uma série de processos mais específicos, como a atenção controlada, fluência, abstração, autorregulação, planejamento, controle inibitório, flexibilidade cognitiva dentre outros (Chan, Shum, Touloupoulou & Chen, 2008). A correlação anátomo-clínica mais significativa a tais processos é a circuitaria frontoestriatal, sobretudo três circuitos associados ao córtex pré-frontal: dorsolateral, orbitofrontal e cíngulo anterior (Cummings, 1993).

Alterações no funcionamento executivo ao longo do ciclo vital são características do desenvolvimento humano. De forma geral pode ser expresso em uma curva no formato de “U” invertido, onde após a quarta década de vida um declínio discreto frente a um nível prévio de funcionamento é esperado (Zelazo, Craik & Boot, 2004). Alguns autores como Salthouse, Atkinson e Berish (2003) sugerem que as alterações cognitivas ao longo do envelhecimento são em grande parte mediadas pelo declínio do funcionamento executivo.

Alterações nos processos de armazenamento e evocação de conteúdo episódico são também comuns ao envelhecimento normal (Cansino, 2009). Queixas subjetivas de memória episódica, geralmente relacionadas a esquecer-se de eventos recentes, compromissos ou detalhes mais específicos de um dado evento são alguns dos principais relatos de pacientes idosos no contexto clínico. Os processos associados à memória episódica são comumente divididos em componentes relacionados à memória de curto prazo, aprendizagem, evocação de conteúdo e reconhecimento. Os circuitos encefálicos relacionados a tais processos são complexos, envolvendo, sobretudo a formação hipocampal, córtex pré-frontal, córtex pré-motor e córtex parietal posterior (Kim, 2011).

Além das alterações cognitivas, outros fatores clínicos geralmente relacionados à piora no desempenho funcional do idoso são os transtornos de humor. Na população idosa é de particular relevância os transtornos depressivos, mais frequentes e intensos que nas demais faixas etárias e com implicações importantes para a saúde e inserção social (Meeks, Vahia, Lavretsky, Kulkarni & Jeste, 2011). Idosos com diagnóstico de depressão maior apresentam maior comprometimento na realização de atividades de vida diária mesmo nos quadros onde

uma condição tipicamente associada com limitações funcionais como as demências esteja presente (Benoit et al., 2008).

Nos estudos brasileiros sobre avaliação cognitiva de idosos predomina o uso de instrumentos tradicionais, conforme a revisão proposta por Vasconcelos, Brucki e Bueno, (2007), sem uma preocupação com o caráter ecológico de tais testes. Como existem poucos estudos relacionando o desempenho em testes neuropsicológicos e seus correlatos funcionais em indivíduos idosos brasileiros, o presente estudo tem como objetivo analisar a relação entre o desempenho em testes de funções executivas e à memória episódica e o desempenho funcional de idosos com DA e CCL. Também será avaliado o impacto dos sintomas depressivos na relação entre funções executivas, memória e funcionalidade dos idosos avaliados. Hipotetizamos que em conjunto, as variáveis cognitivas e comportamentais apresentarão um poder preditivo moderado acerca da funcionalidade.

MÉTODOS

Participantes

Participaram do estudo 76 pacientes diagnosticados com DA (com base nos critérios propostos por McKhann et al., 1986) em fase inicial e 42 pacientes diagnosticados com CCL (com base nos critérios propostos por Petersen et al., 2001). Os participantes diagnosticados com CCL foram todos do tipo amnésico (24 de domínio único e 18 de múltiplos domínios). Os diagnósticos foram realizados por uma equipe multidisciplinar em uma unidade de atenção terciária à população idosa usuária do serviço público de saúde. Todos os participantes realizaram exame clínico e cognitivo de rastreio com médico geriatra e exame neuropsicológico breve com neuropsicólogo. Quando necessário, exames de neuroimagem ou outros procedimentos foram também realizados. Os diagnósticos foram então realizados por consenso, contanto com ao menos um geriatra e um neuropsicólogo. Os critérios de inclusão foram idade superior a 60 anos, pontuação inferior ao ponto de corte (5/6) para depressão maior na Escala de Depressão Geriátrica versão de 15 itens (Paradela, Lourenço & Veras, 2005), ausência de histórico relatado pelo paciente e por um cuidador próximo de outros transtornos neurológicos ou psiquiátricos, preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido tanto pelo paciente quanto pelo cuidador. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição onde foi realizado.

Instrumentos de Exame Neuropsicológico

Os testes foram aplicados em ordem pseudoaleatória junto a outros instrumentos não envolvidos no presente estudo. Tomou-se o cuidado de não utilizar testes verbais (como os de fluência ou conceituação) no intervalo entre as evocações imediata e tardia dos testes de memória. Todo o protocolo foi aplicado por psicólogos ou graduandos em psicologia com o devido treinamento e experiência com mesmo. O tempo total de aplicação (incluindo os testes não utilizados no estudo) é de aproximadamente 150 minutos, alocados em duas ou três sessões, dependendo da agilidade do paciente examinado.

- **Fluência Verbal Semântica e Fonêmica:** teste neuropsicológico clássico destinado ao exame das funções executivas, sobretudo da habilidade de fluência. Foram utilizadas categorias semânticas (Animais, Frutas e Partes do Corpo) e fonológicas (letras F, A e S), com tempo de um minuto. Ambas adaptadas e normatizadas para o contexto brasileiro (Machado et al., 2009; Brucki & Rocha, 2004; de Paula et al., 2010).
- **Span de Dígitos (Dígitos) e Cubos de Corsi (Corsi):** destinados à avaliação dos componentes executivos da memória de trabalho, que permitem a manipulação de conteúdo. No presente estudo foi utilizado o critério de correção proposto por Kessels, van den Berg, Ruis e Brans (2008), que considera o produto entre o total de acertos e o alcance do sujeito. A versão foi validada para a população idosa brasileira com comprometimento cognitivo (de Paula et al., 2010).
- **Bateria de Avaliação Frontal:** teste de rastreio para disfunção executiva, contendo tarefas relacionadas à abstração, fluência, atenção seletiva, controle inibitório, planejamento motor e autonomia ambiental, proposta por Dubois, Slachevsky, Litvan e Pillon (2000) e normatizada para a população brasileira (Beato et al., 2012).
- **Teste da Torre de Londres:** tarefa clássica destinada à avaliação do componente de planejamento das funções executivas. Consiste-se em uma estrutura de madeira com três esferas organizadas em uma posição inicial fixa que devem ser reorganizadas visando uma configuração alvo, com o mínimo de movimentos possível. A versão utilizada no presente estudo foi proposta por Krikorian, Bartok e Gay (1994), validada e normatizada (de Paula et al., 2012a; de Paula et al., 2012b) para o uso na população estudada.
- **Subescala Iniciativa/Perseveração da Escala Mattis para Avaliação de Demências:** componente relacionado ao funcionamento executivo, contemplando tarefas de fluência verbal, programação motora e monitoramento. A escala foi adaptada ao Brasil por Porto, Charchat-Fichman, Caramelli, Bahia e Nitrini (2003).
- **Subescala Conceituação da Escala Mattis para Avaliação de Demências:** composta predominantemente por tarefas relacionadas à categorização e abstração (Porto et al., 2003).
- **Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT):** teste neuropsicológico clássico para a avaliação dos processos de aprendizagem e evocação de conteúdo recente. Consiste-se em uma lista de palavras com 15 elementos que é lida ao probando (A1), e o mesmo deve recitar o máximo de palavras que se lembrar. O procedimento é repetido por mais quatro vezes, de forma a mensurar a aprendizagem, seguidos da apresentação de uma lista distratora e duas evocações livres, uma imediata (A6) e uma tardia

(A7). A tarefa é concluída com um teste de reconhecimento (Rec) onde o sujeito deve identificar as palavras da lista-alvo frente a 35 distratores. O Total de palavras armazenadas nas cinco leituras é utilizado como medida de aprendizagem. O teste foi adaptado à população estudada por Malloy-Diniz e col. (2007) e validado por de Paula e col. (2012c).

- **Mini-Exame do Estado Mental e Escala Mattis para Avaliação de Demências:** testes cognitivos gerais, utilizados no diagnóstico e classificação do estágio do quadro demencial. No estudo ambos foram utilizados apenas na descrição dos participantes, não sendo adicionados nos demais procedimentos. Adaptados ao Brasil por Bertolucci, Brucki, Campacci e Juliano (1994) e Porto e col. (2003) respectivamente.
- **Atividades de Vida Diária:** como medida do funcionamento cotidiano dos participantes desse estudo foi utilizada uma medida composta pelos índices Katz (Katz, Downs, Cash & Grotz, 1970) e Lawton-Brody (Lawton & Brody, 1969) de atividades de vida diária. Foi estipulado o seguinte critério de pontuação para cada uma das atividades avaliadas, 2 caso o paciente seja independente para a tarefa em questão, 1 caso necessite de ajuda parcial para a realização e 0 caso seja dependente de ajuda humana para a execução das tarefas.

Procedimentos Estatísticos

A descrição dos participantes foi realizada mediante estatística descritiva (média e desvio-padrão). Comparações entre o desempenho de pacientes com DA e CCL foram realizadas através de testes *t* para amostras independentes, com magnitudes de efeito estimadas pelo teste *d* de Cohen. A capacidade preditiva dos testes neuropsicológicos sobre o desempenho funcional foi primeiramente explorada por correlações parciais, tendo por controle a idade e a escolaridade. Posteriormente as variáveis cognitivas foram submetidas a um procedimento de análise fatorial exploratória, método multivariado que permite a análise de padrões latentes de intercorrelações apresentados pelas variáveis em questão. O método de fatoração adotado foi a Fatoração por Componentes Principais e uma rotação oblíqua, obtida pelo método *Direct Oblimin* foi realizada para melhor interpretação dos resultados. Os fatores extraídos em tal procedimento serão convertidos em escores padrão (*Z*), e utilizados em modelos de regressão linear múltipla do tipo *stepwise* como preditores das Atividades de Vida Diária. O critério de inclusão de variáveis para o modelo foi o acréscimo do poder preditivo total ($p < 0.05$) e o critério de exclusão a não significância deste ($p > 0.10$). As análises estatísticas foram realizadas através do software SPSS 17.0 (SPSS, 2008).

RESULTADOS

A análise descritiva dos participantes e o desempenho nos testes neuropsicológicos utilizados são expostos na Tabela 1. Os grupos apresentaram diferenças significativas na maior parte dos instrumentos de exame neuropsicológico utilizados, com magnitudes de efeito em geral médias ou altas. O grupo com CCL apresentou ainda maior escolarização formal e menor intensidade de sintomas depressivos quando comparados com o grupo de DA. Os grupos não diferiram quanto à proporção de homens e mulheres ($\chi^2=0.01$, $p=0.979$).

Tabela 1. Descrição dos participantes, desempenho no protocolo de exame e comparações de grupo

	DA (n=76, M=36)			CCL (n=42, M=20)			t	d	r
	Média	DP	Min-Max	Média	DP	Min-Max			
Idade	77.13	7.02	61-92	74.50	7.93	60-95	1.86	-	-
Escolaridade	3.68	3.63	0-15	5.57	4.53	0-15	-2.47*	-0.46	-
GDS-15	4.67	3.16	0-15	3.27	2.74	0-12	2.15**	0.47	-0.196*
MEEM	19.41	4.76	13-28	23.90	3.57	17-29	-5.34**	-1.07	0.537**
Mattis - Total	96.71	17.78	86-131	118.79	12.16	95-144	-7.16**	-1.47	0.587**
FV (Semântica)	24.41	7.77	6-46	34.02	8.68	18-61	-6.19**	-1.16	0.402**
FV (Fonológica)	13.36	8.24	3-23	21.13	11.75	6-46	-4.20**	-0.77	0.281**
TOL	19.34	8.33	0-32	27.03	6.88	0-36	-5.94**	-1.01	0.500**
FAB	7.75	2.88	2-15	11.98	3.08	6-18	-7.44**	-1.41	0.451**
Mattis - I/P	21.97	6.70	12-37	28.33	6.43	16-37	-5.00**	-0.96	0.435**
Mattis - C	24.22	6.63	9-38	30.71	5.61	16-39	-5.36**	-1.06	0.393**
Dígitos (Direto)	27.38	14.90	9-88	36.29	16.05	20-84	-3.02**	-0.57	0.109
Dígitos (Inverso)	7.85	6.18	0-24	12.67	8.21	4-35	-3.60**	-0.67	0.200*
Corsi (Direto)	19.00	11.14	0-48	22.72	10.56	12-70	-1.76**	-	0.282**
Corsi (Inverso)	8.39	8.00	0-48	11.27	7.51	0-35	-1.91**	-	0.260**
RAVLT A1	2.72	1.43	0-6	3.55	1.31	1-6	-3.08**	-0.60	0.015
RAVLT A6	2.30	1.82	0-6	4.09	3.01	0-12	-4.06**	-0.70	0.258**
RAVLT A7	1.99	1.81	0-8	3.86	2.98	0-12	-4.25**	-0.78	0.355**
RAVLT Total	20.40	7.10	4-35	27.74	9.55	15-54	-4.74**	-0.88	0.224*
RAVLT REC	-1.27	6.73	-20-10	0.91	7.11	-15-12	-1.64	-0.31	0.218*
AVD	21.95	5.31	0-22	27.98	2.24	0-8	-8.55**	1.59	1.000

* $p<0.05$, ** $p<0.01$ GDS: Escala de Depressão Geriátrica, MEEM: Mini-Exame do Estado Mental, FV: Fluência Verbal, TOL: Torre de Londres, FAB: Bateria de Avaliação Frontal, Mattis-I/P: Subescala Iniciativa/Perseveração, Mattis-C: Subescala Conceitualização, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, AVD: Atividades de Vida Diária, M: Gênero Masculino, DP: Desvio-Padrão, MIN: Mínimo, Max: Máximo, r=Correlação parcial com a variável Funcionalidade

A associação entre as variáveis cognitivas e a funcionalidade foi analisada em um primeiro momento mediante correlações parciais, controlando a idade e a escolaridade. Conforme previsto a maior parte das variáveis cognitivas se associam com a variável Atividades de Vida Diária, salvo a tarefa de Span de Dígitos na ordem direta ($r(115)=-0.109$, $p=0.246$) e o componente A1 do RAVLT ($r(115)=-0.015$, $p=0.446$). A maior correlação encontrada entre

uma variável cognitiva e a funcionalidade foi com o escore total da Escala Mattis ($r(115) = -0.587, p < 0.01$), instrumento destinado à avaliação cognitiva global. A análise de correlações é exposta na Tabela 1.

A análise fatorial resultou em um modelo composto por três fatores, um relacionado às funções executivas (contendo a Bateria de Avaliação Frontal, Fluência Verbal, Mattis Iniciativa e Perseveração e Conceituação), um contendo os componentes do RAVLT e um terceiro com as tarefas relacionadas à memória operacional. O único teste a apresentar cargas fatoriais superiores a 0.3 em mais de um fator foi a Torre de Londres, que se dividiu entre o primeiro e o terceiro fator. Em conjunto os componentes explicam aproximadamente 63% da variância encontrada. A estrutura fatorial dos testes utilizados é exposta na tabela 2.

Tabela 2. Matriz de padrões do Protocolo de Exame Neuropsicológico

	Funções Executivas	Memória Episódica	Memória de Trabalho
Mattis - I/P	0.822	-0.026	-0.094
FV (Semântica)	0.774	-0.164	0.009
Mattis - C	0.730	0.051	0.124
FAB	0.652	-0.190	0.136
FV (Fonológica)	0.617	0.020	0.272
TOL	0.386	-0.226	0.355
RAVLT A7	0.058	-0.881	-0.021
RAVLT Total	0.203	-0.826	-0.118
RAVLT A6	0.071	-0.823	-0.016
RAVLT REC	-0.231	-0.727	0.188
RAVLT A1	0.096	-0.633	-0.061
Dígitos (Direto)	-0.165	-0.058	0.838
Corsi (Inverso)	0.144	0.076	0.729
Dígitos (Inverso)	0.136	-0.012	0.676
Corsi (Direto)	0.196	-0.013	0.617
Autovalor	6.212	2.004	1.161
Variância Explicada	41%	13%	8%

MEEM: Mini-Exame do Estado Mental, FV: Fluência Verbal, TOL: Torre de Londres, FAB: Bateria de Avaliação Frontal, Mattis-I/P: Subescala Iniciativa/Perseveração da Escala Mattis, Mattis-C: Subescala Conceituação da Escala Mattis, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey

O modelo de regressão linear *stepwise* proposto para verificar a associação entre os fatores cognitivos, os sintomas depressivos e a funcionalidade foi significativo ($F(1,116) = 49.27, p < 0.001$) e responsável por cerca de 30% da variância explicada. Apenas a variável Funções Executivas foi significativa ($\beta = 0.546, p < 0.001$). Memória Episódica ($p = 0.103$) e Memória de Trabalho ($p = 0.109$) não apresentaram associação ao modelo após a do primeiro

fator. Contudo os sintomas depressivos apresentaram uma tendência estatística ($p=0.053$) na presente análise.

DISCUSSÃO

Em termos históricos, a neuropsicologia se desenvolveu associada ao diagnóstico topográfico, ou seja, à localização de sítios neuronais lesionados (Long & Kibby, 1995). Com o advento dos métodos de neuroimagem o papel da neuropsicologia voltou-se para o diagnóstico nosológico (como por exemplo, nos casos de DA ou CCL) e funcional (ao traçar estimativas de adaptação ao cotidiano, desempenho escolar, desempenho laboral e contextos periciais). Nesse sentido o exame neuropsicológico demonstra um caráter retrospectivo (diagnóstico) e prospectivo (prognóstico). A validade ecológica seria essencial para o componente prospectivo.

Nossos resultados contribuem para os aspectos prospectivos do exame neuropsicológico, indicando que as funções executivas, representadas por uma combinação de medidas clássicas para tal domínio cognitivo são preditores do desempenho funcional autônomo dos idosos em seu cotidiano. Os demais aspectos avaliados (memória episódica e memória de trabalho) não foram significativos no modelo realizado, embora a baixa variância de tais resultados na população estudada - nos testes de memória episódica devido ao desempenho predominantemente baixo (Locascio, Growdon & Corkin, 1995) e na memória de trabalho devido à baixa variabilidade encontrada no DA e no CCL (Huntley & Howard, 2010).

A relação entre as Funções Executivas e a vida cotidiana tem despertado interesse crescente nos estudos de neuropsicologia. Estudos como o de Espinosa e col. (2009) sugere uma importante associação entre o desempenho executivo e a funcionalidade. Alguns procedimentos como a análise fatorial permitem investigar tais relações com maior precisão, visto que trabalham com estruturas latentes a uma série de testes e não com um instrumento específico. Nesse sentido nossos achados se assemelham ao de Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen e Jolles (2008) que, utilizando um procedimento de análise fatorial para investigação dos traços latentes a vários instrumentos de avaliação neuropsicológica, investigaram o quanto tais construtos predizem da adaptação dos pacientes à vida diária. A magnitude de efeito encontrada por tais pesquisadores foi, contudo inferior à apresentada pelo presente estudo, possivelmente devido aos diferentes métodos de avaliação funcional empregados e a população estudada. Em uma população relativamente semelhante à investigada em nosso estudo, Pereira,

Yassuda, Oliveira e Forlenza (2008) encontram também associação entre medidas executivas e funcionais com magnitude de efeito alta.

O fator composto pelos testes de Fluência Verbal Semântica e Fonêmica, Bateria de Avaliação Frontal, Torre de Londres e as Subescalas Iniciativa/Perseveração e Conceituação da Escala Mattis mostrou-se um bom preditor do desempenho funcional, com magnitude de efeito alta. O mesmo representa o funcionamento executivo de forma abrangente (contendo inclusive um teste multidimensional, a Bateria de Avaliação Frontal, medida geral do funcionamento executivo). A análise de domínios específicos pode elucidar relações mais específicas do construto com o funcionamento cognitivo.

As habilidades de fluência, mensurados pelos testes de fluência verbal e pela Subescala Iniciativa/Perseveração da Escala Mattis seriam necessárias para a produção do comportamento, de forma dinâmica (associada à velocidade de processamento e busca na memória semântica), associadas a processos de monitoramento e flexibilidade (ao evitar repetições e intrusões na realização da tarefa). Pode-se considerar que a fluência se relacionaria com a volição, a iniciativa do comportamento complexo e dirigido a metas. Nossos achados são respaldados por um estudo recente (Greenaway, Duncan, Hanna & Smith, 2012), que encontrou uma associação significativa entre os aspectos executivos avaliados pela Mattis-IP (constituídos em sua maior parte pela fluência) com o funcionamento cotidiano, com tamanho de efeito moderado. Outro estudo (Drijgers, Verhey, Leentjens, Köhler & Aalten, 2011) com pacientes diagnosticados com CCL e com sintomas de apatia, uma síndrome relacionada à ausência de volição, encontrou diferenças significativas em tarefas de fluência verbal em pacientes com e sem esse sintoma, sugerindo uma associação de tal domínio cognitivo com a capacidade de iniciar comportamentos. O efeito foi significativo em pacientes com CCL, mas não com DA, o que sugere alguma especificidade dessa associação dependente do diagnóstico. Considerando os comportamentos avaliados no presente estudo a fluência se manifestaria na iniciação e consequente monitoramento das Atividades de Vida Diária, sendo necessária, portanto para a realização dos mesmos.

Quanto ao domínio abstração/categorização, mensurado pelo protocolo através do teste Mattis-C o raciocínio por semelhanças apresenta correlatos importantes no cotidiano, dado que muito de nossa aprendizagem e resolução de novos problemas depende de um raciocínio por analogia (Holyoak & Thagard, 1997). Os processos de abstração/categorização seriam, portanto um componente do raciocínio abstrato e da inteligência verbal, relacionados à solução de novos

problemas adaptando esquemas cognitivos anteriores a novas situações (Volle, Gilbert, Benoit & Burgess, 2010). Muitas das atividades de vida diária avaliadas no presente estudo, sobretudo as mais complexas (como o controle financeiro, deslocamento fora do lar e compras) dependem de utilizar recursos prévios para a execução de comportamentos em novos contextos, envolvendo, portanto a abstração/conceituação.

No que tange ao domínio Planejamento, sua associação com a realização das Atividades de Vida Diária sugere que para a execução adequada das mesmas o sujeito precisa planejar corretamente os comportamentos. Tal domínio envolve a identificação e ordenação temporal dos passos necessários à realização de um objetivo não imediato, representando o mesmo de forma abstrata e *on-line* na memória de trabalho para, a partir daí emitir os comportamentos necessários através dos sistemas efetores (Prinz, 1997). A realização das Atividades de Vida Diária instrumentais como preparar uma refeição, sair de casa sozinho para um local distante usando transportes ou fazer compras envolvem um componente prospectivo, onde o sujeito deve identificar e ordenar corretamente as etapas necessárias para a realização daquele comportamento. Seu comprometimento levaria a um comportamento por vezes confuso e pouco adaptado ao objetivo traçado, visto que a realização das mesmas depende de uma determinada ordem lógica e a violação da mesma acarretaria falha.

Embora não tenham se mostrado significativos no modelo proposto os sintomas depressivos parecem se associar a um pior desfecho funcional. Em idosos sem CCL ou DA os sintomas depressivos são associados a um pior fenótipo funcional, com limitações importantes na realização das atividades de vida diária (Wada et al., 2005). Sendo um transtorno multifatorial, com implicações de aspectos neurobiológicos, cognitivos e comportamentais (Beblo, Sinnamon & Baune, 2011) a depressão afeta a funcionalidade em diferentes níveis, quer mediada pelas limitações cognitivas associadas ao transtorno quanto aos aspectos volitivos e emocionais. Estudos recentes, contudo sugerem que o efeito moderador de tais sintomas sobre a funcionalidade tende a atenuar-se em quadros de comprometimento cognitivo patológico, como as demências e pode ser mediado pelo comprometimento das Funções Executivas (Sexton et al., 2011; de Paula, 2012d), o que justificaria os achados do presente estudo.

O presente estudo apresenta algumas limitações importantes. A medida funcional utilizada consiste-se em uma escala de comportamentos relatados por um cuidador direto do paciente avaliado. Embora este seja o principal método de avaliação funcional utilizado no contexto brasileiro (Vasconcelos et al., 2007) tais instrumentos são por vezes enviesados pela

percepção do cuidador acerca do paciente (Onor, Trevisiol, Negro & Aguglia, 2006). Nesse sentido uma avaliação funcional de cunho ecológico (realizada em um contexto experimental) poderia apresentar resultados mais fidedignos. O delineamento proposto por Farley, Higginson, Sherman e MacDougall (2011), que envolve tarefas a serem realizadas no contexto clínico e doméstico (com análise objetiva) seria particularmente profícuo. A ausência de testes neuropsicológicos específicos para outros domínios cognitivos (como a linguagem e habilidade visioespaciais) ou uma medida global também limita em parte nossas conclusões, demandando estudos futuros com a adição de tais variáveis.

CONCLUSÃO

Nossos resultados indicam que em pacientes com DA em fase inicial e CCL os testes de funções executivas mostram-se os mais relacionados ao desempenho funcional dos pacientes, indicando tanto a relevância desse domínio cognitivo para a execução das atividades de vida diária quanto à validade ecológica dos testes utilizados. Estudos futuros contemplando outros domínios cognitivos e maior diversidade de sintomas neuropsiquiátricos permitirão uma análise mais específica dos preditores cognitivos-comportamentais da funcionalidade em tais pacientes.

REFERÊNCIAS

- Beato, R., Carvalho, V.A., Guimarães, H.C., Tumas, V., Souza, C.P., Oliveira, G.N., & Caramelli, P. (2012). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(4), 278-280.
- Beblo, T., Sinnamon, G., & Baune, B.T. (2011). Specifying the neuropsychology of affective disorders: Clinical, demographic and neurobiological factors. *Neuropsychology Reviews*, 21 (4), 337-359.
- Benoit, M., Andrieu, S., Lechowski, L., Gillette-Guyonnet, S., Robert, P.H., & Vellas, B. (2008). Apathy and depression in Alzheimer's disease are associated with functional deficit and psychotropic prescription. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 409-414.
- Benton, A.L. (1994). Neuropsychological Assessment. *Annual Reviews of Psychology*, 45, 1-23.
- Bertolucci, P.H.F., Brucki, S.M.D., Campacci, S.R., & Juliano, Y. (1994). O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral. Impacto da escolaridade. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 52, 1-7.
- Brown, P.J., Devanand, D.P., Liu, X., & Caccappolo E. (2011). Functional impairment in elderly patients with Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*, 68 (6), 617-626.
- Brucki, S.M.D., & Rocha, M.S.G. (2004). Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37, 1771-1777.

- Cansino, S. (2009). Episodic memory decay along the adult lifespan: A review of behavioral and neuropsychological evidence. *International Journal of Psychophysiology*, 71 (1), 64-69.
- Chan, R.C., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E.Y. (2008). Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23 (2), 201-216.
- Chaytor, N., & Schmitter-Edgecombe, M. (2003). The ecological validity of neuropsychological tests: A review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychology Reviews*, 13 (4), 181-196.
- Costafreda, S.G., Fu, C.H.Y., Lee, L., Everitt, B., Brammer, M.J., & David, A.S. (2006). A Systematic Review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: Role of the left inferior frontal gyrus. *Human Brain Mapping*, 27, 799-810.
- Cummings, J.L. (1993). Frontal-Subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50 (8), 873-880.
- de Paula, J.J., Moreira, L., Nicolato, R., de Marco, L.A., Côrrea, H., Romano-Silva, M.A., Moraes, E.N., Bicalho, M.A.C., & Malloy-Diniz, L.F. (2012a). The Tower of London Test: Different scoring criteria for diagnosing Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. *Psychological Reports*, 110 (2), 477-488.
- de Paula, J.J., Neves, F., Levy, A., Nassif, E., Malloy-Diniz, L.F. (2012b). Assessing planning skills and executive functions in the elderly: preliminar normative data for the Tower of London Test. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(10), 826-830.
- de Paula, J.J., Melo, L.P.C., Nicolato, R., Moraes, E.N., Bicalho, M.A., Hamdan, A.C., & Malloy-Diniz, L.F. (2012c). Fidedignidade e validade de construto do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey em idosos brasileiros. *Archives of Clinical Psychiatry*, 39(1), 19-23.
- de Paula, J.J. (2012d). The depressive symptoms are moderators of cognitive and functional performances in normal and pathological aging? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(9), 751-752.
- de Paula, J.J., Schlottfeldt, C.G., Moreira, L., Cotta, M., Bicalho, M.A., Romano-Silva, M.A., Corrêa, H., Moraes, E.N., Malloy-Diniz, L.F. (2010). Psychometric properties of a brief neuropsychological protocol for use in geriatric population. *Archives of Clinical Psychiatry*, 37(6), 246-250.
- Drijgers, R.L., Verhey, F.R.J., Leentjens, A.F.G., Köhler, S., & Aalten, P. (2011). Neuropsychological correlates of apathy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: the role of executive functioning. *International Psychogeriatrics*, 23(8), 1327-33.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55 (1), 1621-1626.
- Franzen, M.D., & Arnett, P.A. (1997). The validity of neuropsychological assessment procedures. In Resse, H.W., and Franzen, M.D. (eds.), *Biological and Neuropsychological Mechanisms: Life-Span Developmental Psychology* (pp 51-69). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Greenaway, M.C., Duncan, N.L., Hanna, S., & Smith, G. (2012). Predicting functional ability in Mild Cognitive Impairment with the Dementia Rating Scale-2. *International Psychogeriatrics*, 24(6), 987-993.
- Holyoak, K.J., & Thagard, P. (1997). The analogical mind. *American Psychologist*, 52(1), 35-44.
- Huntley, J.D., & Howard, R.J. (2010). Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25, 121-132.
- Katz, S., Downs, T.D., Cash, H.R., & Grotz, R.C. (1970). Progress in the development of the index of ADL. *Gerontologist*, 10, 20-30.

- Kessels, R.P.C., van den Berg, E., Ruis, C., & Brands, A.M.A. (2008). The Backward Span of the Corsi Block-Tapping Task and Its Association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment*, *15*, 426-436.
- Kim, H. (2011). Neural activity that predicts subsequent memory and forgetting: A meta-Analysis of 74 fMRI studies. *Neuroimage*, *54*, 2446-2461.
- Krikorian R., Bartok J, & Gay N. (1994) Tower of London procedure: a standard method and developmental data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16* (6), 840-850.
- Lawton, M.P. & Brody, E.M. (1969). Assessment of older people: self-monitoring and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, *9*, 179-186.
- Locascio, J.J., Growdon, J.H., & Corkin, S. (1995). Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *52* (11), 1087-1099.
- Long, C.J., & Kibby, M.Y. (1995). Ecological validity of neuropsychological tests: A look at neuropsychology's past and the impact that ecological issues may have on its future. *Adv. Med. Psychoter*, *8*, 59-78.
- Machado, T.H., Fichman, H.C., Santos, E.L., Carvalho, V.A., Fialho, P.P., Koenig, A.M., Fernandes, C.S., Lourenço, R.A., Paradela, E.M.P., Caramelli, P. (2009). Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dementia & Neuropsychologia*, *3*(1), 55-60.
- Malloy-Diniz, L.F., Lasmar, V.A.P., Gazinelli, L.S.R., Fuentes, D., & Salgado, J.V. (2007). The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *29*(4), 324-329.
- Malloy-Diniz, L.F., Sedo, M., Fuentes, D., & Leite, W.B. (2008). Neuropsicologia das Funções Executivas. Em Fuentes, D., Malloy-Diniz, L.F., Carmargo, C.H.P., & Cosenza, R. *Neuropsicologia: Teoria e Prática*, (pp 187-206). São Paulo: Artmed.
- Meeks, T.W., Vahia, I.V., Lavretsky, H., Kulkarni, G., & Jeste, D.V. (2011). A tune in “a minor” can be “b major”: A review of epidemiology, illness course and public health implications of subthreshold depression in older adults. *Journal of Affective Disorders*, *129*, 126-142.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlann, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, *34*(7), 939-944.
- Onor, M.L., Trevisiol, M., Negro, C., & Aguglia, E. (2006). Different perception of cognitive impairment, behavioral disturbances, and functional disabilities between persons with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease and their caregivers. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, *21* (5), 333-338.
- Pereira, F.S., Yassuda, M.S., Oliveira, A.M., & Forlenza, O.V. (2008). Executive dysfunction correlates with impaired functional status in older adults with varying degrees of cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, *20* (6), 1104-1115.
- Prinz, W. (1997). Perception and Action Panning. *European Journal of Cognitive Psychology*, *9*(2), 129-154.
- Royall, D.R., Kaufer, D., Malloy, P., Coburn, K.L., Black, K.J., The Comitee on Research of the American Neuropsychiatric Association. (2007). The cognitive correlates of functional status: A review from the committee on research of the American Neuropsychiatric Association. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, *19*(3), 249-265.
- Salthouse, T.A., Atkinson, T.M., & Berish, D.E. (2003). Executive Functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of Experimental Psychology: General*, *132* (4), 566-594.

Sexton, C.E., McDermott, L., Kalu, U.G., Herrmann, L.L., Bradley, K.M., Allan, C.L., Le Masurier, M., Mackay, C.E., & Ebmeier, K.P. (2011). Exploring the pattern and neural correlates of neuropsychological impairment in late-life depression. *Psychological Medicine*, disponível em CJO 2011.

SPSS, Inc. (2008). *SPSS Base 17.0 for Windows User's Guide*. Chicago, IL: Author.

Tupper, D., & Cicerone, K. (1990). Introduction to the neuropsychology of everyday life. In: Tupper, D., and Cicerone, K. (eds.), *The Neuropsychology of Everyday Life: Assessment and Basic Competencies*, (pp. 3–18). Boston, MA: Kluwer Academic.

Vasconcelos, L. G., Brucki, S. M. D., & Bueno, O. F. A. (2007). Cognitive and functional dementia assessment tools: Review of Brazilian literature. *Dementia & Neuropsychologia*, *1*, 18-23.

Volle, E., Gilbert, S.J., Benoit, R.G., & Burgess, P.W. (2010). Specialization of the Rostral Prefrontal Cortex for Distinct Analogy Processes. *Cerebral Cortex*, *20*(11), 2647-2659.

Zelazo, P.D., Craik, F.I.M., & Booth, L. (2004). Executive function across the life span. *Acta Psychologica*, *115*, 167-184.

ESTUDO 2

Development, validity, and reliability of the General Activities of Daily Living Scale: a multidimensional measure of activities of daily living for older people

Desenvolvimento, validade e confiabilidade a Escala Geral de Atividades de Vida Diária: Uma medida multidimensional de atividades de vida diária para idosos

Jonas Jardim de Paula

Laiss Bertola

Rafaela Teixeira Ávila

Luciana Assis

Maicon Albuquerque

Maria Aparecida Camargos Bicalho

Edgar Nunes de Moraes

Rodrigo Nicolato

Leandro Fernandes Malloy-Diniz

Artigo completo publicado no periódico *Revista Brasileira de Psiquiatria*. ISSN: 1516-4446. Citações do material apresentado a seguir devem ser realizadas com base no conteúdo original, em inglês, publicado pelo periódico *Revista Brasileira de Psiquiatria*, conforme referência abaixo:

de Paula, J.J., et al. (2014). Development, validity, and reliability of the General Activities of Daily Living Scale: a multidimensional measure of activities of daily living for older people. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 36(2), 143-152).

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1003>

Link: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v36n2/1516-4446-rbp-1516-4446-2012-1003.pdf>

RESUMO

Objetivo: Propor e avaliar as propriedades psicométricas de uma medida multidimensional de atividades de vida diária (AVDs) baseada nos índices de Katz e Lawton, para pacientes com Doença de Alzheimer (DA) e comprometimento cognitivo leve (CCL).

Métodos: No estudo 85 pacientes com CCL e 93 com DA, separados por idade (≤ 74 anos, > 74 anos) realizaram o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e a Escala de Depressão Geriátrica. Seus cuidadores responderam escalas para AVDs. Avaliamos a validade de construto (análise fatorial), confiabilidade (consistência interna) e validade de critério (curva ROC e regressão logística).

Resultados: Identificamos três fatores de AVDs (Autocuidado, atividades Domésticas e Complexas), e os usamos na reorganização dos itens para a criação de uma nova escala, nomeada de Escala Geral de Atividades de Vida Diária (GADL). Os componentes apresentaram boa consistência interna (>0.800) e acurácia moderada (participantes mais jovens) ou alta (participantes mais velhos) para a distinção do CCL e da DA. Encontramos um efeito aditivo da GADL Atividades Complexas e da GADL Escala Geral com o MEEM para a correta classificação de participantes mais jovens.

Conclusão: a GADL apresentou evidências de validade e confiabilidade para a população idosa brasileira. Ela pode também ter um papel importante no diagnóstico diferencial do CCL e da DA.

Palavras-Chave: Atividades de Vida Diária, idosos, Doença de Alzheimer, Comprometimento Cognitivo Leve, Avaliação Funcional, Propriedades Psicométricas.

ABSTRACT

Objective: To propose and evaluate the psychometric properties of a multidimensional measure of activities of daily living (ADLs) based on the Katz and Lawton indices for Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI).

Methods: In this study, 85 patients with MCI and 93 with AD, stratified by age (≤ 74 years, > 74 years), completed the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Geriatric Depression Scale, and their caregivers completed scales for ADLs. Construct validity (factor analysis), reliability (internal consistency), and criterion-related validity (receiver operating characteristic analysis and logistic regression) were assessed.

Results: Three factors of ADL (self-care, domestic activities, and complex activities) were identified and used for item reorganization and for the creation of a new inventory, called the General Activities of Daily Living Scale (GADL). The components showed good internal consistency (> 0.800) and moderate (younger participants) or high (older participants) accuracy for the distinction between MCI and AD. An additive effect was found between the GADL complex ADLs and global ADLs with the MMSE for the correct classification of younger patients.

Conclusion: The GADL show evidence of validity and reliability for the Brazilian elderly population. It may also play an important role in the differential diagnosis of MCI and AD.

Keywords: Activities of daily living; older people; Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; functional assessment; psychometric properties

INTRODUÇÃO

A explosão demográfica que ocorreu nas últimas décadas, junto à melhora nas condições de vida e saúde, tem levado a um aumento na proporção de idosos em relação à população em geral [1]. Com o contínuo aumento da expectativa de vida, doenças associadas à idade avançada, como a maioria das demências e vários transtornos neuropsiquiátricos, tornaram-se mais frequentes [2]. A demência decorrente da doença de Alzheimer (DA) e o comprometimento cognitivo leve (CCL) associado a ela são dois diagnósticos associados com o envelhecimento avançado. Ambos são caracterizados por comprometimento cognitivo e funcional, e são progressivos, resultando em pior qualidade de vida, e maiores demandas sociais e econômicas. Na DA, o comprometimento funcional é necessário para o diagnóstico, enquanto que no CCL, déficits funcionais são geralmente leves, envolvendo atividades mais complexas, que não resultam em limitações expressivas na vida diária [3].

O uso de inventários de Atividades de Vida Diária (AVDs) é um método comum para a avaliação do estado funcional em pacientes idosos. Esses inventários são geralmente listas de comportamentos comuns, normalmente executados sem grande dificuldade por indivíduos mais velhos. As AVDs são comumente divididas em "AVDs básicas" (AVDBs, relacionadas ao autocuidado, como usar o banheiro, tomar banho e trocar de roupa) e "AVDs instrumentais" (AVDI, que estão relacionados a atividades mais complexas, tais como trabalhos domésticos, manejo financeiro e uso correto da própria medicação). Existe uma hierarquia de complexidade e demanda cognitiva entre AVDBs e AVDI. Estas últimas são geralmente mais dependentes dos recursos cognitivos, mas alguma sobreposição entre as duas pode ocorrer, como evidenciado por um estudo importante sobre o tema usando uma medida cognitiva geral [4]. Para as AVDI relatos dos informantes têm sido comumente utilizados na literatura como uma estimativa do funcionamento do sujeito no mundo real. Este método apresenta vantagens e desvantagens. Questionários de relato por informantes são fáceis de se administrar e apresentam uma estimativa relativamente precisa do funcionamento real, entretanto, são vulneráveis a vieses subjetivos [5].

Segundo uma revisão da literatura brasileira sobre instrumentos de avaliação cognitiva e funcional para demência poucas medidas de funcionalidade foram submetidas a procedimentos formais de adaptação e validação [6]. O Questionário de Atividades de Vida Diária de Pfeffer foi a medida mais utilizada no Brasil para a investigação do desempenho funcional em idosos [7-10]. Um estudo usando esse instrumento encontrou um efeito aditivo

entre ele e o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) para o diagnóstico da DA [7]. A escala *Disability Assessment for Dementia* também foi adaptada ao Brasil [11] e parece útil para a caracterização da funcionalidade na DA e na demência Frontotemporal, avaliando as AVDBs quanto as AVDIs e também atividades de lazer, embora esses grupos não apresentem diferenças significativas quanto à funcionalidade nessa escala [12].

O Índice Katz para AVDBs foi desenvolvido por Sidney Katz em 1963, de forma a avaliar os resultados de tratamentos e o prognóstico em idosos com doenças crônicas [13]. A escala permite a avaliação das atividades ligadas ao autocuidado, como tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, transferir-se, continência urinária e fecal além da capacidade de alimentar-se, resumidas por uma classificação geral de funcionalidade. Durante o desenvolvimento do Índice foram avaliados 1001 pacientes, validando-o como um instrumento para a clínica, pesquisa e rotinas de reabilitação [13]. Índice de Katz foi culturalmente traduzido e adaptado para português brasileiro [14,15]. A confiabilidade e consistência interna dessa versão foram avaliados por examinadores independentes que testaram o mesmo paciente duas vezes, em um mesmo (Concordância de Kappa=0.91; Alfa de Cronbach=0.92/0.91), e com intervalo de uma semana (Concordância de Kappa=0.67; Alfa de Cronbach=0.80/0.83). A versão final foi considerada de fácil compreensão, e com evidências robustas de confiabilidade [15].

Em 1969, Lawton e Brody desenvolveram uma escala para avaliar um conjunto mais complexo de comportamentos: usar o telefone, realizar comprar, preparar alimentos, limpeza doméstica, lavar e passar roupas, usar transportes, controlar e própria medicação e manejo financeiro [16]. Eles testaram a escala em 265 pacientes, e encontraram correlações significativas do escore proposto com outras medidas funcionais, comportamentais e cognitivas [16]. Esta escala de AVDIs permite uma avaliação breve e objetiva da funcionalidade, com boa aplicabilidade em uma série de contextos, envolvendo diferentes populações e faixas etárias, para diferentes propósitos [16]. No Brasil um estudo utilizando a escala reportou boa confiabilidade (0.90 para o mesmo examinador e 0.80 entre examinadores diferentes). No Brasil, um estudo publicado confiabilidade adequada para este índice (0.90 pelo mesmo examinador e 0.80 entre os observadores) e correlações significativas com a força dos membros superiores ($r=0.530$), mas não os membros inferiores ($r=0.270$) [17].

Versões adaptadas dos índices de Katz e Lawton são comumente adotados em centros de geriatria e gerontologia no Brasil para a avaliação funcional de pacientes idosos [18]. Essas escalas são baseadas nos componentes dos índices Katz e Lawton-Brody clássicos e são

destinadas à avaliação das AVDs nessa população. No entanto, não há a disposição dos profissionais critérios de pontuação objetivos e consensuais para essas escalas adaptadas, demandando uma interpretação muitas vezes subjetiva pelo profissional de saúde. Em estudos brasileiros, a interpretação destes índices é heterogênea, com a adoção de métodos de pontuação do tipo *lickert* [19] ou por frequência [20], considerando os conceitos de independência, dependência ou dependência parcial. Isto pode reduzir a uniformidade da avaliação clínica, produzindo vieses de avaliação para o clínico e reduzindo possibilidade de comparações entre estudos no contexto de pesquisa. Dessa forma, o desenvolvimento de critérios de pontuação unificados para avaliação das AVDBs e AVDIs podem aprimorar seu uso tanto na prática clínica quanto em pesquisa. Além disso, esses índices referem-se a um *continuum* de habilidades funcionais. Logo, uma interpretação integrada dessas escalas é necessária para a avaliação acurada dos pacientes idosos. O presente estudo se propõe a avaliar a confiabilidade (consistência interna) e validade (de construto e critério) de um sistema objetivo e unificado de pontuação para as AVDs comumente avaliadas no contexto brasileiro. Com base nessas análises, um inventário embasado empiricamente será proposto para a avaliação de idosos. Nossa hipótese é que as AVDs se organizem uma estrutura multifatorial com base na complexidade de atividades específicas.

MÉTODOS

Participantes e Procedimento

O estudo envolveu 178 participantes: 85 diagnosticados com CCL Amnésico segundo os critérios Petersen e Colaboradores [3] e 93 pacientes diagnosticados com DA provável em fase inicial/leve pelos critérios NINCDS – ADRDA [21]. A avaliação incluiu uma entrevista com o paciente e cuidador próximo de forma a investigar os sintomas, sua progressão, perda funcional, histórico familiar e possíveis confundidores. Exames clínicos e de neuroimagem foram realizados quando necessário. O estudo como um todo incluiu métodos de rastreio cognitivo como o MEEM [22], Fluência Verbal [23] e do Desenho do Relógio [23], entrevistas de sintomas psiquiátricos (incluindo a Escala de Depressão Geriátrica versão de 15 itens - GDS-15 [24]), uma entrevista não estruturada para avaliação do estado funcional queixas funcionais com base no relato de um cuidador do paciente, com foco na piora ou perda da capacidade funcional, uma avaliação neuropsicológica incluindo um protocolo breve para a avaliação da memória de trabalho, compreensão da linguagem, praxia construtiva e funções executivas [23],

a versão em Português brasileiro do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey [25], a Bateria de Avaliação Frontal [26], dentre outros instrumentos. A *Clinical Dementia Rating* [27] foi utilizada para a classificação dos pacientes com DA (apenas pacientes com demência inicial/leve foram incluídos na pesquisa). O diagnóstico foi realizado por consenso, incluindo pelo menos um geriatra e um neuropsicólogo, não mais que um mês antes da avaliação do presente estudo. Pacientes com déficits sensoriais ou motores graves, sintomas psicóticos positivos e sem a presença de cuidadores não foram incluídos neste estudo. Apenas os pacientes que preencheram os critérios de inclusão mencionados acima foram convidados a participar. Os pacientes foram avaliados no Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso, um centro de saúde pública secundária/terciária para os idosos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-334/06). Todos os pacientes ou familiares preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Inventários de AVDs

Os inventários AVDBs e AVDIs, baseados nos índices de Katz e Lawton, e adotados pelo Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso e da Mulher foram selecionados como medidas candidatas para a avaliação das AVDs [18]. Depois de pequenos ajustes dos itens visando melhor compreensão das perguntas por parte do cuidador, uma versão adaptada foi utilizada no presente estudo (Apêndice). Ao combinar os dois índices, 14 AVDs foram avaliadas, divididas em seis básicas e oito instrumentais. Foram adotados critérios de pontuação para a avaliação de cada atividade: 1) independente: realiza a atividade em questão espontaneamente, independentemente, de forma segura, e sem a necessidade de supervisão por terceiros ou recursos tecnológicos adicionais (Escore=2); 2) parcialmente dependente: requer algum grau de supervisão ou assistência, humana ou tecnológica, para o desempenho seguro das atividades propostas (Escore=1); 3) Dependente: requer assistência humana constante para executar as tarefas (Escore=0). Com base neste sistema de pontuação, o escore das AVDBs varia de 0 (pior) a 12 (melhor). A pontuação das AVDIs, seguindo o mesmo método, varia de 0 a 16. Juntos, os itens variam de 0 a 28 pontos.

Procedimentos Estatísticos

Como a idade é um fator importante para o desempenho das AVDs [28], dividimos os participantes pela mediana da amostra (74 anos), levando à criação de subgrupos mais jovens

(idade \leq 74) e mais velhos (idade $>$ 74). Segundo um teste qui-quadrado, não houve diferença estatística entre a proporção de pacientes com DA e CCL entre os dois grupos de idade ($\chi^2=2.05$, $p=0.203$). Além dos resultados do MEEM, o escore na GDS-15, AVDBs, AVDIs e características demográficas dos participantes foram avaliados por estatística descritiva. A análise geral da distribuição dos dados, por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov ($n>50$), mostrou predominantemente distribuições não-paramétricas. As diferenças entre os quatro grupos (CCL mais jovem, DA mais jovem, CCL mais velho, DA mais velho) foram avaliadas por testes não-paramétricos: o teste de Kruskal-Wallis para comparações gerais e testes de Mann-Whitney, corrigidos pelo método de Bonferroni ($p=0.008$), para comparações de grupos específicos. As diferenças na distribuição de homens e mulheres entre os grupos foram avaliadas pelo teste qui-quadrado.

A análise da validade de construto foi realizada primeiramente por uma análise fatorial de todas as AVDs. Escolhemos o método de Fatoração por Eixo Principal e um delineamento de rotação ortogonal – Varimax – para melhor interpretação dos fatores. Os critérios para a extração dos fatores foram autovalores superiores a 1 e análise convergente do *scree plot* por dois pesquisadores experientes. Para determinar cargas fatoriais significativas, adotamos como critério o tamanho amostral [29]. Com base em nossa amostra, cargas fatoriais de 0.45 ou superiores podem ser consideradas significativas. A estrutura fatorial foi utilizada para o desenvolvimento de um novo inventário, agrupando as AVDs de cada fator em novos índices de desempenho funcional. Para a avaliação da confiabilidade dessas novas variáveis, usamos o alfa de Cronbach como medida de consistência interna. Realizamos ainda análises de correlação (correlação de posição serial de Spearman) entre os fatores encontrados, o MEEM, a GDS -15, idade e escolaridade.

Para a avaliação da validade de critério, tendo em consideração a divisão de fatores encontrada, realizamos a análise de curva ROC para o diagnóstico diferencial de pacientes com DA e CCL, estratificados pelo grupo etário, para cada uma das medidas funcionais. A razão entre sensibilidade e especificidade mais próxima de 1 foi adotada para a seleção dos pontos de corte, oferecendo um parâmetro mais conservador para diagnóstico. Como a avaliação funcional e a avaliação cognitiva são relevantes para o diagnóstico da DA e do CCL, criamos modelos de regressão logística binária para a avaliação de um possível efeito aditivo entre os componentes funcionais criados e o MEEM para o diagnóstico diferencial entre DA e CCL. Os modelos de regressão foram construídos primeiramente incluindo o MEEM (modelo usado como base para os demais), então combinando-o com cada um dos componentes de AVDs

desenvolvidos, e por fim com a pontuação total do novo inventário. Estas análises foram realizadas de forma independente para os participantes mais jovens e mais velhos. Ao todo, testamos um modelo independente para cada combinação (cinco modelos por faixa etária), reduzindo assim a multicolinearidade das variáveis. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados no SPSS 17.0 [30].

RESULTADOS

Considerando os pacientes com DA e CCL sem estratificá-los pelos grupos etários, esse fator não diferiu entre os dois grupos ($U=4448.50$, $Z=1.44$, $p=0.148$). Quando os participantes foram estratificados por idade, não foram encontradas diferenças relativas à educação ($\chi^2=3.80$, $p=0.284$) ou a proporção de homens e mulheres ($\chi^2=3.27$, $p=0.352$). Os grupos diferiram em termos de pontuação total do MMSE ($\chi^2=23.55$, $p<0.001$) e GDS-15 ($\chi^2=9.17$, $p=0.027$). Estas comparações e as análise post-hoc são apresentados na Tabela 1.

Os índices de adequação amostral para a análise de fatores foram adequados ($KMO=0.871$, Teste de esfericidade de Bartlett, $p<0.001$), assim como a análise do screeplot (mediante solicitação aos autores). Após a extração de fatores e rotação ortogonal, uma estrutura de três componentes (Tabela 2) foi considerado a mais adequado para a amostra. Juntos, esses fatores foram responsáveis por 53% da variância explicada no modelo. O primeiro fator, AVDs de autocuidado (Autovalor=4.97) foi responsável por 33% da variância explicada, e envolve AVDBs. O segundo fator, AVDs Complexas (Autovalor=2.30), responsável por 13% da variância total, contém itens relacionados à AVDIs mais sofisticadas, tais como a gestão financeira e o controle da medicação. O último fator, AVDs Domésticas (Autovalor=1.32), respondeu por 7% da variância encontrada, e contém AVDIs comumente exercidas na residência do paciente. Nesta análise, o controle dos esfíncteres não apresentou cargas fatoriais significativas, sendo excluído do demais procedimentos.

Tabela 1. Perfil dos participantes estratificado por idade e escolaridade e comparações de variáveis sociodemográficas, clínicas e funcionais

Grupo	Idade	Escolaridade	MEEM	GDS-15	Katz	Lawton	GADL Autocuidado	GADL Domésticas	GADL Complexas	GADL Geral
CCL										
Mais Jovens (1)										
Média (DP)	67.04 (4.53)	5.13 (4.29)	23.89 (3.74)	3.69 (3.10)	11.93 (0.33)	14.26 (2.25)	9.97 (0.14)	7.35 (1.28)	6.86 (1.57)	24.2 (2.44)
Mediana (EP)	68 (0.67)	4 (0.64)	24 (0.55)	3 (0.46)	12 (0.04)	15 (0.33)	10 (0.02)	8 (0.19)	8 (0.23)	25 (0.36)
Min-Max	60-74	0-17	17-30	0-13	10-12	8-16	9-10	2-8	2-8	16-26
Mais Velhos (2)										
Média (DP)	81.17 (5.10)	3.92 (3.40)	23.06 (3.62)	2.22 (2.33)	11.91 (0.36)	14.44 (2.32)	10.00 (0.01)	7.47 (1.15)	6.97 (1.40)	24.44 (2.32)
Mediana (EP)	81 (0.85)	4 (0.56)	24 (0.60)	2 (0.38)	12 (0.06)	15 (0.38)	10 (0.01)	8 (0.19)	8 (0.23)	25 (0.38)
Min-Max	75-95	0-15	16-29	0-12	10-12	6-16	10-10	3-8	3-8	16-26
DA										
Mais Jovens (3)										
Média (DP)	68.97 (4.13)	4.68 (3.92)	21.47 (3.53)	4.82 (3.88)	11.94 (0.23)	11.47 (4.05)	9.97 (0.17)	6.58 (2.06)	4.94 (2.41)	21.44 (4.05)
Mediana (EP)	70 (0.70)	4 (0.67)	22 (0.60)	3 (0.66)	12 (0.04)	11 (0.69)	10 (0.02)	7 (0.35)	4 (0.41)	21 (0.69)
Min-Max	60-74	0-15	14-29	0-14	11-12	0-16	9-10	0-8	1-8	10-26
Mais Velhos (4)										
Média (DP)	79.47 (3.40)	5.26 (3.61)	19.88 (4.36)	3.33 (2.48)	11.41 (1.33)	9.34 (4.46)	9.58 (1.23)	5.18 (2.44)	3.83 (2.94)	18.41 (5.39)
Mediana (EP)	79 (0.51)	4 (0.55)	19 (0.66)	2 (0.37)	12 (0.20)	9 (0.68)	10 (0.18)	6 (0.37)	4 (0.44)	19 (0.82)
Min-Max	75-88	0-11	12-28	0-10	5-12	0-16	3-10	0-8	0-8	3-26
Comparações*										
K-W	119.26	3.80	21.21	10.32	16.17	45.41	12.86	37.10	39.81	49.25
p-value	<0.001	0.284	<0.001	0.016	<0.001	<0.001	0.005	<0.001	<0.001	<0.001
Post-hoc [†]	1<3, 2<4	-	1>3, 1>4, 2>4	2<3	1>4, 2>4, 3>4	1>3, 1>4, 2>3, 2>4, 3>4	1>4, 2>4	1>3, 1>4, 2>3, 2>4, 3>4	1>3, 1>4, 2>3, 2>4	1>3, 1>4, 2>3, 2>4, 3>4

DA: Doença de Alzheimer em fase inicial/leve, CCL: Comprometimento Cognitivo Leve, GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica versão de 15 itens; GADL: Escala Geral para Avaliação das Atividades de Vida Diária; K-W: Teste de Kruskal-Wallis MEEM: Mini-Exame do Estado Mental, DP: Desvio-Padrão, EP: Erro Padrão, Min: Mínimo, Max: Máximo,

*Estatísticas específicas para as comparações de grupos (Testes de Mann-Whitney *U* e tamanhos de efeito) encontram-se disponíveis aos leitores mediante requisição aos autores do trabalho.

[†] Valores de significância corrigidos pelo método de Bonferroni ($p=0.008$).

Tabela 2. Estrutura fatorial das Atividades de Vida Diária e desempenho funcional dos participantes

	Estrutura Fatorial			Mediana (EP)*			
	Autocuidado	Complexas	Domesticas	CCL Mais Jovens	CCL Mais Velhos	DA Mais Jovens	DA Mais Velhos
O paciente é capaz de escolher e trocar a roupa sozinho (vestir-se e despir-se)?	0.858	0.163	0.124	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.07)
O paciente move-se até o vaso, despe-se, se limpa adequadamente e arruma a própria roupa?	0.677	0.219	0.091	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.04)
O paciente usa adequadamente o chuveiro, sabonete e bucha?	0.663	-0.055	0.105	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.06)
O paciente é capaz de mover-se sem ajuda da cama ou da cadeira?	0.657	0.167	0.066	2 (0.02)	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.04)
O paciente consegue alimentar-se sozinho com uso dos talheres?	0.584	0.061	0.078	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)
O paciente é capaz de controlar seu próprio dinheiro ou finanças?	0.112	0.833	0.106	2 (0.07)	2 (0.07)	2 (0.12)	1 (0.14)
O paciente é capaz de fazer compras mais simples, sozinho?	0.091	0.824	0.345	2 (0.08)	2 (0.07)	1 (0.14)	1 (0.13)
O paciente é capaz de tomar os próprios remédios na dose e horários corretos, sozinho?	0.120	0.631	0.329	2 (0.06)	2 (0.11)	2 (0.10)	1 (0.25)
O paciente é capaz de sair de casa sozinho para locais mais distantes usando algum transporte?	0.091	0.469	0.304	2 (0.06)	2 (0.10)	2 (0.10)	1 (0.14)
O paciente é capaz de lavar e passar a própria roupa?	0.128	0.165	0.924	2 (0.06)	2 (0.08)	2 (0.12)	1 (0.13)
O paciente é capaz de realizar pequenos trabalhos domésticos?	0.088	0.168	0.861	2 (0.05)	2 (0.06)	2 (0.13)	2 (0.12)
O paciente é capaz de usar o telefone (fazer e receber chamadas)?	0.126	0.437	0.502	2 (0.05)	2 (0.08)	2 (0.10)	1 (0.13)
O paciente é capaz de preparar as próprias refeições?	0.240	0.322	0.456	2 (0.07)	2 (0.04)	2 (0.11)	1 (0.13)
O paciente é capaz de controlar a urina e os movimentos intestinais sozinho?	0.042	0.220	0.002	2 (0.04)	2 (0.07)	2 (0.03)	2 (0.09)

DA: Doença de Alzheimer em fase inicial/leve, CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; EP: Erro-Padrão.

* Dados dos testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney encontram-se disponíveis na íntegra aos leitores mediante requisição aos autores do trabalho. Na versão publicada do texto encontram-se as estatísticas parciais para o Teste de Kruskal-Wallis

Criamos novas variáveis com as AVDs associadas a cada um dos três fatores. O perfil de desempenho funcional dos participantes e comparações de grupos envolvendo essas novas medidas encontram-se na Tabela 1. Por meio do Alfa de Cronbach, estimamos a confiabilidade dos três fatores encontrados. Os resultados mostram uma boa consistência interna para as AVDs de Autocuidado (0.806), Domésticas (0.810), Complexas (0.822) e para a soma de todos os itens da nova escala (0.849). Esses resultados indicam que os fatores encontrados e a pontuação global de AVDs são altamente confiáveis em termos psicométricos. As análises de correlação indicam associações significativas entre as medidas funcionais com a idade, mas não com a educação formal. As AVDs Domésticas, Complexas e o escore geral de AVDs se correlacionaram significativamente com o MEEM. Apenas as AVDs Domésticas e Complexas se associaram, fracamente, aos sintomas depressivos. Considerando os três componentes do inventário, todos se relacionaram com o escore total. Observamos uma correlação fraca entre o componente autocuidado e os relacionados a AVDs instrumentais Domésticas e Complexas. No entanto, quando estas duas últimas medidas apresentaram correlações moderadas. Esses resultados são expostos na Tabela 3.

Tabela 3. Correlações de Spearman entre os fatores da GADL com medidas sociodemográficas, com o MEEM e a GDS-15.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
(1) Idade	1							
(2) Escolaridade	-0.008	1						
(3) MEEM	-0.215 [†]	0.396 [†]	1					
(4) GDS-15	-0.298 [†]	0.075	0.134	1				
(5) GADL - Autocuidado	-0.089	-0.170	0.146	-0.098	1			
(6) GADL - Domésticas	-0.206 [†]	0.037	0.320 [†]	-0.169*	0.201*	1		
(7) GADL - Complexas	-0.126	-0.021	0.322 [†]	-0.158*	0.230 [†]	0.610 [†]	1	
(8) GADL - Geral	-0.174*	-0.004	0.360 [†]	-0.149	0.290 [†]	0.820 [†]	0.932 [†]	1

GADL: Escala Geral de Atividades de Vida Diária, GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica; MEEM: Mini-Exame do Estado Mental. * Correlação significativa a 0.05. † Correlação significativa a 0.001.

Com base nesta nova distribuição, nomeamos o novo inventário *General Activities of Daily Living Scale* /Escala Geral de Atividades de Vida Diária (GADL). O apêndice contém a versão em português do inventário.

As análises de curva ROC foram realizadas de forma independente para os participantes mais jovens e mais velhos. Os resultados são apresentados na Tabela 4. Considerando os pacientes mais jovens, apenas as curvas para GADL – AVDs Complexas e GADL - Geral foram

significativas (ambas a $p < 0.001$, 0.736 e 0.725, respectivamente). Pelas as diretrizes mais comumente adotadas em Neuropsicologia, a acurácia da GADL para classificação desses participantes é moderada. Os pontos de corte sugeridos foram 6/7 e 23/24 (caso/não caso). A análise da GADL no grupo mais velho mostrou um padrão diferente, onde a subescala de AVDs Domésticas, a de AVDs Complexas, e o escore global mostraram áreas significativas ($p < 0.001$). A acurácia da GADL no grupo mais velho foi maior (0.810, 0.810 e 0.862) em relação aos mais jovens. Os pontos de corte recomendados foram de 7/8 para a GADL AVDs Domésticas, 6/7 para a AVDs Complexas e 23/24 para a pontuação total do inventário.

Tabela 4. Áreas sobre a curva, pontos de corte, sensibilidade e especificidade para as medidas funcionais.

CCL Mais Jovem x DA Mais Jovem					
GADL	Area (EP)	CI (95%)	Corte	Sens.	Espec.
GADL – AVDs Autocuidado	0.504 (0.07)	0.394-0.638	-	-	-
GADL – AVDs Domésticas	0.624 (0.06)	0.508-0.744	-	-	-
GADL – AVDs Complexas	0.736 (0.06)**	0.586-0.812	6/7	0.689	0.588
GADL – Geral	0.725 (0.06)**	0.599-0.818	23/24	0.689	0.618
CCL Mais Velho x DA Mais Velho					
GADL	Area (EP)	CI (95%)	Corte	Sens.	Espec.
GADL – AVDs Autocuidado	0.581 (0.06)	0.456-0.707	-	-	-
GADL – AVDs Domésticas	0.810 (0.05)**	0.713-0.907	7/8	0.750	0.791
GADL – AVDs Complexas	0.810 (0.05)**	0.715-0.905	6/7	0.722	0.767
GADL – Geral	0.862 (0.04)**	0.781-0.944	23/24	0.806	0.791

** Significativo a $p < 0.001$. DA: Doença de Alzheimer em fase inicial/leve, CCL: Comprometimento Cognitivo Leve, GADL: Escala Geral de Atividades de Vida Diária, EP: Erro-Padrão, CI (95%): Intervalo de Confiança 95%, Sens.: Sensibilidade, Espec.: Especificidade.

Testamos cinco modelos de regressão independentes para os participantes mais jovens e mais velhos, começando com o MEEM (Modelo 1), adicionando os componentes da GADL (Modelos 2, 3 e 4) e por fim o escore total da escala (Modelo 5). Os resultados dos modelos são apresentados na Tabela 5. Para os participantes mais jovens, observamos um efeito aditivo da GADL ao MEEM usando os componentes de AVDs Complexas e o escore total. O aumento da taxa de classificação dos participantes aumentou de 62% para 76 e 77%, respectivamente. Nos participantes mais velhos, a adição da GADL AVDs Domésticas, Complexas e o Escore total ao modelo inicial torna o MEEM irrelevante para a classificação, com acurácia de 81, 76 e 84% dos indivíduos respectivamente, partindo de 67%.

Tabela 5. Modelos de regressão logística avaliando a classificação dos pacientes com DA e CCL com base nas medidas funcionais e no MEEM

CCL x DA (Participantes mais jovens)										
Modelo	χ^2	P	R ²	CCL%	DA%	Geral%	Variáveis	β	Wald	p
Modelo 1	8.13	0.004	0.13	67%	44%	62%	MEEM	-0.181	7.22	0.007
Modelo 2	8.14	0.017	0.13	77%	44%	62%	MEEM	-0.181	7.19	0.008
							GADL Autocuidado	0.119	0.01	0.936
Modelo 3	11.26	0.004	0.18	77%	53%	66%	MEEM	-0.173	6.46	0.011
							GADL Domésticas	-0.272	2.73	0.099
Modelo 4	21.95	< 0.001	0.33	84%	65%	76%	MEEM	-0.172	5.45	0.020
							GADL Complexas	-0.380	11.46	0.001
Modelo 5	19.34	< 0.001	0.29	84%	68%	77%	MEEM	-0.169	5.55	0.018
							GADL Geral	-0.270	0.78	0.003
CCL x DA (Participantes mais velhos)										
Modelo	χ^2	P	R ²	CCL%	DA%	Geral%	Variáveis	β	Wald	p
Modelo 1	11.36	< 0.001	0.18	61%	72%	67%	MEEM	-0.194	9.62	0.002
Modelo 2	19.08	< 0.001	0.29	69%	67%	68%	MEEM	-0.195	8.56	0.003
							GADL Autocuidado	-18.980	0.00	0.998
Modelo 3	28.45	< 0.001	0.49	89%	74%	81%	MEEM	-0.109	2.49	0.114
							GADL Domésticas	-0.654	9.96	0.002
Modelo 4	31.77	< 0.001	0.44	81%	72%	76%	MEEM	-0.112	2.45	0.118
							GADL Complexas	-0.518	13.13	< 0.001
Modelo 5	37.97	< 0.001	0.51	86%	81%	84%	MEEM	-0.070	0.95	0.330
							GADL Geral	-0.409	14.93	< 0.001

AD = Alzheimer's disease; GADL = General Activities of Daily Living Scale; MCI = mild cognitive impairment; MMSE = Mini Mental State Examination.

DISCUSSÃO

Este estudo analisou as características psicométricas de dois índices comumente adotadas na prática EM gerontologia clínica no Brasil para avaliar as AVD em idosos. Com base nos resultados, um novo inventário foi proposto, considerando a organização das AVDs como um *continuum* de complexidade para a avaliação e diagnóstico do CCL e da DA. Analisamos a confiabilidade e validade dessa nova medida, com resultados psicométricos satisfatórios.

A divisão do espectro de AVDs em três componentes específicos foi útil para caracterizar o comprometimento funcional dos pacientes com DA e CCL. Nossos dados sustentam uma divisão de três componentes de AVDs com base em dois métodos diferentes. O primeiro, relacionado com a validade de construto (três componentes encontrados na análise fatorial) e o segundo relacionado à validade de critério (em pacientes mais jovens, AVDs Instrumentais Complexas, mas não Instrumentais Domésticas, foram úteis para o diagnóstico diferencial dos participantes). Um estudo recente [31] encontrou evidências satisfatórias de validade para as medidas funcionais relacionadas a AVDs Complexas, com um maior envolvimento do funcionamento executivo, para a caracterização e classificação do comprometimento cognitivo em pacientes com CCL e DA. Especialmente em participantes mais jovens, AVDs relacionadas com tarefas complexas mostraram-se o componente útil para a distinção desses dois grupos. No CCL, o comprometimento funcional é geralmente circunscrito à realização de atividades mais complexas que envolvam interpretação social, a memória prospectiva e o funcionamento executivo [3,32]. Mesmo na DA inicial, os prejuízos funcionais são relativamente leves. Isso se reflete em nossos dados, na ausência de significância estatística para as atividades mais simples (autocuidado) para o diagnóstico diferencial. Nossos dados e outros estudos estão de acordo com a proposta de Thomas e Colaboradores [33], segundo a qual o conceito de AVDs não deve ser tratado como um construto unidimensional [34]. Isto pode ser particularmente relevante quando o CCL e a DA são considerados como um *continuum*. A divisão das AVD em níveis de complexidade pode ajudar os profissionais da área clínica a monitorar a progressão da demência, especialmente quando combinado com medidas cognitivas. No entanto, como foi discutimos na introdução embora a divisão de AVD pode ser interessante para este fim pode ocorrer alguma sobreposição sobre a complexidade de AVDs específicas [4].

O presente estudo busca contribuir para relatos anteriores envolvendo medidas funcionais destinadas à avaliação funcional de idosos brasileiros por meio do desenvolvimento de um índice de aplicação rápida, objetiva e clinicamente direcionada, à disposição para qualquer profissional de saúde, baseado em perguntas comumente utilizados na avaliação das AVDs. O GADL apresenta evidências empíricas de validade e confiabilidade para tal fim. Possíveis vantagens do instrumento envolvem contemplar AVDs avaliadas por quase todos os clínicos ou grupos e pesquisa em envelhecimento, melhorando a sua aplicabilidade para clínicos de diferentes formações profissionais, além de incluir uma ampla gama de AVDs de diferentes complexidades. No contexto Brasileiros, em nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho a investigar o papel das medidas funcionais no diagnóstico diferencial da do CCL e da DA. Nesse sentido, desenvolvemos notas de corte preliminares para esse fim, o que permite aos profissionais da área clínica realizar uma avaliação funcional breve mas ao mesmo tempo precisa, possibilitando melhor uso do tempo de consulta (geralmente escasso na área da saúde pública).

No entanto, existem limitações importantes ao adotar escalas de relato de sintomas para a avaliação funcional dos pacientes. Primeiro, é comum encontrar baixa validade ecológica nas escalas onde o próprio paciente relata seus sintomas, possivelmente devido à anosognosia apresentadas por estes ou a perda de insight frente às demandas sociais [35]. Nesses casos as escalas são mais eficazes se forem realizadas com base no relato de um cuidador que compartilhe a rotina o paciente e esteja ciente de suas dificuldades, como é comum para esse tipo de instrumento [36]. Embora este método (adotado no presente estudo) seja em geral mais preciso do que a auto avaliação, o mesmo apresenta suas limitações, tendo em conta a possibilidade de um relato enviesado do cuidador sobre os sintomas do paciente. Cuidadores que estão sobre intenso estresse, passam por problemas socioeconômicos e apresentam transtornos psiquiátricos a oferecer um relato impreciso, reduzindo a acurácia dos instrumentos para caracterização do prejuízo funcional [23,37].

O “padrão-ouro” para a avaliação funcional é o exame ecológico, que utiliza tarefas contextuais destinados a explorar os componentes de verossimilhança da validade ecológica [38]. No Brasil existem apenas alguns poucos instrumentos adaptados para esse fim, como por exemplo o *Rivermead Behavioral Memory Test* [39] (uma medida de memória episódica, que exige associada a AVDs Complexas). No entanto tal instrumento exige grande conhecimentos e experiência para bom uso, pontuação e interpretação dos resultados, além necessitar de um maior tempo e mais recursos para aplicação, pouco disponíveis a um profissional de saúde

comum, sendo mais adequado a um contexto de avaliação especializada (geralmente realizada por um neuropsicólogo, terapeuta ocupacional ou fisioterapeuta). Estudos futuros devem analisar as correlações entre os diferentes componentes GADL e esse tipo de medida, de forma a testar a validade ecológica do instrumento.

Em síntese, o presente estudo fornece uma ferramenta objetiva para a avaliação das AVDs em idosos, disponível aos profissionais de saúde brasileiros. Novos estudos devem considerar outras propriedades psicométricas do GADL não documentadas nesse relato, tais como a sua validade preditiva, correlação com medidas cognitivas específicas (por exemplo, a memória episódica, funções executivas, habilidades visioespaciais, linguagem e velocidade de processamento), sua aplicabilidade e poder de diagnóstico para outros tipos de demência. Além dessas análises, para melhorar a validade externa dos resultados, outros estudos em diferentes contextos devem replicar nossos achados em amostras maiores e mais heterogêneas, envolvendo pacientes com diferentes faixas de comprometimento cognitivo e diferentes diagnósticos.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam não haver conflito de interesses nessa publicação.

REFERÊNCIAS

1. Lin RT, Chen YM, Chien LC, Chan CC. Political and social determinants of life expectancy in less developed countries: a longitudinal study. *BMC Public Health*. 2012;12:85.
2. Lopes MA, Bottino CM. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo: análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60:61-9.
3. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58:1985-92.
4. Njegovan V, Hing MM, Mitchell SL, Molnar FJ. The hierarchy of functional loss associated with cognitive decline in older persons. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2001;56:M638-43.
5. Schmitter-Edgecombe M, Parsey C, Cook DJ. Cognitive correlates of functional performance in older adults: comparison of self-report, direct observation, and performance-based measures. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17:853-64.
6. Vasconcelos LG, Brucki SMD, Bueno OFA. Cognitive and functional dementia assessment tools: Review of Brazilian literature. *Dement Neuropsychol*. 2007;1:18-23.

7. Aprahamian I, Martinelli JE, Cecato J, Yassuda MS. Screening for Alzheimer's disease among illiterate elderly: accuracy analysis for multiple instruments. *J Alzheimers Dis.* 2011;26:221-9.
8. Laks J, Batista EM, Guilherme ER, Contino AL, Faria ME, Rodrigues CS, et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in community-dwelling elderly: importance of evaluating activities of daily living. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63:207-12.
9. Laks J, Coutinho ES, Junger W, Silveira H, Mouta R, Baptista EM, et al. Education does not equally influence all the Mini Mental State Examination subscales and items: inferences from a Brazilian community sample. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32:223-30.
10. Sanchez MAS, Correa PCR, Lourenço RA. Cross-cultural adaptation of the "Functional Activities Questionnaire – FAQ" for use in Brazil. *Dement Neuropsychol.* 2011;5:322-7.
11. Carthery-Goulart MT, Areza-Fegyveres R, Schultz RR, Okamoto I, Caramelli P, Bertolucci PH, et al. [Cross-cultural adaptation of the Disability Assessment for Dementia (DAD)]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65:916-9.
12. Bahia VS, Silva MM, Viana R, Smid J, Damin AE, Radanovic M, et al. Behavioral and activities of daily living inventories in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol.* 2008;2:108-13.
13. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged; The Index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914-9.
14. Lino VTS, Pereira SRM, Camacho LAB, Filho STR, Buksman S. Adaptação transcultural da Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz). *Cad Saúde Pública.* 2008;24:103-12.
15. Duarte YAO, Andrade CL, Lebrão ML. O Índice de Katz na avaliação da funcionalidade dos idosos. *Rev Esc Enferm USP.* 2007;41:317-25.
16. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-monitoring and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179-86.
17. Santos RL, Virtuoso Júnior JS. Confiabilidade da versão brasileira da escala de atividades instrumentais da vida diária. *Rev Bras Prom Saude.* 2008;21:290-6.
18. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SESMG) [Internet]. 2012. http://www.hc.ufmg.br/geriatria/img/galeria_fotos/Protocolo.pdf
19. Oliveira DLC, Goretti LC, Pereira LSM. O desempenho de idosos institucionalizados com alterações cognitivas em atividades de vida diária e mobilidade: estudo piloto. *Rev Bras Fisioter.* 2006;10:91-6.
20. Lebrão ML, Laurenti R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol.* 2005;8:127-41.
21. 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. *Neurology.* 1984;34:939-44.
22. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the Mini-Mental State Examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61:777-81.
23. de Paula JJ, Schlottfeldt CG, Moreira L, Cotta M, Bicalho MA, Romano-Silva MA, et al. Psychometric properties of a brief neuropsychological protocol for use in geriatric populations. *Rev Psiquiatr Clin.* 2010;37:246-50.
24. Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14:858-65.

25. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli L de S, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29:324-9.
26. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000;55:1621-6.
27. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43:2412-4.
28. Hogan DB, Ebly EM, Fung TS. Disease, disability, and age in cognitively intact seniors: results from the Canadian Study of Health and Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1999;54:M77-82.
29. Hair Jr J, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. *Análise multivariada de dados.* Porto Alegre: Bookman; 2005.
30. SPSS, Inc. *SPSS Base 17.0 for Windows User's Guide.* Chicago: Author; 2008.
31. Bombin I, Santiago-Ramajo S, Garolera M, Vega-González EM, Cerulla N, Caracuel A, et al. Functional impairment as a defining feature of: amnesic MCI: cognitive, emotional, and demographic correlates. *Int Psychogeriatr.* 2012;24:1494-504.
32. Brown PJ, Devanand DP, Liu X, Caccappolo E, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:617-26.
33. Thomas VS, Rockwood K, McDowell I. Multidimensionality in instrumental and basic activities of daily living. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:315-21.
34. Royall DR, Lauterbach EC, Kaufer D, Malloy P, Coburn KL, Black KJ, et al. The cognitive correlates of functional status: a review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19:249-65.
35. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:719-25.
36. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology.* 1997;48:10-6.
37. Schulz R, Cook TB, Beach SR, Lingler JH, Martire LM, Monin JK, et al. Magnitude and Causes of Bias Among Family Caregivers Rating Alzheimer Disease Patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012 Jan 10. [Epub ahead of print]
38. Chaytor N, Schmitter-Edgecombe M. The ecological validity of neuropsychological tests: a review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychol Rev.* 2003;13:181-97.
39. Yassuda MS, Flaks MK, Viola LF, Pereira FS, Memória CM, Nunes PV, et al. Psychometric characteristics of the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) as an early detection instrument for dementia and mild cognitive impairment in Brazil. *Int Psychogeriatr.* 2010;22:1003-11.

ESTUDO 3

Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education

Aplicabilidade clínica e pontos de corte para um protocolo não-estruturado de exame neuropsicológico para idosos com baixa escolaridade

Jonas Jardim de Paula

Laiss Bertola

Rafaela Teixeira de Ávila

Lafaiete Moreira

Gabriel Coutinho

Edgar Nunes de Moraes

Maria Aparecida Camargos Bicalho

Rodrigo Nicolato

Breno Satler Diniz

Leandro Fernandes Malloy-Diniz

Artigo completo publicado no periódico *PLoS ONE*. ISSN 1932-6203. Citações do material apresentado a seguir devem ser realizadas com base no conteúdo original, em inglês, publicado pelo periódico *PLoS ONE*, conforme referência abaixo:

de Paula, J.J., et al. (2013). Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education. *PLoS ONE*, 8(9), e73167.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073167>

Link: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0073167>

Corrigendum: <http://dx.doi.org/10.1371/annotation/2a374fe8-6d25-45cb-b97b-a5ca1529aa14>

RESUMO

Contexto e Objetivos: O exame neuropsicológico desempenha um papel central na avaliação de pacientes idosos com queixas cognitivas. É particularmente relevante para o diagnóstico diferencial de pacientes com demência em estágio inicial e comprometimento cognitivo leve. A educação formal é um fator crítico no desempenho em testes neuropsicológicos, no entanto, há poucos estudos que avaliaram as propriedades psicométricas, principalmente relacionados com a validade de critério, para testes neuropsicológicos em pacientes com baixa escolaridade formal. O presente estudo tem por objetivo investigar a validade de um protocolo não-estruturado de avaliação neuropsicológica para essa população e desenvolver pontos de corte para uso clínico. **Métodos e Resultados:** um protocolo composto pelo Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, Bateria de Avaliação Frontal, Fluência Verba Semântica e Fonêmica, Teste de Construção com Palitos, Desenho do Relógio, Token Test e TN-LIN, foi administrado a 274 idosos (96 em envelhecimento normal, 85 com comprometimento cognitivo leve e 93 com Demência por Doença de Alzheimer em estágio inicial), com escolarização formal predominantemente baixa. Uma análise fatorial revelou uma estrutura de quatro componentes relacionados às funções executivas, linguagem/memória semântica, memória episódica e habilidades visoespaciais, que respondeu por 65% da variância explicada. A maioria dos testes mostrou boa sensibilidade e especificidade para diferenciar os grupos estudados. O protocolo mostrou validade ecológica significativa, onde três dos fatores cognitivos explicaram 31% da variância em Atividades de Vida Diária Instrumentais. **Conclusão:** O estudo apresenta evidências de validade de construto, critério e ecológica do protocolo proposto. Os testes neuropsicológicos e os pontos de corte propostos podem ser utilizados para a avaliação clínica de idosos com baixa escolaridade formal. **Palavras-Chave:** idosos, avaliação neuropsicológica, demência de Alzheimer, comprometimento cognitivo leve, baixa escolaridade.

ABSTRACT

Background and Objectives: The neuropsychological exam plays a central role in the assessment of elderly patients with cognitive complaints. It is particularly relevant to differentiate patients with mild dementia from those subjects with mild cognitive impairment. Formal education is a critical factor in neuropsychological performance; however, there are few studies that evaluated the psychometric properties, especially criterion related validity, neuropsychological tests for patients with low formal education. The present study aims to investigate the validity of an unstructured neuropsychological assessment protocol for this population and develop cutoff values for clinical use. **Methods and Results:** A protocol composed by the Rey-Auditory Verbal Learning Test, Frontal Assessment Battery, Category and Letter Fluency, Stick Design Test, Clock Drawing Test, Digit Span, Token Test and TN-LIN was administered to 274 older adults (96 normal aging, 85 mild cognitive impairment and 93 mild Alzheimer's disease) with predominantly low formal education. Factor analysis showed a four-factor structure related to Executive Functions, Language/Semantic Memory, Episodic Memory and Visuospatial Abilities, accounting for 65% of explained variance. Most of the tests showed a good sensitivity and specificity to differentiate the diagnostic groups. The neuropsychological protocol showed a significant ecological validity as three of the cognitive factors explained 31% of the variance on Instrumental Activities of Daily Living. **Conclusion:** The study presents evidence of the construct, criteria and ecological validity for this protocol. The neuropsychological tests and the proposed cutoff values might be used for the clinical assessment of older adults with low formal education. **Key Words:** Older Adults, Neuropsychological Assessment, Alzheimer's dementia, Mild Cognitive Impairment, low formal education.

INTRODUÇÃO

O exame neuropsicológico desempenha papel importante no diagnóstico diferencial entre o envelhecimento cognitivo normal e patológico [1]. É de particular relevância em diferenciar indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL) daqueles nos estágios iniciais de demência, por exemplo, aquela decorrente Doença de Alzheimer em seus estágios iniciais (AD), onde testes de rastreio cognitivo geralmente não são sensíveis para o diagnóstico diferencial [2]. O exame neuropsicológico geralmente apresenta sensibilidade e especificidade semelhante ou superior para a distinção de CCL e DA quando comparada a outros métodos de diagnóstico. Por exemplo, um estudo recente da avaliação neuropsicológica mostrou maior precisão (84%) para diferenciar pacientes com CCL e DA, seguido por ressonância magnética estrutural (82%), PET-FDG (76%), e biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (73%) [3]. A combinação de diferentes procedimentos aumenta a precisão do diagnóstico, embora o ganho adicional apresente tamanhos de efeito discretos.

A educação formal tem grande impacto no desempenho em testes cognitivos, e pode ser um viés importante para a interpretação dos resultados. O nível escolar influencia o desempenho em diferentes testes de rastreio para comprometimento cognitivo, como o Mini Exame do Estado Mental e o teste de Fluência Verbal, e pontos de corte para o diagnóstico de demência com base no nível educacional têm sido amplamente adotados [4,5]. O desempenho em baterias de avaliação cognitiva estruturada para diagnóstico de demência, como a Escala Mattis para Avaliação de Demências [6], a Bateria de Exame Neuropsicológico do CERAD [7], e a CAMCOG [8], também é influenciado pela escolarização formal. Ela também afeta o desempenho em testes neuropsicológicos de domínios cognitivos específicos. Estudos anteriores mostraram que o desempenho em vários testes neuropsicológicos destinados a avaliar a linguagem, a memória episódica e funções executivas são significativamente influenciados pela escolarização formal [1, 9-13]. Em países em desenvolvimento esse é um tópico de absoluta relevância, dada a elevada proporção de idosos pouca ou nenhuma escolarização formal [14]. Dessa forma é de fundamental importância desenvolver e adaptar as baterias neuropsicológicas levando em conta o efeito da educação formal, de forma a reduzir vieses que podem levar a classificação incorreta dos indivíduos.

Em Neuropsicologia clínica a adoção de protocolos não estruturados para avaliação neuropsicológica permite ao clínico escolher cuidadosamente os testes neuropsicológicos a serem adotados de acordo com um modelo cognitivo e sua hipótese clínica, mapeando

diferentes domínios cognitivos de forma abrangente [1]. No entanto, há poucos estudos avaliando as propriedades psicométricas de instrumentos neuropsicológicos para idosos com baixa escolaridade formal. O presente estudo tem por objetivo investigar as propriedades psicométricas de um protocolo de exame neuropsicológico desenvolvido com foco na avaliação de idosos com baixo nível educacional. Analisamos sua estrutura latente e validade ecológica. Além dessas análises propusemos pontos de corte para discriminar participantes de três grupos diagnósticos (DA, CCL e idosos em envelhecimento normal).

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção da amostra e avaliação dos participantes

No estudo, avaliamos 274 participantes em um ambulatório para idosos. Eles participam de um estudo em andamento que avalia a relação entre depressão e demência em idosos. Os participantes ou cuidadores que não mostraram interesse em ingressar no estudo foram encaminhados e atendidos normalmente no ambulatório, não sofrendo qualquer ônus ou penalidade com a não-participação. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (registro 334/06) e realizado de acordo com as normas da declaração de Helsinki. Os participantes (e cuidadores de pacientes com suspeita de demência) deram consentimento por escrito para a participação.

Os participantes com menos de 60 anos, histórico prévio de doenças neurológicas ou psiquiátricas (exceto para a depressão), uso de antipsicóticos típicos e atípicos, evidências de grandes eventos vasculares cerebrais em tomografia computadorizada, déficits sensoriais ou motores graves, ou outras condições clínicas que poderiam influenciar o desempenho cognitivo (como hipotireoidismo ou esgotamento vitamina B12), histórico de abuso de álcool ou outras substâncias, e pacientes que não compareceram com um foram excluídos do presente estudo.

Todos os indivíduos realizaram avaliação gerontológica abrangente, que incluiu a exame cognitivo, com a administração da Escala Mattis para Avaliação e Demências [6], o Mini-Exame do Estado Mental [4], subtestes da Bateria Neuropsicológica do CERAD [7] e a Avaliação Clínica das Demências (*Clinical Dementia Rating, CDR*) [15]. A avaliação dos sintomas depressivos foi realizada pela versão reduzida (15 itens) da Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15) [16]. A educação formal foi avaliada em anos, descontando-se repetências. Os participantes com menos de um ano de escolarização formal e incapaz de ler ou escrever

frases simples foram classificados como analfabetos. Os participantes que, não passaram pela educação formal, mas foram capazes de ler e escrever frases simples, foram classificados como tendo um ano de educação formal. Investigamos se estado funcional p relatórios do cuidador sobre as atividades da vida diária, seguindo os componentes funcionais da CDR [15].

O desempenho nos testes neuropsicológicos utilizados para o diagnóstico foi interpretado com base na escolarização formal. O Mini-Exame do Estado Mental foi interpretado com base nas notas de corte estratificadas para analfabetos (18 pontos) para analfabetos, sujeitos com 1 a 7 anos de escolaridade (23 pontos) ou mais de 7 anos de escolarização (26). Para a pontuação da Escala Mattis para Avaliação de Demências usamos a classificação com base em escores padronizados (-2 desvios-padrão) tendo por referência as divisões da escala em grupos de escolaridade [6] Para o teste de aprendizagem verbal da bateria Neuropsicológica CERAD, adotamos como ponto de corte o valor do primeiro quartil estratificado por educação, seguindo as recomendações de Nitrini e Colaboradores [7]. Eles estratificaram o desempenho com base nas seguintes faixas de escolarização Analfabetos, Baixa Escolarização (menos de 4 anos de educação formal) ou Escolarização Normal (4 ou mais anos de educação formal). O quartil inferior tem os seguintes valores: evocação imediata (analfabetos=3, baixa escolarização=4, escolarização normal=5), recordação tardia (Analfabeto=3, baixa escolarização formal=4, escolarização normal=4).

O status neurocognitivo dos participantes foi definido com base em reuniões clínicas multidisciplinares por especialistas, considerando todos os dos disponíveis para o paciente, incluindo avaliação clínica, cognitiva, laboratorial e neuroimagem quando disponível. O estado funcional dos participantes foi investigada na entrevista clínica com base no relato do cuidador e pelos componentes de funcionalidade da CDR [15]. O desempenho em testes cognitivos foi ajustado para idade e escolaridade, com base nas normas brasileiras para cada teste. A DA foi diagnosticada de acordo com os critérios da NINCDS - ADRDA [17] para DA provável. O diagnóstico de CCL foi realizado de acordo com adaptações dos critérios da Mayo Clinic [18] 1) queixa cognitiva subjetiva, de preferência corroborada por um informante, em padrão típico da Doença de Alzheimer; 2) comprometimento objetivo em testes cognitivos da Escala Mattis para Avaliação de Demências e da Bateria Neuropsicológica do CERAD, mas não intenso o bastante o diagnóstico de demência; 3) cognição global preservada (escores Mini Exame do Estado Mental acima do ponto de corte para a demência com base na educação formal); 4) desempenho em atividades de vida diária preservada ou com dificuldades discretas; 5) Não preenche os critérios diagnósticos para demência.

Ao todo 85 indivíduos foram identificados como CCL e 93 com DA. Noventa e seis indivíduos sem evidência de prejuízo cognitivo foram incluídos como grupo de comparação (“Envelhecimento Normal”, EN). Considerando o ponto de corte 5/6 (caso / não caso) na Escala de Depressão Geriátrica, 35% do grupo EM, 26% do grupo CCL e 29% dos participantes com DA apresentavam sintomas depressivos significativos.

Exame Neuropsicológico

O protocolo utilizado no presente estudo foi delineado de forma a avaliar a memória episódica, atenção, funções executivas, habilidades visioespaciais e linguagem. Ele foi construído de forma a ser aplicado integralmente (além da entrevista e rastreio cognitivo) em uma única sessão de 90 minutos, aumentando a sua utilidade nos contextos clínicos onde o tempo e os recursos humanos para a avaliação neuropsicológica são escassos. Os testes foram selecionados com base em estudos brasileiros que investigaram suas propriedades psicométricas em idosos com baixa escolarização formal. Dois neuropsicólogos (LFM-D e JJP) pesquisaram a literatura brasileira e internacional para testes neuropsicológicos que: 1) podem ser adequados para idosos com baixa escolaridade formal (por exemplo: evitar tarefas de leitura, cálculo, desenho complexo e coordenação motora fina); 2) relato de estudos anteriores com dados ao menos parciais de validade para esta população, 3) podem aplicados em conjunto, integralmente, em uma seção de no máximo 90 minutos, 4) testes não têm acordos de direitos autorais atualmente, com estímulos e procedimentos de aplicação disponíveis gratuitamente. Foram selecionados os seguintes testes:

- ***Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT)***: uma medida de memória episódica composta cinco ensaios de aprendizagem envolvendo uma lista de 15 palavras, seguido por etapa de distração, uma evocação imediata (RAVLT IR), uma evocação tardia após 25 minutos (RAVLT DR) e um teste de reconhecimento (RAVLT Rec). A versão brasileira do teste (com adaptação adequada ao português brasileiro), proposta por Malloy-Diniz e Colaboradores [9] e validada para a população idosa brasileira [11] foi escolhida no estudo. O RAVLT tem boa validade de critério para o diagnóstico de transtornos neurocognitivos em adultos mais velhos, como DA, CCL e depressão maior, segundo uma recente revisão [19].
- ***Bateria de Avaliação Frontal (FAB)***: desenvolvida como uma bateria de triagem “beira de leiro” para detecção de déficits frontais-executivos [20], é um teste de triagem breve e bem validado em idosos, avaliando diferentes componentes de natureza executivas por seis subtestes (semelhanças, fluência, planejamento motor, atenção seletiva, controle inibitório e autonomia ambiental). Uma das versões brasileiras foi utilizada no estudo, considerando o escore total, uma vez que foi previamente validada e apresenta bom referencial normativo [21]. O desempenho no teste é geralmente comprometido em condições clínicas relacionadas à disfunção frontoestriatal, como a demência Frontotemporal, a Doença de Parkinson e a Paralisia

Suprenuclear Progressiva [20]. O escore total da bateria apresenta correlações moderadas com testes mais tradicionais de funções executivas [20-23].

- ***Versão Reduzida do Token Test***: este teste de compreensão de linguagem foi desenvolvido para a detecção de afasias e envolve ordens verbais de dificuldade crescente (input) e seqüências motoras a serem realizadas em coloridas (output). A versão reduzida (36 itens) é adaptada [24], validada [10] e tem dados normativos adequados [13] para a população idosa brasileira de baixa escolaridade. O teste foi dividido em dois componentes para o presente estudo, com base na estrutura fatorial proposta em um relato anterior [10]: Token Test - Atenção (itens 1 a 15) e Token Test - Compreensão (itens 16 a 36).
- ***Fluência Verbal (FV) Semântica e Fonêmica***: os testes de fluência verbal são instrumentos de triagem clássicos para o comprometimento cognitivo, geralmente associados às funções executivas. Duas categorias semânticas e uma letra foram escolhidas para o protocolo, com base nos estudos normativos e validade para a população brasileira: Animais [5], frutas [12] e "S" [25], pontuando as palavras geradas em um minuto, sem repetições. O teste é sensível para a detecção de déficits cognitivos em diferentes condições clínicas [2,10,12].
- ***Span de Dígitos***: essa é uma medida clássica dos aspectos verbais da memória de trabalho, processo cognitivo relacionado ao armazenamento e manipulação de conteúdo linguístico. Kessels, van den Berg, Ruis e Brands [26] sugerem o uso de uma pontuação computada pelo produto entre span máximo alcançado pelo sujeito e o total de acertos (2 itens por Span) como uma medida mais geral da eficiência da memória de trabalho. Um estudo validou esse método de pontuação idosos com baixa educação formal [22]. Em pacientes com DA, a alça fonológica da memória de trabalho (avaliada pelo Span de Dígitos na ordem direta) encontra-se geralmente preservada, enquanto os componentes executivos (avaliada pelo Span de Dígitos na ordem inversa) apresenta comprometimento discreto [27].
- ***Desenho do Relógio***: Esse clássico teste de desenho é comumente adotado para a avaliação do comprometimento cognitivo em idosos, sendo comumente adotado na fase de rastreio para demência. O escore proposto e revisado por Shulman [28] foi adotado nesse estudo (0 a 5 pontos, maior pontuação representa melhor desempenho, círculo pré-desenhado, horário de 11:10). Esta versão foi escolhida para o estudo por ser uma das mais sensíveis para a detecção de transtornos neurocognitivos em idosos [29].
- ***Construção com Palitos***: esse é um teste utilizado para a avaliação de habilidades visoespaciais, composto de quatro modelos bidimensionais impressos onde o sujeito deve reproduzi-los usando quatro palitos de fósforo [30]. Os modelos diferem em termos de configuração global (modelos abertos e fechados), alinhamento, ângulos e orientação das cabeças dos fósforos. O teste é uma boa alternativa para tarefas de desenho, uma vez que para os indivíduos muito baixa escolaridade ou analfabetos os testes mais tradicionais de praxia construtiva podem causar reações emocionais negativas e pontuações muito baixas, mesmo que indivíduos sem comprometimento cognitivo [31]. O Teste de Construção com Palitos apresenta boa validade de critério para a demência, mesmo superior ao desenho testes em pacientes com baixa educação formal [32].
- ***Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas (TN-LIN)***: o TN-LIN é um teste de nomeação desenvolvido para a avaliação de crianças e idosos com baixo escolarização formal [33]. Baseado em testes de nomeação tradicionais, o TN-LIN usa 65 desenhos em preto-branco divididos nas categorias em substantivos (40), verbos (10) e profissões (15). Os substantivos são divididos em objetos (15), animais (10), alimentos (5), transportes (4), e roupas (5). Os escores de nomeação de substantivos (TN-LIN - Nomes) ações (TN-LIN - Verbos) e profissões (TN-LIN - Profissões) foram utilizados para as análises subsequentes.

- **Atividades da Vida Diária:** usamos como medida dessas atividades inventários de atividades de vida diária básicas e instrumentais, baseadas respectivamente nas escala de Katz [34] e Lawton [35] para avaliação do desempenho funcional. Cada atividade de vida diária foi pontuada, com base em informações fornecidas por um cuidador, como "2" (sem comprometimento funcional), "1" (dependência parcial na execução da atividade de vida diária) e "0" (dependência completa para execução da atividade de vida diária). As atividades de vida diária básicas variam 0-12 pontos e atividades instrumentais 0-16 pontos. A pontuação geral (0-28 pontos) foi adotada nesse estudo. Pontuações mais baixas indicam maior comprometimento funcional.

Procedimentos Estatísticos

O desempenho dos participantes nos testes neuropsicológicos e seu perfil sociodemográfico foram comparados por análise de variância simples, com o teste post hoc de Sidak para as comparações grupo x grupo. Computamos a magnitude de efeito dessas análises por meio do eta-quadrado. Tendo em mente a estrutura hierárquica do sistema cognitivo [36], o que leva a associações significativas entre diferentes construtos cognitivos, usamos uma análise fatorial com fatoração por eixo principal e rotação oblíqua (*direct oblimin*) [37] para analisar o padrão de associações entre as variáveis neuropsicológicas. A rotação oblíqua permite que os fatores apresentem correlações entre si. Os critérios utilizados para a formação de componentes incluem autovalores superiores a 1 e análise convergente do *scree-plot* por dois juízes independentes. Foram utilizados o teste de adequação amostral de Keiser-Meyer-Olkin (KMO) e o teste de esfericidade de Bartlett para avaliar a viabilidade da análise fatorial. Calculamos o Alfa de Cronbach para cada fator como medida de confiabilidade. Esses procedimentos tiveram por objetivo avaliar se o protocolo não-estruturado proposto mantém a sua validade de construto para a avaliação das funções executivas, linguagem, memória e habilidades visoespaciais na população estudada, investigando sua viabilidade para a prática. Outra vantagem da análise fatorial é a redução da quantidade de variáveis nas análises, reduzindo a probabilidade de erro do Tipo 1 em análises posteriores.

A validade ecológica do protocolo de exame neuropsicológico foi investigada por modelos de regressão linear, contendo as medidas atividades de vida diária como dependentes e os componentes da análise fatorial (extraídos pelo método de regressão e padronizados - *escore-Z* - com base nos participantes do grupo EN sem sintomas de depressão significativos com base no ponto de corte da GDS-15) como preditores. Adotamos uma análise *stepwise* para reduzir a multicolinearidade do modelo.

Conduzimos então análises de curva ROC de forma a comparar o desempenho cognitivo dos quatro grupos avaliados e verificar o potencial dos testes utilizados para o diagnóstico diferencial entre os três grupos avaliados. Pontos de corte para uso clínico, considerando a melhor razão entre sensibilidade e especificidade foram calculados. Finalmente, foi realizada uma análise de regressão logística multinomial tendo o diagnóstico como variável dependente e os testes neuropsicológicos como variáveis independentes, de forma a avaliar qual combinação de instrumentos seria melhor para diagnosticar os participantes. Para reduzir a multicolinearidade, adotamos um procedimento *stepwise* (critério de entrada a 0.05 e critério de saída a 0.10).

Para os procedimentos relacionados à validade de critério incluímos apenas os participantes com escore na GDS-15 abaixo de 6 (ponto de corte proposto para depressão). O escore total do Mini-Exame do Estado Mental foi incluído nos modelos de regressão, visto que as medidas neuropsicológicas deve ter um poder aditivo com as medidas de triagem cognitiva dos participantes. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados no SPSS 19.0 (Chicago, IL) e a significância estatística foi fixada em 0.05.

RESULTADOS

Os três grupos não diferiram em características clínicas e sociodemográficas. Como esperado, foram encontradas diferenças significativas nas pontuações de todos os testes neuropsicológicos entre os grupos de diagnóstico, com magnitudes de efeito variando de fracas a fortes.

Tabela 1. Descrição dos participantes, desempenho nos testes neuropsicológicos e comparações de grupo

	EN (1)		CCL (2)		DA (3)		Comparações de Grupo		
	N=96, F=64		N=85, F=51		N=93, F=51				
	M	DP	M	DP	M	DP	F	η^2	Sidak
Idade	72.61	7.76	73.18	8.46	74.57	6.65	1.63	-	-
Escolaridade	5.22	4.29	4.71	4.00	4.82	3.46	0.43	-	-
GDS-15	4.33	3.95	2.94	2.84	3.83	3.22	3.86*	0.03	1 = 3 < 2
MEEM	25.75	3.85	23.52	3.62	20.59	3.98	43.12**	0.24	1 > 2 > 3
FAB	13.57	3.33	11.82	2.86	9.06	3.22	48.95**	0.27	1 > 2 > 3
FV. Animais	13.99	4.70	11.14	3.39	8.48	3.82	44.05**	0.25	1 > 2 > 3
FV. Frutas	11.96	3.94	9.36	2.36	7.85	2.71	42.28**	0.24	1 > 2 > 3
FV. "S"	9.99	4.32	9.15	4.00	7.11	3.44	13.28**	0.09	1 = 2 > 3
Dígitos Direto	34.04	18.05	34.48	14.07	28.90	14.74	3.54*	0.03	1 = 2 > 3
Dígitos Inverso	15.60	9.97	12.51	10.16	8.98	7.45	12.11**	0.08	1 = 2 > 3
Construção com Palitos	11.66	0.90	11.08	1.81	10.27	2.43	13.85**	0.09	1 = 2 > 3
Desenho do Relógio	3.53	1.78	2.66	1.74	2.01	1.60	18.69**	0.12	1 > 2 > 3
RAVLT A1	4.59	1.75	3.32	1.30	2.84	1.41	33.94**	0.20	1 > 2 = 3
RAVLT IR	6.44	3.30	3.48	2.32	2.18	1.95	66.53**	0.33	1 > 2 > 3
RAVLT DR	6.55	3.55	3.21	2.53	1.87	1.83	72.83**	0.35	1 > 2 > 3
RAVLT Rec	7.78	4.45	0.78	6.64	-1.34	6.27	63.31**	0.32	1 > 2 > 3
RAVLT Total	35.07	11.81	26.32	8.72	21.40	7.47	49.66**	0.27	1 > 2 > 3
TN-LIN Nomes	37.22	2.78	36.82	2.50	33.66	3.93	35.81**	0.21	1 = 2 > 3
TN-LIN Verbos	9.57	1.03	9.66	0.72	8.92	1.46	11.70**	0.08	1 = 2 > 3
TN-LIN Profissões	13.38	2.56	13.08	1.85	11.28	3.13	17.90**	0.12	1 = 2 > 3
Token Test (Atenção)	14.74	0.67	14.59	0.80	14.33	1.09	5.44*	0.04	1 = 2 > 3
Token Test (Compr.)	16.13	3.15	14.64	3.19	12.63	3.95	24.65**	0.16	1 > 2 > 3

EN: Envelhecimento Normal, CCL: Comprometimento Cognitivo Leve, DA: Demência por Doença de Alzheimer Provável em fase inicial, F: Sexo Feminino, DEP: Deprimidos, M: Média, DP: Desvio-Padrão, GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica Versão Reduzida (15 itens), MEEM: Mini-Exame do Estado Mental, FAB: Bateria de Avaliação Frontal, FV: Fluência Verbal, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, IR: Evocação Imediata, DR: Evocação Tardia, Rec: Reconhecimento, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológica. * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$. Na tabela publicada no artigo original há também o escore máximo de cada teste adotado no protocolo.

A protocolo estudado formou quadro componentes na análise fatorial, expostos na Tabela 2. O primeiro fator foi composto por testes relacionados a fluência verbal, memória de trabalho e da Bateria de Avaliação Frontal, testes relacionados ao funcionamento executivo (*Fator Funções Executivas*). O segundo componente envolveu as três variáveis do TN-LIN, teste mais específico para a avaliação de habilidades relacionadas à linguagem e ao acesso ao sistema semântico (*Fator Linguagem/Memória Semântica*). O terceiro componente envolveu os componentes do RAVLT, com cargas maiores relacionadas à evocação de conteúdo da memória episódica (*Fator Memória Episódica*). O último componente envolveu testes relacionados ao processamento visioespacial, envolvendo o teste Construção com Palitos, o Desenho do Relógio, aspectos de atenção do Token Test e, surpreendentemente, os componentes de compreensão da linguagem do Token Test (*Fator Habilidades Visioespaciais*). Estes quatro fatores explicaram 65% da variância total. A consistência interna dos fatores individuais e do protocolo como um todo foi de 0,83 satisfatória.

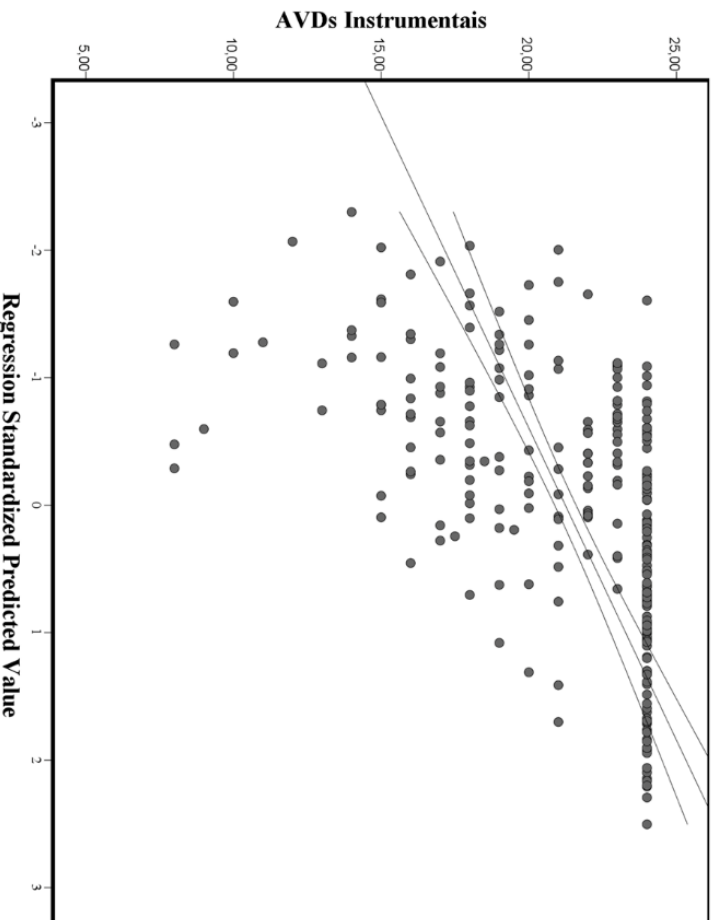
Tabela 2. Estrutura Fatorial dos testes que compuseram o protocolo de exame neuropsicológico

	Funções Executivas	Linguagem / Mem. Semântica	Memória Episódica	Habilidades Visioespaciais
FV. "S"	0.649	0.099	-0.286	-0.070
FV. Animais	0.579	0.035	-0.313	-0.141
FV. Frutas	0.503	0.026	-0.318	-0.086
FAB	0.435	0.121	-0.126	0.288
Dígitos Direto	0.426	-0.018	0.064	0.115
Dígitos Inverso	0.417	0.065	0.062	0.247
TN-LIN (Profissões)	-0.021	0.974	0.016	-0.075
TN-LIN (Verbos)	-0.001	0.839	0.070	-0.017
TN-LIN (Nomes)	-0.023	0.760	-0.076	0.103
RAVLT IR	-0.006	-0.014	-0.918	-0.037
RAVLT DR	-0.033	0.054	-0.910	-0.030
RAVLT Total	0.070	0.011	-0.810	0.001
RAVLT A1	-0.015	-0.006	-0.669	0.133
RAVLT Rec	0.003	0.028	-0.558	0.189
Token Test Compreensão	0.286	0.075	-0.041	0.508
Token Test Atenção	-0.013	0.046	-0.049	0.491
Construção com Palitos	0.041	0.046	-0.128	0.461
Desenho do Relógio	0.304	0.135	-0.119	0.318
Autovalor	7.901	1.969	1.325	1.085
Variância Explicada	42%	10%	7%	6%
Consistência Interna	0.723	0.808	0.786	0.731

FAB: Bateria de Avaliação Frontal, FV: Fluência Verbal, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, IR: Evocação Imediata, DR: Evocação Tardia, Rec: Reconhecimento, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológica.

A validade ecológica do protocolo de exame neuropsicológico foi avaliada por um modelo de regressão linear *stepwise*. O modelo foi significativo ($F=40,65$, $p<0.001$, $R^2=31\%$) e apresentou três passos. O último passo conteve os preditores funções executivas ($\beta=0.27$, $p<0.001$), memória episódica ($\beta=0.20$, $p=0.002$) e Linguagem/Memória Semântica ($\beta=0.23$, $p=0.006$), mas não habilidades visioespaciais ($\beta=20.11$, $p=0.116$). A Figura 1 mostra a relação entre os preditores padronizados e as medidas funcionais.

Figura 1. Preditores cognitivos do desempenho funcional em idosos em um modelo de regressão linear stepwise



Os quatro componentes oriundos da análise fatorial foram usados como preditores independentes do desempenho funcional (atividades de vida diária) em pacientes idosos. Três dos quatro componentes (excluindo as Habilidades Visioespaciais) responderam 30% da variância explicada na medida funcional.

Na Tabela 3 apresentamos os valores de corte para diferenciar os grupos de diagnóstico. No geral, a maior parte dos testes mostrou-se útil na discriminação do grupo EN do grupo. No entanto, observou-se que a sensibilidade e a especificidade dos testes neuropsicológicos para discriminar EN x CCL e CCL x foram menores do que aqueles encontrados para em EN x DA.

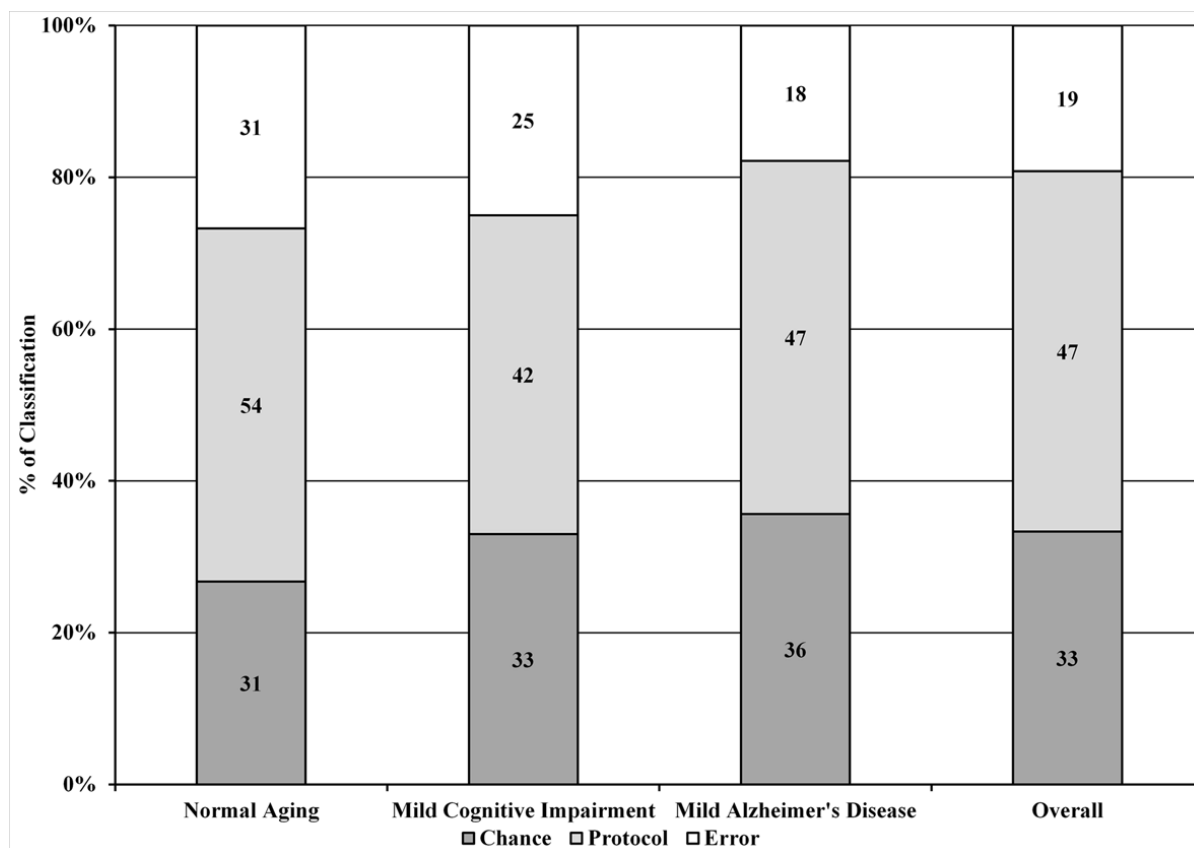
Tabela 3. Pontos de corte, acurácia, sensibilidade e especificidade propostos para a diferenciação entre envelhecimento normal, CCL e DA

Testes Neuropsicológicos	EN x DA				EN x CCL				CCL x DA			
	ASC (EP)	Corte	Sens.	Espec.	ASC (EP)	Corte	Sens.	Espec.	ASC (EP)	Corte	Sens.	Espec.
FV. "S"	0.85 (0.04)***	10	71%	77%	0.71 (0.05)***	11	65%	64%	0.65 (0.05)**	8	57%	41%
FV. Animais	0.92 (0.02)***	12	81%	86%	0.75 (0.04)***	13	76%	67%	0.77 (0.04)***	10	70%	35%
FV. Frutas	0.87 (0.03)***	11	74%	83%	0.79 (0.04)***	12	68%	79%	0.68 (0.05)***	9	57%	39%
FAB	0.91 (0.03)***	12	84%	80%	0.78 (0.04)***	14	71%	74%	0.75 (0.04)***	11	68%	26%
Dígitos Direto	0.69 (0.05)***	27	60%	59%	-	-	-	-	0.68 (0.05)***	27	64%	41%
Dígitos Inverso	0.82 (0.04)***	11	76%	76%	0.67 (0.05)***	14	60%	71%	0.65 (0.05)**	9	65%	46%
TN-LIN (Profissões)	0.84 (0.04)***	26	74%	85%	0.62 (0.05)*	38	65%	60%	0.78 (0.04)***	36	71%	27%
TN-LIN (Verbos)	0.70 (0.05)***	9	86%	53%	-	-	-	-	0.67 (0.05)***	10	78%	49%
TN-LIN (Nomes)	0.78 (0.04)***	14	79%	73%	0.67 (0.05)***	14	79%	56%	0.68 (0.05)***	13	73%	39%
RAVLT IR	0.93 (0.02)***	5	82%	86%	0.87 (0.03)***	6	73%	87%	0.62 (0.05)*	3	57%	42%
RAVLT DR	0.93 (0.02)***	5	82%	88%	0.87 (0.03)***	5	81%	71%	0.64 (0.05)***	2	67%	47%
RAVLT Total	0.91 (0.03)***	38	86%	82%	0.82 (0.04)***	32	74%	75%	0.67 (0.05)***	23	64%	41%
RAVLT A1	0.83 (0.04)***	4	79%	76%	0.75 (0.04)***	4	79%	60%	0.62 (0.05)*	4	40%	24%
RAVLT Rec	0.93 (0.02)***	5	82%	85%	0.88 (0.03)***	6	77%	81%	-	-	-	-
Token Test Compreensão	0.84 (0.04)***	14	86%	79%	0.73 (0.05)***	15	69%	68%	0.68 (0.05)***	14	56%	32%
Token Test Atenção	0.68 (0.05)***	15	87%	49%	-	-	-	-	-	-	-	-
Construção com Palitos	0.77 (0.04)***	11	94%	59%	0.64 (0.05)**	11	94%	33%	0.64 (0.05)**	11	67%	41%
Desenho do Relógio	0.87 (0.03)***	3	76%	85%	0.73 (0.05)***	4	76%	60%	0.68 (0.05)***	2	73%	46%

* p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.001. EN: Envelhecimento Normal, CCL: Comprometimento Cognitivo Leve, DA: Doença de Alzheimer, ASC: Área sob a curva, EP: Erro Padrão, P.Corte: Ponto de Corte, Sens.: Sensibilidade, Espec.: Especificidade. FAB: Bateria de Avaliação Frontal, FV: Fluência Verbal, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, IR: Evocação Imediata, DR: Evocação Tardia, Rec.: Reconhecimento, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológica.

O modelo de regressão logística multinomial, que busca objetivou corretamente os participantes (considerando o grupo de envelhecimento normal como referência), foi significativo (-2 Log verossimilhança=198.10, $\chi^2= 221.43$, $p<0.001$, $R^2=78\%$). Seis passos foram realizados pelo modelo, tendo como início o RAVLT DR ($\chi^2=114.43$, $p<0.001$), seguido da adição do Mini-Exame do Estado Mental ($\chi^2=44.02$, $p<0.001$), a Fluência Verbal Animais ($\chi^2=30.76$, $p<0.001$), RAVLT Rec ($\chi^2=13.33$, $p<0.001$), TN-LIN - Nomes ($\chi^2=12.05$, $p=0.002$) e da Bateria de Avaliação frontal ($\chi^2= 6.83$, $p=0.033$). A classificação dos participantes considerando acaso, o modelo final e o são representados na Figura 2.

Figura 2. Classificação dos participantes com base no modelo de regressão logística multinomial tendo o grupo controle como referência, partindo da classificação por acaso.



Aumento da taxa de classificação dos participantes por meio da combinação de testes neuropsicológicos. O modelo final contém testes de cognição geral (Mini-Exame do Estado Mental), memória episódica (Evocação Tardia e Reconhecimento do RAVLT), funções executivas (Fluência Verbal “Animais” e Bateria de Avaliação Frontal) e Linguagem/Memória Semântica (TN-LIN Nomes). Considerando a acurácia geral do protocolo o mesmo adiciona 47% de probabilidade de classificação correta, partindo do acaso (33%). A acurácia isolada do protocolo é maior para a identificação de envelhecimento normal (54%) seguido de DA (47%) e CCL (42%), que reflete o estágio intermediário do CCL entre os dois outros grupos.

DISCUSSÃO

Nossos resultados sugerem que o protocolo de exame neuropsicológico não-estruturado proposto para pacientes idosos com baixa escolaridade apresenta propriedades psicométricas satisfatórias. A análise fatorial indicou um modelo de quatro componentes relacionados às funções executivas, linguagem/memória semântica, memória episódica e habilidades visioespaciais, sugerindo que os testes neuropsicológicos selecionados mantêm sua validade de construto nessa população, mesmo com os vieses sociodemográficos. A estrutura é muito semelhante à nossa hipótese priori, diferindo um pouco em duas medidas neuropsicológicas. Os testes neuropsicológicos apresentaram boa precisão diferenciar idosos saudáveis dos grupos DA e CCL. Os instrumentos apresentaram ainda associações significativas com as medidas funcionais. Estes resultados indicam uma boa validade de protocolo, tanto em termos de construto, critério e ecológica.

A análise fatorial revelou uma estrutura de quatro componentes para o protocolo (Funções Executivas, Linguagem/Memória Semântica, Memória Episódica e Habilidades Visioespaciais). Ela encontra correlato com a estrutura que hipotetizamos e com outros estudos individuais sobre os testes escolhidos. Nossos resultados mostram que este protocolo tem boa validade de construto e é apropriado para administração em idosos com baixo nível educacional. Isto é particularmente relevante, pois maioria destes testes foram desenvolvidos em países onde a população idosa apresenta educação formal muito superior à dos idosos avaliados nesse estudo.

Três dos quatro componentes cognitivos de nosso estudo se correlacionaram com o desempenho funcional dos idosos. Apenas o fator de habilidades visioespaciais não apresentou correlações significativas com a funcionalidade. Entretanto, outros estudos encontraram associações positivas entre a cognição espacial e outras medidas funcionais [38,39]. Delineamos três hipóteses que poderiam responder por esse achado. Em primeiro lugar o fator apresentou relativamente pouca variabilidade entre os participantes no estudo, dado que déficits visioespaciais intensos não são esperados nas no CCL ou nas fases iniciais da DA. Além disso, os testes incluídos nesse fator são mais heterogêneos, e marcados por uma tendência a efeito de teto, reduzindo a variação do componente entre os participantes. Por fim, as atividades de vida diária avaliadas nesse estudo são pouco relacionadas à orientação no espaço, navegação espacial, percepção visual e processamento espacial, com apenas uma delas exigindo maior

carga dessas habilidades (sair de casa sozinho para locais mais distantes com o uso de transporte [35]). Esses fatores podem ter contribuído para a ausência associações significativas entre as habilidades visioespaciais e a funcionalidade. A análise da validade ecológica protocolo contribui para um tópico geralmente negligenciado no estudo de medidas neuropsicológicas, e pode ser útil de forma prospectiva, estimando as necessidades ambientais dos pacientes e orientando as rotinas de reabilitação [22].

O protocolo de exame neuropsicológico mostrou boa validade de critério, e os pontos de corte desenvolvidos podem ser utilizados no processo diagnóstico do CCL e da DA. Observamos melhor sensibilidade e especificidade na distinção entre os casos extremos (EM x DA), e menor acurácia nos diagnósticos intermediários, envolvendo o CCL. Ainda assim os resultados encontram-se dentro dos parâmetros adequados para a prática clínica. Nossos resultados estão de acordo com outros estudos, com pequenas diferenças nos pontos de corte propostos, provavelmente devido às particularidades dessa amostra [2,5,10,12]. Curiosamente, os nossos resultados são semelhantes aos encontrados em outro estudo brasileiro que analisou uma população de idosos com maior nível de escolaridade e outro protocolo de exame neuropsicológico envolvendo testes mais complexos [2]. Neste estudo, os autores também relatam que foram observados os melhores valores de sensibilidade e especificidade para a diferenciação AD de controles saudáveis, mas também obtiveram resultados inferiores na classificação do grupo CCL. Estes resultados sugerem que a identificação do CCL e sua diferenciação de pessoas idosas saudáveis e DA são alguns dos principais desafios da neuropsicologia clínica. O desenvolvimento de novos testes neuropsicológicos e protocolos de avaliação, bem como a avaliação de outras medidas para o diagnóstico e combinação de diferentes métodos para a identificação do CCL são necessários melhorar nossa capacidade para diagnosticar de forma correta e precoce esses participantes.

O protocolo de avaliação neuropsicológica proposto por este estudo melhorou significativamente a classificação dos três grupos de participantes frente ao acaso. Em um modelo de regressão multinomial identificamos que testes de diferentes funções neuropsicológicas contribuíram independente para a classificação dos participantes: evocação e reconhecimento da memória verbal, estado cognitivo global, funções executivas e linguagem. Esses resultados suportam a hipótese de que a adição de testes cognitivos de diferentes domínios aumenta o poder diagnóstico das análises diagnóstico [40]. A precisão, no entanto, foi menor do que em outros estudos, como o de Schmand e Colaboradores [3]. Nossa análise envolve três grupos diferentes, hipoteticamente, definidos como um *continuum* (NA - MCI - AD) e os limites

cognitivos de cada um são em grande parte sobrepostos. Em um estudos anteriores, encontramos grandes tamanhos de efeito, quando pacientes com DA e controles normais foram comparados utilizando escores brutos do Token Test, no entanto, quando foram adotadas pontuações corrigidas estatisticamente por idade e escolaridade as magnitudes de efeito caíram muito, e se tornaram apenas moderadas, mesmo com os grupos pareados estatisticamente nessas características [10], o que poderia explicar a discrepância dos nossos resultados: a baixa escolaridade não só leva a um pior desempenho nos testes, mas também a uma maior variabilidade no desempenho. Nós acreditamos que as notas de corte propostos de nosso estudo pode melhorar a aplicabilidade clínica destas medidas sobre os participantes com baixa escolaridade formal.

Nosso estudo foi realizado com uma população muito particular e vulnerável do ponto de vista cognitivo, e os pontos de corte propostos aqui podem melhorar o uso clínico desses testes neuropsicológicos. Nesse sentido, o trabalho tem sobretudo relevância clínica, com diferentes pontos de corte para os vários testes neuropsicológicos para três comparações diferentes, e pode ser usado juntamente com outros métodos para o diagnóstico de DA e CCL, bem como para a diferenciação destas duas condições. Salientamos contudo que os pontos de corte devem ser sempre adotados com cautelo, uma vez que a precisão de cada teste é geralmente moderada, especialmente na diferenciação entre CCL e DA.

LIMITAÇÕES

Os resultados devem ser vistos à luz das limitações do estudo. Esta é uma investigação transversal e os pacientes com CCL não foram acompanhados para avaliar a progressão do quadro e conversão para demência. Estudos anteriores sugerem que existem diferenças basais significativas no desempenho cognitivo entre pacientes com CCL que convertem ou não para a DA, o que pode ter influenciado os pontos de corte propostos [40,41,42]. Os participantes foram recrutados de um ambulatório de geriatria, em uma população pouco representativa da população geral, limitando a generalização dos dados. Novos estudos adicionais com amostras independentes e mais heterogêneas, baseadas em idosos da comunidade, são necessários para avaliar a validade externa desses resultados.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse em relação ao artigo.

REFERÊNCIAS

- 1 – Salmon DP, Bondi MW. (2009) Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annu Rev Psychol* 60: 257-282.
- 2 – Diniz BS, Yassuda MS, Pereira FS, Flaks MK, Viola LF, Radanovic M, de Abreu ID, Boreli DT, Gattaz WF, Forlenza OV (2008) Mild cognitive impairment: cognitive screening or neuropsychological assessment? *Rev Bras Psiquiatr* 30(4): 316-321
- 3 - Schmand B, Eikelenboom P, van Gool WA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011) Value of neuropsychological tests, neuroimaging, and biomarkers for diagnosing Alzheimer's disease in younger and older age cohorts. *J Am Geriatr Soc* 59(9): 1705-1710.5
- 4 - Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH (2003) Sugestões para o Uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 61(3B): 777-781.
- 5 - Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF (1997) Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr* 55(1): 56-61.
- 6 - Porto CS, Fichman GC, Caramelli P, Bahia VS, Nitrini R (2003) Brazilian version of the Mattis Dementia Rating Scale: Diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 61(2B): 339-345.
- 7 – Nitrini R, Caramelli P, Herrera Jr E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MA, Takada LT, Lima EP. (2004). Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long term memory. *J Int Neuropsychol Soc* 10:634-638.
- 8 – Aprahamian I, Diniz BS, Izbicki R, Radanovic M, Nunes PV, Forlenza OV (2011) Optimizing the CAMCOG test in the screening for mild cognitive impairment and incipient dementia: saving time with relevant domains. *Int J Geriatr Psychiatry* 26(4): 403-408.
- 9 - Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV (2007a) The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr* 29(4): 324-329.
- 10 - de Paula JJ, Bertola L, Nicolato R, Moraes EN, Malloy-Diniz LF 2012a Evaluating Language Comprehension in Alzheimer's disease: the use of the Token Test. *Arq Neuropsiquiatr* 70(6): 435-440.
- 11 - de Paula JJ, Cunha LMP, Nicolato R, Moraes EN, Bicalho MA, Hamdan AC, Malloy-Diniz LF (2012b) Reliability and construct validity of the Rey-Auditory Verbal Learning Test in Brazilian elders. *Rev Psiquiatr Clín* 39(1): 19-23.
- 12 - de Paula JJ, Schlottfeldt CG, Moreira L, Cotta M, Bicalho MA, Romano-Silva MA, Côrrea H, Moraes EN, Malloy-Diniz LF (2010) Psychometric properties a brief neuropsychological protocol for use in geriatric populations. *Rev Psiquiatr Clín* 37(6): 251-255.
- 13 - Moreira L, Schlottfeldt CG, de Paula JJ, Daniel MT, Paiva A, Cazita V, Coutinho G, Salgado, JV, Malloy-Diniz LF 2011. Normative study of the Token Test (short version): preliminary data for a sample of Brazilian seniors. *Rev Psiquiatr Clín* 38(3): 97-101.
- 14 - Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE). Contagem Populacional. Retrieved from Http://www.censo2010.ibge.gov.br/resultados_do_censo2010.php/.
- 15 - Morris JC (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 43(11): 2412-2414.
- 16 - Sheik J, Yesavage J (1986) Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 5:165-172.

- 17 - McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34(7): 939-944.
- 18 - Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58(12): 1985-1992.
- 19 - Cotta MF, Malloy-Diniz LF, Nicolato R, Moraes EN, Rocha FL, de Paula JJ (2012) The Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) on the differential diagnosis of normal and pathological aging. *Contextos Clínicos* 5(1): 10-25.
- 20 - Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000) The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 55: 1621-1626.
- 21 - de Paula JJ, Moura SM, Bocardi MB, Moraes EN, Malloy-Diniz LF, Haase VG (2013) Screening for executive dysfunction with the Frontal Assessment Battery: psychometric properties analysis and representative normative data for Brazilian older adults. *Psicologia em Pesquisa*. 7(1):1-10.
- 22 - de Paula JJ, Malloy-Diniz LF (2013) Executive functions as predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly. *Estud. psicol.* 18(1):117-124.
- 23 - de Paula JJ, Moreira L, Nicolato R, de Marco LA, Correa H, Romano-Silva MA, Moraes EN, Bicalho MA Malloy-Diniz LF. 2012c The Tower of London Test: Different Scoring Criteria for Diagnosing Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. *Psychol Rep* 110(2): 477-488.
- 24 - Fontanari J (1989) O Token Test: elegância e concisão na avaliação da compreensão do afásico. Validação da versão de De Renzi para o Português. *Neurobiologia* 52(3): 167-176.
- 26 - Senhorini MC, Amaro Júnior E, de Mello Ayres A, de Simone A, Busatto GF (2006) Phonemic fluency in Portuguese-speaking subjects in Brazil: ranking of letters. *J Clin Exp Neuropsychol* 28(7):1191-1200.
- 27 - Kessels RPC, van den Berg E, Ruis C, Brands AMA (2008) The Backward Span of the Corsi Block-Tapping Task and Its Association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment* 15(4): 426-434.
- 28 - Huntley JD, Howard RJ (2010) Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *Int J Geriatr Psychiatry* 25(2): 121-132.
- 29 - Shulman KI (2000) Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*, 15(6), 548-561.
- 30 - Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Rae S, O'Rourke N (2000) A comparison of alternative approaches to the scoring of clock drawing. *Arch Clin Neuropsychol* 15: 137-148.
- 31 - Baiyewu O, Unverzagt FW, Lane KA, Gureje O, Ogunniyi A, Musick B, Gao S, Hall KS, Hendrie HC (2005) The Stick Design test: A new measure of visuoconstructional ability. *J Int Neuropsychol Soc* 11(5): 598-605.
- 32 - Unverzagt FW, Morgan OS, Thesiger CH, Eldemire DA, Luseko J, Pokuri S, Hui SL, Hall KS, Hendrie HC (1999) Clinical utility of CERAD neuropsychological battery in elderly Jamaicans. *J Int Neuropsychol Soc* 5: 255-259.
- 33 - Malloy-Diniz LF, Bentes RC, Figueiredo PM, Brandão-Bretas D, Costa-Abranches S, Parizzi AM, Borges-Leite W, Salgado JV (2007) Normalización de una batería de tests para evaluar las habilidades de comprensión del lenguaje, fluidez verbal y denominación en niños brasileños de 7 a 10 años: resultados preliminares. *Rev Neurol* 44(5): 275-280.
- 34 - Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW (1963) Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*, 185(12): 914-919.
- 35 - Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist* 9:179-185

- 36 - Salthouse TA (2003) Localizing age-related individual differences in a hierarchical structure. *Intelligence* 32: 541-561.
- 37 - IBM Corp Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- 38 - Farley KL, Higginson CI, Sherman MF, MacDougall E (2011) The ecological validity of clinical tests of visuospatial function in community-dwelling older adults. *Arch Clin Neuropsychol* 26(8): 728-738.
- 39 - Davies SR, Field AR, Andersen T, Pestell C (2011) The ecological validity of the Rey-Osterrieth Complex Figure: predicting everyday problems in children with neuropsychological disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 33(7): 820-31.
- 40 - Forlenza OV, Diniz BS, Talib LL, Radanovic M, Yassuda MS, Ojopi EB, Gattaz WF (2010) Clinical and biological predictors of Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Rev Bras Psiquiatr.* 32(3): 216-22.
- 41 – Cui Y, Liu B, Zhen X, Fan M, Liu T, Zhu W, Park M, Jiang T, Jin JS, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011) Identification of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Using Multivariate Predictors. *PLoS One* 6(7): e21896.
- 42 – Zhang D, Shen D, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011) Predicting future clinical changes in MCI patients using longitudinal and multimodal biomarkers. *PLoS One* 7(3): e33182.

ESTUDO 4

Evidences of a group-dependent pattern of association between depressive symptoms, cognitive performance and functional status among the normal aging, mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease spectrum.

Evidências de um padrão grupo-dependente de associação entre os sintomas depressivas, desempenho cognitivo e estado funcional ao longo do espectro envelhecimento normal, comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer inicial

Jonas Jardim de Paula

Breno Satler Diniz

Edgar Nunes de Moraes

Leandro Fernandes Malloy-Diniz

ABSTRACT

Background: Depressive symptoms are associated to cognitive and functional performance, however, less is known about this effect outside the “Normal Aging” (NA), as in Mild Cognitive Impairment (MCI) and mild Alzheimer’s disease dementia (AD). We investigate if this relation is stable along the NA-MCI-AD continuum.

Methods: Participants underwent neuropsychological assessment and composite scores of Executive Function, Language/Semantic Memory, Episodic Memory, Visuospatial Abilities and Activities of Daily Living (ADL), along with the Geriatric Depression Scale. A MANOVA model assessed the main effects and interactions of group and depression.

Results: We found main effects of group on all cognitive and functional measures. Depression was associated with impairment in Executive Functions, Language/Semantic Memory, Episodic Memory and Complex-ADL. Interactions between group and depression occurred on all cognitive measures. Parameters estimates suggests association of depression and the cognitive/functional outcomes on NA, only for Executive Functions in MCI, and no associations in AD.

Conclusion: These results suggest a progressive loss of association between these factors along the NA-MCI-AD continuum.

Keywords: older adults, depression, cognitive assessment, activities of daily living

INTRODUCTION

Depressive symptoms and cognitive impairment are common in the elderly and often coexist in an individual patient. The pattern of cognitive impairment associated with depressive symptoms is heterogeneous. Executive dysfunction reduced processing speed and deficits in episodic memory are the most common cognitive abnormalities observed in depressed patients (Butter *et al.*, 2004; Sexton *et al.*, 2012; de Paula *et al.*, 2013a). Global intellectual ability, language skills, visuospatial abilities and semantic processing are usually spared in depression (Naismith *et al.*, 2003). Furthermore, late-life depression is a risk factor for cognitive decline and dementia, in particular Alzheimer's disease dementia (AD) and vascular dementia (Diniz *et al.*, 2013).

The neurobiological mechanism, which connects the depressive symptoms with cognitive and functional performance, are heterogeneous. Naismith and Colleagues (2012) review evidence from different types of studies, which discussed changes in monoamine systems dysfunction, endocrinologic and immunologic changes, inflammatory processes and alterations on genes expression. These different mechanisms may increase neurodegenerative and vascular factors, which may mediate the cognitive and functional changes associated with depression. However, as reviewed by Panza and Colleagues (2010), there is an important overlap between depression, mild cognitive impairment (MCI) and dementia: depression may overlap with clinical MCI, may be a reaction to the initial symptoms of MCI, may be one of the behavioral manifestations of MCI or may unmask a clinical MCI. As reviewed by the authors differences in the studies settings and design, participants characteristics and the procedures to diagnose depression and MCI may contribute to the inconsistency found among the studies, including the prevalence of depression and MCI, its cognitive features and risk of conversion to dementia.

Despite the well-document impact of depressive symptoms on cognition, the relationship of symptoms intensity and cognitive performance on older adults with neurocognitive disorders, in particular MCI and AD is controversial. Previous studies found no association between depressive symptoms and neuropsychological performance in mild AD or MCI patients. Bangen and colleagues (2010) assessed depressed and non-depressed AD patients with a comprehensive neuropsychological battery and found no differences on the cognitive performance of these participants. On the other hand, AD patients with depression showed a greater impairment in attention and executive function tests than non-depressed AD

patient according to another study (Nakaaki *et al.*, 2007). A recent study showed that depressive symptoms are related to the cognitive decline in AD, even after controlling for baseline cognitive status (Zahodne, Devanand & Stern 2013). The same controversy occurs on the relationship between depression and functional performance. Depressive symptoms are associated with poorer performance on activities of daily living (ADL) in community-dwelling and institutionalized older adults (Tomita and Burns, 2013; Nyunt, Lim, Yap, and Ng, 2012). They are important predictors of functional status in MCI subjects (Bombin *et al.*, 2012). The presence of cognitive impairment and comorbid depressive symptoms seems to lead to worse functional outcomes (Wadsworth, 2012). On the other hand, other studies did not find a significant association between depressive symptoms and functional status along the normal aging – MCI – AD continuum (Reppermund *et al.*, 2011).

Altogether, these results suggest that depressive symptoms may have distinct impact on cognitive and functional performance along normal aging, MCI and AD. Therefore, the aim of the present study is to evaluate how depressive symptoms moderate the cognitive and functional performance along this continuum.

METHODS

Participants

We included 274 older adults in the present study from a convenience sample. They were evaluated at the outpatient geriatric clinic at the Federal University of Minas Gerais, Brazil. Patients which in primary-care medical assessment have memory complains or voluntarily asked for a cognitive assessment were referred for the outpatient clinic, where a comprehensive assessment was performed and they were subsequently invited for participation. Most of these patients has a very low formal education (below 5 years) and socioeconomic status. Participants underwent cognitive assessment, which included global and specific measures of performance. The Brazilian version of the Mattis Dementia Rating Scale, the Mini-Mental State Examination (MMSE), subtests of the Brazilian version of the CERAD Neuropsychological Battery, and the Clinical Dementia Rating (CDR) were used for diagnosis. The performance on cognitive tests was adjusted for age and educational status, based on Brazilian norms and were previously validated for the diagnosis of mild AD and MCI. We reported these measures and respective references of original and Brazilian adaptation studies in a previous report (de Paula *et al.*, 2013b).

Assessment and Diagnosis

We adjudicated cognitive status in expert multidisciplinary meetings considering clinical, cognitive assessment, laboratorial, and neuroimaging data when available. We performed the diagnosis of probable AD according to the NINCDS-ADRDA criteria (McKhan *et al.*, 1984). It involved cognitive impairment objectively; assessed by neuropsychological tests of episodic memory and at least on other cognitive domain (Executive Functions, Visuospatial Abilities and Language/Semantic Memory) from subtests of the Brazilian versions CERAD Neuropsychological Battery and the Mattis Dementia Rating Scale subscales; functional impairment when compared to a previous level of performance (assessed by the functional components of the CDR and by a clinical interview conducted by an experienced geriatrician); insidious onset; clear-cut report of cognitive/functional decline; no evidence of major neurologic or psychiatric conditions which could respond for the symptom.

The diagnosis of MCI was done according to the following criteria, adapted from Petersen and colleagues (Petersen *et al.*, 2001): 1) subjective cognitive complaint, preferably corroborated by an informant; 2) objective impairment in the performance on specific cognitive tests of the assessment battery (<-1.5 standard-deviations bellow age and/or education corrected scores); 3) preserved global cognitive functioning (MMSE above the cutoff for dementia – 18 points for illiterate, 23 points for participants with 1 to 7 years of formal education and 26 for participants with 8 years or more - and $CDR < 1$); 4) preserved or minimal impairments in activities of daily living assessed by a clinical interview and the functional components of the CDR; 5) not demented. The MCI patients included on the study has symptoms and progression characteristic of Alzheimer's disease (amnestic presentation – deficits in learning and recall of new information, insidious onset, and clear-cut history of worsening of cognition by caregiver report).

We also assessed older adults with no evidence of cognitive impairment on the screening protocol to form a control group without clinical history suggestive of Alzheimer's disease. These participants composed the normal aging group (NA). We invited them for participation invitation in the same center where we assessed the MCI and AD participants were older adults with subjective cognitive complaints referred to cognitive assessment. They do not show a CDR suggestive of dementia and has cognitive tests above the cutoff values for cognitive impairment. Participants with subjective cognitive complaints did not have a symptomatology or clinical course suggestive of Alzheimer's disease (as cited in the MCI participant's description). These

participants have no functional impairment assessed in a clinical interview and no history of neurological diseases and no sensorial or motor impairment, which may compromise the neuropsychological assessment. We described these previous procedures in detail on a previous study (de Paula et al., 2013b). The diagnosis of AD, MCI or NA, was irrespective of the GDS-15 scores.

Assessment of Depressive Symptoms

We evaluated the presence of depression by the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale-15 (GDS-15) (Almeida and Almeida, 1999). The cutoff score 5/6 (non-case/case) was chosen to determine the presence of clinically significant depressive. We adopted this cutoff due to its good validity the detection of significant depressive symptoms in our population, which includes patients with low socioeconomic status, low formal education and cognitive complaints. A validation study proposes this as one of the cutoffs with better sensitivity and specificity for the detection of depression according to the DSM-IV and ICD-10 criteria (Almeida and Almeida, 1999). The use of the GDS on the detection of depressive symptoms and diagnosis of a depressive episode is controversial in AD patients, where some studies report a loss of validity in demented patients (Feher, Larrabee and Crok, 1992) while others do not (Brown, Woods and Storandt, 2007). The previous reports suggests that patients in moderate or severe dementia may not report depressive symptoms accurately. To reduce these biases, we selected only mildly demented patients for the AD group ($CDR \leq 1$). Due to participant's low formal education, to ensure the questions comprehension and validity of the report the examiner read the questions aloud.

Research Protocol of Neuropsychological Assessment

All participants underwent a comprehensive neuropsychological assessment protocol focused on the assessment of executive functions, memory, language and visuospatial cognitive domains. The protocol was designed and validated for the assessment of older adults with low formal education level. We detailed these procedures on the validation study, conducted on this sample (de Paula *et al.*, 2013b) and on the Supplementary Table 1 (which contains the tests, measures and respective references of the original versions and the Brazilian adaptation). We have not used these neuropsychological tests were for diagnostic purpose, and they were administered by trained neuropsychologists. The battery is comprised by the following tests:

Digit Span Forward and Backward, verbal fluency “fruits”, “animal” and letter (“S”), and the Frontal Assessment Battery (*Executive Functions*); the three components of the Laboratory of Neuropsychological Investigations Naming Test (*Language/Semantic Memory*); the Brazilian Portuguese Rey Auditory-Verbal Learning Test (*Episodic Memory*); Token Test components of attention and comprehension, the Clock Drawing Test; and the Stick Design Test (*Visuospatial Abilities*).

Functional Assessment

Participant’s caregivers (usually spouses or other relatives) answered an adapted Activities of Daily Living Scale (ADL) composed by 13 basic and instrumental activities validated for this population (de Paula *et al.*, 2014). The scale consists of three ADL aspects: *Self-Care* (Basic ADL), *Domestic* (Instrumental ADL performed at home) and *Complex* (Instrumental ADL involving activities outside home, financial management and medication control). Scores on Basic ADL range from 0 to 10, and 0 to 8 on Domestic or Complex ADL, with lower scores indicating greater impairment. The scales are available in de Paula and Colleagues (2014).

Statistical analysis

Socio-demographic and cognitive data distribution was assessed by the Kolmogorov-Smirnov tests. We transformed data, which deviated from normal distribution, by square or square root transformations to a better fit for assumptions of the following procedures. We used univariate analysis of variance was used to evaluate mean differences in sociodemographic and cognitive performance among diagnostic groups. Differences in the distribution of dichotomous variables were tested by chi-square tests.

Prior to the multivariate analysis, we carried out a factor analysis with all neuropsychological measures for data reduction, as previously reported (de Paula *et al.*, 2013b). Principal axis factoring and oblique rotation were adopted, with factor extraction criterion of Eigenvalues >1 and convergent scree plot analysis. We extracted and saved the cognitive factors as standardized (z-Scores) variables, based on non-depressed NA participant’s performance. The procedures created four distinct cognitive factors (Executive Functions, Language/Semantic Memory, Episodic Memory and Visuospatial Abilities), used as dependent

variables in a multivariate analysis. All the factors showed adequate factor loadings and internal consistency assessed by the Cronbach's Alpha (all >0.800).

We carried out MANOVA analysis to assess the main effect of Group (NA, MCI, AD), presence of clinically significant depressive symptoms according to GDS cutoff (Depressed x Non-Depressed) and their interaction on neuropsychological and functional measures. Age and education were included as covariates in the analysis, as they can significantly influence cognitive and functional performance in these subjects. We checked the procedure assumptions including specificity (Bartlett's test: $\chi^2=832.41$, $df=27$, $p<0.001$). We reported the analysis effect sizes for by the partial eta-squared (η_p^2). We performed all the statistical procedures on the SPSS 19.0. Statistical significance was established at 0.05 (two-tailed).

RESULTS

Ninety-three participants were diagnoses with probable AD, 85 with MCI, and 96 were included in the NA group. Table 1 shows socio-demographic and clinical data according to the diagnostic group. We did not observe a statistically significant difference in the distribution of clinically significant depressive symptom according to the diagnostic groups ($\chi^2=2.05$, $p=0.359$).

Table 1. Participant's description and group comparisons

	NA		CCL		DA		Group Comparisons	
	M / n	SD / %	M / n	SD / %	M / n	SD / %	F / χ^2	Post Hoc ²
Depression (GDS-15 >5)	34	35%	22	25%	27	29%	2.05	-
Woman	64	69%	51	60%	51	55%	2.78	-
Age	72.61	7.76	73.18	8.46	74.57	6.65	1.63	-
Education	5.22	4.29	4.71	4.00	4.82	3.46	0.43	-
MEEM	25.53	4.19	23.52	3.62	20.59	3.98	37.29**	1 > 2 > 3
Language / Semantic Memory ¹	-0.34	1.20	-0.76	0.96	-1.69	1.16	35.72**	1 > 2 > 3
Episodic Memory ¹	-0.28	0.80	-1.22	0.72	-1.76	0.65	99.79**	1 > 2 > 3
Visuospatial Abilities ¹	-0.31	1.08	-0.84	1.04	-1.47	1.05	29.03**	1 > 2 > 3
Executive Functions ¹	-0.58	1.34	-1.21	1.05	-2.25	1.09	48.55**	1 > 2 > 3
ADL - Self Care ¹	0.05	0.84	0.18	0.29	-0.36	2.29	3.42*	1 = 2 > 3
ADL – Domestic ¹	-0.74	2.62	-1.54	3.63	-6.60	6.63	43.90**	1 = 2 > 3
ADL – Complex ¹	-0.58	2.49	-1.85	2.88	-6.85	5.05	76.52**	1 = 2 > 3

1 – Expressed by Z-Scores based on NA non-depressed participants. 2 – Sidak's post hoc test. NA: Normal Aging, MCI: Mild Cognitive Impairment, AD: Alzheimer's disease, M: Mean, SD: Standard Deviation, ADL: Activities of Daily Living, GDS-15: Geriatric Depression Scale 15 items version. MEEM: Mini-Mental State Examination.

We found a significant main effect of Group on all neuropsychological factors (Table 2). We also found a significant main effect for Depression on all neuropsychological factors, except for Visuospatial Abilities ($F=1.63$, $p=0.203$). Additionally, we observed a significant interaction between these factors on all neuropsychological measures. The Table 2 show these results. As expected, we found a significant main effect of Group on all ADL measures (self-care, domestic chores, and complex activities). On the other hand, we found an association only with Complex ADLs. There were no significant interactions between Group and Depression on any ADL groups.

Table 2. Main effects for group, depression and their interaction on functional measures with age and education as covariates in a multivariate general linear model.

Cognitive and Functional measures	Group		Depression		Interaction	
	F	$p\eta^2$	F	$p\eta^2$	F	$p\eta^2$
Language/Semantic Memory	26.70**	0.17	7.98**	0.03	4.61*	0.03
Episodic Memory	79.16**	0.37	4.74*	0.02	12.05**	0.08
Executive Functions	33.22**	0.17	15.89**	0.03	20.79*	0.03
Visuospatial Abilities	17.52**	0.13	1.63	-	6.29**	0.04
Self-care ADL	4.31*	0.03	2.04	-	1.63	-
Domestic ADL	33.24**	0.20	3.28	-	1.24	-
Complex ADL	64.82**	0.33	7.23**	0.03	0.65	-

* $p<0.05$,** $p<0.01$

The analysis of the estimated marginal means suggests a significant interaction between Cognition and Depression Status in the NA group. Depressed participants performed significantly worse than non-depressed in Episodic Memory ($\beta=0.83$, $p<0.001$, $p\eta^2=0.06$), Executive function ($\beta=1.86$, $p<0.001$, $p\eta^2=0.13$), Language/Semantic Memory ($\beta=0.91$, $p=0.005$, $p\eta^2=0.03$), and Visuospatial Abilities ($\beta=1.01$, $p=0.001$, $p\eta^2=0.04$). In the MCI group, the interaction was only significant for Executive functions ($\beta=0.68$, $p=0.030$, $p\eta^2=0.02$), but with a smaller effect size. We did not observe a significant interaction between AD and Depression status for any neuropsychological factors. These results suggest a group-dependent pattern of association between depressive symptoms and cognitive performance along the NA-MCI-AD continuum, where the moderating effect of depression on cognition become weaker as the general cognitive-functional impairment increases.

DISCUSSION

The present results suggest that the association of depressive symptoms with cognitive and functional performance is dependent on the degree of global impairment across the NA-MCI-AD continuum. The effect of depression on cognitive functions such as episodic memory, language, executive functions, and visuospatial abilities, was more intense in the NA group. Depressive symptoms in subjects with MCI or AD had minimal or no effect on cognitive performance. We found an association between depression and functional measures only in complex ADL. In this sense, our results suggest that depression not be strongly associated with a worse cognitive and functional phenotype in patients with MCI or AD.

The effect of depressive symptoms was more pronounced in executive function in comparison to the other cognitive domains. Executive dysfunction impairment is an important feature of late-life depression and is associated with negative outcomes such as suicide behavior, development of neuropsychiatric symptoms, and higher risk of dementia conversion (Diniz *et al.*, 2013; Richard-Devantoy *et al.* 2012; Moreira *et al.*, 2013). The present results suggest that depression may exacerbate executive dysfunction in MCI subjects. As executive function is mediated in part by the integrity of the fronto-striatal circuitry, we can hypothesize that this region is particularly vulnerable to the deleterious effects of depression in older adults (Fitzgerald, *et al.* 2008).

Cognitive impairment in depression has been associated to distinct neurobiological changes. Depression is associated with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, a factor related to higher secretion of glucocorticoids (Butters *et al.*, 2008). This mechanism relates to hippocampal atrophy and may be a neurobiological causal factor to the episodic memory impairment in depressed subjects (Naismith *et al.*, 2012; Panza *et al.*, 2010). Another important mechanism with may explain the current findings is the increase of vascular burden, especially white matter lesions, found in depressed subjects (Tham *et al.*, 2011). These lesions may reflect on the overall brain functioning by ischemia or the disruption of frontostriatal connections, aspects closely related to the executive functions and processing speed. A third pathway relates to amyloid burden: late-life depression is associated to an increase of β -amyloid, a factor associated with the severity of cognitive impairment and overall severity of depression (Piccini *et al.*, 2013).

However, similar changes were reported in MCI subjects and patients with AD (Forlenza *et al.*, 2010; Panza *et al.*, 2010). Therefore, the presence of these neurobiological

changes in subjects with depressive symptoms and MCI / AD seems not to confer a synergic or an additive effect on cognitive performance in older adults. On the other hand, the emergence of neurodegenerative changes in the MCI / AD continuum may reduce the impact of depression-related neurobiological changes on cognitive performance. Additional studies, including neuroimaging and biological markers, are necessary to disentangle the mechanisms by which depressive symptoms moderate cognitive performance in these subjects.

We evaluated the impact of depressive symptoms and cognitive impairment over a broad range of ADLs. Depressive symptoms were associated with worse performance only on complex ADLs in opposition to cognitive impairment that was associated with worse performance on all levels of ADLs (basic, domestic, and complex ADLs). This pattern of association might be explained by the complex nature of the tasks by itself, which may demand more pronounced involvement of ecological components of cognition, such as prospective memory, planning and decision making. Also, the magnitude of functional impairment was greater for cognitive impairment than for depressive symptoms. Our results are in line with recent reports of the literature (Park, Jun, and Park, 2013; Reppermund *et al.*, 2011). However previous studies also showed no significant impact of depression in ADLs. Methodological differences between studies may help to explain the discordant results, in particular sample setting (population-based, memory clinic and nursing homes) and different strategies and scales to assess ADLs (objective assessment, informant-based assessment) (Reppermund *et al.*, 2011). Given the importance of this topic, additional studies are necessary to address the impact of late-life depression in the performance on ADLs.

The present study should be viewed considering some limitations which hinder its generalization to other populations. First, we used the GDS-15 to evaluate depressive symptoms and we did not carry out a structured psychiatric interview to confirm the presence of a depressive episode. Even though GDS-15 is widely used in clinical and research settings, there is criticism about the use of the GDS-15 on the assessment of depressive symptoms in AD and other dementias (Feher, Larrabee & Crook, 1992). Therefore, we might have misidentified cases of depression in AD group, what may have influenced the present results. In addition, we cannot exclude a transient effect of depressive symptoms on our participants, which may have accounted for the results. The lack of neuroimaging or other biological markers in the present limits the interpretations of our results. The cross-sectional design and the recruitment of participants among individuals referred to a cognitive evaluation due to memory complaints also limit the generalization of the present results. On the other hand, cognitive performance

was evaluated by a comprehensive neuropsychological protocol which was not used to define each subject diagnosis. This is a major strength of our study and reduces the risk of circularity and bias in the present analyses.

In conclusion, the present study showed a significant effect of depressive symptoms on multiples domains of cognition only in older subjects with no evidence of cognitive impairment, and a specific effect on Executive Functions for MCI patients. Also, the effect of depressive symptoms on functional performance was restricted to complex ADLs. Additional studies, with a prospective design and with population-based samples are necessary to replicate the present findings.

REFERENCES

- Almeida, O.P., and Almeida, S.A.** (1999). Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(10), 858-865.
- Bangen, K.J., et al.** (2010). Associations between stroke risk and cognition in normal aging and Alzheimer's disease with and without depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(2), 175-182.
- Bombin, I., et al.** (2012). Functional impairment as a defining feature of: amnesic MCI cognitive, emotional, and demographic correlates. *International Psychogeriatrics*, 24(9), 1494-1504.
- Brown, P.J., Woods, C.M., and Storandt, M.** (2007). Model stability of the 15-item Geriatric Depression Scale across cognitive impairment and severe depression. *Psychology and Aging*, 22(2), 372-379.
- Butters, M.A., et al.** (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, 1(6), 587-595.
- Butter, M.A., et al.** (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 345-357.
- de Paula, J.J., et al.** (2013a). Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education. *PLoS One*, 8(9), e73167.
- de Paula, J.J., et al.** (2013b). Verbal learning on depressive pseudodementia: accentuate impairment of free recall, moderate on learning processes and spared short-term and recognition memory. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 71 (9A), 596-599.
- de Paula, J.J., et al.** (2014). Development validity and reliability of the General Activities of Daily Living Scale: a multidimensional measure of activities of daily living for older people. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, in press.
- Diniz, B.S., et al.** (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *British Journal of Psychiatry*, 202, 329-335.
- Feher, E.P., Larrabee, G.J., & Crok, T.H. 3rd.** (1992). Factors attenuating the validity of the Geriatric Depression Scale in a dementia population. *Journal of the American Geriatric Society*, 40(9), 906-909.
- Fitzgerald, P.B., et al.** (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, 29(6), 683-695.

- Forlenza, O.V., et al.** (2010). Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment. *World Journal of Biological Psychiatry*, 11(6), 774-780.
- McKhann, G., et al.** (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- Moreira, L., et al.** (2013). What role do executive functions play in the etiology of behavioral and psychological symptoms of dementia? An integrative review. *Acta Neuropsychologica*, 10(4), 519-535
- Naismith, S.L., et al.** (2003). Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(6), 866-877.
- Naismith, S.L., Norrie, L.M., Mowszowski, L., and Hickie, I.B.** (2012). The neurobiology of depression in later-life: Clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in Neurobiology*, 98(1), 99-143.
- Nakaaki, S., et al.** (2007). Greater impairment of ability in the divided attention task is seen in Alzheimer's disease patients with depression than in those without depression. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23(4), 231-40.
- Nyunt, M.S., Lim, M.L., Yap, K.B., and Ng, T.P.** (2012). Changes in depressive symptoms and functional disability among community-dwelling depressive older adults. *International Psychogeriatrics*, 24(10), 1633-1641.
- Panza, F., et al.** (2010). Late-Life depression, mild cognitive impairment, and dementia: Possible Continuum? *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(2), 98-116.
- Park, B., Jun, J.K., and Park, J.** (2013). Cognitive impairment and depression in the early 60s: which is more problematic in terms of instrumental activities of daily living? *Geriatrics & Gerontology International*, 14(1), 62-70.
- Piccinni, A., et al.** (2013). Neurodegeneration, β -amyloid and mood disorders: state of the art and future perspectives. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(7), 661-671.
- Petersen, R.C., et al.** (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992.
- Reppermund, S., et al.** (2011). The relationship of current depressive symptoms and past depression with cognitive impairment and instrumental activities of daily living in an elderly population: the Sydney Memory and Ageing Study. *Journal of Psychiatry Research*, 45(12), 1600-1607.
- Richard-Devantoy, S., et al.** (2012). Deficit of cognitive inhibition in depressed elderly: a neurocognitive marker of suicidal risk. *Journal of Affective Disorders*, 140(2), 193-199.
- Sexton, C.E., et al.** (2012). Exploring the pattern and neural correlates of neuropsychological impairment in late-life depression. *Psychological Medicine*, 42(6), 1195-1202.
- Tham, M.W., et al.** (2011). White matter abnormalities in major depression: evidence from post-mortem, neuroimaging and genetic studies. *Journal of Affective Disorders*, 132(1), 26-36.
- Tomita, A., and Burns, J.K.** (2013). Depression, disability and functional status among community-dwelling older adults in South Africa: evidence from the first South African National Income Dynamics Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(12), 1270-1279.
- Wadsworth, L.P., et al.** (2012). Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(2), 96-111.
- Zahodne, L.B., Devanand, D.P., and Stern, Y.** (2013). Coupled cognitive and functional change in Alzheimer's disease and the influence of depressive symptoms. *Journal of Alzheimers Disease*, 34(4), 851-860.

ESTUDO 5**Specific cognitive domains and depressive symptoms as predictors of activities of daily living in older adults with heterogeneous cognitive background**

Domínios cognitivos específicos e sintomas depressivos como preditores de atividades de vida diária em idosos com perfis cognitivos heterogêneos

Jonas Jardim de Paula

Breno Satler Diniz

Meryl A. Butters

Rodrigo Nicolato

Edgar Nunes de Moraes

Leandro Fernandes Malloy-Diniz

ABSTRACT

Neurocognitive functioning play an important role on the performance of activities of daily living (ADL). Although and association between these two measures are usually reported in neuropsychological studies, the results are inconsistency, especially in what cognitive function is related to each functional aspect. In addition, only a few studies investigated if depressive symptoms are associated with worse functional performance in older adults. Our objective is to investigate the role of different cognitive functions and the depressive symptoms in the performance of different groups of ADLS and each activity individually. We assessed 264 older adults (96 normal aging controls, 85 patients diagnosed with mild cognitive impairment and 93 with mild probable Alzheimer's disease dementia). We used measures of ADL with different levels of complexity: Selfcare, Instrumental-Domestic and Instrumental Complex, along with composite factors of cognitive functions and the score on the Geriatric Depression Scale 15 items. Multiple linear regression analysis showed significant predictors of Instrumental-Domestic (executive functions and episodic memory) and Instrumental-Complex ADL (executive functions, episodic memory and language/semantic memory), with large effect sizes (22 and 28% of explained variance). Individual analysis of each Instrumental ADL shows a heterogeneous pattern of association with different cognitive factors and depressive symptoms, with effect sizes ranging from 22 to 38% of explained variance. Our results suggests that specific measures of ADL have different cognitive predictors, and that depressive symptoms are associated with activities more dependent on social contact.

INTRODUCTION

Cognitive and functional impairments are hallmarks of neurocognitive disorders in older adults and are the defining features of major neurocognitive syndromes (DSM-V). Functional impairment is also an important feature of mild cognitive impairment (MCI), though to a lesser extent than observed in patients with mild Alzheimer's disease dementia (AD). In MCI patients, these deficits do not impair the capacity to live independently and may not be clear in informant-based rating scales, in contrast to individuals with mild AD that present with more pronounced functional deficits (Seelye, Schmitter-Edgecombe, Cook & Crandall, 2013; Pereira et al., 2010; Brown et al., 2011). The most usual form to assess the functional performance of older adults is the investigation of activities of daily living, common activities usually performed by most of the older adults in a specific setting (Lawton & Brody, 1969).

Prior studies have investigated the relationship between cognitive and functional performance in older adults with cognitive disorders. In general, functional impairment is related to global measures of cognitive performance, with moderate effect sizes, as seen in a comprehensive review about this matter (Royall et al., 2007). Longitudinal changes in cognition are associated with longitudinal changes in activities of daily living (Farias et al., 2009). These results however are extremely heterogeneous, as commented by Gold (2012) on the Royall and Colleagues (2007) data: cognitive features answer from 0 to 80% (mean of 21% and a standard deviation of 20%), of explained variance on functional performance. Methodological differences and sample characteristics might explain part of this excessive variability.

Gold (2012) calls our attention to other methodological problems of this kind study. The definition and the type of activity investigated in the studies might differ. While some studies focus on the activities of daily living as a unitary construct, there are several evidence from the literature that this concept is multidimensional, involving activities of different levels of complexity (Gold et al., 2012; Thomas, Rockwood & McDowell, 1998; de Paula et al., 2014; Niti et al., 2007). Beyond the usual distinction of Basic and Instrumental activities (BADL and IADL, respectively), other studies found different item structures. Thomas and Colleagues (1998) reported a multidimensional structure for BADL and IADL combined, proposing its interpretation based on levels of complexity (basic, intermediate, and complex). Niti and Colleagues (2007) report a structure of "physical" and "cognitive" IADL in Asian older adults, and significant influence of specific cultural aspects on the participant's response. de Paula and Colleagues (2014) found a different division on Brazilian older adults, a component of

“Domestic” and other of “Complex” IADL along with a third aspect of BADL. Other studies provide findings in the same direction: activities of daily living may not be a unitary construct and may vary according to sample characteristics (Cabrero-García & López-Pina, 2008; Bootsma-van der Wiel et al., 2001, Fieo et al., 2011). These discrepancies might be associated with the heterogeneous results reported by Royall and Colleagues (2007). In this sense, the studies with focus on activities of daily living should investigate its structure in specific populations (Gold et al, 2012).

The methodological difficulties are not only at the conceptual level of the activities of daily living concept, but also at the instruments used for its assessment. Sikkes, de Lange-de Klerk, Pijnenburg, Scheltens, and Uitdehaag (2009) reviewed the literature about different measures of IADL, focusing on its psychometric properties. Their results suggest that most of the scales adopted in clinical and research settings still lack psychometric studies, reducing its validity and reliability for the functional assessment, although great effort is being spent on this matter (Fieo et al., 2011). The informant and patients’ reports may not be consensual in patients with dementia, as seen in Farias, Mungas and Jagust study (2005), which is another important bias on the use of report scales. Bootsma-van der Wiel and Colleagues (2001) report another important issue, since the report of a participant “*can do*” or if he really “*do do*” a specific activity might diverge. In addition, there is still discussion if these methods to approach the patient’s functional performance are the more adequate. Besides informant and self-report scales, there are more ecological measures of functional performance, which involves the observation of the patient’s behaviour on real life or simulated settings (Chaytor & Schmitter-Edgecombe, 2003). These procedures however also have limitations, such as the higher costs of execution and the inherent complexity of the assessment and might not be well suited on most of the clinical and research settings. When the association between these different types of measures with cognitive functioning is investigated, the literature shows contradictory results. Some studies have found stronger associations between cognition and ecological/performance measures of ADL (Tan et al., 2009; Burton, Strauss, Hultsch & Hunter, 2006) while others found the opposite, with associations between informant or self-report questionnaires with the cognitive performance (Cahn-Weiner, Boyle & Malloy, 2002; Mariani et al., 2008; de Paula et al., 2014). Probably the cognitive processes assessed by the neuropsychological tests used on these studies, might be differently associated with the activities of daily living in a more specific pattern (Gold, 2012).

When taking specific cognitive domains as predictors of functional performance most of the studies report associations of activities of daily living with executive functions, (Pereira, Yassuda, Oliveira & Forlenza, 2008; de Paula & Malloy-Diniz, 2013, Royall et al., 2007). This complex cognitive construct usually has the strongest correlations with functional performance. They involve planning, initiation, motoring, inhibition, and flexibility of goal-oriented behaviour (Lezak, Howienson, Bigler, & Tranel, 2012). Some studies suggests that even specific aspects of executive functions may contribute differently to the ADLs, as seen in Jefferson, Paul, Ozonoff and Cohen (2006). However, few studies have investigated the role of other cognitive domains on functional performance along with executive functions measures. Farley, Higginson, Sherman and MacDougall (2011) developed an ecological measure of visuospatial abilities in which the subject must estimate distances, positions and directions in a “real-life” setting, and tests related to spatial cognition predicted performance on the functional tasks. Other studies suggest that the impairment on activities which demand communication skills is more circumscribed related to measures of semantic process and other aspects of language (Razani et al., 2011). Schmitter-Edgecombe, Woo and Greeley (2009) investigated different aspects of episodic memory and their association with functional measures and reported associations dependent on the aspect of memory evaluated and specific aspects of daily life functioning. In this sense, although most of the studies have focused on executive functions, different kinds of BADL and IADL may depend on different cognitive abilities (Royall et al., 2007).

Depressive symptoms can also impair functional performance in older adults, usually in more complex activities (Bombin et al., 2012). In a recent study, we found that clinically significant depressive symptoms affected complex IADL, but only in those subjects without evidence of pronounced cognitive impairment (de Paula et al. submitted). de Paula and Malloy-Diniz (2013) have also found a statistical trend in the relationship of depressive symptoms and functional performance in older adults with MCI and AD. Cahn-Weiner and Colleagues (2002) found an independent relationship of depressive symptoms and activities of daily living independent of cognitive functioning. Nonetheless, there is also evidence to the contrary, suggesting that depressive symptoms are not significant mediators of performance in IADL (Reppermund et al., 2011). Another issue is if the depressive symptoms impair functional performance by its defining symptoms (depressed mood, lack of pleasure, apathy and vegetative symptoms) or if its impact is mediated by the cognitive impairment associated with depression.

Functional impairments are one of the hallmarks of major neurocognitive disorders in older adults. Nonetheless, there is no specific pharmacological intervention that has been shown to improve the performance on BADL/IADL. However, it is hypothesized that improving cognitive function and mood symptoms will result in gains in functional performance. Therefore, a better understanding of how specific cognitive abilities and depressive symptoms contribute to the performance of ADL/IADLs. This can aid the development of tailored neurocognitive rehabilitation programs to improve daily functioning in individuals with neurocognitive disorders, and the possibility to create predictive models of functional decline associated with impairment in specific cognitive functions.

METHODS

Participants

We included 274 older adults with on the present study. This was a convenience sample assessed on an outpatient clinic for older adults. There were 93 participants diagnosed with mild Alzheimer's disease dementia (AD), 85 patients diagnosed with mild cognitive impairment probably due to AD (MCI) and 96 older elderly controls without clinical history, cognitive or functional status suggestive of dementia or Alzheimer's disease. A detailed description of these participants was previously published (de Paula et al., 2013c).

We diagnosed the MCI participants based on an adapted criterion from Mayo Clinic diagnostic criteria (Petersen et al., 2001). It involves: 1) *subjective cognitive complaint, preferably corroborated by an informant.* 2) *Objective impairment in the performance on specific cognitive tests of the assessment battery (<-1.5 standard deviations bellow age and/or education corrected scores.* 3) *Normal global cognitive functioning (MMSE above the cut-off for dementia and CDR<1).* 4) *Preserved or minimal impairments in activities of daily living assessed by a clinical interview and the CDR.* 5) *not demented.* The MCI patients included on the study has symptoms and progression characteristic of Alzheimer's disease (amnestic presentation – deficits in learning and recall of new information, insidious onset, and clear-cut history of worsening of cognition by caregiver report). We diagnosed the participants with dementia by the NINCDS-ADRDA criteria (McKhann et al., 1984) for probable AD. In addition, we invited only patients with mild dementia ($CDR \leq 1$) for the study.

We also assessed older adults with no evidence of cognitive impairment on the screening protocol and without clinical history suggestive of Alzheimer's disease to compose the Normal Aging (NA) group. Their CDR scores are not suggestive of dementia, as well the cognitive screening tests. Even participants with subjective cognitive complaints or depressive symptoms in this group did not have a symptomatology or clinical course suggestive of Alzheimer's disease (as cited in the MCI participant's description), according to a close informant. These participants have no functional impairment assessed in the clinical interview, no prominent sensorial loss or motor limitations, which may compromise the neuropsychological assessment, and no history of neurological disorders.

We combined the three participants groups in a unique mixed sample for the present study. As argued by Farias and Colleagues (2009) and Gold (2012), the subdivision of the participants in smaller groups reduces the analysis power and might mask the cognitive processes, which might underlie the functional performance.

Cognitive, Functional and Mood Assessment

We adopted a validated neuropsychological test battery designed to assess older adults with low formal education. The protocol comprised tests of executive functions (Frontal Assessment Battery, Verbal Fluency tests, and Digit Span); language and semantic memory (Laboratory of Neuropsychological Investigations Naming Test – Nouns, Verbs and Professions, Token Test component of verbal comprehension); episodic memory (components of learning, recognition, learning, immediate and delayed recall of the Rey Auditory-Verbal Learning Test); and visuospatial abilities (Clock Drawing Test, Stick Design Test and Token Test components of visual attention). By this approach, we can assess different aspects of cognitive functioning with greater specificity. These tests are valid for the Brazilian population and are reliable for the assessment of older adults with low educational background (de Paula et al., 2013c).

The assessment of BADL/IADL occurred during the neuropsychological assessment, by an interview with the participant's caregivers. We used the "General Activities of Daily Living Scale" (GADL) (de Paula et al., 2014), a multidimensional functional measure of BADL/IADL based on the Lawton-Brody (1969) and Katz (Katz et al., 1970) indexes of activities of daily living. The GADL has a hierarchical structure, with a general score and three

components of more specific activities: a measure of BADL (*Self-care*: ability to change clothes, use the toilet, use the shower, transference from bed or chair, and feed itself) and two components of IADL, *Instrumental Domestic* - ability to perform domestic chores, use the telephone, prepare meals and do the laundry and *Instrumental Complex* – ability to manage financial matters, do simple shopping, correct use of medication, and go out alone using transportation. We scored the activities on a 3-point likert scale (dependent, independent, or partially dependent of human or technological help to perform the activity). The measure was developed and previously validated in the participants of the present study diagnosed with MCI and AD (de Paula et al., 2014). The scale showed good evidence of reliability, construct, and criterion-related validity. We used the scores of Self-care (0-10), Instrumental-Domestic (0-8) and Instrumental-Complex (0-8) on the following procedures. To investigate the association of different cognitive functions with specific measures of functional performance we also used each item of the scale (13 different BADL/IDAL) independently.

Assessment of Depressive Symptoms

We assessed the depressive symptoms by the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale-15 (GDS-15) (Almeida and Almeida, 1999). A validation study conducted in Brazil attested its sensitivity and specificity for the detection of depression (Almeida & Almeida, 1999). However, since our focus was not to identify patients with major depressive disorder but to use a dimensional measure of its symptoms, we used the total score on this research. The use of the GDS on the detection of depressive symptoms in dementia is controversial. To reduce these biases, we selected only mildly demented patients for the AD group ($CDR \leq 1$). Due to participant's low formal education, to ensure the questions comprehension and validity of the report the examiner read the questions aloud.

Statistical procedures

We used four cognitive composite factors obtained from this sample with factor analysis. The procedures (de Paula et al 2013c; de Paula et al., Submitted) involved a principal axis factoring with an oblique rotation of the neuropsychological tests described in Cognitive Assessment. The factors were saved by the SPSS 20.0 regression method and standardized (Z-Score) based on the cognitively normal non-depressed participants. The four factors were

Executive Functions, Episodic Memory, Language/Semantic Memory, and Visuospatial Abilities. These factors showed high internal consistency and reliability (Cronbach's alpha > 0.800 for all factors). The use of factor analysis is useful to test different combination of cognitive constructs on the prediction of functional performance.

We carried out multivariate analysis of variance (continuous variables) or chi-square tests (dichotomous variables) to evaluate baseline differences in demographics, clinical, cognitive, and BADL/IADL performance data. The post hoc analysis (Sidak's method) evaluated pairwise group comparisons. Then, we carried multiple linear regressions, with forced entry model, to test whether performance on specific cognitive domains and the intensity of depressive symptoms could predict the scores on the GADL Self-care, Instrumental-Domestic and Instrumental-Complex components. Z-scores of Executive Functions, Episodic Memory, Language/Semantic Memory, and Visuospatial Abilities, along with depressive symptoms (GDS-15 total score) were entered as independent variables in the models. In addition, we carried out ordinal regression models to assess whether the cognitive measures and depressive symptoms predicts the performance on specific items for the GADL. Effect sizes are estimated by the adjusted R^2 (linear regression) or Nagelkerke Pseudo- R^2 (ordinal regression). We performed all analyses in the SPSS 20.0 (IBM Inc, 2011). Statistical significance set at $\alpha = 0.05$ (two-tailed).

RESULTS

Table 1 shows the sociodemographic, clinical data, and Z-scores for individual cognitive domains according to diagnosis. We observed a significant difference among groups for all cognitive domains and functional measures, after controlling for demographic data.

The Table 2 shows the predictors of GADL subscales scores. The Self-Care score model was not significant. Executive Functions and Episodic Memory were significant for three GADL Components, while Language/Semantic Memory influences only the Instrumental-Complex score. Visuospatial Abilities and depressive symptoms were not significant predictors of any GADL subscale.

All Instrumental-Domestic activities associated with executive functions and, except for the independence in doing personal laundry, by episodic memory. Language/Semantic memory was related only to the correct use of the telephone (make and receive calls). Visuospatial Abilities were not significantly related to any Domestic ADL. Depressive symptoms were

predictors of personal laundry and telephone use difficulties. The effect sizes for the comparisons were moderate-large, ranging from 22 to 28% of explained variance.

Episodic Memory was a significant predictor of all complex activities of daily living. Executive functions followed a similar pattern, but not the individual's ability to manage finances. Language/Semantic Memory was a significant predictor of independence in performing simple shopping and managing finances. Visuospatial Abilities was a significant predictor of the ability to go out alone and use transportation. Depressive symptoms predicted the ability to shop, handle financial matters and go out alone, but not medication management. The effect sizes of these models were large, ranging from 30 to 38% of explained variance.

Tables 3 show the role of the different cognitive factors and depressive symptoms as predictors of specific IADL. Since the cognitive factors and depressive symptoms were unrelated to GADL Self-Care scores, the following analyses were carried out for Instrumental-Domestic and Instrumental-Complex activities only.

Table 1. Participant's description and group comparisons

	NA (N=96) M (SD)	MCI (N=85) M (SD)	AD (N=93) M (SD)	Comparisons ¹
Age	72.61 (7.76)	73.18 (8.46)	73.18 (8.46)	-
Education	5.22 (4.29)	4.71 (4.00)	4.82 (3.46)	-
Depressive Symptoms (GDS-15)	4.33 (3.95)	2.94 (2.84)	3.82 (3.22)	-
Sex (% Female)	67%	60%	55%	-
Mini-Mental State Exam	25.53 (4.19)	23.52 (3.62)	20.59 (3.98)	NA > MCI > AD
Language/Semantic Memory	-0.34 (1.20)	-0.76 (0.96)	-1.69 (1.16)	NA > MCI > AD
Episodic Memory	-0.28 (0.80)	-1.22 (0.72)	-1.76 (0.65)	NA > MCI > AD
Visuospatial Abilities	-0.31 (1.08)	-0.84 (1.04)	-1.47 (1.05)	NA > MCI > AD
Executive Functions	-0.58 (1.34)	-1.21 (1.05)	-2.25 (1.09)	NA > MCI > AD
GADL Self-Care	9.94 (0.32)	9.99 (0.11)	9.78 (0.87)	NA = MCI > AD
GADL Domestic	7.68 (0.86)	7.41 (1.20)	5.74 (2.19)	NA = MCI > AD
GADL Complex	7.55 (1.27)	6.91 (1.47)	4.35 (2.57)	NA = MCI > AD

[Table 1]. NA: Normal Aging, MCI: Mild Cognitive Impairment, AD: Alzheimer's disease, M: Mean, SD: Standard-Deviation, W: Women's, GDS: Geriatric Depression Scale, IFI-LIN: Inventory of Older People functioning of the Laboratory of Neuropsychological Investigations 1 – Performed by One-Way ANOVA and Sidak's test.

Table 2. Linear regression models of cognitive function and depressive symptoms as predictors of different BADL and IADL

<i>GADL: Instrumental-Complex Score</i>						
F	df	p	R ²	Predictors	Std. β	p
24.66	(5, 268)	<0.001	30%	Executive Functions	0.22	0.007
				Episodic Memory	0.28	<0.001
				Language / Semantic Memory	0.23	0.001
				Visuospatial Abilities	-0.12	0.120
				Depressive Symptoms	-0.08	0.108
<i>GADL: Instrumental-Domestic Score</i>						
F	df	p	R ²	Predictors	Std. β	p
14.39	(5, 268)	<0.001	19%	Executive Functions	0.33	<0.001
				Episodic Memory	0.18	0.009
				Language / Semantic Memory	0.09	0.211
				Visuospatial Abilities	-0.10	0.237
				Depressive Symptoms	-0.05	0.402
<i>GADL: Self-care Score</i>						
F	df	p	R ²	Predictors	Std. β	p
1.37	(5, 268)	0.234	<1%	Executive Functions	0.20	0.039
				Episodic Memory	-0.02	0.780
				Language / Semantic Memory	-0.01	0.931
				Visuospatial Abilities	-0.14	0.116
				Depressive Symptoms	-0.05	0.299

ADL: Activities of Daily Living, GADL? General Activities of Daily Living Scale, Std.: Standard, df: Degrees of Freedom

Table 3. Ordinal regression analysis of cognitive functions and depressive symptoms as predictors of instrumental-domestic activities of daily living.

<i>Do simple domestic chores</i>							
χ^2	df	p	R ²	Predictors	Est.	SE	p
48.70	5	<0.001	26%	Executive Functions	-0.74	0.22	0.001
				Episodic Memory	-0.74	0.28	0.008
				Language/Semantic Memory	-0.24	0.19	0.207
				Visuospatial Abilities	0.49	0.25	0.065
				Depressive Symptoms	0.06	0.05	0.224
<i>Do personal laundry</i>							
χ^2	df	p	R ²	Predictors	Est.	SE	p
45.91	5	<0.001	24%	Executive Functions	-0.72	0.20	<0.001
				Episodic Memory	-0.61	0.25	0.015
				Language/Semantic Memory	-0.08	0.18	0.649
				Visuospatial Abilities	0.29	0.23	0.209
				Depressive Symptoms	0.11	0.05	0.025

<i>Use the telephone</i>								
χ^2	df	p	R ²	Predictors	Est.	SE	p	
52.97	5	<0.001	28%	Executive Functions	-0.57	0.20	0.005	
				Episodic Memory	-0.37	0.26	0.147	
				Language/Semantic Memory	-0.45	0.18	0.014	
				Visuospatial Abilities	0.14	0.24	0.558	
				Depressive Symptoms	0.15	0.05	0.003	
<i>Prepare meals</i>								
χ^2	df	p	R ²	Predictors	Est.	SE	p	
42.53	5	<0.001	22%	Executive Functions	-0.64	0.19	0.001	
				Episodic Memory	-0.47	0.24	0.046	
				Language/Semantic Memory	-0.01	0.17	0.978	
				Visuospatial Abilities	0.01	0.22	0.950	
				Depressive Symptoms	0.02	0.05	0.668	
<i>Manage finances</i>								
χ^2	df	p	R ²	Predictors	Est.	SE	p	
67.43	5	<0.001	30%	Executive Functions	-0.30	0.18	0.089	
				Episodic Memory	-0.81	0.23	<0.001	
				Language/Semantic Memory	-0.43	0.16	0.008	
				Visuospatial Abilities	0.05	0.20	0.801	
				Depressive Symptoms	0.11	0.05	0.016	
<i>Simple shopping</i>								
χ^2	df	p	R ²	Predictors	Est.	SE	p	
91.15	5	<0.001	38%	Executive Functions	-0.42	0.18	0.018	
				Episodic Memory	-0.95	0.24	<0.001	
				Language/Semantic Memory	-0.60	0.16	<0.001	
				Visuospatial Abilities	0.31	0.21	0.139	
				Depressive Symptoms	0.10	0.05	0.030	
<i>Use of medication</i>								
χ^2	df	p	R ²	Predictors	Est.	SE	p	
96.07	5	<0.001	38%	Executive Functions	-0.71	0.18	<0.001	
				Episodic Memory	-0.99	0.22	<0.001	
				Language/Semantic Memory	-0.27	0.15	0.077	
				Visuospatial Abilities	0.36	0.20	0.065	
				Depressive Symptoms	0.06	0.04	0.162	
<i>Go out alone and use transports</i>								
χ^2	df	p	R ²	Predictors	Est.	SE	p	
75.93	5	<0.001	33%	Executive Functions	-0.51	0.18	0.004	
				Episodic Memory	-0.72	0.22	0.001	
				Language/Semantic Memory	0.23	0.20	0.252	
				Visuospatial Abilities	-0.40	0.16	0.012	
				Depressive Symptoms	0.14	0.04	0.001	

χ^2 = Chi-Square test, df: Degrees of freedom, R²: Nagelkerke pseudo R-Square, Est.: Ordinal logistic regression model estimate, SE: Standard error

DISCUSSION

In the present study, we show that distinct cognitive domains have a significant impact on IADL in older adults with a wide range of cognitive function. Executive functioning and episodic memory showed the most significant association with functional performance. Language/Semantic Memory contributed to complex aspects of IADL and Visuospatial abilities contributed only to a specific activity. Depressive symptoms had a significant influence on more complex ADLs, such as handling finances. Basic ADLs was not significantly influenced by cognitive performance. The results agree with previous studies (Gold 2012; Royall et al., 2007; de Paula & Malloy-Diniz, 2013; Pereira, et al. 2008) and highlight the close relationship between deficits in specific cognitive domains and functional loss.

Predictors of Instrumental-Domestic ADL

Episodic memory and executive functions were the most important predictors of domestic ADL performance. The execution of these activities requires skills related to the identification and ordering of different steps necessary to achieve the final goal (e.g. different steps to prepare a meal) or recalling information after a period of time or in the face of distractors (e.g. remembering what of the house cleaning was already done and what was not). These behaviours are intrinsically related to different aspects of executive functioning and episodic memory.

Similar to our findings, previous studies have also found that performance on executive function and episodic memory were significant predictors of the ability to cook and do household chores (Mariani et al., 2008; Matsuda and Saito, 2005; Farias et al., 2003). A study adopted different measures of executive functions but found significant correlations only between verbal fluency and food preparing, cognitive flexibility and selective attention with doing laundry but no correlations between any executive aspects with house cleaning (Jefferson et al., 2006). Interesting research using different cognitive measures besides extrapyramidal signs and structural brain image found that even when controlling by the previous factors and sociodemographic measures the performance of tests of memory and executive functions were associate with cooking, and specific measures of executive functions with the ability to perform simple domestic chores (Bennett et al., 2006). We have also found an association between the presence of depressive symptoms with doing laundry. We hypothesize that this might be a bias from the participants of the study. Most of the older adults assessed have very low

socioeconomic level, and usually do not have laundry machines. Since they do the laundry manually, the association with depressive symptoms may be due to lack of energy or apathy, since this activity is very physically demand

We found significant associations between executive functions, language/semantic memory, and depressive symptoms on telephone use. The role of both cognitive predictors probably reflects the necessary communication skills to perform this activity. The neuropsychological test battery used in this study included instruments, which assessed two language processes: expressive language and understanding of meaning and access to lexical semantic and phonological. Therefore, we expected that ADLs related to communication skills would be significantly influenced by performance on these cognitive domains (Taler & Phillips, 2008; Razani et al. 2011). Farias and Colleagues (2003), however, found different results: the only significant predictor of performance of this activity was motor praxis. Besides these two factors, depressive symptoms contribute to impairment of this ADL. The social withdrawal, characteristic of elderly persons with depression (Cocoran et al., 2013), may reduce the willingness of the individual to actively pursue contact with other people, leading to impairments in this specific activity.

Predictors of Instrumental-Complex ADL

Two of the Complex-ADL activities involve the management of finances. Episodic memory and language/semantic memory significantly predicted financial management, while executive functions, episodic memory, and language/semantic memory performance predicted the shopping ability. These are complex activities and involve several cognitive processes that can be analysed independently as proposed in the conceptual model of Marson and Colleagues (2009): basic financial skills, financial conceptual knowledge, financial transactions, checkbook control, control banking and financial judgment. The authors identified the cognitive predictors of financial capacity in the spectrum normal aging, MCI and AD, using a specific questionnaire for financial management and a comprehensive battery of neuropsychological tests. Their findings suggest that basic math skills are the main predictor of financial capacity in these participants. The measure adopted in that study (an arithmetic test) show strong correlations with measures of working memory, an aspect of executive functions. Bennett and Colleagues (2006) report an association between working memory tests and the capacity to shop in older adults without dementia. Jefferson and Colleagues (2006) have also found an association between selective attention and the ability to shop and financial control. Tasks

related to episodic memory, basic math skills and a test related to language/semantic memory predicted financial control (Matsuda & Saito, 2005). Other work (Razani et al., 2011) evaluated some skills related to the management of money and found predictors like the present study: how to write out checks (language), control the checkbook (Executive Functions) and shopping ability (memory and executive functions). Another study found that motor praxis was also related to financial management (Farias et al., 2003). We found that depressive symptoms also predicted worse performance in management of finances. This finding contrasts with Farias and Colleagues (2003), who found no significant association between depressive symptoms and management of finances.

The ability to correct use its own medications was associated with executive functions and episodic memory in the present research. The association between cognitive impairment and this activity is well document on studies of MCI and AD patients (Maddigan et al., 2003; Sino, Sietzema, Egberts, & Schuurmans, 2014). A very common complaint by the patients with memory impairment is to forget when to take the medications and he has already used it or not, which emphasizes the role of different aspects of episodic memory for the correct maintenance of medical use routine (Matsuda & Saito, 2005). The complexity of the medication routine may lead to incorrect drug use (Maddigan et al., 2003) and might increase the involvement executive functions for adequate use of medication. A study reported that performance on executive functions (including working memory) was a significant predictor of medication use in older adults (Insel et al., 2006). However, Jefferson and Colleagues (2006) have not found significant associations in this direction. Maybe compensatory strategies may explain these discrepancies. Carlson, Fried, Xue, Tekwe & Brandt (2005) tested two objectives' measures of medication use capacity (schedule and pillbox) and found a significant association between memory performance and the schedule and with executive functions with the pillbox.

We found that executive functions, episodic memory, visuospatial skills, and depressive symptoms predicted ADLs related to going out of the home alone to distant locations using transportation. Different aspects of executive functions, such as planning, cognitive flexibility and selective attention were associate with transportation in the study of Jeferson and Colleagues (2006). This is a complex process dependent on the concerted activity of different cognitive functions mediated by different brain areas: the visual cortex (perception and visual flow), parietal lobe and caudate nucleus (egocentric representations), retrosplenial cortex (conversion referential egocentric to allocentric), hippocampus later (using cognitive maps) and anterior (construction of cognitive maps), prefrontal cortex (visuospatial working memory)

(Lithfous, Doufor & Després, 2013). Deficits in these functions were associated with impairment in “visually” dependent activities, such as driving, orientation and transport use (Farley et al., 2011; Silva, Laks & Engelhardt, 2009). However, despite the expected relationship between visuospatial abilities and the ability to travel long distances, few studies thus far have found a significant direct association between the neuropsychological performance and its functional counterpart. Our findings provide a model in which visuospatial and navigation abilities depends on executive functions, episodic memory, and visuospatial skills. Matsuda and Saito (2005) found similar results in the Japanese population. In their study, tasks related these cognitive domains predicted autonomy in this Instrumental-Complex activity of daily living. Depressive symptoms also predicted performance in travel. As in the use of the telephone, social withdrawal might mediate the association between depressive symptoms and functional performance on this task.

In our view, the strengths of the current study are the relatively large sample size, the heterogeneity of its participants and the use of fine-grained cognitive and functional measures for the assessment. The use of cognitive factors validated for this population instead of neuropsychological tests raw scores allow the construction of more precise conceptual models, and is easier to be generalized for other settings, since the data is analysed on the cognitive-construct level and might be represented by other cognitive tests. The use of a non-structured protocol and its independency for patient’s diagnoses also increase the validity of our finding. However, the present results should be viewed considering the study limitations. Although the neuropsychological measures used comprise four specific cognitive domains, the protocol lacked a specific measure of processing speed, a cognitive domain related to functional performance and a potential mediator of the influence of depression on daily functioning (Brown et al., 2013). The Executive Functions factor included measures related to processing speed in this population, such as verbal fluency tasks. Processing speed and executive functions influence verbal fluency independently (Paula et al., 2013c). Therefore, the relationship between the executive function domain factor and functional performance might be secondary to its processing speed component. Additional studies including more specific measures of processing speed, should evaluate the impact of this function on activities of daily living. In addition, the present study has a cross-sectional design, which limits the interpretation of our findings. Future studies with a longitudinal design are necessary to assess the impact of changes in specific cognitive functions on the performance of these specific activities of daily living.

Another important aspect is the lack of a true-ecological functional measure, since our work relies on scales of caregiver report.

In conclusion, we found that executive function and episodic memory are the cognitive domains most related to impairment in instrumental activities of daily living. Nonetheless, language, semantic memory and visuospatial abilities may influence specific IADL. The development of better predictive models can aid the development of tailored and personalized rehabilitation programs to improve functional performance on subjects with neurocognitive disorders.

REFERENCES

- Almeida, O.P., & Almeida, S.A. (1999). Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(10), 858-865.
- Bangen, K.J., et al. (2010). Associations between stroke risk and cognition in normal aging and Alzheimer's disease with and without depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(2), 175-182.
- Bombin, I., et al. (2012). Functional impairment as a defining feature of: amnesic MCI cognitive, emotional, and demographic correlates. *International Psychogeriatrics*, 24(9), 1494-1504.
- Bootsma-van der Wiel, A., Gussekloo, J., de Craen, A.J., et al. (2001). Disability in the oldest old: "can do" or "do do"? *Journal of American Geriatrics Society*, 49(7), 909-914.
- Brown, P.J., Woods, C.M., and Storandt, M. (2007). Model stability of the 15-item Geriatric Depression Scale across cognitive impairment and severe depression. *Psychology and Aging*, 22(2), 372-379.
- Brown, P.J., Devanand, D.P., Liu, X., & Caccappolo, E., for the Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative. (2011). Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 68(6), 617-626.
- Burton, C.L., Strauss, E., Hultsch, D.F., & Hunter, M.A. (2006). Cognitive functioning and everyday problem solving in older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 20(3), 432-452.
- Butters, M.A., et al. (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, 1(6), 587-595.
- Butter, M.A., et al. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 345-357.
- Cabrero-García, J., & López-Pina, J.A. (2008). Aggregated measures of functional disability in a nationally representative sample of disabled people: analysis of dimensionality according to gender and severity of disability. *Quality of Life Research*, 17(3), 425-36.
- Cahn-Weiner, D.A., Boyle, P.A., & Malloy, P.F. (2002). Tests of executive function predict instrumental activities of daily living in community-dwelling older individuals. *Applied Neuropsychology*, 9(3), 187-191
- Carlson, M.C., Fried, L.P., Xue, Q.L., Tekwe, C., & Brandt, J. (2005). Validation of the Hopkins Medication Schedule to identify difficulties in taking medications. *The Journal of Gerontology: Biological Sciences and Medical Sciences*. 60(2), 201-223.
- Chaytor, N., & Schmitter-Edgecombe, M. (2003). The ecological validity of neuropsychological tests: a review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychology Review*, 13(4), 181-197.

- Corcoran, J., Brown, E., Davis, M., Pineda, M., Kadolph, J., & Bell, H. (2013). Depression in older adults: a Meta-Synthesis. *Journal of Gerontological Social Work*, 56(6), 509-534.
- de Paula, J.J., et al. (2013a). 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*, 71 (9A), 596-599.
- de Paula, J.J., & Malloy-Diniz, L.F. (2013b). Executive functions as predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly. *Estudos de Psicologia*, 18(1), 117-124.
- de Paula, J.J., et al. (2013c). Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education. *PLoS One*, 8(9), e73167.
- de Paula, J.J., Costa, D.S., Bertola, L., Moraes, E.N., & Malloy-Diniz, L.F. (2013d). Verbal fluency in older adults with low educational level: what is the role of executive functions and processing speed? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(4), 440-442.
- de Paula, J.J., et al. (2014). Development validity and reliability of the General Activities of Daily Living Scale: a multidimensional measure of activities of daily living for older people. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, in press.
- Diniz, B.S., et al. (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *British Journal of Psychiatry*, 202, 329-335.
- Farias, S.T., Mungas, D., & Jagust, W. (2005). Degree of discrepancy between self and other-reported everyday functioning by cognitive status: dementia, mild cognitive impairment, and healthy elders. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(9), 827-834.
- Farias, S.T., et al. (2009). Longitudinal changes in Memory and Executive Functioning are associated with longitudinal change in Instrumental Activities of Daily Living. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(3), 446-461.
- Farley, K.L., Higginson, C.I., Sherman, M.F., & MacDougall, E. (2011). The ecological validity of clinical tests of visuospatial function in community-dwelling older adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(8), 728-738.
- Feher, E.P., Larrabee, G.J., & Crok, T.H. 3rd. (1992). Factors attenuating the validity of the Geriatric Depression Scale in a dementia population. *Journal of the American Geriatric Society*, 40(9), 906-909.
- Fieo, R.A., Austin, E.J., Starr, J.M., & Deary, I.J. Calibrating ADL-IADL scales to improve measurement accuracy and to extend the disability construct into the preclinical range: a systematic review. *BMC Geriatrics*, 11, 42.
- Fitzgerald, P.B., et al. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, 29(6), 683-695.
- Forlenza, O.V., et al. (2010). Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment. *World Journal of Biological Psychiatry*, 11(6), 774-780.
- Gold, D.A. (2012). An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(1), 11-34.
- Insel, K., Morrow, D., Brewer, B., & Figueredo, A. (2006). Executive function, working memory, and medication adherence among older adults. *The Journal of Gerontology: Psychological Sciences and Social Sciences*, 61(2), 102-107.
- Jefferson, A.L., Paul, R.H., Ozonoff, A., & Cohen, R.A. (2006). Evaluating elements of executive functioning as predictors of instrumental activities of daily living (IADLs). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(4), 311-320.
- Katz, S., Downs, T.D., Cash, H.R., & Grotz, R.C. (1970). Progress in the development of the index of ADL. *Gerontologist*, 10, 20-30.
- Lawton, M. P. (1988). Scales to measure competence in everyday activities. *Psychopharmacology Bulletin*, 24, 609-614.

- Lezak, M.D., Howienson, D.B., Bigler, E.D. & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment (5ed.)*. New York: Oxford University Press
- Lithfous, S., Dufour, A., & Després, O. (2013). Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Aging Research Reviews*, 12, 201-213.
- Maddigan, S.L., Farris, K.B., Keating, N., Wiens, C.A., & Johnson, J.A. (2003). Predictors of older adults' capacity for medication management in a self-medication program: a retrospective chart review. *Journal of Aging and Health*, 15(2), 332-52.
- Mariani, E., et al. (2008). Influence of comorbidity and cognitive status on instrumental activities of daily living in amnesic mild cognitive impairment: results from the ReGA1 project. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(5), 523-530.
- Marson, D.C., et al. (2009). Clinical Interview Assessment of Financial Capacity in Older Adults with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(5), 806-814.
- Matsuda, O., & Saito, M. (2005). Functional competence and Cognitive ability in mild Alzheimer's disease: relationship between ADL assessed by a relative/carer-rated scale and neuropsychological performance. *International Psychogeriatrics*, 17(2), 275-288.
- McKhann, G., et al. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- Moreira, L., et al. (2013). What role do executive functions play in the etiology of behavioral and psychological symptoms of dementia? An integrative review. *Acta Neuropsychologica*, 10(4), 519-535
- Naismith, S.L., et al. (2003). Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(6), 866-877.
- Naismith, S.L., Norrie, L.M., Mowszowski, L., and Hickie, I.B. (2012). The neurobiology of depression in later-life: Clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in Neurobiology*, 98(1), 99-143.
- Nakaaki, S., et al. (2007). Greater impairment of ability in the divided attention task is seen in Alzheimer's disease patients with depression than in those without depression. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23(4), 231-40.
- Niti, M., Ng, T.P., Chiam, P.C., & Kua, E.H. (2007). Item bias was present in instrumental activities of daily living scale in Asian older adults. *Journal of Clinical Epidemiology*, 60(4), 366-374.
- Nyunt, M.S., Lim, M.L., Yap, K.B., and Ng, T.P. (2012). Changes in depressive symptoms and functional disability among community-dwelling depressive older adults. *International Psychogeriatrics*, 24(10), 1633-1641.
- Panza, F., et al. (2010). Late-Life depression, mild cognitive impairment, and dementia: Possible Continuum? *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(2), 98-116.
- Park, B., Jun, J.K., and Park, J. (2013). Cognitive impairment and depression in the early 60s: which is more problematic in terms of instrumental activities of daily living? *Geriatrics & Gerontology International*, 14(1), 62-70.
- Pereira, F.S., Yassuda, M.S., Oliveira, A.M, & Forlenza, O.V. (2008). Executive dysfunction correlates with impaired functional status in older adults with varying degrees of cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 20(6), 1104-1115.
- Pereira, F.S., et al. (2010). Profiles of functional deficits in mild cognitive impairment and dementia: benefits from objective measurement. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(2), 297-305.
- Piccinni, A., et al. (2013). Neurodegeneration, β -amyloid and mood disorders: state of the art and future perspectives. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(7), 661-671.

- Petersen, R.C., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992.
- Razani, J., et al. (2010). Pattern of deficits in daily functioning and cognitive performance of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 24(1), 23-32.
- Reppermund, S., et al. (2011). The relationship of current depressive symptoms and past depression with cognitive impairment and instrumental activities of daily living in an elderly population: the Sydney Memory and Ageing Study. *Journal of Psychiatry Research*, 45(12), 1600-1607.
- Richard-Devantoy, S., et al. (2012). Deficit of cognitive inhibition in depressed elderly: a neurocognitive marker of suicidal risk. *Journal of Affective Disorders*, 140(2), 193-199.
- Royall, D.R., Lauterbach, E.C., Kaufer, D., Malloy, P., Coburn, K.L., Black, K.J. & Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. (2007). The cognitive correlates of functional status: a review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 19(3), 249-265.
- Schmitter-Edgecombe, M., Woo, E., & Greeley, D.R. (2009). Characterizing multiple memory deficits and their relation to everyday functioning in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 23(2), 168-77
- Seelye, A. M., Schmitter-Edgecombe, M., Cook, D. J., & Crandall, A. (2013). Naturalistic assessment of everyday activities and prompting technologies in mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19, 442-452.
- Sexton, C.E., et al. (2012). Exploring the pattern and neural correlates of neuropsychological impairment in late-life depression. *Psychological Medicine*, 42(6), 1195-1202.
- Sino, C.G., Sietzema, M., Egberts, T.C., & Schuurmans, M.J. (2014). Medication management capacity in relation to cognition and self-management skills in older people on polypharmacy. *Journal of Nutrition, Health and Sging*. 18(1), 44-49.
- Sikkes, S.A., de Lange-de Klerk, E.S., Pijnenburg, Y.A., Scheltens, P., Uitdehaag, B.M. (2009). A systematic review of Instrumental Activities of Daily Living scales in dementia: room for improvement. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 80(1), 7-12.
- Silva, M.T., Laks, J., & Engeldardt, E. (2009). Neuropsychological tests and driving in dementia: a review of the recent literature. *Revista de Saúde Pública*, 55(4), 484-488.
- Taler, V., & Phillips, N.A. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(5), 501-556.
- Tam, C.W.C., Lam, L.C.W., Lui, V.W.C., Chan, W.C., Chan, S.S.M, Chiu, H.F.K., & Chan, W.M. (2008). Clinical correlates of functional performance in community-dwelling Chinese older persons with mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 20(5), 1059-1070.
- Tham, M.W., et al. (2011). White matter abnormalities in major depression: evidence from post-mortem, neuroimaging and genetic studies. *Journal of Affective Disorders*, 132(1), 26-36.
- Thomas, V.S., Rockwood, K., & McDowell, I. (1998). Multidimensionality in instrumental and basic activities of daily living. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51(4), 315-321
- Tomita, A., and Burns, J.K. (2013). Depression, disability and functional status among community-dwelling older adults in South Africa: evidence from the first South African National Income Dynamics Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(12), 1270-1279.
- Wadsworth, L.P., et al. (2012). Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(2), 96-111.
- Zahodne, L.B., Devanand, D.P., and Stern, Y. (2013). Coupled cognitive and functional change in Alzheimer's disease and the influence of depressive symptoms. *Journal of Alzheimers Disease*, 34(4), 851-860.

4.6 - RESULTADOS COMPLEMENTARES

4.6.1 - Análise da associação entre destreza motora fina e funcionalidade

Um aspecto não abordado ao longo dos estudos anteriores é a contribuição de outros fatores, além da cognição e dos sintomas depressivos, para o desempenho funcional em idosos com CCL e DA. A maior parte das AVDs investigadas demandam, além dos recursos cognitivos detalhados nos estudos 4 e 5, aspectos ligados à sensopercepção e motricidade (Royall et al., 2007; Gold, 2012). A destreza motora fina é comumente utilizada como medida da coordenação motora em idosos. Ela apresenta declínio semelhante às habilidades cognitivas de natureza fluida e se relaciona a outros aspectos da motricidade, incluindo a capacidade de marcha, equilíbrio, transferência e às praxias (Strauss et al., 2006). Estudos sugerem que o envelhecimento normal se associe a uma redução na velocidade e precisão da destreza motora fina, mas não necessariamente à força (Diermayr et al., 2011), e ela se associa a piores desfechos funcionais (Falconer et al., 1991). A redução na velocidade e precisão dos movimentos podem ser ainda mais comprometidas na DA (Yan & Dick, 2006; Yan, Rountree, Massman, Doody & Li, 2008), e no CCL (Lee et al., 2013). Essa análise preliminar objetiva avaliar a associação entre a destreza motora fina, cognição e sintomas depressivos com o desempenho funcional em pacientes com DA.

Foram avaliados 45 pacientes (29 mulheres) diagnosticados com DA provável pelos critérios de Mckhann e colaboradores (2011). Os pacientes encontravam-se entre as fases iniciais e moderadas da síndrome ($CDR < 2$), e apresentaram em média 76.5 (± 7.0) anos de idade e 3.2 (± 2.9) anos de escolaridade. O escore médio no Mini-Exame do Estado Mental foi de 19.1 (± 3.3) pontos, e o escore total médio da Escala Mattis para Avaliação de Demências 92.5 (± 13.9) pontos. A avaliação dos *sintomas depressivos* foi realizada por meio da Escala de Depressão Geriátrica, versão de 15 itens. A avaliação funcional foi realizada por meio da GADL, escala desenvolvida e validada no estudo 2. Foram adotados os escores em *AVDs de Autocuidado*, *AVDs Domésticas* e *AVDs complexas*.

A destreza motora fina foi avaliada por meio do Nine Hole-Peg Test (Grice et al., 2003). O teste envolve um pequeno tabuleiro de madeira com nove furos e nove pinos, onde requisita-se ao probando que encaixe um pino em cada furo, utilizando apenas uma das mãos, o mais rápido possível. Após a colocada de todos os pinos ele os deve remover, um por vez, o mais

rápido possível. O teste é realizado duas vezes com cada mão. O tempo total gasto nas quatro tentativas foi adotado como medida de *destreza motora fina*.

A avaliação cognitiva contou com quatro medidas neuropsicológicas específicas, baseadas no modelo apresentado na introdução dessa tese e validadas no Estudo 3. Foram selecionados o total de palavras do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (Malloy-Diniz et al., 2007a) como medida de *memória episódica*; o escore da Bateria de Avaliação Frontal (Dubois et al., 2000) como medida de *funções executivas*; o escore parcial de compreensão do Token Test como medida de *linguagem* e a pontuação no Teste de Construção com Palitos (Baiyewu et al., 2004) como medida de *habilidades visioespaciais*. Além dessas quatro variáveis foi adotado o tempo de leitura do Teste dos Cinco Dígitos (Sedó, 2007) como medida de *velocidade de processamento*. Esse último teste envolve a leitura de números de 1 a 5 apresentados em 50 estímulos. Registra-se o tempo de execução em segundos.

A associação entre as medidas cognitivas, destreza motora fina, sintomas depressivos e funcionalidade foi avaliada por um modelo linear geral multivariado. As medidas de AVDs funcionais foram adicionadas como variáveis dependentes, o sexo como um fator fixo e as demais medidas, junto à idade e escolaridade, como covariáveis. A Tabela 5 apresenta a descrição dos participantes e os resultados da avaliação dos sintomas depressivos, destreza motora fina, cognição e funcionalidade. A tabela apresenta também a porcentagem de participantes com desempenho abaixo dos pontos de corte propostos nos Estudos 2 e 3 para as medidas cognitivas e funcionais ou abaixo do percentil 5 frente aos estudos normativos.

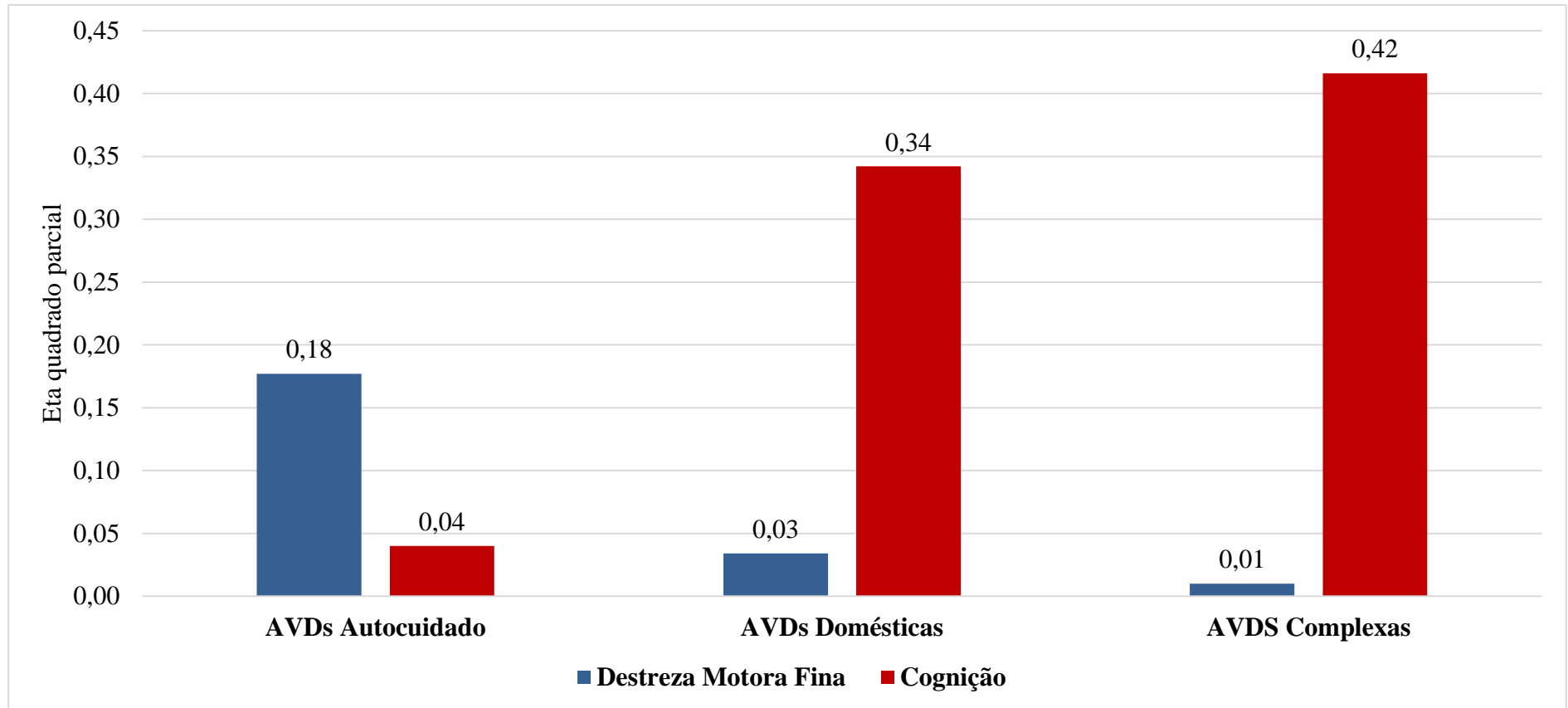
O modelo linear multivariado para as AVDs Complexas foi significativo ($F=2.23$, $p=0.039$), contando com efeitos principais das Funções Executivas ($p=0.012$, $\rho\eta^2=0.17$) e Linguagem ($p=0.010$, $\rho\eta^2=0.18$). O modelo para as AVDs Domésticas seguiu padrão semelhante ($F=1.93$, $p=0.045$), mas teve como único preditor as funções executivas ($p=0.045$, $\rho\eta^2=0.10$). Já o modelo para AVDs de Autocuidado também foi significativo ($F=2.15$, $p=0.047$), e o único efeito principal significativo foi da variável relacionada à destreza motora fina ($p=0.011$, $\rho\eta^2=0.18$). A Figura 5 representa os tamanhos de efeito dos sintomas depressivos, cognição e motricidade para cada tipo de AVD (considerando todas as medidas). Nota-se um padrão de dissociação entre aspectos cognitivos e motores frente ao tipo de AVD: aspectos relacionados ao funcionamento cognitivo foram associados às AVDs de natureza instrumental (Domésticas e Complexas) e aspectos relacionados à motricidade fina a AVDs de natureza básica (relacionadas ao autocuidado).

Tabela 5. Descrição dos participantes da análise sobre destreza motora fina e funcionalidade

Domínio	Medida	M	DP	Min	Max	Corte	% Def. ¹
Sintomas Depressivos	Escala de Depressão Geriátrica	4.1	2.3	0	11	>5	13%
Funções Executivas	Bateria de Avaliação Frontal	8.4	3.1	1	15	<12	83%
Memória Episódica	RAVLT (Total)	18.8	7.0	5	37	<38	100%
Linguagem	Token Test (compreensão)	10.1	4.3	1	18	<14	80%
Hab. Visioespaciais	Construção com Palitos	9.3	3.1	1	12	<11	53%
Vel. Processamento	FDT-Leitura	63.4	27.1	27	148	>54	62%
Destreza Motora Fina	9 Hole-Peg Test	141.6	29.9	89	236	>153	31%
AVDs Autocuidado	GADL - Autocuidado	9.4	0.9	6	10	<10	35%
AVDs Domésticas	GADL – Domésticas	5.6	2.1	0	8	<8	78%
AVDs Complexas	GADL - Complexas	3.2	2.5	0	8	<7	93%

1-% de sujeitos com pontuação abaixo ou acima da nota de corte. RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, FDT: Teste dos Cinco Dígitos, GADL: Escala Geral de Atividades de Vida Diária, AVDs: Atividades de Vida Diária, M: Média, DP: Desvio-Padrão, Min: Mínimo, Max: Máximo.

Figura 5. Tamanhos de efeito das variáveis cognitivas (em conjunto) e da motricidade fina como preditores de desempenho funcional em AVDs de Autocuidado, Domésticas e Complexas.



Os resultados das análises anteriores são convergentes aos do Estudo 5, onde variáveis cognitivas não se associaram significativamente ao desempenho em AVDs de Autocuidado, mas se associaram às AVDs Domésticas e Complexas. As magnitudes de efeito encontradas nessas novas análises são maiores que as reportadas anteriormente. O efeito pode ser consequência da seleção dos participantes (apenas pacientes com DA), que apresentam comprometimento funcional mais expressivo (aumentando a variabilidade dos resultados) e perfil cognitivo mais heterogêneo. Os resultados são compatíveis com os discutidos por Royall e colaboradores (2007), que consideraram em determinado momento apenas estudos com pacientes demenciados. A motricidade fina por sua vez se associou apenas às atividades de Autocuidado, sugerindo um padrão de dissociação cognitivo-motora frente ao desempenho das AVDs de natureza básica e instrumental. A destreza motora fina (incluindo a agilidade dos movimentos manuais, força e coordenação) é um determinante da capacidade funcional e qualidade de vida, como sugerem estudos recentes com medidas experimentais e clínicas, em idosos ou outras populações (Dayanidhi & Valero-Cuevas, 2014; Kierkegaard et al, 2012). Os resultados sugerem que a adição da destreza motora fina nos modelos preditivos de funcionalidade pode aumentar a sensibilidade dos mesmos frente às AVDs de Autocuidado (Falconer et al., 1991).

4.6.2 - Preditores cognitivos de mudança funcional em uma perspectiva longitudinal

Os estudos realizados ao longo dessa tese adotaram um delineamento transversal, com foco na avaliação cognitiva e funcional após o diagnóstico dos participantes. Contudo, os grupos clínicos avaliados, CCL e DA, representam um continuum sintomático decorrente de uma mesma etiologia (Jack et al., 2013). Nesse sentido o acompanhamento longitudinal dos participantes é fundamental para uma melhor compreensão de como os fatores cognitivos, os sintomas de humor e outras variáveis como interagem sobre a perda funcional.

Pacientes com CCL apresentam maior probabilidade de conversão para DA quando comparados a idosos saudáveis (Petersen et al., 2001; Albert et al., 2011; Jack et al., 2013). Diferentes fatores se associam a um maior risco de conversão CCL-DA, desde a mudança em marcadores biológicos (Jack et al., 2013), autopercepção da saúde geral (Sargent-Cox et al., 2011), presença de transtornos psiquiátricos (Kim et al., 2013), ou eventos vasculares (Defrancesco et al., 2013). O comprometimento de diferentes funções cognitivas, tais como a memória episódica e semântica (Egli et al., 2014; Gainotti et al., 2014), funções executivas

(Ewers et al., 2013), linguagem (Wong et al., 2013), processamento espacial (Aretouli et al., 2011), e velocidade de processamento (Chapman et al., 2011) são associadas a uma maior probabilidade de conversão CCL-DA. O mecanismo pelos quais os fatores cognitivos se associam conversão é a perda funcional, dado que no diagnóstico diferencial entre as duas condições a variável mais determinante é o estado funcional (Albert et al., 2011; Mckhann et al., 2011). Temporalmente, os fatores interagem em um modelo onde biomarcadores acarretam perda cognitiva, e ela a perda funcional (Jack et al., 2013). Essa perda ocorreria de forma mais precoce que a própria conversão entre CCL-DA, dado que algum prejuízo funcional é característico e esperado nos pacientes com CCL. Nesse sentido, identificar quais fatores cognitivos contribuem para as alterações funcionais é de fundamental importância para o acompanhamento e manejo clínico desses pacientes. Os fatores cognitivos podem ser utilizados como preditores na mudança do estado funcional dos sujeitos. Essa breve comunicação objetiva avaliar quais são os preditores cognitivos de mudanças funcionais em pacientes com CCL e DA.

Participaram do estudo 36 idosos diagnosticados com CCL (N=18) e DA (N=18), predominantemente do sexo feminino (N=24), com base nos critérios diagnósticos propostos por Albert e colaboradores (2011) e McKhann e colaboradores (2011). Os participantes do grupo CCL eram do subtipo amnésico, 11 de domínio único e 7 de múltiplos domínios. Os participantes apresentaram em média 74.5 (± 7.8) anos de idade e 3.4 (± 2.6) anos de escolaridade. Os pacientes foram acompanhados longitudinalmente após o diagnóstico e a implementação dos cuidados de saúde recomendados pela equipe (com foco no controle de outras doenças e comorbidades, mas incluindo também o uso de inibidores de anticolinesterase para os pacientes com demência), e realizaram nova avaliação após aproximadamente 1.2 (± 0.4) anos, com a mesma equipe e o mesmo protocolo. A Tabela 6 apresenta os resultados da avaliação cognitiva breve (Mini-Exame do Estado Mental e Escala Mattis para Avaliação de Demências) entre as duas avaliações.

Os cuidadores dos participantes do estudo (geralmente familiares) responderam a GADL, apresentada no Estudo 2 dessa tese. Como medidas funcionais foram selecionados os índices de AVDs de Autocuidado, AVDs Domésticas e AVDs Complexas. Como medida de sintomas depressivos foi adotada a Escala de Depressão Geriátrica versão reduzida (GDS-15). Maiores resultados são indicativos de sintomas mais severos.

A avaliação cognitiva contou com um amplo conjunto de medidas, de forma a evitar efeitos de chão ou teto de cada teste e se aproximar mais precisamente do construto cognitivo avaliado. Devido ao tamanho amostral reduzido não foi possível reduzir as medidas cognitivas pelo processo de análise fatorial. Com base nos estudos anteriores (1 e 3), selecionamos três medidas neuropsicológicas para cada um dos construtos descritos abaixo, visando desenvolver escores específicos para cada função. Os testes são expostos no Quadro 6.

Quadro 6. Descrição das medidas cognitivas utilizadas no acompanhamento longitudinal de um pequeno grupo de pacientes com CCL e DA

Domínio	Medida	Referência Original
Funções	Fluência Verbal Animais	Lezak et al. (2012)
Executivas	Torre de Londres	Portella et al. (2003)
	Bateria de Avaliação Frontal	Dubois et al. (2000)
Linguagem /	TN-LIN (Nomeação)	Malloy-Diniz et al. (2007a)
Memória Semântica	Token Test Reduzido	De Renzi & Faglioni (1979)
	Conceituação (Escala Mattis)	Mattis (1988)
Habilidades	Construção com Palitos	Baiyewu et al. (2004)
Visioespaciais	Construção (Escala Mattis)	Mattis (1988)
	Cópia da F-LIN (Figura Complexa)	de Paula et al. (2012)
Velocidade de	Teste dos Cinco Dígitos (Leitura)	Sedó (2007)
Processamento	Teste dos Cinco Dígitos (Contagem)	Sedó (2007)
	Nine Hole-Peg Test (soma dos tempos)	Grice et al. (2003)
Memória	Evocações do RAVLT (soma)	Malloy-Diniz et al. (2007b)
Episódica	Evocações da F-LIN (soma)	de Paula et al. (2012)
	Memória (Escala Mattis)	Mattis (1988)

TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, RAVLT: Teste de aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, F-LIN: Figura de Taylor Simplificada desenvolvida pelo Laboratório de Investigações Neuropsicológicas.

Os resultados nos testes neuropsicológicos foram transformados em escores padrão (Z) com base na média e desvio-padrão dos próprios participantes do estudo. Após a transformação foi computada a média aritmética para cada fator cognitivo, expressa na mesma métrica (Média=0, DP=1). Ressalta-se que na ausência de um grupo controle, os resultados não podem ser interpretados diretamente como um indicativo da intensidade do comprometimento cognitivo.

A descrição dos participantes foi realizada primeiramente por estatística descritiva (Mediana e intervalo interquartis) devido a distribuição predominantemente não-paramétrica

dos dados cognitivos. Comparações entre a primeira e a segunda avaliação (estratificadas por grupo) foram realizadas pelo teste de Wilcoxon. A diferença entre os escores na GADL entre a primeira e a segunda avaliação dos participantes foi utilizada como variável dependente nas próximas análises. Apesar do pequeno tamanho amostral, as variáveis relacionadas a AVDs Domésticas e Complexas apresentaram distribuição normal segundo a análise dos histogramas. As AVDs de Autocuidado contudo violaram a distribuição normal. De forma a amenizar os vieses de sua análise aplicou-se uma transformação inversa na variável, após ajuste aritmético. Os resultados foram primeiramente correlacionados com os escores cognitivos obtidos na linha de base dos participantes. As variáveis que apresentaram correlação significativa com os escores e mudança na funcionalidade foram então adicionadas em modelos de regressão linear do tipo stepwise, de forma a avaliar quais medidas de base se associaram às mudanças funcionais. As análises foram realizadas no SPSS 20.0 (IBM Inc., 2011 – Chicago, US) e o nível de significância estatística estabelecido em 0.05.

A descrição dos participantes do estudo é exposta na Tabela 6. As comparações entre a primeira e a segunda avaliação sugere relativa estabilidade do quadro clínico, com diferenças significativas restritas ao grupo de pacientes com DA na subescala de memória da Escala Mattis, com magnitude de efeito elevada ($r=0.7$). Houve contudo uma tendência importante à piora funcional nas AVDs Complexas no grupo de pacientes com DA ($p=0.069$). Nas demais análises pode ser observado um padrão sugestivo de piora discreta no grupo DA e estabilidade ou melhora no grupo CCL, embora as comparações não tenham sido estatisticamente significativas.

A tabela 7 descreve as correlações entre os escores de mudança funcional e as variáveis cognitivas para cada um dos domínios avaliados. Foi encontrada ao menos uma correlação significativa entre a mudança na capacidade funcional e aspectos cognitivos para cada tipo de AVD. As correlações significativas foram predominantemente moderadas (-0.330 a -0.420). Os modelos de regressão para cada uma das variáveis de mudança foram todos significativos. O modelo para AVDs de Autocuidado contou apenas com o preditor “Habilidades Visioespaciais” ($F(1,34)=7.2$, $p=0.011$, $R^2=0.15$). No modelo relacionado às AVDs Complexas apenas o preditor “Linguagem” foi significativo ($F(1,34)=7.1$, $p=0.012$, $R^2=0.14$). O último modelo, que envolveu as AVDs Domésticas, apenas as funções executivas foram preditores de mudança funcional ($F(1,34)=7.3$, $p=0.010$, $R^2=17\%$). Os valores médios são expostos na Figura 6.

Tabela 6. Descrição dos participantes e comparações entre a primeira e segunda avaliação no acompanhamento longitudinal de um pequeno grupo de pacientes com CCL e DA

	CCL					DA				
	Avaliação 1		Avaliação 2			Avaliação 1		Avaliação 2		
	Pc50	Pc25-75	Pc50	Pc25-75	Z ¹	Pc50	Pc25-75	Pc50	Pc25-75	Z ¹
Mini-Exame do Estado Mental	25	22-27	26	21-27	0.0	20	16-22	20	16-21	-0.1
GDS-15	4	3-6	4	1-6	-0.6	4	3-5	3	2-5	0.0
DRS - Atenção	35	34-35	35	33-36	-0.2	34	34-36	34	32-35	-1.5
DRS – I/P	28	24-35	29	27-34	-0.8	26	21-28	23	19-25	-1.3
DRS - Construção	6	6-6	6	6-6	0.0	5	2-6	5	2-6	-0.4
DRS - Conceituação	30	27-36	33	28-37	-1.3	23	20-24	23	19-27	-0.2
DRS - Memória	19	27-21	16	14-21	-0.4	13	11-19	11	10-12	-2.7*
DRS - Total	120	111-129	122	113-131	-0.4	101	98-108	93	88-102	-1.0
GADL Autocuidado	10	10-10	10	10-10	-0.4	10	9-10	10	8-10	-1.1
GADL Domésticas	8	7-8	8	7-8	-1.6	7	5-8	7	5-8	-0.5
GADL Complexas	7	4-8	8	5-8	-1.3	6	6-8	2	0-5	-1.8 ²

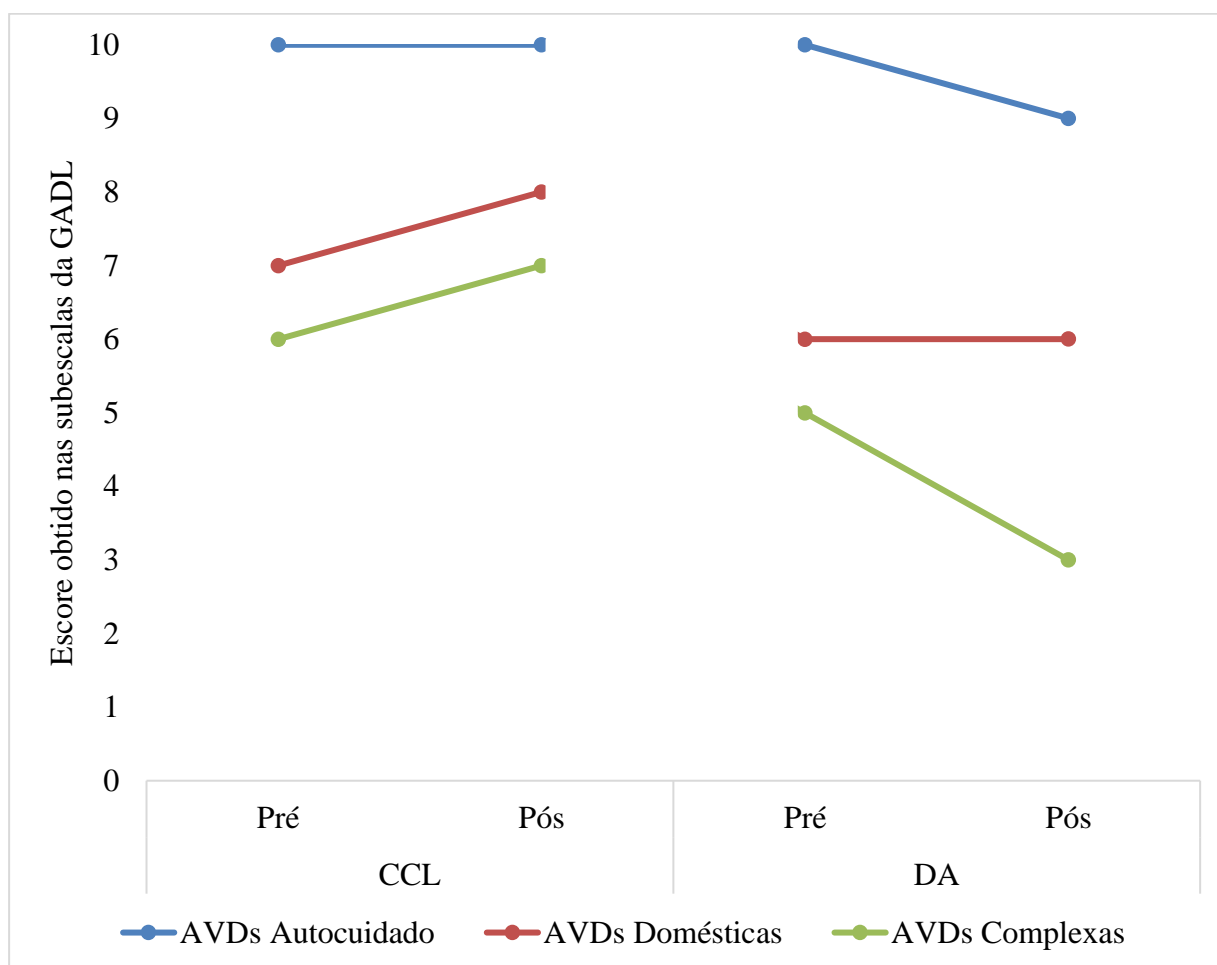
1 – Teste de Wilcoxon, *p<0.05, 2-Tendência (p=0.069), GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica versão de 15 itens, DRS: Escala Mattis para Avaliação de Demências, I/P: Iniciativa e Perseveração, GADL: Escala Geral de Avaliação das Atividades de Vida Diária.

Tabela 7. Correlações entre os componentes cognitivos avaliados na linha de base dos pacientes e mudanças funcionais no acompanhamento longitudinal de um pequeno grupo de pacientes com CCL e DA

	Δ Autocuidado	Δ Domésticas	Δ Complexas
Memória Episódica	-0.215	-0.291	-0.392*
Linguagem	-0.252	-0.416*	-0.280
Hab. Visioespaciais	-0.420*	-0.152	-0.380*
Funções Executivas	-0.154	-0.330*	-0.417*
Vel. Processamento	0.298	0.202	0.233
Sintomas Depressivos	0.012	-0.015	-0.101

p<0.05

Figura 6. Médias no desempenho na realização de AVDs no acompanhamento longitudinal de um pequeno grupo de pacientes com CCL e DA



Os resultados dessas análises sugerem uma relativa estabilidade quanto ao desempenho funcional entre o período de um ano, tanto para os pacientes com DA quanto para os pacientes com CCL. Os dados sugerem um padrão onde os pacientes com DA apresentaram uma tendência mais clara ao declínio funcional (sobretudo nas AVDs Complexas) e os pacientes com CCL apresentaram relativa melhora no mesmo intervalo. Discrepâncias quanto ao desfecho do CCL, nos termos de remissão, progressão e estabilização, são dependentes das características da população estudada, como revisto por Pertersen e colaboradores (2014). Esses autores sugerem que múltiplos fatores etiológicos se relacionam ao CCL, e eles podem coexistir ou não com os biomarcadores característicos da doença de Alzheimer. Como a amostra desse estudo correspondeu ao intervalo entre a primeira avaliação dos participantes e seu retorno em aproximadamente um ano, a tendência a uma recuperação funcional nos pacientes com CCL pode ser secundária à melhor atenção à saúde, sobretudo o controle de doenças crônicas e sintomas de humor. A Tabela 7 sugere também que a melhora funcional não é acompanhada por mudanças cognitivas robustas no Mini-Exame do Estado Mental e na Escala Mattis para Avaliação de Demências, sugerindo uma estabilidade do quadro cognitivo dos participantes. Não obstante, há uma redução nos escores relativos à memória episódica, esperado em pacientes com CCL que apresentem o perfil clínico da doença de Alzheimer.

O período de acompanhamento dos pacientes é um fator preponderante para a conversão CCL-DA. Nesses resultados os pacientes foram avaliados em um período relativamente curto, em média pouco mais de um ano após a avaliação inicial. Petersen e colaboradores (2014) discutem com base em uma revisão de literatura sobre o tema o papel dessa possível remissão dos sintomas cognitivos ou funcionais a longo prazo. Se a mesma se mostra atrelada a fatores ligados à saúde geral (como o controle de doenças crônicas), remissão de sintomas psiquiátricos ou aspectos socioambientais, há uma probabilidade maior de estabilização ou remissão do CCL. Gure e colaboradores (2013) sugere que quase 40% das limitações funcionais em pacientes que apresentam comprometimento cognitivo, mas não preenchem os critérios diagnósticos para demência são atribuídas a problemas de saúde física. Um estudo recente analisou mais de 3000 pacientes diagnosticados com CCL após um ano de acompanhamento, e encontraram uma taxa de remissão dos sintomas cognitivos e funcionais de aproximadamente 16% dos participantes (Koepsell & Monsell, 2013). Contudo, em pacientes onde tais condições estejam devidamente controladas há evidências de que uma remissão ou melhora dos sintomas em curto prazo podem apresentar conversão no acompanhamento a médio ou longo prazo (Koepsell & Monsell, 2013; Lopez et al., 2012; Palmer et al., 2002). Ainda assim, uma metanálise sobre o tema realizada

por Mitchell e Shiri-Feshki (2009) sugere que a maior parte dos portadores de CCL não apresentarão conversão para demência, sobretudo os participantes identificados em estudos populacionais.

Como a mudança funcional é considerada um dos principais mecanismos de conversão entre as duas condições (Nygård, 2003; Luck et al., 2011), o modelo estatístico proposto nessa análise contou com a variação funcional entre a primeira e a segunda avaliação como medida alvo, e não necessariamente a conversão entre os diagnósticos (dado indisponível no momento das análises). O Procedimento pode ser usado tanto enquanto preditor de melhora ou de piora dos sintomas funcionais. Dos quatro domínios cognitivos comumente avaliados em pacientes com CCL e DA, apenas a memória episódica não foi significativamente associada às variáveis de mudança funcional, provavelmente devido à baixa variabilidade dos testes dessa função, como discutido no Estudo 1 (de Paula & Malloy-Diniz, 2013).

Os resultados sugerem que um melhor desempenho em tarefas de linguagem se associa à melhora funcional em AVDs Complexas, enquanto os maiores déficits nessas tarefas sugerem um prognóstico de piora funcional. Eles encontram-se de acordo com o modelo testado no Estudo 5 dessa tese, onde as funções executivas, a linguagem e a memória episódica foram os fatores cognitivos relacionados às AVDs Complexas, e são corroborados por outros estudos revisados Royall e colaboradores (2007) e Gold (2012). Em relação às AVDs Domésticas o melhor desempenho em tarefas de funções executivas se relacionou a melhora funcional no período de seguimento, enquanto déficits nessas funções se associaram a um pior desfecho funcional. Novamente os resultados corroboram o modelo proposto no Estudo 5, ao qual apenas as funções executivas e a memória se associaram às AVDs Domésticas, achados também discutidos em outros estudos (Royall et al., 2007; Gold, 2012; Fortin et al., 2003). Em relação às AVDs de Autocuidado os resultados sugerem que o desempenho em tarefas de processamento visioespacial se associou a melhora ou piora dos sintomas funcionais. Esses resultados são particularmente frágeis, dada a pouca variabilidade dessa medida. Contudo, considerando o continuum funcional proposto para as AVDs nos Estudos 2 e 5, o único fator cognitivo que ainda não havia se associado ao desempenho funcional foi o processamento espacial. Como as AVDs de Autocuidado são de natureza mais simples e comprometidas tardiamente, e o processamento visioespacial tende a apresentar relativa estabilidade nas fases iniciais da DA (Salmon & Bondi, 2009). Uma mudança nesse aspecto cognitivo seria o “último” comprometimento apresentado pelo paciente, e, dessa forma, o mais fortemente associado ao desfecho funcional em atividades de Autocuidado.

Em síntese os resultados dessa segunda análise complementar sugerem relativa estabilidade entre a capacidade funcional dos pacientes com CCL e DA em aproximadamente 1 ano de acompanhamento, com uma tendência a melhora no primeiro grupo e a piora no segundo grupo.

4.6.3 - Identificação de subgrupos funcionais entre os participantes do estudo

Os resultados apresentados até o momento sugerem uma organização hierárquica das AVDs e padrões de associação mais específicos com as funções cognitivas e os sintomas depressivos com atividades específicas. As consideraram os participantes dos estudos como um todo, a despeito do diagnóstico, tendo por foco uma análise estrutural entre as diferentes variáveis predictoras com seus desfechos funcionais. Uma forma reanalisar os dados propostos de validar internamente os resultados seria um procedimento encontrados até o momento seria realizar uma análise secundária, com o mesmo objetivo, mas métodos e delineamento distintos. Essa seção apresenta uma releitura das análises anteriores considerando grupos específicos de participantes definidos com base em seu perfil de funcionalidade.

Na amostra completa utilizada nos estudos 3, 4 e 5 (n=274) foi realizada uma análise de conglomerados (*cluster analysis*) objetivando classificar os participantes em relação ao seu perfil funcional. Embora seja esperada uma sobreposição entre perfis de funcionalidade com o diagnóstico dos pacientes – visto que eles definem a transição entre o CCL e a DA é a perda funcional (Albert et al., 2011; Winblad et al., 2004) – a caracterização de subgrupos definidos com base na funcionalidade permite identificar indivíduos com características limítrofes entre o envelhecimento normal e o patológico. A análise de conglomerados foi realizada em dois passos, utilizando o software SPSS 20.0.

Primeiramente uma análise de cluster hierárquica, de natureza exploratória, foi conduzida nos participantes contendo como variáveis de classificação as 13 AVDs mensuradas pela G-ADL. As variáveis foram incluídas no modelo como medidas contínuas discretas. O método selecionado para a formação de conglomerados foi o teste de Ward, e as medidas foram analisadas por meio da distância euclidiana ao quadrado. De forma a reduzir vieses metodológicos os participantes foram organizados no banco de dados de forma aleatória e as variáveis transformadas em escores padrão (M=0, DP=1). A interpretação da análise foi realizada de forma visual por dois observadores independentes, com base no dendograma

(Figura 6) e nos coeficientes de aglomeração fornecidos pelo programa (Figura 7). De forma consensual observou-se uma solução de três conglomerados. Com base nesses resultados uma segunda análise foi realizada, dessa vez utilizando-se o método de classificação de várias médias (*K-Mean Clusters*), configurado de forma semelhante ao modelo anterior com exceção do número de conglomerados extraídos, agora fixos em 3.

Figura 7. Dendograma da análise de conglomerados hierárquica contendo as diferentes AVDs analisadas nos estudos originais*

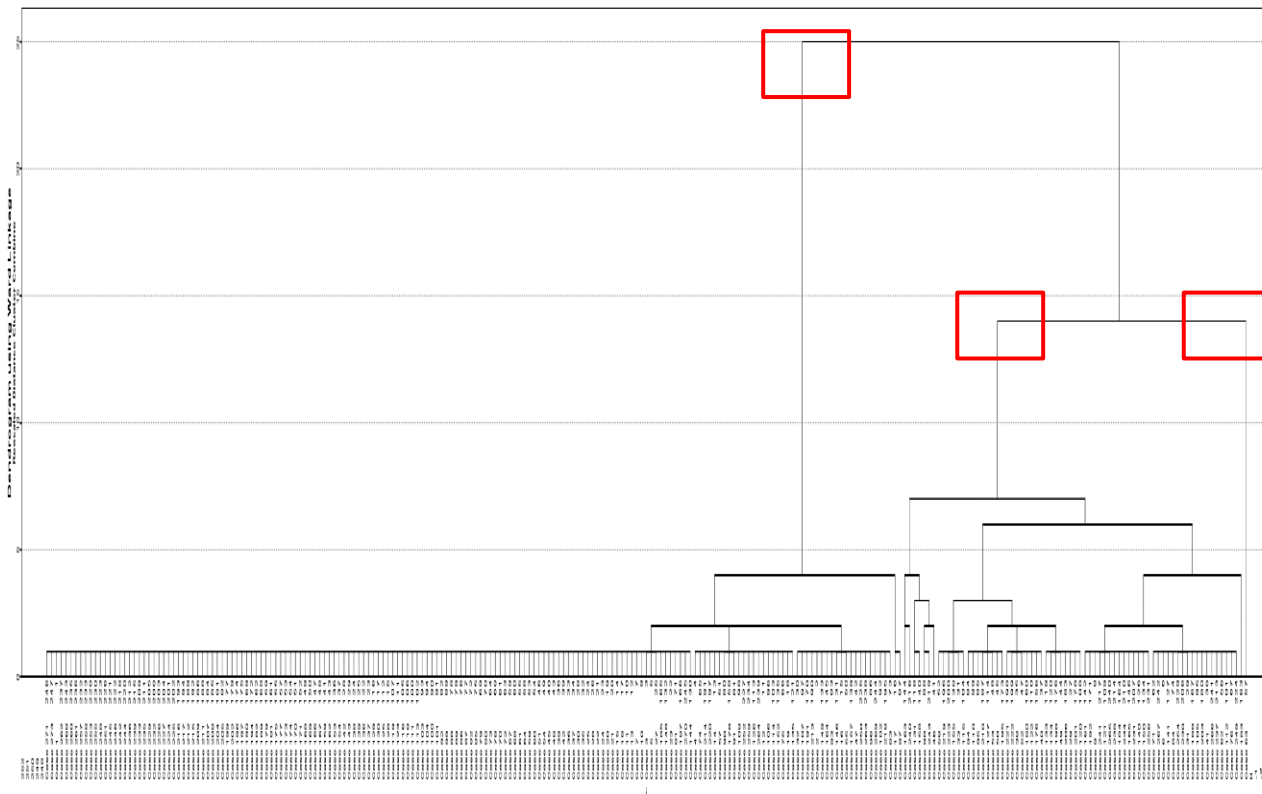
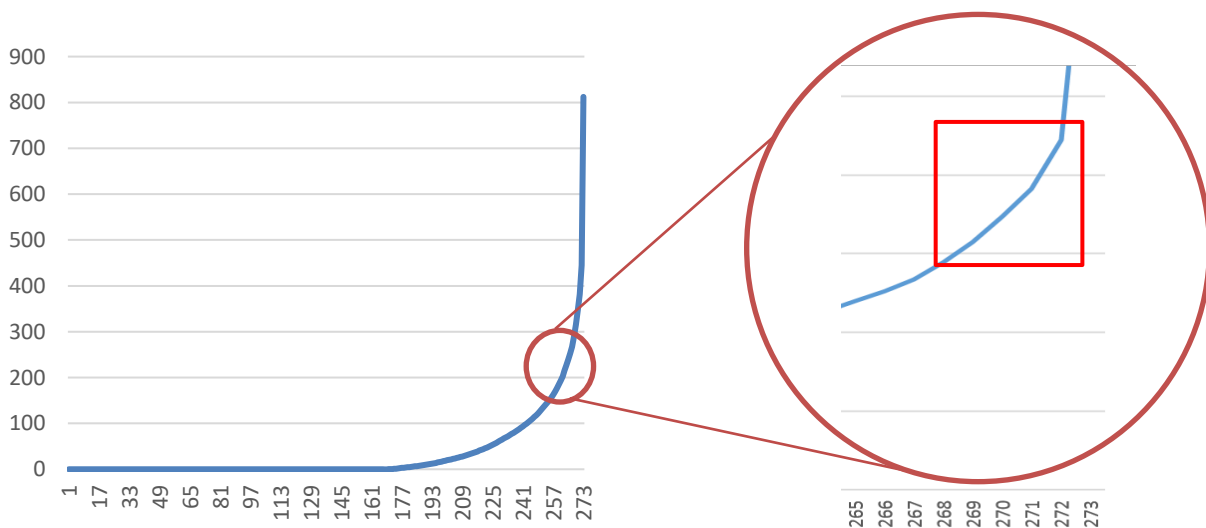
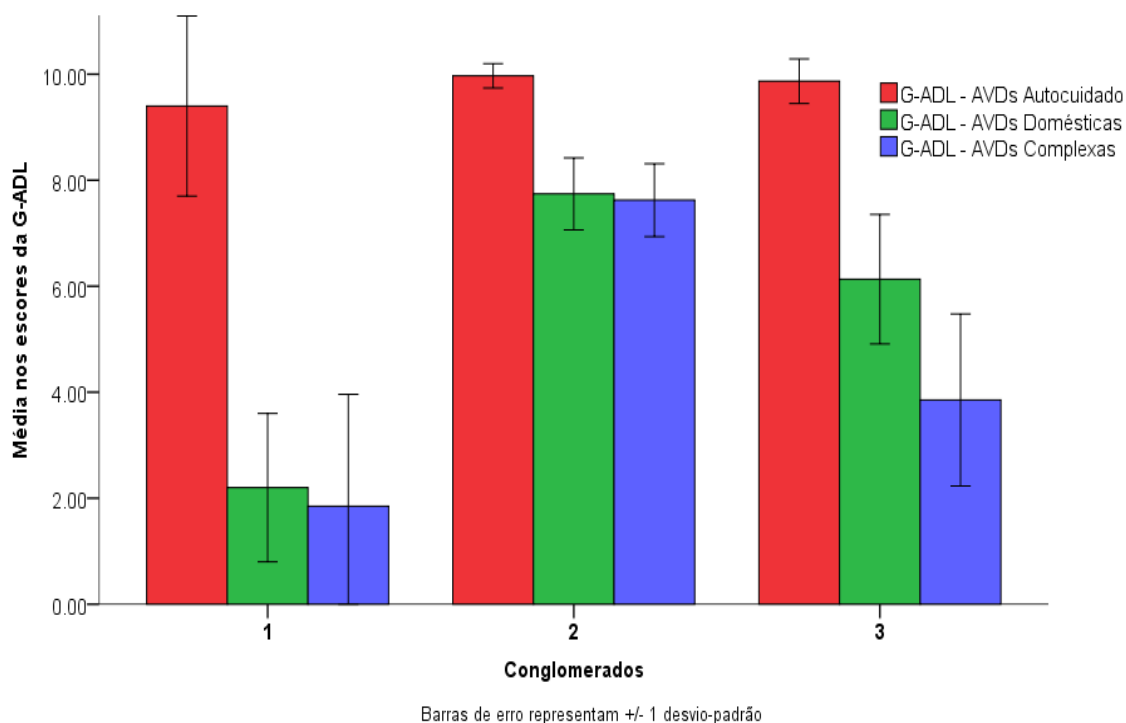


Figura 8. Coeficientes da análise de conglomerados hierárquica contendo as diferentes AVDs analisadas nos estudos anteriores*



O procedimento permitiu a classificação dos 274 participantes nos três conglomerados encontrados. O conglomerado 1 conteve um número de sujeitos reduzido (N=20), o conglomerado 2 concentrou a maior parte da amostra (N=186) e o conglomerado 3 contemplou os demais participantes (N=68). De forma a estabelecer quais as particularidades funcionais dos três conglomerados foram expostas as médias obtidas pelos participantes nos escores de AVDs de Autocuidado, Domésticas e Complexas da G-ADL (Figura 8). Os resultados sugerem que o conglomerado 2 representa um grupo de participantes com comprometimento funcional *ausente-leve*, o conglomerado 3 representa participantes com comprometimento funcional *leve-moderado* e o conglomerado 1 participantes com comprometimento funcional *moderado-grave*. Dessa forma, considerando os participantes como um todo em termos de funcionalidade nota-se a existência de três grupos distintos definidos com base na intensidade do comprometimento funcional.

Figura 9. Perfil de desempenho funcional apresentado pelos três grupos de participantes classificados pela análise de conglomerados.



Frente aos resultados anteriores foi computada a proporção de participantes de cada grupo diagnóstico (envelhecimento normal, CCL e demência), estratificados com base na presença de sintomas depressivos acima ou abaixo do ponto de corte 5/6 da GDS-15 (como realizado no Estudo 4). Esses resultados são expostos na Tabela 9. Como esperado a maior parte do grupo em envelhecimento normal encontra-se no conglomerado de funcionalidade preservada ou déficits de intensidade leve, embora a presença de sintomas depressivos aumente a probabilidade de comprometimento funcional. No grupo CCL a maior parte dos sujeitos encontra-se no conglomerado de funcionalidade preservada ou déficits leves, embora uma proporção maior de participantes apresente comprometimento funcional quando comparados ao grupo de envelhecimento normal. Sintomas de depressão também tornaram a classificação dos participantes com CCL nos conglomerados de comprometimento funcional mais provável. No grupo de pacientes com DA, a maior parte dos sujeitos foi classificada nos grupos com comprometimento funcional, e os sintomas de depressão não parecem afetar de forma significativa a distribuição.

Tabela 8. Proporção de participantes de cada grupo diagnóstico em relação aos conglomerados definidos pelo comprometimento funcional

		Nenhum-Leve	Leve-Moderado	Moderado-Grave
EN	Não-Deprimido	98%	2%	0%
	Deprimido	85%	12%	3%
CCL	Não-Deprimido	84%	13%	3%
	Deprimido	73%	27%	0%
DA	Não-Deprimido	29%	55%	17%
	Deprimido	30%	48%	22%

EM: Envelhecimento normal, CCL: Comprometimento Cognitivo Leve, DA: Demência por Doença de Alzheimer em fase inicial, Comp.: Comprometimento.

A Tabela 10 apresenta a comparação ente os participantes dos três conglomerados em relação a medidas sociodemográficas, cognitivas (os fatores utilizados nos Estudos 3, 4 e 5 e o Mini-Exame do Estado Mental), sintomas depressivos e quanto à funcionalidade como um todo (escore total na G-ADL). As comparações foram realizadas por meio de análise de variância simples e o teste post hoc de Sidak. Tamanhos de efeito foram estimados pelo eta-quadrado. Os participantes não diferiram quanto a idade, escolaridade e sintomas depressivos ($p > 0.05$), mas apresentaram diferenças significativas em todas as variáveis cognitivas. Conforme reportado

nos Estudos 4 e 5, os maiores tamanhos de efeito observados foram em relação às Funções Executivas e à Memória Episódica.

Tabela 9. Comparações entre os participantes de cada conglomerado definido pelo perfil funcional quanto a variáveis sociodemográficas, cognitivas e sintomas depressivos.

Variáveis	Nenhum-Leve		Leve-Moderado		Moderado-Grave		ANOVA		
	(1)		(2)		(3)		F	η^2	Post hoc
	M	DP	M	DP	M	DP			
Idade	73	7.6	73.4	8.2	77.3	5.6	2.83	0.02	-
Escolaridade	5	4	4.8	3.7	5	3.7	0.09	0	-
MEEM	24.5	4.2	21.2	3.8	18.8	3.4	29.59**	0.18	1 = 2 > 3
GDS-15	3.4	3.3	4.4	3.8	4.3	3.3	2.17	0.02	-
G-ADL	25.3	1.1	19.9	1.8	13.5	3.6	685.9**	0.84	1 > 2 > 3
Linguagem / Memória semântica	-0.6	1.2	-1.5	1.1	-2.1	1.1	28.39**	0.17	1 = 2 > 3
Memória Episódica	-0.8	0.9	-1.6	0.7	-1.9	0.5	36.38**	0.21	1 > 2 = 3
Habilidades Visioespaciais	-0.6	1.1	-1.3	1.1	-1.6	1	15.61**	0.1	1 > 2 = 3
Funções Executivas	-0.9	1.2	-2.1	1.2	-2.7	1	39.45**	0.23	1 > 2 = 3

MEEM: Mini-Exame do Estado Mental, GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica versão de 15 itens, G-ADL: Escala Geral de Atividades de Vida Diária, Comp.: Comprometimento, M: Média, DP: Desvio-Padrão.

As últimas análises relacionadas a esse tópico avaliaram qual o papel dos diferentes componentes cognitivos, dos sintomas depressivos e posteriormente do diagnóstico (envelhecimento normal, CCL e DA) para a classificação dos participantes em cada um dos conglomerados de comprometimento funcional. Para esse objetivo adotaram-se modelos de regressão logística multinomial contendo os conglomerados como variáveis dependentes e tendo a categoria comprometimento funcional ausente/leve como referência. No primeiro modelo as variáveis cognitivas desenvolvidas no Estudo 3 e o escore total da GDS-15 foram adicionadas como covariáveis (análise de efeitos principais). O segundo modelo considerou também o diagnóstico dos participantes, de forma a analisar se existem associações entre as variáveis cognitivas e os conglomerados funcionais de forma independente ao diagnóstico dos

participantes. O perfil cognitivo dos subgrupos funcionais é exposto na Figura 9. Os resultados das análises de regressão são expostos na Tabela 11.

Figura 10. Diagrama representando o perfil cognitivo (escore-Z) dos subgrupos de comprometimento funcional encontrados na amostra como um todo.

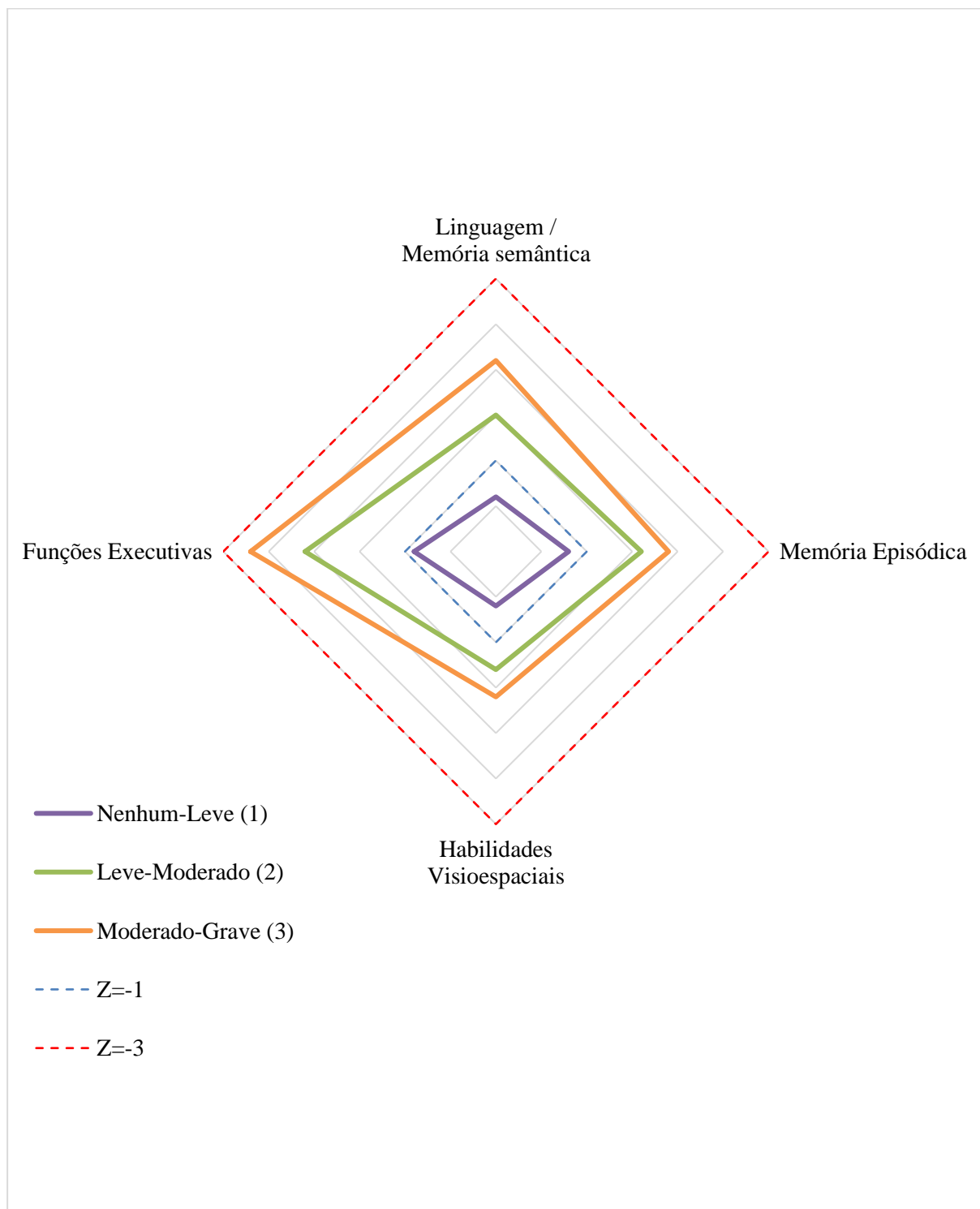


Tabela 10. Modelos de regressão logística multinomial considerando o papel de variáveis cognitivas, sintomas depressivos e o diagnóstico dos participantes como preditores dos conglomerados funcionais

<i>Modelo 1 (Funções Cognitivas e Sintomas Depressivos)</i>					
χ^2	p	R ²	Preditores	Wald χ^2	p
104.92	<0.001	0.40	Linguagem / Memória Semântica	7.55	0.023
			Memória Episódica	22.89	<0.001
			Habilidades Visioespaciais	1.20	0.549
			Funções Executivas	12.44	0.002
			Sintomas Depressivos ¹	3.14	0.208
<i>Modelo 2 (Funções Cognitivas, Sintomas Depressivos e Diagnóstico)</i>					
χ^2	p	R ²	Preditores	Wald χ^2	p
142.40	<0.001	0.51	Linguagem / Memória Semântica	4.26	0.119
			Memória Episódica	5.26	0.072
			Habilidades Visioespaciais	1.91	0.385
			Funções Executivas	8.10	0.017
			Sintomas Depressivos ¹	7.38	0.025
			Diagnóstico	37.46	<0.001

Os resultados dessas análises complementares validam em grande medida os expostos nos estudos originais 4 e 5. Partindo dos participantes em si, distribuídos em três grupos baseados em seus perfis de funcionalidade, identificou-se um grupo com prejuízo funcional já bem estabelecido, um segundo com comprometimento funcional de natureza leve-moderada, contendo boa parte dos participantes com demência, e um último grupo sem alterações funcionais expressivas, que representou a maior parte dos indivíduos do grupo de envelhecimento normal e CCL. Embora seja esperada uma classificação atrelada ao diagnóstico – definido em grande medida pelo aspecto funcional - dos participantes a sobreposição não foi perfeita, como observado na tabela 9. Na mesma tabela observa-se que sintomas de depressão nos participantes dos grupos de envelhecimento normal e CCL apresentam uma maior associação com o comprometimento funcional. Nas análises de regressão observou-se novamente o papel preponderante da cognição sobre o estado funcional do indivíduo e o papel das funções executivas e dos sintomas depressivos, associados à distribuição dos indivíduos entre os grupos funcionais mesmo quando o diagnóstico dos participantes é integrado ao modelo.

5. – DISCUSSÃO GERAL

Os cinco estudos expostos no tópico anterior e a análise dos resultados complementares sugerem que as diferentes funções cognitivas apresentam papel importante como preditores da funcionalidade em idosos no espectro envelhecimento normal – CCL – DA. Além dos fatores cognitivos, sintomas depressivos também se mostram preditores importantes, mas em aspectos mais específicos da funcionalidade.

Partimos dos modelos propostos na introdução onde a redução das competências cognitivas e comportamentais do sujeito (operacionalizadas pelas medidas relacionadas aos testes neuropsicológicos e a escala de depressão geriátrica) durante o envelhecimento normal e patológico e a manutenção das pressões ambientais de diferentes intensidades (operacionalizadas pelas AVDs de diferentes complexidades) levariam a limitações funcionais e posteriormente à incapacidade. Essas competências específicas foram selecionadas por serem aspectos relacionados aos mecanismos de seleção, otimização e compensação propostos por Baltes (1997), aspectos que permitem a adaptação funcional.

No primeiro estudo foi abordada a associação de diferentes testes neuropsicológicos com uma medida funcional geral. Testes globais como o Mini-Exame do Estado Mental e a Escala Mattis para Avaliação de Demências mostraram-se os principais preditores individuais do desempenho na escala de AVDs ($R^2=28\%$ e 34% respectivamente). Tarefas de Funções Executivas, em especial a Torre de Londres, um teste de planejamento, um aspecto de “desfecho” das funções executivas segundo Diamond (2013) – também foram relevantes à execução das AVDs, com 25% de variância explicada. O fator composto por diferentes testes de funções executivas, à exceção da memória de trabalho, respondeu por aproximadamente 30% da variância do modelo. As limitações do Estudo 1 são importantes. O protocolo restrito a tarefas de Funções Executivas e Memória Episódica, o uso de uma única medida para AVDs, a pouca variabilidade dos sintomas depressivos apresentados pelos pacientes e o uso dos instrumentos na fase de diagnóstico influenciaram os resultados apresentados. Os estudos subsequentes, pautados nessas limitações e nos tópicos propostos por Gold (2012) expostos na introdução tentaram responder a esses vieses.

No segundo estudo realizado, objetivou-se o desenvolvimento de medidas mais específicas de AVDs, enquanto no terceiro estudo visou-se a criação de medidas cognitivas válidas para o exame das Funções Executivas, Memória Episódica, Linguagem/Memória Semântica e Habilidades Visioespaciais. Ambos são de cunho metodológico, focando na

produção de novos recursos de tecnologia clínica para melhor avaliação dos pacientes. Os estudos foram conduzidos de forma simultânea. Os resultados do Estudo 2 apontam para o caráter multidimensional das AVDs nos pacientes com DA e CCL. Encontramos uma hierarquia de complexidade (Autocuidado – Domésticas – Complexas) por meio da análise fatorial de 14 AVDs. Como sugerem outros autores, há alguma sobreposição entre a complexidade das AVDs básicas e instrumentais, assim como sua associação com medidas cognitivas (Njegovan et al., 2001). O inventário em questão mostrou-se um bom instrumento clínico, com evidências de validade de construto, critério e boa consistência interna. A divisão de AVDs proposta no estudo é condizente com outros estudos em populações distintas, que recomendam a subdivisão das AVDs em grupos mais homogêneos (Niti et al., 2007; Bootsma-van der Wiel et al., 2001; Thomas et al., 1998). Na amostra propomos uma divisão das AVDs instrumentais em Domésticas e Complexas, além da exclusão do item relacionado à continência urinária da escala de Autocuidado. A divisão encontrou correlato em termos psicométricos (as análises relacionadas à validade de construto, como a avaliação da estrutura fatorial e correlações com outras medidas) e clínicos (as análises relacionadas à validade de critério, onde as atividades contribuíram de forma diferenciada para a distinção entre CCL e DA).

Um aspecto importante expresso pelos resultados é a centralidade do comprometimento funcional como fator para diagnóstico diferencial de indivíduos com CCL e DA (Gold, 2012; Pedrosa et al., 2010). Nossos resultados sugerem inclusive que em indivíduos mais idosos a avaliação funcional é mais precisa que a cognitiva para esse fim, possivelmente pelo platô de déficits cognitivos comuns a esses pacientes após os oitenta anos (Salmon & Bondi, 2009). Um comentário crítico sobre o tema realizado por Nygård ressalta a importância da avaliação de aspectos mais complexos da funcionalidade para o diagnóstico/diagnóstico diferencial do DA e CCL, algo pouco contemplado em escalas globais de funcionalidade ou no exame clínico. Outro estudo brasileiro com foco em população de baixa escolaridade ressalta o papel das medidas funcionais para o diagnóstico de DA e o benefício da associação entre medidas cognitivas e funcionais para o diagnóstico (Arahamian, Martinelli, Cecato & Yassuda, 2011).

O Estudo 3 é complementar ao Estudo 2, mas dirige seu foco às medidas cognitivas. O objetivo foi avaliar a validade de construto, critério e validade ecológica de uma série de testes neuropsicológicos adequados à avaliação de pacientes com baixa escolarização formal. Os resultados obtidos sugerem a relativa independência entre os quatro domínios cognitivos selecionados para a composição do protocolo e necessários para o diagnóstico de DA e CCL (Phelps et al., 2011). Os testes, no geral, apresentaram acurácia moderada ou alta para a

diferenciação entre o envelhecimento normal e essas condições, mas moderada-baixa para a distinção entre CCL e DA. A combinação do protocolo validado no Estudo 3 com a GADL (Estudo 2) deve possibilitar maior acurácia para o diagnóstico dessas duas condições, aspecto a ser investigado em estudos futuros. Os resultados da análise fatorial do Estudo 3 permitiram, além de validar o conjunto de testes em si, criar medidas compostas mais específicas para cada domínio cognitivo contemplado pelos testes. Ainda no Estudo 3 testamos uma análise da validade ecológica do protocolo de exame, aspecto geralmente negligenciado nos estudos psicométricos, usando a soma das AVDs apresentadas na introdução. Não utilizamos as medidas desenvolvidas no Estudo 2, pois ele e o Estudo 3 foram realizados em paralelo, aproximadamente na mesma época. Os resultados indicaram que três dos quatro domínios cognitivos investigados (Funções Executivas, Memória Episódica e Linguagem/Memória Semântica) foram preditores significativos do desempenho funcional dos idosos, respondendo por 31% da variância explicada na escala de AVDs. Os resultados são um pouco acima da média encontrada na revisão de Royall (2007) mas são comparáveis ao que encontramos no Estudo 1. Contudo, diferem do Estudo 1 quanto à presença de outros preditores cognitivos, e não sendo tão fortemente influenciado pela pouca variabilidade das medidas de Memória Episódica devido a adição do grupo controle às análises. Em síntese, os resultados do Estudo 3 atestam a validade das medidas cognitivas para essa população e propõem quatro medidas compostas para a avaliação cognitiva.

Voltando às sugestões adaptadas de Gold (2012) para maior validade e representatividade dos estudos sobre a associação entre a cognição e a funcionalidade, os três estudos anteriores permitem responder às propostas como exposto no quadro 7. Considerou-se esses pontos na execução dos Estudos 4 e 5.

O Estudo 4 contemplou o papel dos sintomas depressivos como variável moderadora (aquela que afeta a direção ou intensidade da relação entre duas outras variáveis) entre o fator grupo os desfechos cognitivos e funcionais desses participantes. A metodologia adotada difere dos demais estudos da tese ao focar no papel da depressão sobre os resultados.

Quadro 7. Operacionalização dos estudos 4 e 5 frente às propostas adaptadas por Gold (2012)

Aspecto a ser abordado	Operacionalização
Dividir as análises entre medidas de desempenho e escalas de relato	Selecionaram-se apenas medidas de relato, realizadas com base na avaliação realizada por um cuidador próximo que tenha contato com o paciente.
Envolver medidas que avaliem processos específicos da cognição	Utilizou-se um amplo conjunto de testes destinados à avaliação das funções executivas, memória, linguagem e habilidades visioespaciais.
Utilizar medidas funcionais apropriadas do ponto de vista demográfico à população estudada, incluindo avaliação do impacto da idade e escolaridade.	Foi desenvolvida uma escala de atividades de vida diária e a validamos para a população estudada, investigando inclusive sua associação com idade e escolaridade.
Incluir alguma divisão ou caracterização quanto à faixa de comprometimento cognitivo dos participantes.	Dividiu-se os participantes nos grupos envelhecimento normal, comprometimento cognitivo leve e demência em fase inicial, caracterizando diferentes faixas de funcionamento cognitivo.
Buscar modelos gerais, e não necessariamente específicos para grupos clínicos isolados	Foi adotada uma perspectiva dimensional onde a funcionalidade e seus correlatos se distribuiriam no continuum envelhecimento norma, comprometimento cognitivo leve e demência.
Usar instrumentos de avaliação funcional psicometricamente robustos, sobretudo em termos de sua validade de construto	Realizou-se a validação do instrumento adotado para a população estudada, avaliando sua validade e confiabilidade.
Uso de métodos psicométricos como a análise fatorial para uma maior aproximação das funções cognitivas a nível de construto, possibilitando melhor compreensão de como diferentes domínios interagem sobre as atividades funcionais.	Desenvolveu-se um modelo de quatro fatores com base na estrutura fatorial dos testes neuropsicológicos adotados, transformando-os em variáveis contínuas padronizadas com base no grupo de envelhecimento normal sem sintomas de depressão proeminentes.
Usar alguma dissociação entre os métodos de diagnóstico e pesquisa (não utilizar as mesmas medidas, ou controlar estatisticamente/metodologicamente tal fator).	Adotou-se um conjunto de procedimentos para o diagnóstico dos pacientes e um segundo conjunto para a realização dos estudos.
Avaliar outros fatores, que não a cognição, no desempenho funcional	Foram incluídas medidas relacionadas aos sintomas de depressão dos participantes juntamente aos fatores cognitivos nas análises. Nas análises complementares adicionamos uma medida de destreza motora fina.
Validar os resultados em uma perspectiva longitudinal	Foi realizado acompanhamento longitudinal de um grupo de pacientes de forma a testar o modelo proposto no Estudo 5

Os escores de funcionalidade da GADL construídos com base nas análises Estudo 2 e os fatores cognitivos obtidos no Estudo 3 foram as variáveis de interesse, e os sintomas depressivos (definidos de forma categórica com base no ponto de corte da GDS-15) e o grupo dos participantes (envelhecimento normal, CCL e DA) como fatores. Controlou-se também os efeitos da idade e da escolaridade nessa relação. O modelo proposto preenche os quesitos

comumente adotados na psicologia para uma análise de moderação simples (as interações entre os fatores indicariam o efeito de moderação).

Os resultados sugerem que o fator Grupo apresentou efeito significativo tanto em variáveis cognitivas quanto funcionais (Envelhecimento Normal > CCL > DA nas medidas cognitivas e Envelhecimento Normal = CCL > DA nas medidas funcionais). Considerando as variáveis funcionais, o efeito foi fraco para a Subescala de Autocuidado ($\eta_p^2=0.03$), moderado para a de AVDs Domésticas ($\eta_p^2=0.20$) e alto para a AVDs Complexas ($\eta_p^2=0.33$), atestando as evidências do Estudo 2 sobre uma divisão dessas atividades em termos de complexidade.

Os sintomas depressivos foram preditores de um pior desfecho funcional em AVDs Complexas, com magnitude de efeito pequena ($\eta_p^2=0.03$), mas não se manifestou nas AVDs de Autocuidado ou Domésticas, como visto em outros estudos adotando métodos diferentes (Cahn-Weiner et al., 2000; Park et al., 2013). Conforme esses dois últimos estudos, nossos resultados sugerem que comprometimento cognitivo e depressão influenciam o desempenho em AVDs Complexas, mas fatores cognitivos apresentam magnitude de efeito superior aos de humor. A análise das interações atesta esse padrão: quanto maior a intensidade do comprometimento cognitivo global do sujeito menor a influência dos fatores de depressão sobre a funcionalidade. Elas são significativas no envelhecimento normal, restritas às funções executivas no CCL e não são significativas no DA. Os estudos sugerem que de fato o perfil cognitivo deve mediar a influência da depressão sobre a funcionalidade, como sugerem outros estudos (Brown et al., 2011;2013). Estudos futuros podem testar modelos mistos de moderação/mediação para investigar tal aspecto.

O último estudo da tese (Estudo 5) analisou objetivos semelhantes aos do Estudo 1. Vale-se, contudo dos resultados dos Estudos 2 e 3 para a validação de suas variáveis, contornando as limitações metodológicas apontadas anteriormente. O Estudo 5 pode ser considerado como desfecho da presente tese, abordando de forma mais direta os objetivos propostos. Na população avaliada dos Estudos 3 e 4 os fatores relacionados às Funções Executivas, Memória Episódica, Linguagem/Memória Semântica e Habilidades Visioespaciais, junto aos sintomas depressivos, foram utilizados como preditores das subescalas da GADL e posteriormente a cada uma das atividades que a compõem. Os resultados desse estudo sugerem que quanto maior a complexidade das AVDs, maior o número de preditores cognitivos envolvidos (*Autocuidado* – sem preditores cognitivos; *Domésticas* – Funções Executivas e Memória Episódica; *Complexas* – *Funções Executivas*, *Memória Episódica* e

Linguagem/Memória Semântica). As magnitudes de efeito dos modelos seguem o mesmo padrão: <1%, 19% e 30%, respectivamente. Nesses escores gerais os sintomas depressivos não foram preditores significativos do desempenho funcional.

Para as atividades relacionadas aos trabalhos domésticos, cozinhar e controlar a própria medicação, os preditores cognitivos foram a Memória Episódica e as Funções Executivas. As magnitudes de efeito dos modelos propostos explicaram respectivamente 26%, 22% e 38% da variância encontrada. Essas três atividades (duas AVDs Domésticas e uma Complexa) requerem que o indivíduo estabeleça objetivos claros para a realização das tarefas, demandando planejamento, solução de problemas e memória prospectiva. Nessas tarefas são necessárias competências relacionadas à identificação e ordenação dos diferentes passos a serem realizados em direção ao objetivo final (como as diferentes etapas para se preparar uma refeição), manter a atenção à sequência de comportamentos necessários e sua ordenação temporal (como nos cuidados domésticos, onde o sujeito deve estar atento ao que já foi feito e o que ainda resta fazer) e recordar-se das informações após algum tempo ou distratores (como lembrar-se de tomar os remédios em uma determinada hora). Outros estudos publicados sugerem resultados semelhantes (Mariani et al., 2008; Jeferson et al., 2006; Matsuda & Saito, 2005; Farias et al., 2003), embora os mesmos tenham usado um conjunto mais heterogêneo de medidas neuropsicológicas, muitas vezes sobrepostas em termos de construtos. Devido ao uso de medidas mais heterogêneas, os tamanhos de efeito achados por esses estudos foram menores que os apresentados aqui.

A autonomia em lavar e passar as próprias roupas teve por preditores as funções executivas e a memória episódica mas também os sintomas depressivos mensurados pela GDS-15. Em conjunto eles responderam por 24% da variância explicada. Embora a depressão se associe a AVDs Complexas e não Domésticas segundo o Estudo 4, acreditamos que nessa atividade específica as demandas físicas necessárias à sua execução – ressaltando que a condição socioeconômica dos participantes muitas vezes não permite a aquisição de máquinas de lavar ou equivalentes – possam torná-la particularmente aversiva em pacientes com sintomas depressivos proeminentes. Outros estudos trabalhando com sintomas específicos desse transtorno psiquiátrico são necessários para responder a essa questão. Novamente, os tamanhos de efeito apresentados em nosso estudo são superiores aos reportados em outras pesquisas (Matsuda & Saito, 2005; Jeferson et al., 2006).

O uso do telefone teve por preditores nos modelos de regressão as Funções Executivas, Linguagem/Memória Semântica e os sintomas depressivos. O papel dos dois preditores cognitivos nessa AVD provavelmente reflete-se nas habilidades comunicacionais dos indivíduos. Os fatores contemplam ao menos dois processos relacionados à linguagem, a capacidade de expressão (representada pela Fluência Verbal e em alguma medida pelas tarefas de Memória de Trabalho Verbal) e a compreensão de significado com acesso aos léxicos semântico e fonológico (representada pelas tarefas de nomeação). O comprometimento desses aspectos do sistema de linguagem acarreta déficits comunicacionais, como agramatismo, anomia e déficits de compreensão (Taler & Phillips, 2008). Em uma AVD relacionada à comunicação é esperado que tais aspectos cognitivos influenciem o desempenho funcional. Razani e Colaboradores (2011) apresentam resultados convergentes com os do Estudo 5, onde habilidades de Linguagem (escore composto por tarefas de nomeação e fluência) foram os principais preditores da autonomia para o uso do telefone. Farias e Colaboradores (2003), contudo encontraram resultados diferentes dos apresentados nessa tese. O uso do telefone foi avaliado por duas escalas independentes de funcionalidade e, em ambas, o único preditor significativo do desempenho dessa atividade foram tarefas de Praxia, não contempladas em nosso estudo. Os sintomas depressivos também apresentaram associação com o uso do Telefone. O retraimento social, sintoma característicos de idosos com depressão (Cocoran et al., 2013) pode reduzir a disposição do paciente em buscar de forma ativa o contato com outras pessoas, acarretando limitações (possivelmente motivacionais) para o desempenho dessa atividade específica.

A AVD relacionada a sair de casa sozinho, para locais mais distantes, usando algum meio de transporte foi influenciada pelas Funções Executivas, Memória Episódica, Habilidades Visioespaciais e pelos sintomas depressivos. A execução dessa atividade depende de uma ampla gama de aspectos cognitivos divididos em diferentes regiões cerebrais que se organizam em um circuito integrado de percepção, análise e manipulação de conteúdo espacial (Lithfous, Doufor & Després, 2013). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Matsuda & Saito (2005), onde tarefas relacionadas ao funcionamento Executivo, Memória Episódica, Habilidades Visioespaciais – mas também Linguagem – se relacionaram a essa AVD. As contribuições de tarefas que envolvem Funções Executivas foram mais expressivas que os demais domínios cognitivos. Farias e Colaboradores (2003) encontraram que apenas a Memória Episódica foi preditor significativo de tal atividade, enquanto em um segundo aspecto – leitura de mapas, avaliada por um teste específico em seu estudo – foi também influenciada por

medidas de memória de trabalho verbal (contempladas em nosso fator de Funções Executivas). Já outro estudo (Razani et al., 2011) não abordou especificamente essa AVD, mas avaliou aspectos relacionados a ela (identificação de placas de rua e regras de direção). Memória Episódica e o Processamento Visioespacial foram os principais preditores de desempenho. Sintomas depressivos também se associaram a essa AVD em nosso modelo. Hipotetizamos que tal ligação possa ser secundária aos aspectos cognitivos da depressão ou relacionada a seus aspectos motivacionais, possivelmente através dos sintomas de anedonia e retraimento social, que levariam o sujeito a evitar sair de casa.

As duas últimas AVDs contemplados pelo Estudo 5 foram relacionadas ao manejo de dinheiro. Em nossos resultados o controle financeiro teve por preditores cognitivos a Memória Episódica e Linguagem/Memória Semântica, enquanto a capacidade de fazer compras se relacionou a esses dois domínios e às Funções Executivas. Essas atividades são complexas e envolvem uma série de subprocessos que podem ser analisados de forma independente, como proposto no modelo conceitual de Marson e Colaboradores (2009): habilidades financeiras básicas, conhecimento financeiro conceitual, transações financeiras, controle do talão de cheque, controle de atividades bancárias e julgamento financeiro.

Um estudo recente (Marson et al., 2009) testou quais seriam os preditores cognitivos da capacidade financeira no espectro envelhecimento normal, CCL e DA sugere que um teste de aritmética (envolvendo cálculo mental) e memória episódica foram preditores importantes no grupo de envelhecimento normal e DA, enquanto Funções Executivas foram preditores no grupo CCL. O teste de Aritmética é fortemente relacionado a medidas de Memória de Trabalho, contempladas em nosso estudo. No estudo de Matsuda & Saito (2005), além de tarefas relacionadas à Memória Episódica, habilidades matemáticas básicas e um teste relacionado à Linguagem/Memória Semântica foram relacionados ao controle financeiro. Seus resultados são convergentes com os do Estudo 5. Outro trabalho (Razani et al., 2011) avaliou algumas habilidades relacionadas ao manejo do dinheiro e encontrou preditores semelhantes ao de nosso estudo como preencher cheques (Linguagem) e controlar o talão de cheques (Funções Executivas) e realizar compras (Memória e Funções Executivas). No estudo de Farias (2003) realizar comprar teve como preditores as Funções Executivas, enquanto o manejo financeiro se relacionou às Praxias. O mesmo estudo (Farias, 2003), usando a mesma medida adotada por Razani e Colaboradores (2011) encontra resultados discretamente diferentes, enfatizando as Praxias para a realização compras e encontrando relações entre uma tarefa de Habilidades Visioespaciais envolvendo desenho com preencher cheques.

Os sintomas depressivos foram novamente associados a um pior desempenho nas AVDs Complexas relacionadas ao controle do dinheiro. Não encontramos estudos com associações positivas entre esses fatores. Farias e Colaboradores (2003) não encontraram associação dos sintomas depressivos com nenhuma das AVDs avaliadas. Contudo, como visto no Estudo 4 dessa tese o efeito moderador da depressão sobre o desempenho funcional parece circunscrito ao envelhecimento normal, não se mostrando significativo em pacientes com DA e CCL.

Em síntese os achados do Estudo 5 sugerem que diferentes AVDs terão como preditores medidas cognitivas específicas, e nem todas serão afetadas significativamente pelos sintomas depressivos. Nossos resultados em grande medida encontram concordância com três outros trabalhos que tiveram objetivos semelhantes (Farias et al., 2003; Matsusda & Saito, 2005; Razani et al., 2011), mas expandem as análises a diferentes fases do espectro envelhecimento normal, CCL e DA (contemplando os três grupos) e a análise dos sintomas depressivos sob o desempenho funcional nessa população. A abordagem adotada na tese permite a compreensão das relações entre cognição, depressão e funcionalidade em uma perspectiva de equilíbrio dinâmico, conforme proposto nos modelos de envelhecimento expostos na introdução. A identificação de quais Competências são necessárias à resposta a diferentes Pressões Ambientais permitem o desenvolvimento de modelos de intervenção (com base na seleção, flexibilização e otimização de rotinas cognitivas e comportamentais) específicos a cada um desses déficits.

Os resultados complementares acrescentam informações que não puderam ser analisadas nos estudos originais da tese. As primeiras análises avaliaram a associação entre a destreza motora fina, um aspecto até então não abordado nos estudos, com o desempenho em AVDs. Os resultados sugerem que a associação dessa medida com a funcionalidade ocorre apenas nas AVDs de Autocuidado, mas não nas AVDs Domésticas ou Complexas. Os resultados, restritos ao grupo com DA, sugerem que outros fatores além da cognição devem ser considerados na compreensão das AVDs. Déficit motores são mais comuns em pacientes com CCL e DA que na população geral (Lee et al., 2013; Yan et al., 2008) e considerados como determinantes da capacidade funcional em no envelhecimento saudável e em outros grupos clínicos (Dayanidhi & Valero-Cuevas, 2014; Kierkegaard et al, 2012). Os achados corroboram os de Falconer e colaboradores (1991), que apontam a destreza motora fina como um preditor em AVDs de natureza física ou de autocuidado, perspectiva também explorada por Berg e colaboradores (2013) ao explorar o impacto de condições médicas gerais no desempenho cognitivo e funcional de idosos.

O segundo grupo de análises conduzidas nos resultados experimentais testa o modelo proposto no Estudo 5 em uma perspectiva longitudinal. Em um pequeno grupo de participantes avaliou-se quais medidas cognitivas determinadas em uma linha de base se associaram a mudanças na capacidade funcional após aproximadamente um ano. Embora os participantes não tenham apresentado diferenças significativas na capacidade funcional entre a primeira e a segunda avaliação, nota-se um padrão sugestivo de melhora ou estabilização nos pacientes com CCL e declínio nos pacientes com DA. Apesar desses achados, modelos de regressão tendo a diferença entre as medidas funcionais entre as duas avaliações como variáveis dependentes foram significativos. Mudanças nas AVDs Complexas se associaram ao desempenho em medidas de linguagem/memória semântica, mudanças em AVDs Domésticas às funções executivas e mudanças em AVDs de Autocuidado se associaram a medidas de processamento espacial. Os resultados corroboram em grande medida o modelo proposto no Estudo 5, contando com as medidas associadas a cada grupo de AVDs com mudanças longitudinais nas mesmas.

Estudos em outras populações, considerando as AVDs instrumentais como um todo, apresentam resultados heterogêneos quanto ao papel de medidas cognitivas específicas na perda ou recuperação funcional em pacientes com CCL. Os resultados sugerem que praticamente todos os domínios mais comumente avaliados se associam à conversão/remissão: memória (Gainotti et al., 2014), funções executivas (Ewers et al., 2013), linguagem (Wong et al., 2013), velocidade de processamento (Chapman et al., 2011) e habilidades visioespaciais (Aretouli et al., 2011). Considerando as propostas de Gold (2012), desenvolvidas nos Estudos 2, 3 e 5, os resultados complementares apresentados nesse tópico oferecem uma visão mais parcimoniosa de quais fatores se associariam a mudanças funcionais dos participantes, considerando a possibilidade de melhora/piora (dado ao padrão aparentemente distinto entre os participantes com CCL e os com DA) e a inclusão de diferentes variáveis cognitivas, desenvolvidas dentro de um modelo validado para tal população.

6. LIMITAÇÕES

Os estudos apresentam limitações. Além das apontadas em cada um dos cinco trabalhos realizados as principais limitações gerais da tese se encontram no potencial para generalização. A população estudada é bastante particular ao contexto brasileiro (idosos de baixa escolaridade e condição socioeconômica) e os grupos clínicos avaliados se restringiram a DA e CCL. Nesse

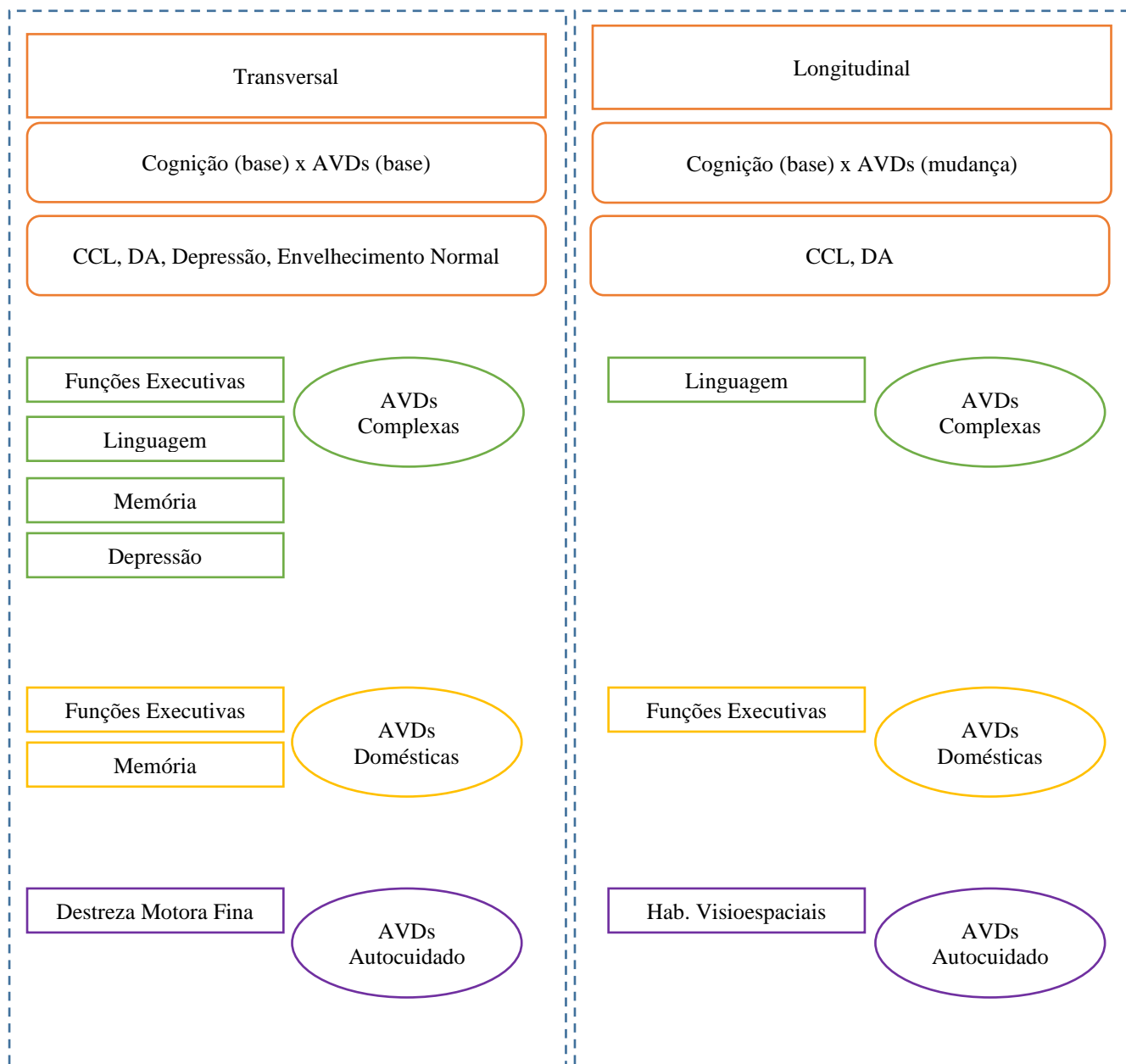
sentido os padrões de associação encontrados entre as variáveis cognitivas, comportamentais e funcionais podem não ser generalizáveis para idosos de outros contextos culturais ou com outros diagnósticos. Os instrumentos utilizados para a avaliação funcional dos idosos também estão sujeitos a revezes, pois são medidas de heterorelato e podem ser influenciadas de forma negativa pela condição emocional e sobrecarga dos informantes. Nesse sentido, estudos posteriores deveriam replicar os achados em populações clínicas mais heterogêneas e adotar medidas ecológicas para avaliação funcional dos participantes.

7. CONCLUSÃO

A figura 11 apresenta uma síntese das conclusões da tese. Com base nos objetivos da tese, nos resultados dos cinco estudos realizados e na avaliação dos resultados complementares conclui-se que:

- 1) A divisão de AVDs em Autocuidado, Domésticas e Complexas parece adequada para a caracterização do perfil funcional no espectro envelhecimento normal – CCL – DA.
- 2) As AVDs diferem em graus de complexidade e quanto maior sua complexidade, (Pressão Ambiental) mais domínios cognitivos específicos (Competências) são necessários à sua realização.
- 3) Funções Executivas e Memória Episódica são os principais preditores da funcionalidade como um todo nesses pacientes.
- 4) Funções Executivas, Memória Episódica e Linguagem/Memória Semântica são os principais preditores de AVDs Complexas, enquanto apenas a Memória Episódica e Funções Executivas de AVDs Domésticas. A destreza motora fina mostra-se um preditor mais específico da capacidade funcional em AVDs de Autocuidado em pacientes com DA.
- 5) Sintomas depressivos influenciam as AVDs complexas, mas em menor magnitude que as variáveis cognitivas e com efeito circunscrito ao envelhecimento normal.
- 6) Em AVDs que demandam maior contato social ou habilidades verbais, Linguagem/Memória Semântica mostram-se preditores significativos.
- 7) Na atividade relacionada à orientação espacial e planejamento de rotas, as Habilidades Visioespaciais se relacionaram à autonomia de Execução.
- 8) Longitudinalmente, medidas cognitivas relacionadas à linguagem e funções executivas se associam a mudanças nas AVDs Complexas, mudanças nas funções executivas apenas às AVDs Domésticas e mudanças no processamento visioespacial à mudança nas AVDs de Autocuidado.

Figura 11. Síntese das principais associações entre cognição, sintomas depressivos e motricidade encontrada nos estudos e resultados complementares.



8. PERSPECTIVAS

- a) Replicação do modelo em amostras contendo outros subtipos de comprometimento cognitivo leve, demência e transtornos psiquiátricos.
- b) Acompanhamento longitudinal dos participantes.
- c) Avaliação do impacto da saúde geral, medicações em uso, tratamentos não-farmacológicos, capacidade motora e sensorial sobre o desempenho funcional.
- d) Adição de biomarcadores ao modelo de funcionalidade, permitindo analisar os efeitos da cognição como mediadora entre as alterações neurobiológicas e o desfecho funcional.
- e) Estudo de subcomponentes das funções cognitivas sobre o desempenho funcional.
- f) Replicação dos dados em modelos ecológicos, utilizando testes funcionais ou observação direta dos participantes.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albert, M.S., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 270-279.
- Almeida, O.P., & Almeida, S.A. (1999). Short versions of the Geriatric Depression Scale: A study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 858-865.
- American Psychological Association. (2001). *Publication manual of the American Psychological Association*. (5ed.). Washington, DC: American Psychological Association.
- Apramihan, I., Martinelli, J.E., Cecato, J., & Yassuda, M.A. (2011). Screening for Alzheimer's disease among illiterate elderly: accuracy analysis for multiple instruments. *Journal of Alzheimers Disease*, 26(2), 221-229.
- Aretouli, E., Okonkwo, O.C., Samek, J., Brandt, J. (2001). The fate of the 0.5s: predictors of 2-year outcome in mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(2), 277-288.
- Armstrong, R.A. (2013). What causes Alzheimer's disease? *Folia Neuropathologica*, 51(33), 168-188.
- Baltes, P. (1997). On the Incomplete Architecture of Human Ontogeny: Selection, Optimization, and Compensation as Foundation of Developmental Theory. *American Psychologist*, 52(4), 266-380.
- Baiyewu, O., et al. (2005). The Stick Design test: a new measure of visuoconstructional ability. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 598-605.
- Bertola, L., Malloy-Diniz, L.F., Moraes, E.N., Nicolato, R., & de Paula, J.J. (2010). Avaliação neuropsicológica da linguagem e suas relações com a cognição geral: o uso do Token Test, Fluência Verbal e Merdan em pacientes idosos. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(suppl1), 69-70.
- Bertolucci, P.H., Brucki, S.M., Campacci, S.R., & Juliano, Y. (1994). The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 52(1), 1-7.
- Bertolucci, P.H.F., Okamoto, I.H., Brucki, S.M.D., Siviero, M.O., Neto, J.T., & Ramos, L.R. (2001). Applicability of the CERAD neuropsychological Battery to Brazilian elderly. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 59(3), 532-536.
- Bicalho, M.A.C., et al. (2012). Sociodemographic characteristics, clinical factors, and genetic polymorphisms associated with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28, 640-646.

- Bombin, I., et al. (2012). Functional impairment as a defining feature of: amnesic MCI cognitive, emotional, and demographic correlates. *International Psychogeriatrics*, 24(9), 1494-1504.
- Borsboom, D. (2005). *Measuring the Mind: Conceptual Issues in Contemporary Psychometrics*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Bootsma-van der Wiel, A., Gussekloo, J., de Craen, A.J., et al. (2001). Disability in the oldest old: "can do" or "do do"? *Journal of American Geriatrics Society*, 49(7), 909-914.
- Brown, P.J., Devanand, D.P., Liu, X., & Caccappolo, E., for the Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative. (2011). Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 68(6), 617-626.
- Brown, P.J., Liu, X., Sneed, J.R., Pimontel, M.A., Devanand, D.P., & Roose, S.P. (2013). Speed of processing and depression affect function in older adults with mild cognitive impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(7), 675-684.
- Brucki, S.M., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P.H., Ivan, H., & Okamoto, I.H. (2003). Sugestões para o Uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 61 (3), 777-781.
- Brucki, S.M.D., Malheiros, S.M.F., Okamoto, I.H., & Bertolucci, P.H.F. (1997). Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 55(1), 56-61.
- Butters, M.A., et al. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 345-357.
- Cahn-Weiner, D.A., Malloy, P.F., Boyle, P.A., Marran, M., & Salloway, S. Prediction of functional status from neuropsychological tests in community-dwelling elderly individuals. *The Clinical Neuropsychologist*, 14(2), 187-195.
- Cattell, R.B. (1963). Theory for fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology*, 54(1), 1-22.
- Central Intelligence Agency. (2008). The World Factbook. Updated July 23, 2013, Retrieved July 23, 2013, from <https://www.cia.gov/library/publications>.
- Chaves, M.L.F., Godinho, C.C., Porto, C.S., Mansur, L., Carthery-Goulart, M.T., Yassuda, M.S., & Beato, R. (2011). Doença de Alzheimer: Avaliação cognitiva, comportamental e funcional. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(supp1), 21-33.
- Corcoran, J., Brown, E., Davis, M., Pineda, M., Kadolph, J., & Bell, H. (2013). Depression in older adults: a Meta-Synthesis. *Journal of Gerontological Social Work*, 56(6), 509-534.
- Crocker, T., Forster A., Young, J., Brown, L., Ozer, S., Smith J., Green J., Hardy, J., Burns, E., Glisewell, E., & Greenwood, D.C. (2013). Physical rehabilitation for older people in long-term care. *The Cochrane Database Systematic Reviews*, 2, CD004294.

Dayanidhi, S., & Valero-Cuevas, F.J. (2014). Dexterous Manipulation Is Poorer at Older Ages and Is Dissociated From Decline of Hand Strength. *The Journal of Gerontology Series A: Biological and Medical Sciences*, 69(9), 1136-1145.

Defrancesco, M., Marksteiner, J., Deisenhammer, E., Kemmler, G., Djurdjevic, T., & Schocke, M. (2013). Impact of white matter lesions and cognitive deficits on conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 34(3), 665-672.

de Paula, J.J., et al. (2010). Psychometric properties a brief neuropsychological protocol for use in Geriatric population. *Archives of Clinical Psychiatry*, 37 (6), 251-255.

de Paula, J.J., et al. (2011). Assessing processing speed and executive functions in low educated older adults: the use of the five digits test in patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and major depressive disorder. *Clinical Neuropsychiatry: Journal of Treatment Evaluation*, 8(6), 336-346.

de Paula, J.J., Cunha, L.M.P., Nicolato, R., Bicalho, M.A.P., Moraes, E.N., Hamdan, A., Malloy-Diniz, L.F. (2012a). Fidedignidade e Validade de Construto do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey em Idosos Brasileiros. *Archives of Clinical Psychiatry*, 39(1), 19-23.

de Paula, J.J., Bertola, L., Nicolato, R., Moraes, E.N., & Malloy-Diniz, L.F. (2012b). Evaluating Language Comprehension in Alzheimer's disease: the use of the Token Test. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(6), 435-440.

de Paula, J.J., Moraes, E.N., Nicolato, R., & Malloy-Diniz, L.F. (2012c). *Figura de Taylor "Simplificada": uma medida experimental do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas*. Manuscrito não publicado.

de Paula, J.J., et al. (2013a). Verbal learning in depressive pseudodementia: accentuate impairment of free recall, moderate on learning processes and spared short-term and recognition memory. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 71 (9A), 596-599.

de Paula, J.J., Moura, S.M., Bocardi, M.B., Moraes, E.N., Malloy-Diniz, L.F., & Haase VG (2013b). Screening for executive dysfunction with the Frontal Assessment Battery: psychometric properties analysis and representative normative data for Brazilian older adults. *Psicologia em Pesquisa*, 7(1), 89-98.

de Paula, J.J., Costa, M.V., Bocardi, M.B., Cortezzi, M., Moraes, E.N., & Malloy-Diniz, L.F. (2013c). The Stick Design Test on the Assessment of folder adults with low formal Education: evidences of construct, criterion-related and ecological validity. *International Psychogeriatrics*, 25(12), 2057-2065.

de Paula, J.J., Miranda, D.M., Moraes, E.N., & Malloy-Diniz, L.F. (2013d). Mapping the clockworks: what does the Clock Drawing Test assess in normal and pathological aging? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 71(10), 763-768.

de Paula, J.J., Diniz, B.S., & Malloy-Diniz, B.S. (2014a). Exame Neuropsicológico de pacientes com comprometimento cognitivo leve e demência. In Fuentes, D., Malloy-Diniz, L.F., Camargo, C.H.P., & Cosenza, R. *Neuropsicologia: Teoria e Prática (2ed)*. Porto Alegre: Artmed.

de Paula, J.J., Costa, M.V., Sallum, I., Diniz, B.S., & Malloy-Diniz, L.F. (2014b). Exame neuropsicológico o idoso de baixa escolaridade: perspectivas e limitações para o contexto brasileiro. In Caixeta, L., & Teixeira, A.L. (Org.). *Neuropsicologia Geriátrica*. Porto Alegre: Artmed.

De Renzi, E., & Faglioni, P. (1979). Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex*, 14, 41-49.

Deary, I.A., Penke, L., & Johnson, W. (2010). The neuroscience of human intelligence differences. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(3), 201-211.

Delavande, A., Hurd, M.D., Martorell, P., & Langa, K.M. (2013). Dementia and out-of-pocket spending on health care services. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 19-29.

Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.

Diermayr, G., McIsaac, T.L., Gordon, A.M. (2011). Finger force coordination underlying object manipulation in the elderly - a mini-review. *Gerontology*, 57(3), 217-227.

Diniz, B.S., et al. (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *British Journal of Psychiatry*, 202, 329-335.

Downling, N.M., Farias, S.T., Reed, B.R., Sonnen, J.A., Strauss, M.E., Schneider, J.A., Bennett, D.A., & Mungas, D. (2011). Neuropathological associates of multiples cognitive functions in two community-based cohorts of older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 602-614.

Duarte, Y.A.O, Andrade, C.J., & Lebrão, M.L. (2007). O Índice de Katz na avaliação da funcionalidade dos idosos. *Revista de Escola de Enfermagem da USP*, 41(2), 317-325.

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000) The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621-1626.

Egli, S.C., Beck, I.R., Berres, M., Foldi, N., Monsch, A.U., & Sollberger, M. (2014). Serial position effects are sensitive predictors of conversion from MCI to Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 10(supp5), S420-424.

Ellis, A.W. & Young, A.W. (1988). *Human Cognitive Neuropsychology*. Hove, UK: Erlbaum.

- Ewers, M., Brendel, M., Rizk-Jackson, A., Rominger, A., Bartenstein, P., Schuff, N., Weiner, M.W.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2013). Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects. *Neuroimage Clinical*, 4(4), 45-52.
- Falconer, J, Hughes, S.L., Naughton, B.J., Singer, R., Chang, R.W., Sinacore, J.M. (1991). Self report and performance-based hand function tests as correlates of dependency in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(7), 695-699.
- Farias, S.T., Harrel, E., Neumann, C., & Houtz, A. (2003). The relationship between neuropsychological performance and daily functioning in individuals with Alzheimer's disease: ecological validity of neuropsychological tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18, 655-672.
- Farias, S.T., et al. (2009). Longitudinal changes in Memory and Executive Functioning are associated with longitudinal change in Instrumental Activities of Daily Living. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(3), 446-461.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1976). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12 (3), 189-198.
- Foss, M.P., Vale, F.A.C., & Specialli, J.G. (2005). Influência da Escolaridade na Avaliação Neuropsicológica de Idosos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 63(1), 119-126.
- Frota, N.A.F., et al. (2011). Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(3), 146-152.
- Gainotti, G., Quaranta, D., Vita, M.G., & Marra, C. (2014). Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of the Alzheimer's disease*, 38(3), 481-495.
- Galor, O., & Moav, O. (2007). The Neolithic Revolution and Contemporary Variations in Life Expectancy. *Brown University Communication*. Disponível em: http://www.brown.edu/Departments/Economics/Papers/2007/2007-14_paper.pdf
- Ganguli, M., Dodge, H.H., & Mulsant, B.H. (2002). Rates and predictors of mortality in an aging, rural, community-based cohort: the role of depression. *Archives of General Psychiatry*, 59, 1046-1052.
- Ghika, J. (2008). Paleoneurology: Neurodegenerative diseases are age-related diseases of specific brain regions recently developed by homo sapiens. *Medical Hypotheses*, 71, 788-801.
- Gold, D.A. (2012). An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(1), 11-34.

- Gravilov, L., & Gravilova, N.S. (1991). *The Biology of Life Span: A Quantitative Approach*. New York: Harwood Academic Publisher.
- Grice, K.O., Vogel, K.A., Le, V., Mitchell, A., Muniz, S., & Vollmer, M.A. (2003). Adult norms for a commercially available nine hole peg test for finger dexterity. *American Journal of Occupational Therapy*, 57, 570-573.
- Gure, T.R., Langa, K.M., Fisher, G.G., Piette, J.D., & Plassman, B.L. (2013). Functional limitations in older adults who have cognitive impairment without dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 26(2), 78-85.
- Haase, V.G., Gauer, H., & Gomes, C.M.A. (2010). Neuropsicometria: modelos nomotético e ideográfico. In Malloy-Diniz, L.F., Fuentes, D., Mattos, P., & Abreu (Org.) *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed.
- Haase, V.G., Antunes, A.M., Bertola, L., de Paula, J.J., Abreu, N., & Malloy-Diniz, L.F. (2013). Método Anátomoclínico na interpretação dos resultados das investigações clínicas: síndromes demenciais do idoso. In Malloy-Diniz, L.F., Fuentes, D., & Cosenza, R. (Org.) *Neuropsicologia do Envelhecimento: uma abordagem multidimensional*. Porto Alegre: Artmed.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical Organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 392-402.
- Huang, B.Y., Cornoni-Huntley, J., Hays, J.C., Huntley, R.R., Galanos, A.N., & Blazer, D.G. (2000). Impact of depressive symptoms on hospitalization risk in community-dwelling older persons. *Journal of the American Geriatric Society*, 48, 1279-1284.
- Huckans, M., Hutson, L., Twanley, E., Jak A., Kaye, J., & Storzbach, D. (2013). Efficacy of cognitive rehabilitation therapies for mild cognitive impairment (MCI) in older adults: working toward a theoretical model and evidence-based interventions. *Neuropsychological Reviews*, 23(1), 63-80.
- IBM Corp. Released 2011. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0*. Armonk, NY: IBM Corp.
- Iosifescu, D.V. (2012). The relation between mood, cognition and psychosocial functioning in psychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(supp 3), s499-594.
- Jack, C.R. Jr., et al. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurology*, 12(2), 207-16.
- Jefferson, A.L., Paul, R.H., Ozonoff, A., & Cohen, R.A. (2006). Evaluating elements of executive functioning as predictors of instrumental activities of daily living (IADLs). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(4), 311-320.
- Katz, S., Downs, T.D., Cash, H.R., & Grotz, R.C. (1970). Progress in the development of the index of ADL. *Gerontologist*, 10, 20-30.

- Katz, S., Ford, A.B., Moskowitz, R.W., Jackson, B.A., & Jaffe, M.W. (1963). Studies of illness in the aged; The Index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *Journal of the American Medical Association*, 185(12), 914-919.
- Kessels, R.P.C., van den Berg, E., Ruis, C., & Brands, A.M.A. (2008). The Backward Span of the Corsi Block-Tapping Task and Its Association With the WAIS-III Digit Span. *Assessment*, 15(4), 426-434.
- Kierkegaard, M., Einarsson, U., Gottberg, K., von Koch, L., & Holmqvist, L.W. (2012). The relationship between walking, manual dexterity, cognition and activity/participation in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 18(5), 639-646.
- Kim, S.H., Kang, H.S., Kim, H.J., Ryu, H.J., Kim, My., Seo, S.W., Na, D.L., & Han, S.H. (2013). Neuropsychiatric predictors of conversion to dementia both in patients with amnesic mild cognitive impairment and those with subcortical vascular MCI. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(8), 1264-1270.
- Koepsell, T.D., & Monsell, S.E. (2012). Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*, 79(15), 1591-1598.
- Kravitz, D.J., Saleem, K.S., Baker, C.I., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 217-230.
- Lawton, M. P. (1988). Scales to measure competence in everyday activities. *Psychopharmacology Bulletin*, 24, 609-614.
- Lawton, M.P. (1986). *Environment and aging*. Albany, NY: Center for the Study of Aging.
- Lawton, M.P., & Brody, E.M. (1969). Assessment of older people: self-monitoring and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9(3), 179-186.
- Lezak, M.D., Howienson, D.B., Bigler, E.D. & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment (5ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Lithfous, S., Dufour, A., & Després, O. (2013). Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Aging Research Reviews*, 12, 201-213.
- Little, R.J.A. (1988). A test of missing completely at random for multivariate data with missing values. *Journal of the American Statistical Association*, 83, 1198-1202.
- Lowenstein, D.A., et al. (1989). A new scale for the assessment of functional status in Alzheimer's disease and related disorders. *The Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 44(4), 114-121.
- Luck, T., Lupp, M., Angermeyer, M.C., Villringer, A, König, H.H., & Riedel-Heller, S.G. (2011) Impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment on time to incident dementia: results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged. *Psychological Medicine*, 41(5), 1087-1097.

- Magalhães, S.S., Malloy-Diniz, L.F., & Hamdan, A.C. (2012). Validity convergent and reliability test-test of the Rey Auditory Verbal Learning Task. *Clinical Neuropsychiatry: Journal of treatment evaluation*, 9(3), 129-137.
- Maia, A.L.G., et al. (2006). Aplicação a versão brasileira da Escala de Avaliação Clínica da Demência (Clinical Dementia Rating – CDR) em amostras de pacientes com demência. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 64(2-B), 485-489.
- Malloy-Diniz, L.F., et al. (2007a). Normalización de una batería de tests para evaluar las habilidades de comprensión del lenguaje, fluidez verbal y denominación en niños brasileños de 7 a 10 años: resultados preliminares. *Revista de Neurología*, 44(5), 275-280.
- Malloy-Diniz, L.F., Lasmar, V.A.P., Gazinelli, L.S.R., Fuentes, D., & Salgado, J.V. (2007b). The Rey Auditory--Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29(4), 324-229.
- Malloy-Diniz, L.F., Fuentes, D., Mattos, P., & Abreu, N. (2010). *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed.
- Malloy-Diniz, L.F., et al. (2013). O exame neuropsicológico do idoso. Em: Malloy-Diniz, L.F., Fuentes, D., & Cosenza, R. (Org.) *Neuropsicologia do Envelhecimento: uma abordagem multidimensional*. Porto Alegre: Artmed.
- Mariani, E., et al. (2008). Influence of comorbidity and cognitive status on instrumental activities of daily living in amnesic mild cognitive impairment: results from the ReGA1 project. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(5), 523-530.
- Marson, D.C., et al. (2009). Clinical Interview Assessment of Financial Capacity in Older Adults with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(5), 806-814.
- Matsuda, O., & Saito, M. (2005). Functional competence and Cognitive ability in mild Alzheimer's disease: relationship between ADL assessed by a relative/carer-rated scale and neuropsychological performance. *International Psychogeriatrics*, 17(2), 275-288.
- Mattis, S. Dementia Rating Scale: Professional Manual. Odessa, FL: *Psychological Assessment Resources*; 1988.
- McKhann, G.M., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, 7(3), 263-269.
- Mitchell, A.J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 119(4), 252-265..
- Moraes, E.N., & Moraes, F.L. (2010). *Incapacidade Cognitiva: abordagem diagnóstica e terapêutica das demências do idoso*. Belo Horizonte, Brasil: Editora Folium.

- Moreira, L., et al. (2011). Normative study of the Token Test (short version): preliminary data for a sample of Brazilian seniors. *Archives of Clinical Psychiatry*, 38(3), 97-101.
- Mortamais, M., Artero, S., & Ritchie, K. (2013). Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia. *International Reviews in Psychiatry*, 25(6):686-698.
- Morris, J.C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part 1. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159-1165.
- Morris, J.C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412-241
- Naismith, S.L., Norrie, L.M., Mowszowski, L., & Hickie, I.B. (2012). The neurobiology of depression in later-life: Clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in Neurobiology*, 98(1), 99-143.
- Niti, M., Ng, T.P., Chiam, P.C., & Kua, E.H. (2007). Item bias was present in instrumental activities of daily living scale in Asian older adults. *Journal of Clinical Epidemiology*, 60(4), 366-374.
- Nitrini, R., et al. (2004). Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4), 634-638.
- Njegovan, V., Man-Son-Hing, M., Mitchell, S.L., & Molnar, F.J. (2001). The hierarchy of functional loss associated with cognitive decline in older persons. *Journal of Gerontology Series A: Biological and Medical Sciences*, 56(10), 638-643.
- Nygård, L. (2003). Instrumental activities of daily living: a stepping-stone towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment? *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum*, 179, 42-46.
- Nyunt, M.S., Lim, M.L., Yap, K.B., & Ng, T.P. (2012). Changes in depressive symptoms and functional disability among community-dwelling depressive older adults. *International Psychogeriatrics*, 24(10), 1633-1641.
- Assis, L.O., de Paula, J.J., Tirado, M., & Malloy-Diniz (2015). O questionário de atividades funcionais de Pfeffer: revisão integrativa da literatura brasileira. *Estudos Interdisciplinares de Envelhecimento*, in press.
- Assis, L.O., de Paula, J.J., Assis, M.G., Moraes, E.N., & Malloy-Diniz, L.F. (2014). Psychometric properties of the Brazilian version of the Pfeffer's Functional Activities Questionnaire. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 255.
- Panza, F., et al. (2010). Late-Life depression, mild cognitive impairment, and dementia: Possible Continuum? *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(2), 98-116.

- Paradela, E.M.P., Lourenço, R.A., & Veras, R.P. (2005). Validation of the geriatric depression scale in a general outpatient clinic. *Revista de Saúde Pública*, 39(6), 918-923.
- Park, B., Jun, J.K., & Park, J. (2013). Cognitive impairment and depression in the early 60s: which is more problematic in terms of instrumental activities of daily living? *Geriatrics & Gerontology International*, 14(1), 62-70.
- Petersen, R.C., et al. (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992.
- Petersen, R.C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275, 214-288.
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Jr., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 37, 323-329.
- Porto, C.S., Charchat-Fichman, H., Caramelli, P., Bahia, V.S., & Nitrini, R. (2003). Brazilian Version of the Mattis Dementia Rating Scale. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 62 (2-B), 339-345.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C.P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 63-75.
- Razani, J., et al. (2010). Pattern of deficits in daily functioning and cognitive performance of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 24(1), 23-32.
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 640-651.
- Reppermund, S., et al. (2011). The relationship of current depressive symptoms and past depression with cognitive impairment and instrumental activities of daily living in an elderly population: the Sydney Memory and Ageing Study. *Journal of Psychiatry Research*, 45(12), 1600-1607.
- Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie* [The psychological examination]. Paris: Presses Universitaires de France.
- Royall, D.R., Lauterbach, E.C., Kaufer, D., Malloy, P., Coburn, K.L., Black, K.J. & Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. (2007). The cognitive correlates of functional status: a review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 19(3), 249-265.
- Salmon, D.P., & Bondi, M.W. (2009). Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annual Reviews of Psychology*, 60, 257-282.

- Sargent-Cox, K., Cherbuin, N., Sachdev, P., & Anstey, K.J. (2011). Subjective health and memory predictors of mild cognitive disorders and cognitive decline in ageing: the Personality and Total Health (PATH) through Life Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 31(1), 45-52.
- Schaie, K. W. (2005). What Can We Learn From Longitudinal Studies of Adult Development? *Research in Human Development*, 2(3), 133–158.
- Schaie, K.W., & Willis, S.L. (2010). The Seattle Longitudinal Study of Adult Cognitive Development. *ISSBD Bulletin*, 57(1), 24-29.
- Sedó, M.A. (2007). *Test de Las Cinco Cifras*. TEA Ediciones: Madrid.
- Shulman, K.I. (2000). Clock-drawing: is the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(6), 548-561.
- Smedley, B.D. & Syme, S.L. (Eds.). (2000). *Promoting health: Intervention strategies from social and behavioral research*. Washington, DC: National Academies Press.
- Squire, L.R., & Zola-Morgan, J.T. (1991). The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 259-288.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests (ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Taler, V., & Phillips, N.A. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(5), 501-556.
- Tomita, A., & Burns, J.K. (2013). Depression, disability and functional status among community-dwelling older adults in South Africa: evidence from the first South African National Income Dynamics Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(12), 1270-1279.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1-25.
- Unützer, J., Patrick, D.L., Diehr, P., Simon, G., Grembowski, D., & Katon, W. (2000). Quality adjusted life years in older adults with depressive symptoms and chronic medical disorders. *International Psychogeriatrics*, 12, 15-33.
- Vasconcelos, L.G., Brucki, S.M.D., & Bueno, O.F.A. (2007). Cognitive and functional dementia assessment tools: Review of Brazilian literature. *Dementia & Neuropsychology*, 1(1), 18-23, 2007.
- Verbrugge, L., & Jette, A.M. (1994). The disablement process. *Social Science & Medicine*, 38(1), 1–14.
- Wadsworth, L.P., et al. (2012). Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(2), 96-111.

Weintraub, S., et al. (2009). The Alzheimer's disease centers uniform dataset (UDS): The Neuropsychological Test Battery. *Alzheimer's disease and Associated Cognitive Disorders*, 23(2), 91-101.

Weisenbach, S.L., Boore, L.A., & Kales, H.C. (2012). Depression and cognitive impairment in older adults. *Current Psychiatry Reports*, 14(4), 280-188.

Wimo, A., Jönsson, L., Bond, J., Prince, M., & Winblad, B., for the Alzheimer Disease International. (2010). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 1-11.

Winblad, B., et al. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246.

Wong, C.H., Leung, G.T., Fung, A.W., Chan, W.C, Lam, L.C. (2013). Cognitive predictors for five-year conversion to dementia in community-dwelling Chinese older adults. *International Psychogeriatrics*, 25(7), 1125-1134.

Yan, J.H., & Dick, M.B. (2006). Practice effects on motor control in healthy seniors and patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 13 (3-4), 385-410.

Yan, J.H., Rountree, S., Massman, P., Doody, R.S., & Li, H. (2008). Alzheimer's disease and mild cognitive impairment deteriorate fine movement control. *Journal of Psychiatry Research*, 42, 1203-1212.

Zahodne, L.B., & Tremont, G. J. (2013). Unique effects of apathy and depression signs on cognition and function in amnesic mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(1), 50 a 56.

10. ANEXOS

Aceite do comitê de ética em pesquisa da UFMG

Termo de consentimento para participação da pesquisa

Escala de Depressão Geriátrica

Protocolo “André Rey” de Exame Neuropsicológico (versão reduzida)

Carta de Aceite do Estudo Original I

Manuscrito publicado do Estudo Original I

Carta de Aceite do Estudo Original II

Manuscrito publicado do Estudo Original II

Carta de Aceite do Estudo Original III

Manuscrito publicado do Estudo Original III

Aceite do comitê de ética em pesquisa da UFMG

Parecer do Conselho de ética em Pesquisa (COEP):

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 334/06

Interessado: Prof. Marco Aurélio Romano Silva
Departamento de Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou, *ad referendum*, no dia 29 de novembro de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado “Abordagem multidisciplinar do binômio depressão-demência no idoso” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Termo de consentimento para participação da pesquisa

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº Registro COEP: ETIC334/06

Título do Projeto: Abordagem multidisciplinar do binômio depressão-demência no idoso

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário(a), em uma pesquisa de título: "Abordagem multidisciplinar do binômio depressão-demência no idoso"

O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão de participar deve ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se você não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você. Se você concordar em participar basta preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se você tiver alguma dúvida pode esclarecê-la com o responsável da pesquisa. Obrigado(a).

Objetivo do estudo

Este projeto está sendo proposto porque há pouco conhecimento sobre os mecanismos fisiológicos e genéticos envolvidos no processo do envelhecimento. O objetivo desse trabalho é o de estudar, em uma população brasileira, as interações clínicas, genéticas, ambientais e neurobiológicas como fatores de risco ou proteção no desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas do idoso.

A partir desta compreensão, esperamos, no futuro, desenvolver terapias que possam melhor atender aos pacientes idosos.

Procedimentos

Todos os(as) participantes pessoas com mais de 60 anos de idade, que assinarão termo de consentimento esclarecido serão considerados sujeito de pesquisa e irão seguir os procedimentos dessa pesquisa. Os únicos inconvenientes aos quais os pacientes serão submetidos serão a coleta de sangue total e o tempo gasto na avaliação do idoso. Esses procedimentos serão realização de testes psicológicos realizados por pessoas qualificadas. O desconforto da coleta de sangue é o habitual de um exame de sangue de rotina e é realizada com material estéril, descartável e por pessoas treinadas. O material colhido (50 ml de sangue) será devidamente etiquetado e utilizado somente para os propósitos dessa pesquisa, não havendo quaisquer custos para a paciente. As informações obtidas serão objeto de estrita confidencialidade e não envolvem custos ou pagamentos de qualquer espécie.

Pesquisadores

A equipe de pesquisadores é composta pelos seguintes profissionais: Dr. Marco Aurélio Romano-Silva (coordenador da pesquisa), Dr. Edgar Nunes de Moraes, Dr. Humberto Correa, Dra. Maria Aparecida Bicalho, Dr Marco Túlio G Cintra, Dr Edgar Nunes de Moraes, Dr. Luiz Armando De Marco.

Confidencialidade

Todos os dados gerados nessa pesquisa serão mantidos em sigilo e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Os dados de cada participante receberão um código e não terão nenhuma identificação que permita associá-lo a um participante em particular. Caso o senhor/senhora queira poderá ter acesso aos resultados individuais.

Benefícios e riscos

Esta pesquisa não oferece qualquer risco ao participante, uma vez que consiste apenas de coleta de sangue total. Esta pesquisa é sem benefício individual direto, mas as informações obtidas nos auxiliarão a melhor compreender os mecanismos envolvidos no envelhecimento.

Não haverá qualquer tipo de despesa ao paciente, no que tange a materiais ou testes. Ao assinar esse termo de consentimento o senhor/senhora não está abrindo mão de seus direitos legais.

Desligamento

A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Através deste documento fica assegurado o direito ao Sr(a) _____ que terá todos os esclarecimentos relativos à pesquisa, garantidos, incluindo os métodos utilizados. A partir do momento que o paciente participante da pesquisa não desejar mais fazer parte da pesquisa, reserve o direito de retirar o seu consentimento, livre de sofrer qualquer penalidade ou danos, quaisquer que sejam. Se no transcorrer da pesquisa tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar de orientações, poderá procurar um dos pesquisadores, Dr. Marco Aurélio Romano-Silva, no tel. 3409-9135 (UFMG), ou Dra. Maria Aparecida Camargos Bicalho, no telefone 3241-1848. Caso seja necessário, você pode entrar em contato com o COEP/UFMG, sito à Av. Antonio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Belo Horizonte – 31270-901, telefone 3499-4592, fax 3499-4027, e-mail coep@prpq.ufmg.br, onde maiores esclarecimentos poderão ser obtidos.

Eu, _____, paciente voluntário, dou consentimento livre e esclarecido, autorizo a retirada de 50 mL de sangue para que se façam os testes necessários a esta pesquisa e posterior uso e publicação dos dados nos relatórios finais e conclusivos, a fim de que estes sirvam para beneficiar a ciência e a humanidade. Declaro, ainda, que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__

Assinatura do participante

Assinatura do responsável

Assinatura do pesquisador:

Nome do pesquisador:

Escala de Depressão Geriátrica

Escala de Depressão Geriátrica (Geriatric Depression Scale - GDS) Versão reduzida com 15 itens

Apresentação da Escala

A GDS foi desenvolvida para analisar sintomas de depressão em pacientes idosos, a escala avalia as principais características do transtorno com ênfase nos sintomas de humor disfórico e anedonia, reduzindo o peso das queixas somáticas na caracterização do quadro. Esse procedimento é importante, dado que alterações somáticas e vegetativas como mudanças no sono, comportamento alimentar e sexual são esperadas no envelhecimento normal.

Mensura a extensão dos sintomas depressivos, no que diz respeito à: qualidade de vida, capacidade de realização, satisfação, humor propriamente dito, coping e atitudes perante o futuro, crenças disfuncionais, nível de energia, sociabilidade e comparação social.

Aplicação

A escala deve ser respondida pelo próprio idoso, sendo portanto de autorrelato. Há versões para serem usadas com o cuidador do paciente, mas ainda não estão bem adaptadas/validadas para o contexto brasileiro. Em casos de pacientes incapazes de ler as questões da escala, a mesma pode ser aplicada oralmente, instruindo o sujeito a responder apenas com sim ou não.

As respostas devem se referir **ao último mês da vida do idoso**.

Itens e crivo de pontuação da GDS-15

Perguntas:	Sim	Não
1. Você está basicamente satisfeito com a sua vida?	0	1
2. Você deixou de fazer muitos de seus interesses ou necessidades?	1	0
3. Você sente que sua vida está vazia?	1	0
4. Você se aborrece com mais facilidade agora do que antes?	1	0
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	0	1
6. Você tem medo de que algum mal vá lhe acontecer?	1	0
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?	0	1
8. Você sente que sua situação não tem saída?	1	0
9. Você prefere ficar mais em casa agora do que sair e fazer coisas novas?	1	0
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria das pessoas da sua idade?	1	0
11. Você acha maravilhoso estar vivo?	0	1
12. Você se sente um inútil, nas atuais circunstâncias?	1	0
13. Você se sente cheio de energia?	0	1
14. Você acha que sua situação é sem esperanças?	1	0
15. Você sente que a maioria das pessoas da sua idade está melhor do que você?	1	0

Correção e pontuação da escala

Cada um dos 15 itens da escala corresponde a um ponto. As colunas da direita representam se a pontuação da escala é direta ou inversa. Para cada resposta de natureza negativa atribui-se um ponto. O escore total da escala varia de 0 a 15, sendo escores mais elevados indicativos de depressão.

Interpretação da escala

A forma mais comumente adotada se interpretar a GDS-15 é pelo uso de pontos de corte. No contexto brasileiro, assim como no americano, o ponto de corte mais típico é 5/6 (não-caso/caso). Essa nota pode variar mediante as características sociodemográficas e clínicas do idoso. Três faixas podem ser estabelecidas com base nos pontos de corte:

0 a 5 – Sem sintomas significativos de depressão

6 a 10 – Sintomas depressivos em intensidade leve ou moderada

11 a 15 – Sintomas depressivos de intensidade grave

Os pontos de corte não são suficientes para o diagnóstico de depressão, mas sim para a caracterização da intensidade dos sintomas. Os critérios adicionais, baseados no DSM-5 (curso clínico, prejuízo funcional e etc) devem ser analisados de forma detalhada por entrevista clínica.

Referências Bibliográficas e estudos de interesse

Referências Originais

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. (1982-1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49.

Sheikh, J.I., & Yesavage, J.A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist*, 5(1), 165–173.

Confiabilidade

Almeida OP, Almeida SA. (1999^a). Reliability of the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS) short form. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 57 (2b), 421-426.

Pinho MX, Custódio O, Makdisse M, Carvalho ACC. (2010). Confiabilidade e validade da escala de depressão geriátrica em idosos com doença arterial coronariana. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 94 (5), 570-579.

Validade

Almeida OP, Almeida SA. (1999b). Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14 (10), 858-865.

Paradela EMP, Lourenço RA, Veras RP. (2005). Validação da escala de depressão geriátrica em um ambulatório geral. *Revista de Saúde Pública*, 39 (6), 918-923.

Souza R, Medeiros JGM, Moura CL, Souza CLM, Moreira IF. (2007). Validity and reliability of the Geriatric Depression Scale for the identification of depressed patients in a general hospital. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 56 (2), 102-107.

Tumas V, Rodrigues GGR, Farias TLA, Crippa JAS. (2008). The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and the Beck depression inventory. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 66 (2), 152-156.

Epidemiológicos

Costa E, Barreto SM, Uchoa E, Firmo JO, Lima-Costa MF, Prince M. (2007). Prevalence of International Classification of Diseases, 10th Revision common mental disorders in the elderly in a Brazilian community: The Bambui Health Ageing Study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15 (1), 17-27.

Hoffman EJ, Ribeiro F, Farnese JM, Lima EWB. (2010). Sintomas depressivos e fatores associados entre idosos residentes em uma comunidade no norte de Minas Gerais, Brasil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 59 (3), 190-197.

GDS-15

As perguntas abaixo dizem sobre seu comportamento e sobre como você tem se sentido ultimamente. Responda as perguntas abaixo com base no último mês.

Perguntas:	Sim	Não
1. Você está basicamente satisfeito com a sua vida?		
2. Você deixou de fazer muitos de seus interesses ou necessidades?		
3. Você sente que sua vida está vazia?		
4. Você se aborrece com mais facilidade agora do que antes?		
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?		
6. Você tem medo de que algum mal vá lhe acontecer?		
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?		
8. Você sente que sua situação não tem saída?		
9. Você prefere ficar mais em casa agora do que sair e fazer coisas novas?		
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria das pessoas da sua idade?		
11. Você acha maravilhoso estar vivo?		
12. Você se sente um inútil, nas atuais circunstâncias?		
13. Você se sente cheio de energia?		
14. Você acha que sua situação é sem esperanças?		
15. Você sente que a maioria das pessoas da sua idade está melhor do que você?		

Sheikh, J.I., & Yesavage, J.A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist*, 5(1), 165–173. / Almeida OP, Almeida SA. (1999b). Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14 (10), 858-865.

Ao utilizar a escala, é necessário sempre fazer referência ao seu estudo original (Sheik & Yeasavage, 1982). O material apresentado neste guia não pode ser reproduzido sem autorização por escrito do autor. Caso tenha alguma dúvida ou necessite de alguma orientação sobre o uso da escala ou deseje mais cópias dessa cartilha estamos disponíveis para consultoria no e-mail jonasjardim@gmail.com.

Protocolo “André Rey” de Exame
Neuropsicológico (versão reduzida)

**Laboratório de Investigações Neuropsicológicas
INCT em Medicina Molecular
UFMG**

PROTOCOLO ANDRÉ REY DE EXAME NEUROPSICOLÓGICO PARA IDOSOS

Versão Reduzida

Nome				
Prontuário	CODE		DDI	
Sexo	Lateralidade	Canhoto	Destro	
Idade	Data de Nascimento			
Escolaridade	Identidade			
Profissão	Aposentado			
Estado Civil	Casado	Divorciado/Separado		Viúvo Solteiro
Cor	Leucoderma	Feoderma	Melanoderma	
Endereço				
Telefone				
Cuidador	Idade		Parentesco	
Escolaridade				
Procedimentos:	Médico	Coleta de Sangue	PET	Imagem ENP
Encaminhamento:	Mais Vida	Geriatrics de Referência	Pesquisa	Outros

TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY (MALLOY-DINIZ et al., 2007)

Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	Lista B	B1	A6	A7	Lista A
Balão						Carro				Balão
Flor						Meia				Flor
Sala						Pato				Sala
Boca						Fogo				Boca
Chuva						Sofá				Chuva
Mãe						Doce				Mãe
Circo						Ponto				Circo
Peixe						Vaso				Peixe
Lua						Livro				Lua
Corpo						Porta				Corpo
Cesta						Índio				Cesta
Lápis						Vaca				Lápis
Mesa						Roupa				Mesa
Chapéu						Caixa				Chapéu
Milho						Rio				Milho
Acertos						Acertos				
Int.						Int.				
Pers.						Pers.				

Lista de Reconhecimento

___ LUA (A)	___ COR (FA)	___ PONTO (B)	___ VACA (B)	___ MEIA (B)
___ GALO (SB)	___ ÍNDIO (B)	___ FLOR (A)	___ SALA (A)	___ JARDIM (SA)
___ FOGO (B)	___ BALÃO (A)	___ ISCA (SA)	___ FILHO (SA/FA)	___ SOFÁ (B)
___ CHAPÉU (A)	___ RUA (FA)	___ BOCA (A)	___ BOLA (SA)	___ FESTA (FA)
___ VASO (B)	___ PLANTA (SA/SB)	___ CHUVA (A)	___ AULA (SA)	___ DOCE (B)
___ MESA (A)	___ ROUPA (B)	___ CAIXA (B)	___ MILHO (A)	___ SOL (SA)
___ LAGO (SB)	___ CORPO (A)	___ ROSA (SA)	___ BOLO (SB)	___ MÃE (A)
___ PORTA (B)	___ PATO (B)	___ CIRCO (A)	___ PEIXE (A)	___ PAPEL (FA)
___ DENTE (SA)	___ CESTA (A)	___ CARRO (B)	___ BOTÃO (FA)	___ MAR (SB)
___ RIO (B)	___ LIVRO (B)	___ LÁPIS (A)	___ LEITE (SA)	___ VENTO (FB)

Total _____ **LOT** _____ **Curva de Aprendizagem** _____ **Retenção** _____

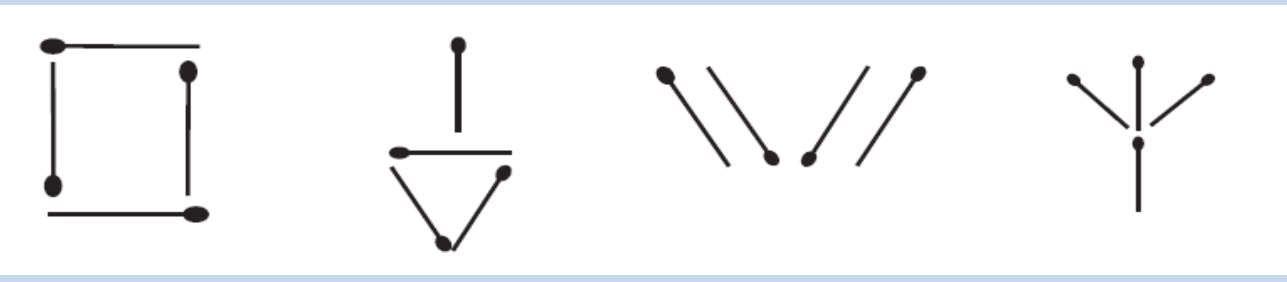
Citações para uso do material em contexto de pesquisa

Versão Original: Rey, A. (1958). *L'examenclinique en psychologie* [The psychological examination]. Paris: Presses Universitaires de France.

Adaptação Brasileira: Malloy-Diniz, L.F., Lasmar, V.A.P., Gazinelli, L.S.R., Fuentes, D., & Salgado, J.V. (2007a). The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29(4), 324-229.

Validação: de Paula, J.J., Melo, L.P.C., Nicolato, R., Moraes, E.N., Bicalho, M.A., Hamdan, A.C., & Malloy-Diniz, L.F. (2012). Reliability and construct validity of the Rey-Auditory Verbal Learning Test in Brazilian elders. *Archives of Clinical Psychiatry*, 39(1), 19-23.

TESTE DE CONSTRUÇÃO COM PALITOS (Bayewu et al., 2005)

			
Figura de quatro lados	Figura de três lados está presente	Palitos formam um ângulo "em forma de "V"	Palitos do meio são alinhados da cabeça para os pés
Repousa sobre um lado	A base do triângulo é o mais próximo ao participante	Pontos do ápice para fora do participante	Os palitos laterais fazem ângulo para fora partindo da cabeça do fósforo inferior
Cabeças orientadas corretamente	Cabeças orientadas corretamente	Cabeças orientadas corretamente	Cabeças orientadas corretamente

Configuração _____ **Posicionamento** _____ **Detalhes** _____ **Total** _____

Citações para uso do material em contexto de pesquisa

Versão Original: Baiyewu, O., et al. (2005). The Stick Design test: a new measure of visuoconstructional ability. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 598-605.

Adaptação brasileira e validação: de Paula, J.J., Costa, M.V., Bocardi, M.B., Cortezzi, M., Moraes, E.N., & Malloy-Diniz, L.F. (2013). The Stick Design Test on the Assessment of folder adults with low formal Education: evidences of construct, criterion-related and ecological validity. *International Psychogeriatrics*, 25(12), 2057-2065.

TESTE DE SPAN DE DÍGITOS

Span	Ordem direta		Ordem Inversa	
2	2 5	7 1	1 4	7 2
3	3 1 6	6 1 4	5 3 9	4 1 5
4	4 7 9 2	6 4 3 9	8 5 9 3	3 2 7 9
5	4 2 7 3 1	7 5 8 3 6	1 5 2 8 6	6 1 8 4 3
6	6 1 9 4 7 3	3 9 2 4 8 7	5 3 9 4 1 8	7 2 4 8 5 6
7	5 9 1 7 4 2 3	4 1 7 9 3 8 6	8 1 2 9 3 6 5	4 7 3 8 1 2 5
8	5 8 1 9 2 6 4 7	3 8 2 9 5 1 7 4	9 4 3 7 6 2 5 8	7 2 8 1 9 6 5 3
9	4 2 6 8 1 7 9 3 5	5 3 8 7 1 2 4 6 9	5 8 1 9 2 6 4 7 3	8 6 1 9 3 5 4 2 7

Dígitos Direto: A ____ S ____ Total ____

Dígitos Inverso: A ____ S ____ Total ____

Citações para uso do material em contexto de pesquisa

Adaptação brasileira e validação: de Paula, J.J., et al. (2010). Psychometric properties a brief neuropsychological protocol for use in Geriatric population. *Archives of Clinical Psychiatry*, 37 (6), 251-255.

TESTES DE FLUÊNCIA VERBAL

FV Semântica		FV Fonêmica
Animais	Frutas	S
15 ___A___E___P	15 ___A___E___P	15 ___A___E___P
30 ___A___E___P	30 ___A___E___P	30 ___A___E___P
45 ___A___E___P	45 ___A___E___P	45 ___A___E___P
60 ___A___E___P	60 ___A___E___P	60 ___A___E___P
Total ___A___E___P	Total ___A___E___P	Total ___A___E___P

Citações para uso do material em contexto de pesquisa

Adaptação brasileira e validação: de Paula, J.J., et al. (2010). Psychometric properties a brief neuropsychological protocol for use in Geriatric population. *Archives of Clinical Psychiatry*, 37 (6), 251-255.

TOKEN TEST - VERSÃO REDUZIDA (De Renzi & Faglioni, 1978)

Parte 1 (Todas as fichas)

- 1- Toque um círculo.
- 2- Toque um quadrado.
- 3- Toque uma peça amarela.
- 4- Toque uma vermelha.
- 5- Toque uma preta.
- 6- Toque uma verde.
- 7- Toque uma branca.

Parte 2 (Somente as fichas grandes)

- 8- Toque o quadrado amarelo.
- 9- Toque o círculo preto.
- 10- Toque o círculo verde.
- 11- Toque o quadrado branco.

Parte 3 (Todas as fichas)

- 12- Toque o círculo branco pequeno.
- 13- Toque o quadrado amarelo grande.
- 14- Toque o quadrado verde grande.
- 15- Toque o círculo preto pequeno.

Parte 4 (Somente as fichas grandes)

- 16- Toque o círculo vermelho e o quadrado verde.
- 17- Toque o quadrado amarelo e o quadrado preto.
- 18- Toque o quadrado branco e o círculo verde.
- 19- Toque o círculo branco e o círculo vermelho.

Parte 5 (Todas as fichas)

- 20- Toque o círculo branco grande e o quadrado verde pequeno.
- 21- Toque o círculo preto pequeno e o quadrado amarelo grande.
- 22- Toque o quadrado verde grande e o quadrado vermelho grande.
- 23- Toque o quadrado branco grande e o círculo verde pequeno.

Parte 6 (Somente as fichas grandes)

- 24- Ponha o círculo vermelho em cima do quadrado verde.
- 25- Toque o círculo preto com o quadrado vermelho.
- 26- Toque o círculo preto e o quadrado vermelho.
- 27- Toque o círculo preto ou o quadrado vermelho.
- 28- Ponha o quadrado verde longe do quadrado amarelo.
- 29- Se existir um círculo azul, toque o quadrado vermelho.
- 30- Ponha o quadrado verde perto do círculo vermelho.
- 31- Toque os quadrados devagar e os círculos depressa.
- 32- Ponha o círculo vermelho entre o quadrado amarelo e o quadrado verde.
- 33- Toque todos os círculos, menos o verde.
- 34- Toque o círculo vermelho. Não! O quadrado branco.
- 35- Em vez do quadrado branco, toque o círculo amarelo.
- 36- Além do círculo amarelo, toque o círculo preto.

Token Test Atenção (1-15) _____

Token Test Compreensão (16-36) _____

Token Test Total (1-36) _____

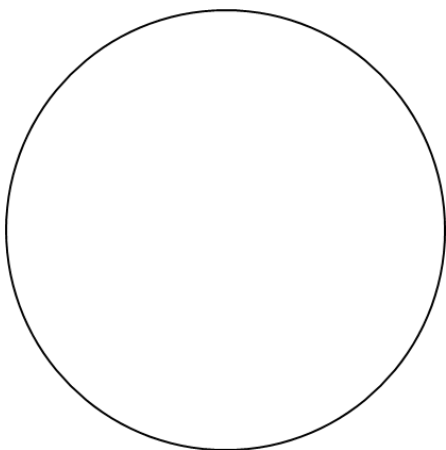
Citações para uso do material em contexto de pesquisa

Versão Original: De Renzi, E., & Faglioni, P. (1978). Normative Data and screening power of a shortened version of the token test. *Cortex*, 14, 41-49.

Adaptação Brasileira: Fontanari, J. 1989. O Token Test: elegância e concisão na avaliação da compreensão do afásico. Validação da versão de De Renzi para o Português. *Neurobiologia*, 53(3), 167-176.

Validação: de Paula, J.J., Bertola, L., Nicolato, R., Moraes, E.N., & Malloy-Diniz, L.F. (2012). Evaluating Language Comprehension in Alzheimer's disease: the use of the Token Test. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(6), 435-440.

Desenho do Relógio



Citações para uso do material em contexto de pesquisa

Versão Original: Shulman, K.I. (2000). Clock-drawing: is the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(6), 548-561.

Validação: de Paula, J.J., Miranda, D.M., Moraes, E.N., & Malloy-Diniz, L.F. (2013). Mapping the clockworks: what does the Clock Drawing Test assess in normal and pathological aging? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 71(10), 763-768.

Escala Geral de Avaliação das Atividades de Vida Diária – GADL (de Paula et al, 2014)

Tipo	Atividade de Vida Diária	Score
AVDs de Autocuidado	O paciente é capaz de escolher e trocar a roupa sozinho (vestir-se e despir-se)?	
	O paciente move-se até o vaso, despe-se, se limpa adequadamente e arruma a própria roupa?	
	O paciente usa adequadamente o chuveiro, sabonete e bucha?	
	O paciente é capaz de mover-se sem ajuda da cama ou da cadeira?	
	O paciente consegue alimentar-se sozinho com uso dos talheres?	
AVDs Instrumentais Domésticas	O paciente é capaz de realizar pequenos trabalhos domésticos?	
AVDs Instrumentais Complexas	O paciente é capaz de usar o telefone (fazer e receber chamadas)?	
	O paciente é capaz de preparar as próprias refeições?	
	O paciente é capaz de lavar e passar a própria roupa?	
AVDs Gerais	O paciente é capaz de controlar seu próprio dinheiro ou finanças?	
	O paciente é capaz de fazer compras mais simples, sozinho?	
	O paciente é capaz de tomar os próprios remédios na dose e horários corretos, sozinho?	
	O paciente é capaz de sair de casa sozinho para locais mais distantes usando algum transporte?	
AVDs Geral	Total	

Respondente: _____

Tempo semanal com o paciente: _____

Outras considerações: _____

Versão original e validação: de Paula, J.J., et al. (2014). Development, validity, and reliability of the General Activities of Daily Living Scale: a multidimensional measure of activities of daily living for older people. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 36, 143-152.

TESTE DE NOMEAÇÃO DO LIN (Malloy-Diniz et al., 2007)

1	7	13	19	25	31	37	43	49	55	61
2	8	14	20	26	32	38	44	50	56	62
3	9	15	21	27	33	39	45	51	57	63
4	10	16	22	28	34	40	46	52	58	64
5	11	17	23	29	35	41	47	53	59	65
6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	

Substantivos (1 a 40) _____ **Verbos (41 a 50)** _____ **Profissões (51 a 65)** _____ **Total (1 a 65)** _____

Versão original: Malloy-Diniz, L.F., et al. (2007b). Normalización de una batería de tests para evaluar las habilidades de comprensión del lenguaje, fluidez verbal y denominación en niños brasileños de 7 a 10 años: resultados preliminares. *Revista de Neurología*, 44, 275-280.

Validação: de Paula, J.J., et al. (2013). Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education. *PLoS ONE*, 8(9), e73167.

Bateria de Avaliação Frontal – FAB (Dubois et al., 2000)

1) **Semelhanças:** O que tem em comum, qual é a semelhança entre: (Se falar “nada ou os dois têm casca”, dar uma dica: “as duas são...” (não ajudar nos outros itens):

- a) banana e a laranja?
- b) cadeira e mesa?
- c) rosa, orquídea e girassol?

2*) **Fluência Verbal Fonêmica:** Vou marcar um minuto no meu relógio. Eu quero que você fale para mim, durante 1 minuto, todas as palavras que começam com a letra “S” que você conseguir lembrar, sem repetir nenhuma e sem falar nome de pessoa ou lugar (se ela não falar nada durante 5 segundos, dar um exemplo – “suor, quê mais? Fala outra com S” – , se ela repetir o exemplo, anote-o com um asterisco. Se ela ficar calada por mais de 10 segundos, estimulá-la: “qualquer palavra que comece com a letra S”):

3) **Sequência Motora:** Agora vou fazer uns gestos com minha mão, preste atenção” – Execute devagar (com a mão esquerda, se a pessoa for destra e vice-versa), 3 vezes seguidas a sequência motora de Luria: punho-lado-palma (punho e palma virados para baixo e lado com o dedo para cima). “Viu? Então, agora você vai fazer isso com sua mão direita (se ela for destra), primeiro junto comigo e depois você sozinho” – Execute 3 vezes a sequência junto com a pessoa. Não mude para outra posição da mão enquanto ela não tiver executado alguma (ainda que seja errada – não corrija, fale nada). Só execute, não verbalize a sequência. Se você errar, comece a sequência de novo. “Agora faça sozinho” (passar p frente não importa quantos acertou) – Faça com que ele execute a sequência 6 vezes. Se no meio da sequência ela esquecer ou ver que errou fala para ela continuar, não começar de novo.

Com examinador: Sequência 1:
Sequência 2:
Sequência 3:

Sozinho: Sequência 1:
Sequência 2:
Sequência 3:
Sequência 4:
Sequência 5:
Sequência 6:

4) **Instruções Conflitivas:** Agora, quando eu bater na mesa 1 vez (bata 1 vez), você vai bater 2 (peça que ela bata) – Execute 3 sequências-treino 1-1-1, se ela errar 2 sequências não precisa continuar. Agora, quando eu bater 2 (bata), você vai bater só 1 (peça que ela bata) – Execute 3 sequências-treino 2-2-2, se ela errar 2 sequências não precisa continuar. Executar a sequência:

1	1	2	1	2	2	2	1	1	2
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

5) **Vá-não-vá:** Agora vai ser diferente: quando eu bater 1 vez (bata 1 vez), você também vai bater 1 (peça que ela bata) – Execute 3 sequências-treino 1-1-1, se ela errar 2 sequências não precisa continuar. Mas quando eu bater 2 (bata), você não bate nenhuma – Execute 3 sequências-treino 2-2-2, se ela errar 2 sequências não precisa continuar. Executar a sequência:

1	1	2	1	2	2	2	1	1	2
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

6) **Preensão:** Agora eu quero que você sente virado para o lado. Continue sentado e coloque suas mãos em cima dos joelhos com as palmas viradas para cima. Não pegue não minha mão – depois de falar coloque suas mãos próximas às dela e vá aproximando até encostar uma palma na outra. Se ele pegar (agarrar) suas mãos tente de novo, falando “agora, não pegue na minhas mãos”.

FAB1 _____ **FAB2** _____ **FAB3** _____ **FAB4** _____ **FAB5** _____ **FAB6** _____ **Escore Total** _____

Versão Original: Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000) The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621–1626.

Adaptação Brasileira: Moura, S.M. (2008). *Contribuições de quatro instrumentos de triagem para o diagnóstico de déficits cognitivos no envelhecimento no Brasil: validade de critério e normas de desempenho*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Validação: de Paula, J.J., Moura, S.M., Bocardi, M.B., Moraes, E.N., Malloy-Diniz, L.F., & Haase VG (2013b). Screening for executive dysfunction with the Frontal Assessment Battery: psychometric properties analysis and representative normative data for Brazilian older adults. *Psicologia em Pesquisa*, 7(1), 89-98.

Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas (TN-LIN)

Versão original: Malloy-Diniz, L.F., et al. (2007). Normalización de una batería de tests para evaluar las habilidades de comprensión del lenguaje, fluidez verbal y denominación en niños brasileños de 7 a 10 años: resultados preliminares. *Revista de Neurología*, 44(5), 275-280.

FOLHA DE REGISTRO

#	Resposta correta	Resposta do Paciente	Pts	#	Resposta Correta	Resposta do Paciente	Pts
1	Chave			34	Ônibus		
2	Pente			35	Trem		
3	Violão			36	Tênis / Keds / Conga		
4	Telefone			37	Calça		
5	Cadeira			38	Grampo		
6	Martelo			39	Cinto		
7	Livro			40	Camisa/Camiseta/Blusa		
8	Régua			41	Atirar		
9	Vela			42	Dançar		
10	Cama			43	Empurrar		
11	Vassoura			44	Escrever		
12	Vaso / Privada			45	Ler		
13	Garfo			46	Passar Roupa		
14	Lápis			47	Pescar		
15	Balão / Bexiga			48	Recortar		
16	Coelho / Lebre			49	Tomar banho		
17	Gato			50	Varrer		
18	Galinha / Galo			51	Bombeiro		
19	Peixe			52	Carteiro		
20	Cachorro			53	Cozinheiro		
21	Aranha			54	Escritor/Datilógrafo		
22	Mariposa / Borboleta			55	Dentista		
23	Cavalo / Égua			56	Faxineira / Diarista		
24	Porco / Leitão			57	Boiadeiro / Cowboy		
25	Rato / Ratazana			58	Professor		
26	Abacaxi			59	Pintor		
27	Morango			60	Padre/Pastor/Sacerdote		
28	Banana			61	Pedreiro		
29	Linguiça			62	Motorista		
30	Pipoca			63	Médica		
31	Sanduíche			64	Policial		
32	Carro / Automóvel			65	Garçom		
33	Bicicleta			Score total			___/65

Escala Geral de Atividades de Vida Diária (GADL)

Versão original: Paula, J. J. D., Bertola, L., Ávila, R. T. D., Assis, L. D. O., Albuquerque, M., Bicalho, M. A., ... & Malloy-Diniz, L. F. (2014). Development, validity, and reliability of the General Activities of Daily Living Scale: a multidimensional measure of activities of daily living for older people. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 36(2), 143-152.

Recomenda-se que a GADL seja utilizada durante a entrevista clínica do paciente. No caso de suspeita de transtorno neurocognitivo leve ou maior (comprometimento cognitivo leve ou demência) realize a entrevista separadamente com o paciente e seu acompanhante (preferencialmente alguém que passe a maior parte do tempo com o paciente).

			Independente	Parcialmente dependente	Dependente	Classificação
Autocuidado ____/10	1	O paciente é capaz de escolher e trocar a roupa sozinho (vestir-se e despir-se)?	2	1	0	() Clínico () Típico
	2	O paciente move-se até o banheiro, despe-se, se limpa e arruma a própria roupa?	2	1	0	
	3	O paciente usa adequadamente o chuveiro, sabonete e bucha?	2	1	0	
	4	O paciente é capaz de mover-se sem ajuda da cama ou da cadeira?	2	1	0	
	5	O paciente consegue alimenta-se sozinho com uso dos talheres?	2	1	0	
Atividades Domésticas ____/8	6	O paciente é capaz de realizar pequenos trabalhos domésticos?	2	1	0	() Clínico () Típico
	7	O paciente é capaz de usar o telefone (fazer e receber chamadas)?	2	1	0	
	8	O paciente é capaz de preparar as próprias refeições?	2	1	0	
	9	O paciente é capaz de lavar e passar a própria roupa?	2	1	0	
Atividades Complexas ____/8	10	O paciente é capaz de controlar seu dinheiro ou finanças?	2	1	0	() Clínico () Típico
	11	O paciente é capaz de fazer compras sozinho?	2	1	0	
	12	O paciente é capaz de tomar seus remédios na dose e horários corretos sozinho?	2	1	0	
	13	O paciente é capaz de sair de casa sozinho para locais distantes usando algum transporte?	2	1	0	

Score total: _____ / 26 () Clínico () Típico

Independente (2 pontos): realiza a atividade em questão de forma espontânea, independente, com segurança e sem a necessidade de supervisão por parte de terceiros ou recursos tecnológicos adicionais. **Parcialmente dependente (1 ponto):** requer algum grau de supervisão ou auxílio - humano ou tecnológico - para a realização segura das atividades propostas. **Dependente (0 pontos):** requer auxílio humano constante para a realização das tarefas.

Pontos de corte: Autocuidado (<10), Atividades Domésticas (<8), Atividades Complexas (<7), Score Total (<23). Notas de corte baseadas na distinção entre Alzheimer inicial e Comprometimento Cognitivo Leve, usualmente com acurácia moderada.

Carta de Aceite do Estudo Original I

11/4/2014

Gmail - [EPSIC] 250 - Manuscrito aceito



Jonas Jardim <jonasjardim@gmail.com>

[EPSIC] 250 - Manuscrito aceito

16 mensagens

Sistema SciELO de Publicação <suporte.aplicacao@scielo.org>

2 de janeiro de 2013 11:23

Responder a: Apoio Editorial <revpsi@cchla.ufm.br>

Para: Jonas Jardim de Paula <jonasjardim@gmail.com>

Cc: Leandro Fernandes Malloy-Diniz <malloy.diniz@gmail.com>

Prezado autor,

Informamos que a avaliação do manuscrito "Funções Executivas como preditores do desempenho funcional em idosos com demência de Alzheimer em fase inicial e Comprometimento Cognitivo Leve", de autoria de Jonas Jardim de Paula, Leandro Fernandes Malloy-Diniz, submetido a Estudos de Psicologia foi concluída.

Tendo em vista a apreciação de nossa Comissão Editorial, temos a grata satisfação de informar que o manuscrito (reformulado) foi aceito para publicação em nossa revista, porém, o número de páginas tá excedendo o limite de 25 páginas, por favor, reduza-o e nos envie.

Como condição para publicação do seu manuscrito, preencha a tabela (em anexo) com os dados atualizados de TODOS os autores.

Pedimos atenção especial para o atendimento dessas solicitações, no menor prazo possível.

Agradecemos a preferência por Estudos de Psicologia e colocamo-nos a sua disposição para esclarecimentos adicionais.

Atenciosamente,
Katie Almondes e Fívia Lopes, Editoras

revpsi@cchla.ufm.br



Estudos de Psicologia (UFRN-Natal)E-mail: <revpsi@cchla.ufm.br>

Editoras: Katie Almondes & Fívia Lopes

Editores-associados: Amilton Araújo de Souza; Ana Karenina de Melo Arraes-Amorim; Ilana Lemos de Paiva; Gleice Virginia Medeiros de Azambuja Elali; Wallisen Tadashi Hattori

Apoio Editorial: Lizianne Juline

<http://submission.scielo.br/index.php/epsic>

2 anexos **Autores_D2_AceitoTABELA.doc**
35K **Manuscrito Revisado - EPRN - de Paula e Malloy-Diniz.docx**
55K

Manuscrito publicado do Estudo Original I

Executive functions as predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly

Jonas Jardim de Paula

Medical Sciences Faculty of Minas Gerais

Leandro Fernandes Malloy-Diniz

Federal University of Minas Gerais

Abstract

Cognitive impairment and depressive symptoms are associated with worse functionality phenotype in Alzheimer's disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) elderly. The present study aims to investigate the association between the impairment of executive functions and episodic memory, the presence of depressive symptoms with the functionality of these patients. One hundred and eighteen participants diagnosed with AD or MCI who underwent neuropsychological examination covering various domains of episodic memory and executive functions and the answered the Geriatric Depression Scale. Caregivers answered a scale of Activities of Daily Living. The cognitive variables were reduced through factor analysis to three components (Executive Functions, Memory Episodic and Working Memory) and, along with depressive symptoms, used as predictors in a linear regression model, where only Executive Functions were related to functionality ($R^2 = 0.30$). The results suggest that executive functions are particularly relevant for functionality in these patients.

Keywords: executive functions; episodic memory, function activities, Alzheimer's dementia, cognition.

Resumo

Funções executivas como preditores do desempenho funcional em idosos com demência de Alzheimer em fase inicial e comprometimento cognitivo leve. O comprometimento cognitivo e os sintomas depressivos são associados a um pior fenótipo funcional em idosos com Alzheimer (DA) e Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). O presente estudo almeja investigar a associação entre o comprometimento das funções executivas, da memória episódica e a presença de sintomas depressivos com o desempenho funcional nesses pacientes. Cento e dezoito idosos com DA ou CCL realizaram exame neuropsicológico, contemplando diversos domínios das Funções Executivas e Memória episódica, além da Escala de Depressão Geriátrica. Os cuidadores responderam uma escala de atividades de vida diária. As variáveis cognitivas foram reduzidas por meio de análise fatorial a três componentes (Funções Executivas, Memória Episódica e Memória de Trabalho) e junto aos sintomas depressivos utilizados como preditores em um modelo de regressão linear, onde apenas as Funções Executivas se relacionaram à funcionalidade ($R^2 = 0.30$). Os resultados sugerem que as Funções Executivas são particularmente relevantes à funcionalidade desses pacientes.

Palavras-chave: memória; funções executivas; atividades cotidianas; demência de Alzheimer; cognição.

The loss of autonomy for daily life activities performance is one of the main consequences of cognitive impairment. On the dementias, as the one which usually follows Alzheimer's disease (AD) or on its prodromal state, the Mild Cognitive Impairment (MCI), functional impairment of different intensities are usual to most of the patients, even on the mild stage of the disorders, where cognitive impairment is discrete (Brown, Devanand, Liu, & Caccappolo, 2011).

The relationship between cognitive and functional impairment is well established (Chaytor & Schmitter-Edgecombe, 2003). However, there is still inconsistency's on

the specific contribution of specific cognitive domains for the performance on basic, instrumental or complex Activities of Daily Living. When an individual behave on its natural setting, different cognitive domains are used in a parallel and integrated way, which makes difficulty to identify specific patterns, normal or pathologic, of the functioning of specific domains. In this sense, the neuropsychological assessment can be particularly useful for the detection of specific cognitive impairment since its focus on the assessment of general and specific cognitive functions and its relationship with brain activity.

Neuropsychological tests are usually designed to assess

an specific cognitive construct by measuring behavior which can reproduced on artificial setting on clinical or research settings (Benton, 1994). This artificial setting, however, must be predictive of the patient's performance on ecological conditions. This psychometric property is named Ecological Validity (Tupper & Cicerone, 1990). The Ecological Validity has predictive power, integrating the cognitive assessment (which are usually built aiming diagnostic purposes) and the patient's behavior on its daily life, on a cognitive-functional relationship.

Considering the neuropsychological assessment of older adults, on the different cognitive domains assessed on the neuropsychological examination, two are particularly relevant for the functional performance: Memory (usually the most related impairment on dementia and mild cognitive impairment) and Executive Functions (related to goal-directed behaviors and also affected by dementia and MCI) as reviewed by Royall and colleagues (2007). The executive functions represent different cognitive processes which, seamlessly, allow the subject to guide its own behavior according to specific objectives, evaluate its efficiency and adequacy, discard dysfunctional strategies and maintain the most adapted ones, aiming problem-solving at its everyday functioning (Malloy-Diniz, Sedó, Fuentes, & Leite, 2008). The term Executive Functions in neuropsychology is usually described as an "umbrella" containing specific cognitive process, as controlled attention, fluency, abstract thinking, self-regulation, planning, inhibitory control, cognitive shifting and others (Chan, Shum, Touloupoulos, & Chen, 2008). The most significant brain correlate of this function are three prefrontal circuits: dorsolateral, orbitofrontal and anterior cingulate (Cummings, 1993).

Changes on executive functions are expected along the human life span. It can be described as an "inverted U" curve, where after the forty years and discrete decline is expected (Zelazo, Craik, & Boot, 2004). Some authors, as Salthouse, Atkinson and Berish (2003), suggest the much of the cognitive changes characteristic of normal ageing can be mediated by the decline of executive functions.

Changes on the process of storage and recall of episodic memories are also common on normal aging (Cansino, 2009). Subjective complaints of episodic memory, usually related to the forget of recent events, appointments or more specific details of an event are some of the most common complaints on the clinical setting. Different cognitive processes are associated with episodic memory, including short-term memory, learning, content recall and recognition. The neurocircuitry involved on episodic memory is complex, mostly involving the hippocampal formation, prefrontal, premotor and parietal cortices (Kim, 2011).

Besides cognitive impairment other clinical factor may contribute for the functional loss of older adults is the presence of mood disorders. On this population, it is of particular relevance the depressive disorders, more frequent and severe on older adults than in younger subjects, with important consequences for health and social insertion (Meeks, Vahia, Lavretsky, Kullkarni, & Jeste, 2011). Older adults diagnosed with major depressive disorder have more impairment on the performance of Activities of Daily Living even when other condition usually associated with this impairment, as the dementia, is present (Benoit et al.,

2008).

On Brazilian studies of older adults, cognitive assessment is usually performed by more traditional testes, without directly concerning the ecological validity, according to a review (Vasconcelos, Brucki, & Bueno, 2007). Since there are few Brazilian studies assessing the ecological correlates of the neuropsychological assessment the present study aims to explore the relationship between neuropsychological tests related to episodic memory and executive functions in older adults diagnosed with mild AD or MCI. We also assessed the role of depressive symptoms on functional performance. We hypothesize that cognitive and behavioral aspect should predict functional performance.

Methods

Participants

For the present study 76 patients diagnosed with AD (based on the criteria proposed by McKhan et al., 1986) in this mild stage, and 42 patients diagnosed with MCI (based on the criteria proposed by Petersen et al., 2001). For the MCI group, all the participants were from the amnesic subtype (24 single domain and 18 multiple domain). The diagnoses were performed by a multidisciplinary team on a tertiary public health unit specialized in the assessment of older adults. All the participants underwent clinical examination and cognitive screening with a geriatrician and a brief neuropsychological examination with a clinical neuropsychologist. If necessary, neuroimage or complementary exams were performed. Diagnoses were based on consensus, by at least on geriatrician and one neuropsychologist. Inclusion criteria included score below the cutoff for depression (5/6) on the Brazilian 15-Item version of the Geriatric Depression Scale (Paradela, Lourenço, & Veras, 2005), no history of psychiatric or neurological disorders related by a close caregiver and after an assignment to the consent form by the patient and the caregiver. The study was approved by the Ethical Board of the institution.

Neuropsychological assessment

The neuropsychological tests used on the present study were applied on a pseudo pseudorandom order along the other measures involved on the present study. Verbal tests were not used on the interval between immediate and delayed recalls of the episodic memory test, to avoid content interference. All the tests were applied by psychologists or psychology undergraduates with appropriated training and experience. The total time for the neuropsychological assessment (including cognitive, behavioral and functional measures do not used on the study) was about 150 minutes along two or three session, according to the patient's agility on the assessment.

Category Fluency and Letter Fluency tests. A classical neuropsychological method designed to assess Executive functions, especially the ability of fluency. Three semantic categories (Animals, Fruits and Body Parts) and three letter's (F, A, S), under the time of one minute were used. The two versions were previously adapted and have normative data for Brazil (Brucki & Rocha, 2004; de Paula et al., 2010; Machado

et al., 2009).

Digit Span and Corsi Blocks. Simple tests designed for the assessment of working memory and its executive components (content manipulation). On the present study we adopted the scoring criteria proposed by Kessels, van den Berg, Ruis and Brans (2008), which consider a product score between the total correct trials and the maximum span achieved by the subject. These tests were previously adapted and validated for cognitively impaired Brazilian older adults (de Paula et al., 2010).

Frontal Assessment Battery. A screening test for frontal-executive dysfunction, containing tests of abstract thinking, fluency, selective attention, inhibitory control, motor planning and environmental autonomy, originally proposed by Dubois, Slachevsky, Litvan and Pillon (2000), and have normative values for the Brazilian older adults (Beato et al., 2012).

Tower of London Test. A classical measure for the assessment of planning skills, a component of executive functions. It consisted of a wooden board with three pins differing in size and three colored balls which, starting from a fixed position, must be organized into a target configuration, with as few movements as possible. The version adopted on this study was standardized by Krikorian, Bartok and Gay (1994), and was previously validated for this population (de Paula et al., 2012a). Normative values were also previously published for clinical use (de Paula et al., 2012b).

Initiative/Perseveration subscale of the Mattis Dementia Rating Scale. A component related to executive functioning, containing tasks of fluency, motor programming and cognitive monitoring. The scale was adapted by Porto, Charchat-Fichman, Caramelli, Bahia and Nitrini (2003) for Brazilian older adults.

Conceptualization subscale of the Mattis dementia Rating Scale: this subscale contains items predominantly related to categorization and abstract thinking. Previously adapted by Porto and colleagues (2003).

Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT). A classical neuropsychological measure designed for the assessment of verbal learning and recall. It consists in 15-word lists which are read aloud for the patient (A1) and he must try to recall as many words as possible. The procedure is repeated four more times, for the assessment of learning, and then followed by a distractor list and then by free recalls, one immediate (A6) and one delayed (A7). The test is concluded after a recognition task (Rec), where the subject must correctly identify the words from the target-list among 35 distractor. The total word recalled on the five trials were selected as a measure of learning. The test was adapted for Brazil by Malloy-Diniz and colleagues (2007) and validated by de Paula et al. (2012c).

Mini-Mental State Exam and Mattis Dementia Rating Scale (Mattis-Total). Global cognitive measures, used for the diagnosis and staging the cognitive impairment of the patients. On the study this two measures were used only for the participant's description, and were not used on the following procedures. They were adapted for Brazil by Bertolucci, Brucki, Campacci and Juliano (1994) and Porto et al. (2003), respectively.

Activities of Daily Living. Used as a measure of functional performance it was built as a composed measure of the Katz

(Katz, Downs, Cash, & Grotz, 1970) and Lawton-Brody (Lawton & Brody, 1969) indexes of Activities of Daily Living. We used objective scoring criteria for the indexes: 2 points if the patient can perform the activity, 1 point if requires partial help for another person and 0 points if it is fully dependent of human help for correctly and safely performing the activity.

Statistical procedures

Participant's characteristics were described by descriptive statistics (mean and standard-deviations). Group comparisons between AD and MCI participants were performed by independent samples t-tests, and effect sizes estimated by the Cohen's d statistic. The predictive power of the neuropsychological tests for the functional performance of the patients was firstly explored by partial correlations, controlling for age and education. Thereafter, cognitive measures underwent exploratory factor analysis, a multivariate statistical procedure which allows to analyze the pattern of intercorrelations shown by the variables assessed. We adopted a principal components analysis, with oblique rotation (Direct Oblimin) method, for better results analysis. The factors were saved by the regression method, converting the results on standard Z scores. The Z scores were used as predictors on multiple stepwise linear regression models, with Activities of Daily Living as dependent variables. The inclusion criteria for the model were an additive effect for the model predictive power ($p < 0.05$) and the exclusion criteria non significance ($p > 0.10$). The statistical procedures were performed on SPSS 17.0 (SPSS, 2008).

Results

Descriptive analysis of participant's data and neuropsychological measures are shown on Table 1. The groups shown significant differences in most of the adopted neuropsychological tests, with effect sizes usually moderate or high. The MCI group has also higher formal education and less depressive symptoms than AD participants. The groups did not differ between the proportion of man and woman ($\chi^2 = 0.01$, $p = 0.979$).

The association between cognitive and functional measures was firstly assessed by partial correlations controlling for age and education. As expected, most of the neuropsychological tests were related to functional performance, except for the Digit Span Forward ($r(115) = -0.109$, $p = 0.246$) and the component A1 of the RAVLT ($r(115) = -0.015$, $p = 0.446$). The strongest correlation was with the Mattis-Total ($r(115) = -0.587$, $p < 0.01$), an instrument designed for global cognitive assessment. The correlations are exposed on Table 1.

The factor analysis results on a three-components model, the first related to executive functions (including the Frontal Assessment Battery, Category and Verbal Fluency, Mattis Initiative/Perseveration and Conceptualization), a second with the RAVLT measures and a third factor composed by working memory measures. The only test which shown factor loads superior to 0.3 on more than one factor was the Tower of London, divided between the first and third factors. Together the three components explained more than 63% percent of total variance.

Table 1
Participant's Description, Neuropsychological Assessment and Group Comparisons.

	AD (n = 76, M = 36)			MCI (n = 42, M = 20)			t	d	r
	Mean	SD	Min-Max	Mean	SD	Min-Max			
Age	77.13	7.02	61-92	74.50	7.93	60-95	1.86	-	-
Education	3.68	3.63	0-15	5.57	4.53	0-15	-2.47*	-0.46	-
Geriatric Depression Scale 15	4.67	3.16	0-15	3.27	2.74	0-12	2.15**	0.47	-0.196*
Mini-Mental State Exam	19.41	4.76	13-28	23.90	3.57	17-29	-5.34**	-1.07	0.537**
Mattis-Total	96.71	17.78	86-131	118.79	12.16	95-144	-7.16**	-1.47	0.587**
Category Fluency Test	24.41	7.77	6-46	34.02	8.68	18-61	-6.19**	-1.16	0.402**
Letter Fluency Test	13.36	8.24	3-23	21.13	11.75	6-46	-4.20**	-0.77	0.281**
Tower of London	19.34	8.33	0-32	27.03	6.88	0-36	-5.94**	-1.01	0.500**
Frontal Assessment Battery	7.75	2.88	2-15	11.98	3.08	6-18	-7.44**	-1.41	0.451**
Mattis – Initiative/Perseveration	21.97	6.70	12-37	28.33	6.43	16-37	-5.00**	-0.96	0.435**
Mattis – Conceptualization	24.22	6.63	9-38	30.71	5.61	16-39	-5.36**	-1.06	0.393**
Digit Span (Forward)	27.38	14.90	9-88	36.29	16.05	20-84	-3.02**	-0.57	0.109
Digit Span (Backward)	7.85	6.18	0-24	12.67	8.21	4-35	-3.60**	-0.67	0.200*
Corsi Span (Forward)	19.00	11.14	0-48	22.72	10.56	12-70	-1.76**	-	0.282**
Corsi Span (Backward)	8.39	8.00	0-48	11.27	7.51	0-35	-1.91**	-	0.260**
RAVLT A1	2.72	1.43	0-6	3.55	1.31	1-6	-3.08**	-0.60	0.015
RAVLT A6	2.30	1.82	0-6	4.09	3.01	0-12	-4.06**	-0.70	0.258**
RAVLT A7	1.99	1.81	0-8	3.86	2.98	0-12	-4.25**	-0.78	0.355**
RAVLT Total	20.40	7.10	4-35	27.74	9.55	15-54	-4.74**	-0.88	0.224*
RAVLT REC	-1.27	6.73	-20-10	0.91	7.11	-15-12	-1.64	-0.31	0.218*
Activities of Daily Living	21.95	5.31	0-22	27.98	2.24	0-8	-8.55**	-1.59	1.000

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

AD: Alzheimer's disease, MCI: Mild Cognitive Impairment, RAVLT: Rey Auditory-Verbal Learning Test, M: Male, SD: Standard-Deviation, MIN: Minimum, Max: Maximum, r = partial correlation coefficient with Activities of Daily Living.

The factor structure of the neuropsychological measures is shown on Table 2.

The stepwise linear regression model which assessed the association between cognition, depressive symptoms and Activities of Daily Living was significant ($F(1, 116) = 49.27, p < 0.001$), explaining about 30% of total variance. On this model, containing three cognitive factors and the depressive symptoms only the Executive Functions component was significant, accounting for about 30% variance. Episodic memory ($p = 0.103$) and Working Memory ($p = 0.109$) were not significant after accounting for the first component. Depressive symptoms were not significant on the model, however, it showed a strong trend ($p = 0.053$).

Discussion

Along its own history the neuropsychology was founded and largely associated with the topographic diagnosis, the localization of lesion on the brain loci (Long & Kibby, 1995). With the development of neuroimage techniques the neuropsychology aimed the nosological diagnosis (of conditions like AD and MCI) or functional diagnosis (estimating the capacity and requirements

for daily life functioning, school and work performance or in juridical settings). In this sense the neuropsychological exam is had a retrospective value (aiming the patient diagnosis) and a prospective value (aiming the patient prognosis). The ecological validity of the neuropsychological assessment is essential for the prospective component.

The results presented here contribute for the prospective aspect of the neuropsychological examination, suggesting that Executive Functions, represented by a combination of classical measures of this construct predicts functional performance on older adults. The other cognitive domains assessed by the present protocol (Episodic Memory and Working Memory) were not significant in our model. However, the lack of variance on Episodic Memory performance exhibited the studied population – due to floor effect (Locascio, Growdon, & Corkin, 1995) and on Working Memory by the low variability of test score found on AD and MCI (Huntley & Hoard, 2010) may explain the non-significant results.

The relationship of Executive Functions and daily life is a field of growing interest in neuropsychology. Studied as the one conducted by Espinosa et al. (2009) suggest an important association between executive functions performance and

Table 2
Rotated Pattern Matrix of the Neuropsychological Assessment Protocol.

	Executive Functions	Episodic Memory	Working Memory
Mattis – Initiative/Perseveration	0.822	-0.026	-0.094
Category Fluency test	0.774	-0.164	0.009
Mattis - Conceptualization	0.730	0.051	0.124
Frontal Assessment Battery	0.652	-0.190	0.136
Letter Fluency test	0.617	0.020	0.272
Tower of London	0.386	-0.226	0.355
RAVLT A7	0.058	-0.881	-0.021
RAVLT Total	0.203	-0.826	-0.118
RAVLT A6	0.071	-0.823	-0.016
RAVLT REC	-0.231	-0.727	0.188
RAVLT A1	0.096	-0.633	-0.061
Digit Span (Forward)	-0.165	-0.058	0.838
Corsi Span (Backward)	0.144	0.076	0.729
Digit Span (Backward)	0.136	-0.012	0.676
Corsi Span (Forward)	0.196	-0.013	0.617
Eigenvalue	6.212	2.004	1.161
Explained Variance (R^2)	41%	13%	8%

Mattis: Mattis Dementia Rating Scale.

RAVLT: Rey Auditory-Verbal Learning test.

functional performance. Some procedures like factor analysis allow the researcher to investigate with better precision the relationship between cognitive constructs and functional variables, since they used a component or factor built on the latent structure of a set of neuropsychological tests. On this sense our findings corroborate previous studies, as Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukle and Jolles (2008) which by factor analysis investigated the latent structure of different neuropsychological tests and found a significant predictive value for functional performance. On a population relatively similar to the one investigated on our work, Pereira, Yassuda, Oliveira and Forlenza (2008) also found a significant association between Executive Functions and functional performance, with large effect sizes.

The factor formed by Category and Fluency Tests, Frontal Assessment Battery, Tower of London and Mattis Initiative/Perseveration and Conceptualization was a good predictor of functional performance, with large effect sizes. This component represents the Executive Functions in a comprehensive way (including even a multidimensional test, the Frontal Assessment Battery). Future studies should address the specific relationship between specific Executive Functions and different aspects of everyday functioning.

Fluency, measured by the Category and Letter Fluency tests and the Mattis-Initiative/Perseveration subscale, should be required for the production of a dynamic behavior on daily living (depending also on processing speed and semantic memory), depending on process of cognitive monitoring and cognitive shifting (avoiding repetitions and intrusions during task performance). We may consider the fluency related to a volitional component of Executive Functions, participating

on the initiation of a goal-directed behavior. Our findings are corroborated by a recent study proposed by Greenaway, Duncan, Hanna and Smith (2012), whose found a significant association between these Executive Functions assessed by Mattis-Initiative/Perseveration (mostly formed by Fluency tasks) with everyday living (moderate effect sizes). Another work from Drijgers, Verhey, Köhler and Aalten (2011), studying MCI patients, found significant differences between the Fluency of participants with and without apathy, a neuropsychiatric syndrome related to loss of volition. Their study also found a specific pattern for MCI, since AD patients did not show similar results. Considering the behaviors assessed on our study, the Fluency components should influence the initiation and cognitive monitoring of the assessed Activities of Daily Living.

In what concerns the Categorization/Abstraction components of Executive Functions, assessed in our Study by the Mattis-Conceptualization subscale, the abstract reasoning, involving similarities, has important correlates on daily living, since much of the learning of new contents and problem solving depends of an analogy thinking (Holyoak & Thagard, 1997). The processes of Categorization/Abstraction would be an important aspect of verbal reasoning, related to removing new everyday problems making adaptation of previous cognitive schemas used on similar situations (Volle, Gilbert, Benoit, & Burgess, 2010). Most of the Activities of Daily Living assessed on our study, especially those of greater complexity (financial control, shopping and outside home walking) depends on the use of previous experiences and schemas on new contexts, involving Categorization/Abstraction.

Considering Planning Skills, its association with Activities of Daily Living performance suggests that for the correct

its execution the subject must correctly plan several steps to achieve a final goal. This Executive domain involves the correct identification of a final goal, the temporal organization of the necessary steps for a non-immediate goal, the representation of this schema on an abstract model, its online maintenance on working memory for, then, apply the necessary behavior for achieving the targeted goal using the efferent systems (Prinz, 1997). The performance of instrumental Activities of Daily Living as preparing a meal, go out alone for a, specific place using transportation or shopping, involves a prospective component, where the subject must correctly identify the required steps for its completion. The impairment of Planning Skills would produce a confuse behavior, maladapted for its final goals, since its correct execution depends of a specific order of steps, which, if violated, may lead to failure.

Although non-significant on the current study depressive symptoms seems related to a poor functional performance. In MCI and AD older adults, depressive symptoms are usually related to different levels of impairment in Activities of Daily Living (Wada et al., 2005). The depressive disorders are multifactorial, involving neurobiological, cognitive and behavioral aspects (Beblo, Sinnamon, & Baune, 2011). The depressive symptoms influence functional performance on different levels: it can be mediated either by cognitive impairment or by the behavioral and emotional manifestations of the disorder. Recent studies however suggest that the moderating role of depression on functional performance may be milder on pathological cognitive aging, as the dementias, and may be secondary to the impairment of Executive Functions (de Paula et al., 2012d; Sexton et al., 2011), which may explain the results found on the current study.

Our work has important limitations. The functional measure adopted for the patient's assessment is an index of different Activities of Daily Living where the patient caregiver must report its functional status. This is the most used method the assessment these behaviors in Brazil (Vasconcelos et al., 2007). However, these measures might be biased by the caregiver perception about the patient status (Onor, Trevisiol, Negro, & Aguglia, 2006). In this sense, an ecological assessment of functional performance (in an experimental setting) should allow more reliable results. The study design proposed by Farley, Higginson, Sherman and MacDougall (2011), involving ecological tests to be performed on the clinical and home setting (with objective scoring criteria) would be particularly useful. The lack of neuropsychological measures of other cognitive functions (as language or visuospatial abilities) and a global cognitive measure also restrain our conclusions. Future studies should address these issues.

Conclusion

The results of the present study suggest that in patients with mild AD and amnesic MCI the Executive Functions are particularly related to functional performance, attesting the relevance of these cognitive components for the independence on Activities of Daily Living. It is also an evidence of the ecological validity of selected neuropsychological tests. Future studies aiming the relationship between different cognitive domains

and neuropsychiatric symptoms should allow a more specific analysis of the cognitive-behavioral predictors of functional performance in these patients.

References

- Beato, R., Carvalho, V. A., Guimarães, H. C., Tumas, V., Souza, C. P., Oliveira, G. N., & Caramelli, P. (2012). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(4), 278-280.
- Beblo, T., Sinnamon, G., & Baune, B. T. (2011). Specifying the neuropsychology of affective disorders: Clinical, demographic and neurobiological factors. *Neuropsychology Reviews*, 21(4), 337-359.
- Benoit, M., Andrieu, S., Lechowski, L., Gillette-Guyonnet, S., Robert, P. H., & Vellas, B. (2008). Apathy and depression in Alzheimer's disease are associated with functional deficit and psychotropic prescription. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 409-414.
- Benton, A. L. (1994). Neuropsychological assessment. *Annual Reviews of Psychology*, 45, 1-23.
- Bertolucci, P. H. F., Brucki, S. M. D., Campacci, S. R., & Juliano, Y. (1994). O Mini-exame do estado mental em uma população geral. Impacto da escolaridade. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 52, 1-7.
- Brown, P. J., Devanand, D. P., Liu, X., & Caccappolo E. (2011). Functional impairment in elderly patients with Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*, 68(6), 617-626.
- Brucki, S. M. D., & Rocha, M. S. G. (2004). Category fluency test: Effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37, 1771-1777.
- Cansino, S. (2009). Episodic memory decay along the adult lifespan: A review of behavioral and neuropsychological evidence. *International Journal of Psychophysiology*, 71(1), 64-69.
- Chan, R. C., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. Y. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 201-216.
- Chaytor, N., & Schmitter-Edgecombe, M. (2003). The ecological validity of neuropsychological tests: A review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychology Reviews*, 13(4), 181-196.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-Subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50(8), 873-880.
- de Paula, J. J., Moreira, L., Nicolato, R., de Marco, L. A., Côrrea, H., Romano-Silva, M. A., Moraes, E. N., Bicalho, M. A. C., & Malloy-Diniz, L. F. (2012a). The Tower of London Test: Different scoring criteria for diagnosing Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. *Psychological Reports*, 110(2), 477-488.
- de Paula, J. J., Neves, F., Levy, A., Nassif, E., Malloy-Diniz, L. F. (2012b). Assessing planning skills and executive functions in the elderly: preliminary normative data for the Tower of London Test. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(10), 826-830.
- de Paula, J. J., Melo, L. P. C., Nicolato, R., Moraes, E. N., Bicalho, M. A., Hamdan, A. C., & Malloy-Diniz, L. F. (2012c). Fidedignidade e validade de construto do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey em idosos brasileiros. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 39(1), 19-23.
- de Paula, J. J. (2012d). The depressive symptoms are moderators of cognitive and functional performances in normal and pathological aging? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(9), 751-752.
- de Paula, J. J., Schlottfeldt, C. G., Moreira, L., Cotta, M., Bicalho, M. A., Romano-Silva, M. A., Corrêa, H., Moraes, E. N., Malloy-Diniz, L. F. (2010). Psychometric properties of a brief neuropsychological protocol for use in geriatric population. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 37(6), 246-250.
- Drijgers, R. L., Verhey, F. R. J., Leentjens, A. F. G., Köhler, S., & Aalten, P. (2011). Neuropsychological correlates of apathy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: the role of executive functioning. *International Psychogeriatrics*, 23(8), 1327-33.

- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55(1), 1621-1626.
- Franzen, M. D., & Arnett, P. A. (1997). The validity of neuropsychological assessment procedures. In H. W. & M. D. Franzen (Eds.), *Biological and Neuropsychological Mechanisms: Life-Span Developmental Psychology* (pp. 51-69). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Greenaway, M. C., Duncan, N. L., Hanna, S., & Smith, G. (2012). Predicting functional ability in Mild Cognitive Impairment with the Dementia Rating Scale-2. *International Psychogeriatrics*, 24(6), 987-993.
- Holyoak, K. J., & Thagard, P. (1997). The analogical mind. *American Psychologist*, 52(1), 35-44.
- Huntley, J. D., & Howard, R. J. (2010). Working memory in early Alzheimer's disease: A neuropsychological review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25, 121-132.
- Katz, S., Downs, T. D., Cash, H. R., & Grotz, R. C. (1970). Progress in the development of the index of ADL. *Gerontologist*, 10, 20-30.
- Kessels, R. P. C., Van den Berg, E., Ruis, C., & Brands, A. M. A. (2008). The Backward Span of the Corsi Block-Tapping Task and Its Association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment*, 15, 426-436.
- Kim, H. (2011). Neural activity that predicts subsequent memory and forgetting: A meta-Analysis of 74 fMRI studies. *Neuroimage*, 54, 2446-2461.
- Krikorian R., Bartok J., & Gay N. (1994) Tower of London procedure: a standard method and developmental data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(6), 840-850.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-monitoring and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9, 179-186.
- Locascio, J. J., Growdon, J. H., & Corkin, S. (1995). Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 52(11), 1087-1099.
- Long, C. J., & Kibby, M. Y. (1995). Ecological validity of neuropsychological tests: A look at neuropsychology's past and the impact that ecological issues may have on its future. *Adv. Med. Psychoter*, 8, 59-78.
- Machado, T. H., Fichman, H. C., Santos, E. L., Carvalho, V. A., Fialho, P. P., Koening, A. M., Fernandes, C. S., Lourenço, R. A., Paradelo, E. M. P., Caramelli, P. (2009). Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dementia & Neuropsychologia*, 3(1), 55-60.
- Malloy-Diniz, L. F., Lasmar, V. A. P., Gazinelli, L. S. R., Fuentes, D., & Salgado, J. V. (2007). The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29(4), 324-329.
- Malloy-Diniz, L. F., Sedo, M., Fuentes, D., & Leite, W. B. (2008). Neuropsicologia das Funções Executivas. In D. Fuentes, L. F. Malloy-Diniz, C. H. P. Carmargo & R. Cosenza, *Neuropsicologia: Teoria e Prática* (pp 187-206). São Paulo: Artmed.
- Meeks, T. W., Vahia, I. V., Lavretsky, H., Kulkarni, G., & Jeste, D. V. (2011). A tune in "a minor" can be "b major": A review of epidemiology, illness course and public health implications of subthreshold depression in older adults. *Journal of Affective Disorders*, 129, 126-142.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- Onor, M. L., Trevisiol, M., Negro, C., & Aguglia, E. (2006). Different perception of cognitive impairment, behavioral disturbances, and functional disabilities between persons with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease and their caregivers. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 21(5), 333-338.
- Pereira, F. S., Yassuda, M. S., Oliveira, A. M., & Forlenza, O. V. (2008). Executive dysfunction correlates with impaired functional status in older adults with varying degrees of cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 20(6), 1104-1115.
- Prinz, W. (1997). Perception and Action Panning. *European Journal of Cognitive Psychology*, 9(2), 129-154.
- Royall, D. R., Kaufer, D., Malloy, P., Coburn, K. L., & Black, K. J., The Comitee on Research of the American Neuropsychiatric Association. (2007). The cognitive correlates of functional status: A review from the committee on research of the American Neuropsychiatric Association. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 19(3), 249-265.
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive Functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of Experimental Psychology: General*, 132(4), 566-594.
- Sexton, C. E., McDermott, L., Kalu, U. G., Herrmann, L. L., Bradley, K. M., Allan, C. L., Le Masurier, M., Mackay, C. E., & Ebmeier, K. P. (2011). Exploring the pattern and neural correlates of neuropsychological impairment in late-life depression. *Psychological Medicine*, available at CJO 2011.
- SPSS, Inc. (2008). *SPSS Base 17.0 for Windows User's Guide*. Chicago, IL: Author.
- Tupper, D., & Cicerone, K. (1990). Introduction to the neuropsychology of everyday life. In: D. Tupper & K. Cicerone (Eds.), *The Neuropsychology of Everyday Life: Assessment and Basic Competencies* (pp. 3–18). Boston, MA: Kluwer Academic.
- Vasconcelos, L. G., Brucki, S. M. D., & Bueno, O. F. A. (2007). Cognitive and functional dementia assessment tools: Review of Brazilian literature. *Dementia & Neuropsychologia*, 1, 18-23.
- Volle, E., Gilbert, S. J., Benoit, R. G., & Burgess, P. W. (2010). Specialization of the Rostral Prefrontal Cortex for Distinct Analogy Processes. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2647-2659.
- Zelazo, P. D., Craik, F. I. M., & Booth, L. (2004). Executive function across the life span. *Acta Psychologica*, 115, 167-184.

Jonas Jardim de Paula, attending the Master's Degree in Neuroscience of the Post-Graduation Program in Molecular Medicine at the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), professor of the Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Neuropsychologist of the Centro de Referência ao Idoso (HC/UFMG). E-mail: jonasjardim@gmail.com

Leandro Fernandes Malloy-Diniz, Doctor in Pharmacology Biochemistry and Molecular at the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), professor of the Mental Health Course at Faculty of Medicine at the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), coordinator of the Laboratório de Investigações Neuropsicológicas at the Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). E-mail: malloy.diniz@gmail.com

Carta de Aceite do Estudo Original II

11/4/2014

Gmail - Revista Brasileira de Psiquiatria - Decision on Manuscript ID RBP-2012-OA-1003.R2



Jonas Jardim <jonasjardim@gmail.com>

Revista Brasileira de Psiquiatria - Decision on Manuscript ID RBP-2012-OA-1003.R2

jcrippa@fmrp.usp.br <jcrippa@fmrp.usp.br>

23 de maio de 2013 16:20

Para: jonasjardim@gmail.com, professor.jonasjardim@gmail.com

23-May-2013

Dear Prof. de Paula:

We have completed our review of your manuscript "Development, Validity, and Reliability of the IFI-LIN: A Multidimensional Measure of Activities of Daily Living for Older People" and are pleased to accept it for publication in Revista Brasileira de Psiquiatria. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your contribution. We look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Prof. José Alexandre Crippa
Editor, Revista Brasileira de Psiquiatria
jcrippa@fmrp.usp.br, setroh@hotmail.com

Reviewer: 1

Comments to the Author

I would like to thank the authors once again for being very responsive to the reviewer's concerns. All my questions have been properly answered. Since no issues remain, the article should be considered for publication in its current form.

Manuscrito publicado do Estudo Original II

ORIGINAL ARTICLE

Development, validity, and reliability of the General Activities of Daily Living Scale: a multidimensional measure of activities of daily living for older people

Jonas J. de Paula,^{1,2,3} Laiss Bertola,^{1,2} Rafaela T. de Ávila,^{1,2} Luciana de O. Assis,^{3,4} Maicon Albuquerque,^{1,2,5} Maria A. Bicalho,⁶ Edgar N. de Moraes,⁶ Rodrigo Nicolato,^{2,7} Leandro F. Malloy-Diniz^{1,2,7}

¹Laboratory of Research in Clinical Neuroscience (LINC), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil.

²National Science and Technology Institute for Molecular Medicine, School of Medicine, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil. ³Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil. ⁴Graduate Program in Neurosciences, Institute of Biological Sciences, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil. ⁵Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brazil. ⁶Department of Medical Practice, School of Medicine, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil. ⁷Department of Mental Health, School of Medicine, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Objective: To propose and evaluate the psychometric properties of a multidimensional measure of activities of daily living (ADLs) based on the Katz and Lawton indices for Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI).

Methods: In this study, 85 patients with MCI and 93 with AD, stratified by age (≤ 74 years, > 74 years), completed the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Geriatric Depression Scale, and their caregivers completed scales for ADLs. Construct validity (factor analysis), reliability (internal consistency), and criterion-related validity (receiver operating characteristic analysis and logistic regression) were assessed.

Results: Three factors of ADL (self-care, domestic activities, and complex activities) were identified and used for item reorganization and for the creation of a new inventory, called the General Activities of Daily Living Scale (GADL). The components showed good internal consistency (> 0.800) and moderate (younger participants) or high (older participants) accuracy for the distinction between MCI and AD. An additive effect was found between the GADL complex ADLs and global ADLs with the MMSE for the correct classification of younger patients.

Conclusion: The GADL showed evidence of validity and reliability for the Brazilian elderly population. It may also play an important role in the differential diagnosis of MCI and AD.

Keywords: Activities of daily living; older people; Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; functional assessment; psychometric properties

Introduction

The population explosion that has occurred in the last decades and the improvement in overall quality of life and health conditions has led to an increase in the proportion of older people in relation to the general population in recent years.¹ With the continuous enhancement of life expectancy, diseases associated with advancing age, such as most dementias and other neuropsychiatric conditions, have become more prevalent.² Dementia due to Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) are two diagnoses associated with advanced aging. Both are characterized by cognitive and functional impairment and are generally progressive, resulting in poorer quality of life, as well as social and economic burden. In AD, functional impairment is

required for diagnosis, whereas in MCI, functional deficits are usually mild, compromise complex activities, and do not result in expressive limitations in daily life.³

The use of inventories of activities of daily living (ADLs) is a common method for the assessment of functional status in older patients. These inventories are usually lists of common behaviors that are expected to be performed without difficulty by older patients. ADLs are commonly divided into "basic ADLs" (BADLs, related to self-care, such as using the bathroom, bathing, and changing clothes) and "instrumental ADLs" (IADLs, which are related to more complex activities, such as housekeeping, financial management, and correct use of medications). There is a hierarchy of complexity and cognitive demands between BADLs and IADLs. The latter are usually more dependent on cognitive aspects, but some overlap occurs, as indicated by an important study using a general cognitive measure.⁴ For IADLs, informant reports have commonly been used in the literature as a proxy for real-world functioning. This method has distinct advantages and disadvantages. Informant-report questionnaires are

easy to administer and may provide a reasonably accurate representation of the real world. They are, however, vulnerable to subjective bias.⁵

According to the results of a Brazilian review of cognitive and functional assessment tools,⁶ only a few measures of functional status have undergone formal adaptation and validation procedures for the older population. The Pfeffer Functional Activities Questionnaire seems to be one of the most commonly used tools for functional assessment aiming at the investigation of IADL performance.⁷⁻¹⁰ One study using the Pfeffer scale⁷ found an additive effect between functional scores and the Mini Mental State Examination (MMSE) for the diagnosis of AD. The Disability Assessment for Dementia was also adapted for Brazil¹¹ and seems to be useful for the characterization of functionality in frontotemporal dementia and AD, assessing both BADLs and IADLs as well as leisure activities, although these two groups do not show differences in functional performance.¹²

The BADL index was developed by Sidney Katz in 1963¹³ to study the results of treatment and prognosis among older and chronically ill people. The grades of the index summarize overall performance in bathing, dressing, going to the bathroom, transferring, continence, and feeding. During the development of the index, 1,001 patients were assessed, and the use of the index was validated as a survey instrument and as an aid in rehabilitation teaching.¹³ The Katz Index was culturally adapted and translated to Brazilian Portuguese.^{14,15} The reliability and internal consistency of the adapted version were assessed by independent examiners by retesting patients on the same day ($\kappa = 0.91$; $\alpha = 0.92/0.91$) or 7 days after the first interview ($\kappa = 0.67$; $\alpha = 0.80/0.83$). The final version was considered easy to understand and to use with solid evidence of reliability.¹⁵

In 1969, Lawton & Brody developed¹⁶ a scale to measure a somewhat more complex set of behaviors: telephoning, shopping, food preparation, housekeeping, laundering, use of transportation, medicine management, and financial behavior. They tested the inventory on 265 patients and found significant correlations with other functional, behavioral, and cognitive measures. This IADL scale provides a brief and objective assessment and was found to have practical utility in widely diverse settings, with a range of population groups and ages, and for a variety of goals.¹⁶ In Brazil, a study reported adequate reliability for this index (0.90 by the same examiner and 0.80 between observers) and a significant correlation with the strength of upper limbs ($r = 0.530$), but not lower limbs ($r = 0.270$).¹⁷

Adapted versions of the Katz and Lawton indices are commonly used in Brazilian gerontology centers for the functional assessment of older patients.¹⁸ These scales are based on components of the classical Katz and Lawton-Brody Inventories and are designed for the assessment of ADL in older adults. However, consensual objective scoring criteria are not available for these adapted scales, requiring a subjective interpretation of symptoms by the health practitioner. In Brazilian studies, the interpretation of these indices is heterogeneous, with adoption of a Likert-like scoring method¹⁹ or frequency

analysis²⁰ of independent, partially dependent, and dependent activities. This may reduce the uniformity of clinical assessment, producing bias for the clinician and limiting the possibility of between-study comparisons in research settings. Therefore, unified scoring criteria for BADL and IADL scales may improve their uses in both contexts. Additionally, these indices refer to a continuum of functional abilities, and an integrated interpretation of the BADL and IADL scales is necessary for an accurate assessment of patients. Therefore, the present study proposes to evaluate the reliability (internal consistency) and validity (construct and criterion) of an objective and unified scoring system for ADLs. Based on the analysis, an empirically based inventory of ADLs will be proposed for the functional assessment of older Brazilian people. We hypothesize a multifactorial structure for ADLs based on the complexity of specific activities.

Methods

Sample and procedure

The present study included 178 participants: 85 diagnosed with amnesic MCI according to Petersen's criteria³ and 93 patients diagnosed with mild probable AD by the NINCDS-ADRDA²¹ criteria. The assessment included an interview with the patient and a close caregiver to investigate the symptoms, progression, functional loss, family history, and possible confounders. Clinical examination and neuroimaging tests were performed when necessary. The study included cognitive screening methods (MMSE,²² Verbal Fluency,²³ and the Clock Drawing Test²³), psychiatric symptom interviews (including the Geriatric Depression Scale 15-item version – GDS-15²⁴), an unstructured functional status interview assessing functional complaints based on a caregiver report focusing on lost abilities, a neuropsychological assessment including a brief protocol proposed for assessment of working memory, language comprehension, constructional praxis, and executive functions in older people,²³ the Brazilian Portuguese version of the Rey Auditory-Verbal Learning Test²⁵ to assess episodic memory, and the Frontal Assessment Battery²⁶ to assess frontal-executive functions. The Clinical Dementia Rating²⁷ was used for staging of AD patients (only mildly demented patients were invited). The diagnoses were performed by consensus, including at least one geriatrician and one neuropsychologist, no more than 1 month prior to the assessment of the present study. Patients with severe sensory or motor impairment, those with positive psychotic symptoms, and those without caregivers were not included in this study. Only patients who met the aforementioned inclusion criteria were invited to participate. The patients were assessed at the Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso, a secondary/tertiary public health center for older people. The project was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (COEP-334/06). All patients and their families gave written consent for participation.

Inventories of activities of daily living

The BADL and IADL inventories based on the Katz and Lawton indices and adopted by the Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso were selected as candidate measures of ADLs.¹⁸ After minor adjustments of the items aiming at better comprehension by the caregiver, an adapted version was used in the present study (Appendices 1 and 2). Responses were provided by a relative (usually the spouse, son, or sibling) living with the patient and accompanying the patient's performance in daily life. By combining the two indices, 14 ADLs were evaluated and divided into six basic and eight instrumental activities. Objective scoring criteria were adopted for the evaluation of each activity according to the following procedure: 1) independent: performs the activity in question spontaneously, independently, safely, and without the need for supervision by others or additional technological resources (score = 2); 2) partially dependent: requires some degree of supervision or assistance, human or technological, for the safe performance of the proposed activities (score = 1); 3) dependent: requires constant human assistance to perform the tasks (score = 0). Based on this scoring system, BADL scores range from a minimum of 0 (worst) to a maximum of 12 (best). The IADL score, following the same method, ranges from 0 to 16. Together, the items range from 0 to 28 points.

Statistical procedures

Because age is an important factor for the performance of ADLs,²⁸ MCI and AD patients were divided by the sample median (74 years), creating the subgroups young (≤ 74) and old (> 74). According to a chi-square statistic, no differences were found between the proportion of AD and MCI patients between the two age groups (chi-square = 2.05, $p = 0.203$). In addition to the results of the MMSE, the GDS-15, BADL, and IADL, the demographic characteristics of the participants were assessed by descriptive statistics. The general analysis of data distribution, performed by the Kolmogorov-Smirnov test ($n > 50$), showed predominantly non-parametric distributions. Differences between the four groups (MCI young, AD young, MCI old, and AD old) were analyzed by non-parametric tests: the Kruskal-Wallis test for general group comparisons and Bonferroni-corrected ($p = 0.008$) Mann-Whitney tests for specific group comparisons. Differences in the distribution of men and women among the groups were assessed by chi-square tests.

The analysis of construct validity was performed first by an exploratory factor analysis of all ADLs. Principal axis factoring was chosen for the factor extraction, and an orthogonal rotation design (varimax) was adopted for better interpretation of the components. The criteria for factor extraction were eigenvalues larger than 1 and a convergent scree plot analysis by two experienced researchers. To determine significant factor loadings on each item, parameters based on sample size were adopted.²⁹ Based on our sample size, factor loadings of 0.45 or higher can be considered significant. The factor

structure was used for the development of a new inventory, grouping the ADL of each factor on new functional performance indices. For the assessment of the reliability of the new variables, Cronbach's alpha was used to investigate the internal consistency of each component. Correlational analysis was performed (using Spearman's rank-order correlation) between the encountered factors, the MMSE, GDS-15, age, and education.

For the assessment of criterion-related validity, considering the encountered factor division, a ROC curve analysis was performed for the differential diagnosis of MCI and AD patients stratified by age group with each of the functional measures. A sensitivity and specificity ratio close to 1 was adopted for the selection of cutoff scores, offering a conservative diagnostic approach. Because functional and cognitive assessments are relevant for the diagnosis of AD and MCI, binomial logistic regression models were created for the assessment of a possible additive effect between the functional components created after the factor analysis and the MMSE on the differential diagnosis of AD and MCI. The regression models were built by first including the MMSE (used as a base for the others), then combining it with each of the factors encountered and, finally, the total score of the new inventory. These regression analyses were performed independently for young and old participants. A model was developed for each combination (five models per age group), thus reducing multicollinearity. All statistical procedures were performed in SPSS version 17.0.³⁰

Results

Considering the AD and MCI patients without stratifying for age, this factor did not differ between the two groups ($U = 4448.50$, $Z = 1.44$, $p = 0.148$). When the participants were stratified by age, there were no differences concerning education (chi-square = 3.80, $p = 0.284$) or the proportion of men and women (chi-square = 3.27, $p = 0.352$). The groups differed in terms of total MMSE score (chi-square = 23.55, $p < 0.001$) and GDS-15 (chi-square = 9.17, $p = 0.027$). These comparisons and the post-hoc analysis are reported in Table 1.

The factor analysis procedure for the ADL indices was adequate, considering the sample size and characteristics (Kaiser-Meyer-Olkin sample adequacy = 0.871; Bartlett's test of sphericity, $p < 0.001$). The scree plot of factor extraction is available from the authors on request. After factor extraction and orthogonal rotation, a three-factor structure (Table 2) was considered the most suitable for the participants' data. Together, these factors accounted for 53% of the explained variance. The first factor, self-care ADLs (eigenvalue: 4.97), accounts for 33% of the total variance and involves basic ADLs. The second factor, complex ADLs (eigenvalue: 2.30), accounts for 13% of the total variance and contains items related to more complex ADLs, such as financial and medication management. The last factor, domestic ADLs (eigenvalue: 1.32), accounts for 7% of the total variance and contains items more closely related to domestic ADLs, such as housekeeping and cooking. In

Table 1 Sample profile stratified by diagnosis and age group, with comparisons of sociodemographic, clinical, and functional variables

Diagnosis/age group	Age	Education	MMSE	GDS-15	Katz (BADLs)	Lawton (IADLs)	GADL self-care	GADL domestic	GADL complex	GADL global
MCI										
Young (1)	67.04 (4.53)	5.13 (4.29)	23.89 (3.74)	3.69 (3.10)	11.93 (0.33)	14.26 (2.25)	9.97 (0.14)	7.35 (1.28)	6.86 (1.57)	24.2 (2.44)
Mean (SD)	68 (0.67)	4 (0.64)	24 (0.55)	3 (0.46)	12 (0.04)	15 (0.33)	10 (0.02)	8 (0.19)	8 (0.23)	25 (0.36)
Median (SE)	60-74	0-17	17-30	0-13	10-12	8-16	9-10	2-8	2-8	16-26
Range										
Old (2)	81.17 (5.10)	3.92 (3.40)	23.06 (3.62)	2.22 (2.33)	11.91 (0.36)	14.44 (2.32)	10.00 (0.01)	7.47 (1.15)	6.97 (1.40)	24.44 (2.32)
Mean (SD)	81 (0.85)	4 (0.56)	24 (0.60)	2 (0.38)	12 (0.06)	15 (0.38)	10 (0.01)	8 (0.19)	8 (0.23)	25 (0.38)
Median (SE)	75-95	0-15	16-29	0-12	10-12	6-16	10-10	3-8	3-8	16-26
Range										
AD										
Young (3)	68.97 (4.13)	4.68 (3.92)	21.47 (3.53)	4.82 (3.88)	11.94 (0.23)	11.47 (4.05)	9.97 (0.17)	6.58 (2.06)	4.94 (2.41)	21.44 (4.05)
Mean (SD)	70 (0.70)	4 (0.67)	22 (0.60)	3 (0.66)	12 (0.04)	11 (0.69)	10 (0.02)	7 (0.35)	4 (0.41)	21 (0.69)
Median (SE)	60-74	0-15	14-29	0-14	11-12	0-16	9-10	0-8	1-8	10-26
Range										
Old (4)	79.47 (3.40)	5.26 (3.61)	19.88 (4.36)	3.33 (2.48)	11.41 (1.33)	9.34 (4.46)	9.58 (1.23)	5.18 (2.44)	3.83 (2.94)	18.41 (5.39)
Mean (SD)	79 (0.51)	4 (0.55)	19 (0.66)	2 (0.37)	12 (0.20)	9 (0.68)	10 (0.18)	6 (0.37)	4 (0.44)	19 (0.82)
Median (SE)	75-88	0-11	12-28	0-10	5-12	0-16	3-10	0-8	0-8	3-26
Range										
Group comparisons*										
K-W	119.26	3.80	21.21	10.32	16.17	45.41	12.86	37.10	39.81	49.25
p-value	< 0.001	0.284	< 0.001	0.016	< 0.001	< 0.001	0.005	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Post-hoc†	1 < 3, 2 < 4	-	1 > 3, 1 > 4, 2 > 4	2 < 3	1 > 4, 2 > 4, 3 > 4	1 > 3, 1 > 4, 2 > 3, 2 > 4, 3 > 4	1 > 4, 2 > 4	1 > 3, 1 > 4, 2 > 3, 2 > 4, 3, 4	1 > 3, 1 > 4, 2 > 3, 2 > 4	1 > 3, 1 > 4, 2 > 3, 2 > 4, 3 > 4

AD = Alzheimer's disease; BADLs = basic activities of daily living; GDS-15 = Geriatric Depression Scale; IADLs = instrumental activities of daily living; GADL = General Activities of Daily Living Scale; K-W = Kruskal-Wallis test; MCI = mild cognitive impairment; MMSE = Mini Mental State Examination; SD = standard deviation; SE = standard error.
 * Specific group comparisons (Mann-Whitney U tests and effect sizes) are available from the authors on request.
 † Bonferroni-corrected p-values for specific comparisons (p = 0.008).

Table 2 Factor structure of ADLs and comparisons between participants according to age/diagnosis groups

Activities of daily living	Factor structure				Median (SE)				Comparisons*		Post-hoc †
	Self-care	Complex	Domestic	MCI young (1)	MCI old (2)	AD young (3)	AD old (4)	K-W	p-value		
The patient is able to choose and change clothes (dress and undress) by himself/herself.	0.858	0.163	0.124	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.07)	10.90	0.012	1 > 4	
The patient is able to make his/her way to the bathroom, undress, clean him/herself, and dress again.	0.677	0.219	0.091	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.04)	9.12	0.430	-	
The patient is able to use the shower, soap, and bath sponge properly.	0.663	-0.055	0.105	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.06)	10.90	0.012	1 > 4	
The patient is able to transfer from his/her bed or chair unaided.	0.657	0.167	0.066	2 (0.02)	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.04)	5.24	0.155	-	
The patient is able to feed himself/herself with tableware.	0.584	0.061	0.078	2 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.03)	2 (0.03)	2.17	0.537	-	
The patient is able to manage his/her own money or financial matters.	0.112	0.833	0.106	2 (0.07)	2 (0.07)	2 (0.12)	1 (0.14)	28.32	< 0.001	1 > 3, 1 > 4, 2 > 3, 2 > 4	
The patient is able to run simple errands by himself/herself.	0.091	0.824	0.345	2 (0.08)	2 (0.07)	1 (0.14)	1 (0.13)	41.32	< 0.001	1 > 3, 1 > 4, 2 > 3, 2 > 4	
The patient is able to take his/her medication at the correct dose and time by himself/herself.	0.120	0.631	0.329	2 (0.06)	2 (0.11)	2 (0.10)	1 (0.25)	25.16	< 0.001	1 > 3, 1 > 4, 2 > 4, 2 > 4	
The patient is able to go to distant places by himself/herself using some form of transportation.	0.091	0.469	0.304	2 (0.06)	2 (0.10)	2 (0.10)	1 (0.14)	31.30	< 0.001	1 > 3, 1 > 4, 2 > 4, 3 > 4	
The patient is able to do his/her own washing and ironing.	0.128	0.165	0.924	2 (0.06)	2 (0.08)	2 (0.12)	1 (0.13)	19.39	< 0.001	1 > 4, 2 > 4	
The patient is able to do minor household chores.	0.088	0.168	0.861	2 (0.05)	2 (0.06)	2 (0.13)	2 (0.12)	14.92	0.002	1 > 4, 2 > 4	
The patient is able to use the telephone (make and receive calls).	0.126	0.437	0.502	2 (0.05)	2 (0.08)	2 (0.10)	1 (0.13)	21.57	< 0.001	1 > 4, 2 > 4, 3 > 4	
The patient is able to prepare his/her own meals.	0.240	0.322	0.456	2 (0.07)	2 (0.04)	2 (0.11)	1 (0.13)	37.83	< 0.001	1 > 4, 2 > 4, 3 > 4	
The patient is able to control urination and bowel movements completely by him/herself.	0.042	0.220	0.002	2 (0.04)	2 (0.07)	2 (0.03)	2 (0.09)	12.54	0.006	1 > 4	

AD = Alzheimer's disease; ADLs = activities of daily living; K-W = Kruskal-Wallis test; MCI = mild cognitive impairment; SE = standard error.

* Data from Mann-Whitney U tests are available from the authors on request.

† Bonferroni-corrected p-values for specific comparisons (p = 0.008).

this analysis, sphincter control did not show relevant factor loadings for any component and was excluded from the subsequent analysis.

New variables were created that summed the ADL items related to each factor. The descriptive data and group comparisons for these new measures are shown in Table 1. Cronbach's alpha was used to estimate the reliability of the three factors reported in the previous results. The results show good internal consistency for self-care ADLs (0.806), domestic ADLs (0.810), complex ADLs (0.822), and the sum of all items (0.849), indicating that the encountered factors and the global score of ADL are highly reliable. The correlational analysis showed significant associations between domestic and global measures of ADL with age, but not education. The domestic, complex, and global measures were significantly related to MMSE scores. Only domestic and complex ADL were weakly correlated with depressive symptoms. Considering the three inventory components, all were related to the global score. Weak associations were found between the self-care component and the other two measures. However, when these latter two measures were correlated, a moderate association was observed between them. These data are shown in Table 3.

Based on this new distribution, we called the new inventory Escala Geral de Atividades de Vida Diária / General Activities of Daily Living Scale. Appendices 1 and

2 contain the English and Portuguese versions of the inventory, respectively.

ROC curve analysis was performed independently on young and older participants. Results are presented in Table 4. Considering the younger patients, only the curves for GADL complex ADLs and GADL global ADLs were significant (both $p < 0.001$). Considering the guidelines most commonly adopted in neuropsychology, the accuracy of the functional measure for these participants (0.736 and 0.725, respectively) can be considered only moderate. The suggested cutoffs were 6/7 and 23/24 (case/non-case). The accuracy of the GADL in the older group showed a different pattern, in which the GADL domestic ADL, complex ADL, and global ADL scores showed significant areas under the curve ($p < 0.001$). Accuracy in this older group was higher (0.810, 0.810, and 0.862) compared with the analysis of younger patients. The recommended cutoff scores were 7/8 for GADL domestic ADL, 6/7 for the GADL complex ADL, and 23/24 for the inventory total score.

We tested five independent regression models for young and old participants, beginning with the MMSE (model 1), adding one of the GADL components (models 2, 3, and 4), and finally using the GADL global score. The model results are shown in Table 5. For younger participants, an additive effect of functional measures on cognitive screening for diagnosis was observed only

Table 3 Spearman rank-order correlations between GADL factor scores, sociodemographic variables, MMSE, and GDS-15

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
(1) Age	1							
(2) Education	-0.008	1						
(3) MMSE	-0.215 [†]	0.396 [†]	1					
(4) GDS-15	-0.298 [†]	0.075	0.134	1				
(5) GADL – self-care ADLs	-0.089	-0.170	0.146	-0.098	1			
(6) GADL – domestic ADLs	-0.206 [†]	0.037	0.320 [†]	-0.169*	0.201*	1		
(7) GADL – complex ADLs	-0.126	-0.021	0.322 [†]	-0.158*	0.230 [†]	0.610 [†]	1	
(8) GADL – global ADLs	-0.174*	-0.004	0.360 [†]	-0.149	0.290 [†]	0.820 [†]	0.932 [†]	1

ADLs = activities of daily living; GDS-15 = Geriatric Depression Scale; GADL = General Activities of Daily Living Scale; MMSE = Mini Mental State Examination.

* Correlation significant at 0.05.

† Correlation significant at 0.001.

Table 4 Area under the curve, cutoff values, sensitivity, and specificity of the functional measures

Functional measure	MCI young x AD young					
	Area (SE)	p-value	95%CI	Cutoff	Sensitivity	Specificity
GADL – self-care ADLs	0.504 (0.07)	0.728	0.394-0.638	-	-	-
GADL – domestic ADLs	0.624 (0.06)	0.061	0.508-0.744	-	-	-
GADL – complex ADLs	0.736 (0.06)	0.001	0.586-0.812	6/7	0.689	0.588
GADL – global ADLs	0.725 (0.06)	0.001	0.599-0.818	23/24	0.689	0.618
Functional measure	MCI old x AD old					
	Area (SE)	p-value	95%CI	Cutoff	Sensitivity	Specificity
GADL – self-care ADLs	0.581 (0.06)	0.215	0.456-0.707	-	-	-
GADL – domestic ADLs	0.810 (0.05)	< 0.001	0.713-0.907	7/8	0.750	0.791
GADL – complex ADLs	0.810 (0.05)	< 0.001	0.715-0.905	6/7	0.722	0.767
GADL – global ADLs	0.862 (0.04)	< 0.001	0.781-0.944	23/24	0.806	0.791

95%CI = confidence interval; AD = Alzheimer's disease; ADLs = activities of daily living; GADL = General Activities of Daily Living Scale; MCI = mild cognitive impairment; SE = standard error.

Table 5 Logistic regression models assessing the differential diagnosis of MCI and AD for young and old participants

MCI x AD (young participants)										
Model	Chi-square	p-value	R ²	MCI %	AD %	Overall %	Variables	β	Wald	p-value
Model 1	8.13	0.004	0.13	67	44	62	MMSE	-0.181	7.22	0.007
Model 2	8.14	0.017	0.13	77	44	62	MMSE	-0.181	7.19	0.008
							GADL self-care	0.119	0.01	0.936
Model 3	11.26	0.004	0.18	77	53	66	MMSE	-0.173	6.46	0.011
							GADL domestic	-0.272	2.73	0.099
Model 4	21.95	< 0.001	0.33	84	65	76	MMSE	-0.172	5.45	0.020
							GADL complex	-0.380	11.46	0.001
Model 5	19.34	< 0.001	0.29	84	68	77	MMSE	-0.169	5.55	0.018
							GADL global	-0.270	0.78	0.003

MCI x AD (old participants)										
Model	Chi-square	p-value	R ²	MCI %	AD %	Overall %	Variables	β	Wald	p-value
Model 1	11.36	< 0.001	0.18	61	72	67	MMSE	-0.194	9.62	0.002
Model 2	19.08	< 0.001	0.29	69	67	68	MMSE	-0.195	8.56	0.003
							GADL self-care	-18.980	0.00	0.998
Model 3	28.45	< 0.001	0.49	89	74	81	MMSE	-0.109	2.49	0.114
							GADL domestic	-0.654	9.96	0.002
Model 4	31.77	< 0.001	0.44	81	72	76	MMSE	-0.112	2.45	0.118
							GADL complex	-0.518	13.13	< 0.001
Model 5	37.97	< 0.001	0.51	86	81	84	MMSE	-0.070	0.95	0.330
							GADL global	-0.409	14.93	< 0.001

AD = Alzheimer's disease; GADL = General Activities of Daily Living Scale; MCI = mild cognitive impairment; MMSE = Mini Mental State Examination.

when GADL complex ADLs or GADL global ADLs were added to the MMSE (models 4 and 5), increasing the classification rate of MCI and AD patients from 62 to 76 and 77%, respectively. A different pattern was observed in older patients. In these participants, when the GADL domestic ADLs, GADL complex ADLs, or GADL global ADLs were added to the initial model, the MMSE total score lost significance, but the models were able to correctly classify 81, 76, and 84% of subjects, respectively, increasing from 67% (MMSE alone).

Discussion

This study analyzed the psychometric characteristics of two indices commonly adopted in clinical gerontology practice in Brazil to evaluate ADLs in older people. Based on this analysis, a new inventory was proposed that considered BADLs and IADLs as a continuum of complexity for the assessment and diagnosis of MCI and AD patients stratified by age group. Internal consistency and construct- and criterion-related validity were analyzed. The GADL, our proposed new inventory, showed significant evidence of these properties.

The division of the spectrum of ADLs into three specific components was found to be useful for classifying the functional impairment of AD and MCI patients. Our data sustain a three-component division of ADLs based on two different methods, one related to construct validity (three components found in factor analysis) and the other to criterion-related validity (because in younger patients, complex but not domestic ADLs were helpful for the correct classification of MCI/AD). A recent study³¹ found satisfactory validity for functional measures (related to advanced ADLs with greater involvement of executive

functioning) for the characterization and staging of cognitive impairment in patients with MCI and AD. Especially in younger participants, ADLs related to complex activities were a useful component for the distinction of these two conditions. In MCI, impairment is generally restricted to more complex ADLs, which involve social interpretation, prospective memory, and executive functioning.^{3,32} This may explain the lack of significance of more basic ADLs for the differential diagnosis. Our data and other studies are in agreement with the proposal of Thomas et al.,³³ according to which ADLs should not be addressed as a unitary construct.³⁴ This may be particularly relevant when MCI and AD are considered as a continuum. The division of ADLs into levels of complexity may help clinicians track the progression of dementia when combined with cognitive measures. However, as stated previously, although the division of ADLs may be interesting for this purpose, some overlap may occur concerning the complexity of specific ADLs.⁴

The present study attempts to contribute to previous reports of functional measures for the assessment of older Brazilian people by developing a quick, objective, and clinically guided index that can be available to any health professional and is based on questions commonly used in the evaluation of ADL. The GADL provides empirical evidence for this purpose. Possible advantages of the GADL are that it works with commonly assessed ADLs, improving its clinical applicability for clinicians of different professional backgrounds, and it includes a broad range of ADLs of different complexities. In the context of Brazilian studies, to our knowledge, this is the first work to investigate the role of functional measures on the differential diagnosis of AD and MCI. In addition, we

developed preliminary cutoff scores for this purpose, which should allow clinicians to perform a brief functional assessment and allow health professionals to make better use of consultation time (which is generally scarce in public health care in Brazil).

However, there are important limitations when adopting reporting scales for the functional assessment of patients. First, low ecological validity is common for self-reported questionnaires, perhaps due to the anosognosia presented by these patients or to loss of insight when faced with social demands.³⁵ In such cases, scales are more effective if they are based on the report of a caregiver close to the patient who shares his or her daily life and is aware of his or her main difficulties, as is common in inventories of behavioral assessment.³⁶ Although this method is often more precise than self-evaluation (and is the method adopted in our research), it has limitations because the caregiver's perceptions and reports of the patient's behavior may be biased by the caregiver's relationship to the patient. Caregivers who are overburdened and experience socioeconomic problems and psychological disorders tend to provide biased responses, diminishing the accuracy of these instruments for assessment of ecological functioning.^{23,37}

The gold standard for functional evaluation is the ecological examination, which uses contextual tasks that explore components of the verisimilitude of ecological validity.³⁸ In Brazil, only a few structured instruments are available for such examinations, such as the Rivermead Behavioral Memory Test³⁹ (a measure of episodic memory that demands complex ADL functioning). However, this instrument demands expertise and experience in the application, scoring, and interpretation of its results and requires time and material resources that are usually unavailable to the average health professional. It is more appropriate in the context of a more thorough assessment (usually performed by a neuropsychologist, occupational therapist, or physical therapist). Further studies that aim to identify a correlation between GADL components and such measures are needed to establish the ecological validity of the reports obtained by the inventory.

In conclusion, the present study provides a synthetic tool for the evaluation of ADLs in older people and makes it available to Brazilian health professionals. Further studies should consider other psychometric properties of the GADL, such as its predictive validity, its correlation with specific cognitive measures (for instance, episodic memory, executive functions, visuospatial abilities, language, and processing speed), and its applicability and diagnostic power for other types of dementia. Additionally, to improve the external validity of our results, other studies in different contexts should attempt to replicate our findings in larger and more heterogeneous samples involving patients with different ranges of cognitive impairment and diagnoses.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest.

References

- Lin RT, Chen YM, Chien LC, Chan CC. Political and social determinants of life expectancy in less developed countries: a longitudinal study. *BMC Public Health*. 2012;12:85.
- Lopes MA, Bottino CM. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo: análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60:61-9.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58:1985-92.
- Njegovan V, Hing MM, Mitchell SL, Molnar FJ. The hierarchy of functional loss associated with cognitive decline in older persons. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2001;56:M638-43.
- Schmitter-Edgecombe M, Parsey C, Cook DJ. Cognitive correlates of functional performance in older adults: comparison of self-report, direct observation, and performance-based measures. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17:853-64.
- Vasconcelos LG, Brucki SMD, Bueno OFA. Cognitive and functional dementia assessment tools: Review of Brazilian literature. *Dement Neuropsychol*. 2007;1:18-23.
- Aprahamian I, Martinelli JE, Cecato J, Yassuda MS. Screening for Alzheimer's disease among illiterate elderly: accuracy analysis for multiple instruments. *J Alzheimers Dis*. 2011;26:221-9.
- Laks J, Batista EM, Guilherme ER, Contino AL, Faria ME, Rodrigues CS, et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in community-dwelling elderly: importance of evaluating activities of daily living. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:207-12.
- Laks J, Coutinho ES, Junger W, Silveira H, Mouta R, Baptista EM, et al. Education does not equally influence all the Mini Mental State Examination subscales and items: inferences from a Brazilian community sample. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32:223-30.
- Sanchez MA, Correa PC, Lourenço RA. Cross-cultural adaptation of the "Functional Activities Questionnaire – FAQ" for use in Brazil. *Dement Neuropsychol*. 2011;5:322-7.
- Carthery-Goulart MT, Areza-Fegyveres R, Schultz RR, Okamoto I, Caramelli P, Bertolucci PH, et al. [Cross-cultural adaptation of the Disability Assessment for Dementia (DAD)]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65:916-9.
- Bahia VS, Silva MM, Viana R, Smid J, Damin AE, Radanovic M, et al. Behavioral and activities of daily living inventories in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2008;2:108-13.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged; The Index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963;185:914-9.
- Lino VTS, Pereira SRM, Camacho LAB, Filho STR, Buksman S. Adaptação transcultural da Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz). *Cad Saúde Pública*. 2008;24:103-12.
- Duarte YAO, Andrade CL, Lebrão ML. O Índice de Katz na avaliação da funcionalidade dos idosos. *Rev Esc Enferm USP*. 2007;41:317-25.
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-monitoring and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179-86.
- Santos RL, Virtuoso Júnior JS. Confiabilidade da versão brasileira da escala de atividades instrumentais da vida diária. *Rev Bras Prom Saude*. 2008;21:290-6.
- Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SESMG) [Internet]. 2012. http://www.hc.ufmg.br/geriatria/img/galeria_fotos/Protocolo.pdf
- Oliveira DLC, Goretti LC, Pereira LSM. O desempenho de idosos institucionalizados com alterações cognitivas em atividades de vida diária e mobilidade: estudo piloto. *Rev Bras Fisioter*. 2006;10:91-6.
- Lebrão ML, Laurenti R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol*. 2005;8:127-41.
- 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. *Neurology*. 1984;34:939-44.

- 22 Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the Mini-Mental State Examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61:777-81.
- 23 de Paula JJ, Schlottfeldt CG, Moreira L, Cotta M, Bicalho MA, Romano-Silva MA, et al. Psychometric properties of a brief neuropsychological protocol for use in geriatric populations. *Rev Psiquiatr Clin*. 2010;37:246-50.
- 24 Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14:858-65.
- 25 Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli L de S, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29:324-9.
- 26 Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55:1621-6.
- 27 Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43:2412-4.
- 28 Hogan DB, Ebly EM, Fung TS. Disease, disability, and age in cognitively intact seniors: results from the Canadian Study of Health and Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54:M77-82.
- 29 Hair Jr J, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. *Análise multivariada de dados*. Porto Alegre: Bookman; 2005.
- 30 SPSS Inc. *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Base) 17.0 for Windows User's Guide*. Chicago: SPSS; 2008.
- 31 Bombin I, Santiago-Ramajo S, Garolera M, Vega-González EM, Cerulla N, Caracul A, et al. Functional impairment as a defining feature of: amnesic MCI: cognitive, emotional, and demographic correlates. *Int Psychogeriatr*. 2012;24:1494-504.
- 32 Brown PJ, Devanand DP, Liu X, Caccappolo E, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:617-26.
- 33 Thomas VS, Rockwood K, McDowell I. Multidimensionality in instrumental and basic activities of daily living. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:315-21.
- 34 Royall DR, Lauterbach EC, Kaufer D, Malloy P, Coburn KL, Black KJ, et al. The cognitive correlates of functional status: a review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19:249-65.
- 35 Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:719-25.
- 36 Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997;48:10-6.
- 37 Schulz R, Cook TB, Beach SR, Lingler JH, Martire LM, Monin JK, et al. Magnitude and Causes of Bias Among Family Caregivers Rating Alzheimer Disease Patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Jan 10. [Epub ahead of print]
- 38 Chaytor N, Schmitter-Edgecombe M. The ecological validity of neuropsychological tests: a review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychol Rev*. 2003;13:181-97.
- 39 Yassuda MS, Flaks MK, Viola LF, Pereira FS, Memória CM, Nunes PV, et al. Psychometric characteristics of the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) as an early detection instrument for dementia and mild cognitive impairment in Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2010;22:1003-11.

Appendix 1 The GADL (General Activities of Daily Living Scale)

General Activities of Daily Living Scale (GADL)			Score
ADLs Self-care ___/10	1	The patient is able to choose and change clothes (dress and undress) by himself/herself.	
	2	The patient is able to make his/her way to the toilet, undress, clean him/herself properly, and dress again.	
	3	The patient is able to use the shower, soap, and bath sponge properly.	
	4	The patient is able to transfer from his/her bed or chair unaided.	
	5	The patient is able to feed himself/herself with tableware.	
ADLs Domestic ___/8 Cutoff for age > 74 (7/8)	6	The patient is able to do minor household chores.	
	7	The patient is able to use the telephone (make and receive calls).	
	8	The patient is able to prepare his/her own meals.	
	9	The patient is able to do his/her own washing and ironing.	
ADLs Complex ___/8 Cutoff for age < 74 (6/7) Cutoff for age > 74 (6/7)	10	The patient is able to manage his/her own money or financial matters.	
	11	The patient is able to run simple errands by himself/herself.	
	12	The patient is able to take his/her medication at the correct dose and time by himself/herself.	
	13	The patient is able to go to distant places by himself/herself using some form of transportation.	
Global functioning = ADLs Self-care + ADLs Domestic + ADLs Complex Cutoff for age ≤ 74 (23/24) / Cutoff for age > 74 (23/24)			___/26

Independent (2 points): performs the activities spontaneously, independently, without help or supervision from other persons or special equipment. **Partially dependent (1 point):** needs supervision, help, or special equipment to perform the activity safely and correctly. **Dependent (0 points):** needs constant help or supervision to perform the activity safely and correctly. The cutoffs are based on the distinction between amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease, and may not be valid for other comparisons. [www.labineurociencia.com].

Appendix 2 A EGAVD (Escala Geral de Atividades de Vida Diária)

Escala Geral de Atividades de Vida Diária (EGAVD)			Pontos
AVDs Autocuidado ___/10	1	O paciente é capaz de escolher e trocar a roupa sozinho (vestir-se e despir-se).	
	2	O paciente move-se até o vaso, despe-se, se limpa adequadamente e arruma a própria roupa.	
	3	O paciente usa adequadamente o chuveiro, sabonete e bucha.	
	4	O paciente é capaz de mover-se sem ajuda da cama ou da cadeira.	
	5	O paciente consegue alimentar-se sozinho com uso dos talheres.	
AVDs Domésticas ___/8 Corte para idade > 74 (7/8)	6	O paciente é capaz de realizar pequenos trabalhos domésticos.	
	7	O paciente é capaz de usar o telefone (fazer e receber chamadas).	
	8	O paciente é capaz de preparar as próprias refeições.	
AVDs Complexas ___/8 Corte para idade < 74 (6/7) Corte para idade > 74 (6/7)	9	O paciente é capaz de lavar e passar a própria roupa.	
	10	O paciente é capaz de controlar seu próprio dinheiro ou finanças.	
	11	O paciente é capaz de fazer compras mais simples, sozinho.	
	12	O paciente é capaz de tomar os próprios remédios na dose e horários corretos, sozinho.	
	13	O paciente é capaz de sair de casa sozinho para locais mais distantes usando algum transporte.	
Funcionalidade global = AVDs Autocuidado + AVDs Domésticas + AVDs Avançadas. Corte (22/23) Corte para idade ≤74 (23/24) / Corte para idade > 74 (23/24)			___/26

Independente (2 pontos): realiza a atividade em questão de forma espontânea, independente, com segurança e sem a necessidade de supervisão por parte de terceiros ou recursos tecnológicos adicionais. **Parcialmente dependente (1 ponto):** requer algum grau de supervisão ou auxílio - humano ou tecnológico - para a realização segura das atividades propostas. **Dependente (0 pontos):** requer auxílio humano constante para a realização das tarefas. Notas de corte baseadas na distinção entre Alzheimer inicial e Comprometimento Cognitivo Leve e podem não ser válidas para outras comparações. [www.labineurociencia.com]

Carta de Aceite do Estudo Original III

11/4/2014

Gmail - Invoice : PAB83139



Jonas Jardim <jonasjardim@gmail.com>

Invoice : PAB83139

PLOS invoices <authorbilling@plos.org>
Para: jonasjardim@gmail.com

29 de julho de 2013 20:31

Dear Author,

Thank you for choosing to publish with PLOS - by now you will have received an email confirmation that your article "Clinical applicability and cutoff values for an unstructured neuropsychological assessment protocol " PONE-D-13-13124 has been accepted. Your invoice PAB83139 for this article is attached. Please let us know of any change in billing information including address changes

Thank you for publishing with PLOS and congratulations on your acceptance!


Regards,

Author Billing Team

Public Library of Science

Confidentiality Notice: This email and any attachments are solely for the use of the intended recipient, contain confidential and proprietary information, and may be privileged. If you are not the intended recipient (or authorized to receive messages for, or deliver them to, the intended recipient), you may not use, copy, disclose or distribute this email and any attachments. If you think you received this email in error, please notify the sender by return email or by telephone, and delete this email and any attachments from your system.

Disclaimer/Virus Notice: The views or opinions expressed in this email are those of the sender and do not necessarily represent those of Public Library of Science unless otherwise specifically stated. Neither PLOS nor any of its agents accept any responsibility for any viruses that may be contained in this email or any attachments, and it is your responsibility to scan the email and any attachments.

 **InvoicePAB83139-R50002-1.pdf**
10K

Manuscrito publicado do Estudo Original III

Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education

Jonas Jardim de Paula^{1,2*}, Laiss Bertola^{1,2}, Rafaela Teixeira Ávila^{1,2}, Lafaiete Moreira^{1,2}, Gabriel Coutinho^{3,4}, Edgar Nunes de Moraes⁵, Maria Aparecida Camargos Bicalho⁵, Rodrigo Nicolato^{2,6}, Breno Satler Diniz^{2,6}, Leandro Fernandes Malloy-Diniz^{1,2,6}

1 Laboratory of Neuropsychological Investigations (LIN), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **2** INCT de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **3** Clinical Staff, D'Or Institute for Research and Education (ID'Or), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, **4** Programa de Pós-graduação em Ciências Morfológicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, **5** Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, **6** Departamento de Saúde Mental, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Abstract

Background and Objectives: The neuropsychological exam plays a central role in the assessment of elderly patients with cognitive complaints. It is particularly relevant to differentiate patients with mild dementia from those subjects with mild cognitive impairment. Formal education is a critical factor in neuropsychological performance; however, there are few studies that evaluated the psychometric properties, especially criterion related validity, neuropsychological tests for patients with low formal education. The present study aims to investigate the validity of an unstructured neuropsychological assessment protocol for this population and develop cutoff values for clinical use.

Methods and Results: A protocol composed by the Rey-Auditory Verbal Learning Test, Frontal Assessment Battery, Category and Letter Fluency, Stick Design Test, Clock Drawing Test, Digit Span, Token Test and TN-LIN was administered to 274 older adults (96 normal aging, 85 mild cognitive impairment and 93 mild Alzheimer's disease) with predominantly low formal education. Factor analysis showed a four factor structure related to Executive Functions, Language/Semantic Memory, Episodic Memory and Visuospatial Abilities, accounting for 65% of explained variance. Most of the tests showed a good sensitivity and specificity to differentiate the diagnostic groups. The neuropsychological protocol showed a significant ecological validity as 3 of the cognitive factors explained 31% of the variance on Instrumental Activities of Daily Living.

Conclusion: The study presents evidence of the construct, criteria and ecological validity for this protocol. The neuropsychological tests and the proposed cutoff values might be used for the clinical assessment of older adults with low formal education.

Citation: de Paula JJ, Bertola L, Ávila RT, Moreira L, Coutinho G, et al. (2013) Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education. PLoS ONE 8(9): e73167. doi:10.1371/journal.pone.0073167

Editor: Karl Herholz, University of Manchester, United Kingdom

Received: March 31, 2013; **Accepted:** July 17, 2013; **Published:** September 16, 2013

Copyright: © 2013 de Paula et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by the following grants: CBB-APQ-00075-09 from FAPEMIG, 573646/2008-2 from CNPq, and APQ-01972/12-10, APQ-02755-10 from FAPEMIG. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: jonasjardim@gmail.com

Introduction

The neuropsychological evaluation plays an important role in the differential diagnostic between normal and pathological aging cognitive processes [1]. It is of particular relevance to differentiate subjects with mild cognitive impairment (MCI) from those in the early stages of dementia, e.g. mild Alzheimer's disease (AD), when cognitive screening tests are not sensitive for the differential diagnosis [2]. The neuropsychological evaluation usually presents similar or greater sensitivity and specificity for the identification of AD versus MCI when compared to other diagnostic procedures. For instance, in a recent study the neuropsychological assessment showed higher accuracy (84%) to differentiate MCI from AD patients, followed by structural Magnetic Resonance Imaging

(82%), PET-FDG (76%), and cerebrospinal fluid biomarkers (73%) [3]. The combinations of different procedures increase the diagnosis accuracy, although the estimated additional gain in effect sizes were small.

Formal education has a major impact in the performance on cognitive tests and can bias the interpretation of test results. Educational level influences the performance on cognitive screening test, such as the Mini-Mental State Examination and the Category Fluency Test, and cut-off scores for dementia diagnosis based on the educational level have been widely used [4,5]. The performance on structured cognitive assessment batteries for diagnosis of dementia, such as the Mattis Dementia Rating Scale [6], the CERAD Battery [7], and the CAMCOG [8] is also influenced by educational level. Educational attainment can

also affect the performance on neuropsychological tests that evaluate specific cognitive domains. Previous studies showed that the performance on several neuropsychological tests designed to assess language, episodic memory, and executive function is significantly biased by education [1,9–13]. In developing countries, this is a very important issue, given the high proportion of older adults with no or few years of formal education [14]. It is, therefore, of utmost importance to develop and adapt neuropsychological batteries taking into account the effect of formal education to reduce the risk of bias and misclassification of subjects.

In clinical neuropsychology the use of an unstructured assessment protocol allows the clinician to carefully choose the neuropsychological tests according to a cognitive model and his clinical hypothesis, mapping different cognitive domains in a comprehensive way [1]. However, there few studies evaluating the psychometric properties of neuropsychological instruments for older adults with low formal education. The present study aims to investigate the psychometric properties of a neuropsychological assessment protocol designed for the evaluation of older adults with low educational level. We assessed its factor structure, criterion-related validity and ecological validity. In addition, we proposed cut-off scores to discriminate the diagnostic groups (AD, MCI and normal aging).

Materials and Methods

Participant's recruitment and assessment

In the present study 274 consecutive older adults were assessed. Participants were enrolled in an ongoing work evaluating the relationship of depression and dementia in the elderly. The participants or caregivers who did not show interest in joining the study were referred and treated normally by the patient service center, not suffering any burden with the non-participation. This study was approved by the local Ethics Committee (registry 334/06) and carried out in accordance with the Helsinki declaration. All the participants (and caregivers for patients with suspected dementia) gave written consent for the participation. Participants with less than 60 years, previous history of neurological or psychiatric disorders (except for depression), use of typical and atypical antipsychotics, evidence of major vascular events on brain computed tomography scans, severe sensorial or motor impairments or other clinical conditions which may influence the neuropsychological performance (such as hypothyroidism or B12 vitamin depletion), history of alcohol or other substance abuse and patients which a close caregiver was not present on the assessment were excluded from the present study.

All subjects underwent a comprehensive gerontological evaluation which included the cognitive assessment with the adminis-

Table 1. Participants description, neuropsychological assessment and group comparisons for the whole sample.

Sociodemographic and neuropsychological assessment	NA (1) N = 96, F = 64 Dep = 34		MCI (2) N = 85, F = 51 Dep = 22		Mild AD (3) N = 93, F = 51 Dep = 27		Group Comparison's		
	M	SD	M	SD	M	SD	F	η^2	Sidak's
Age	72.61	7.76	73.18	8.46	74.57	6.65	1.63	-	-
Education	5.22	4.29	4.71	4.00	4.82	3.46	0.43	-	-
Geriatric Depression Scale [Max = 15]	4.33	3.95	2.94	2.84	3.83	3.22	3.86*	0.03	1 = 3 < 2
Mini-Mental State Examination [Max = 30]	25.75	3.85	23.52	3.62	20.59	3.98	43.12**	0.24	1 > 2 > 3
Frontal Assessment Battery [Max = 18]	13.57	3.33	11.82	2.86	9.06	3.22	48.95**	0.27	1 > 2 > 3
Category Fluency (Animals)	13.99	4.70	11.14	3.39	8.48	3.82	44.05**	0.25	1 > 2 > 3
Category Fluency (Fruits)	11.96	3.94	9.36	2.36	7.85	2.71	42.28**	0.24	1 > 2 > 3
Letter Fluency (S)	9.99	4.32	9.15	4.00	7.11	3.44	13.28**	0.09	1 = 2 > 3
Digit Span Forward [Max = 144]	34.04	18.05	34.48	14.07	28.90	14.74	3.54*	0.03	1 = 2 > 3
Digit Span Backward [Max = 144]	15.60	9.97	12.51	10.16	8.98	7.45	12.11**	0.08	1 = 2 > 3
Stick Design Test [Max = 12]	11.66	0.90	11.08	1.81	10.27	2.43	13.85**	0.09	1 = 2 > 3
Clock Drawing Test [Max = 5]	3.53	1.78	2.66	1.74	2.01	1.60	18.69**	0.12	1 > 2 > 3
RAVLT – A1 [Max = 15]	4.59	1.75	3.32	1.30	2.84	1.41	33.94**	0.20	1 > 2 = 3
RAVLT – IR [Max = 15]	6.44	3.30	3.48	2.32	2.18	1.95	66.53**	0.33	1 > 2 > 3
RAVLT – DR [Max = 15]	6.55	3.55	3.21	2.53	1.87	1.83	72.83**	0.35	1 > 2 > 3
RAVLT – Rec [Max = 15]	7.78	4.45	0.78	6.64	-1.34	6.27	63.31**	0.32	1 > 2 > 3
RAVLT – Total [Max = 75]	35.07	11.81	26.32	8.72	21.40	7.47	49.66**	0.27	1 > 2 > 3
TN-LIN (Nouns) [Max = 40]	37.22	2.78	36.82	2.50	33.66	3.93	35.81**	0.21	1 = 2 > 3
TN-LIN (Verbs) [Max = 10]	9.57	1.03	9.66	0.72	8.92	1.46	11.70**	0.08	1 = 2 > 3
TN-LIN (Professions) [Max = 15]	13.38	2.56	13.08	1.85	11.28	3.13	17.90**	0.12	1 = 2 > 3
Token Test – Attentional [Max = 15]	14.74	0.67	14.59	0.80	14.33	1.09	5.44*	0.04	1 = 2 > 3
Token Test – Comprehension [Max = 21]	16.13	3.15	14.64	3.19	12.63	3.95	24.65**	0.16	1 > 2 > 3

*p < 0.01, ** p < 0.001.

Max: Maximum possible score on the test. NA: Normal Aging, MCI: Mild Cognitive Impairment, AD: Alzheimer's dementia, F = Female, DEP = Depressed, RAVLT: Rey Auditory-Verbal Learning Test, IR: Immediate Recall, DR: Delayed Recall, Rec: Recognition, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas (Naming Test of the Laboratory of Neuropsychological Investigations).

doi:10.1371/journal.pone.0073167.t001

Table 2. Factor structure of the neuropsychological assessment protocol.

Neuropsychological Test	Executive Functions	Language/ Semantic Memory	Episodic Memory	Visuospatial Abilities
Letter Fluency (S)	0.649	0.099	-0.286	-0.070
Category Fluency (Animals)	0.579	0.035	-0.313	-0.141
Category Fluency (Fruits)	0.503	0.026	-0.318	-0.086
Frontal Assessment Battery	0.435	0.121	-0.126	0.288
Digit Span Forward	0.426	-0.018	0.064	0.115
Digit Span Backward	0.417	0.065	0.062	0.247
TN-LIN (Professions)	-0.021	0.974	0.016	-0.075
TN-LIN (Verbs)	-0.001	0.839	0.070	-0.017
TN-LIN (Nouns)	-0.023	0.760	-0.076	0.103
RAVLT (IR)	-0.006	-0.014	-0.918	-0.037
RAVLT (DR)	-0.033	0.054	-0.910	-0.030
RAVLT (Total)	0.070	0.011	-0.810	0.001
RAVLT (A1)	-0.015	-0.006	-0.669	0.133
RAVLT (Rec)	0.003	0.028	-0.558	0.189
Token Test – Comprehension	0.286	0.075	-0.041	0.508
Token Test – Attention	-0.013	0.046	-0.049	0.491
Stick Design Test	0.041	0.046	-0.128	0.461
Clock Drawing Test	0.304	0.135	-0.119	0.318
Eigenvalue	7.901	1.969	1.325	1.085
Variance Explained	42%	10%	7%	6%
Cronbach's Alpha	0.723	0.808	0.786	0.731

NA: Normal Aging, MCI: Mild Cognitive Impairment, AD: Alzheimer's dementia, RAVLT: Rey Auditory-Verbal Learning Test, IR: Immediate Recall, DR: Delayed Recall, Rec: Recognition, TN-LIN: Laboratory of neuropsychological Investigations Naming Test.
doi:10.1371/journal.pone.0073167.t002

tration of the Mattis Dementia Rating Scale [6], the Mini-Mental State Examination [4], the Verbal Learning test of the CERAD Neuropsychological Battery [7], the Clinical Dementia Rating [15]. Depressive symptoms were assessed by the Short-Version of the Geriatric Depression Scale (GDS-15) [16]. Formal education assessed in the initial clinical interview was reported in years, discounting repetitions. Participants with less than one year and unable to read or write simple sentences were considered illiterates. Participants which, do not have formal schooling, but were able to read and write were classified with one year of formal education.

The performance on neuropsychological tests used for diagnosis was interpreted based on cut-off values for the Mini-Mental State Examination (18 points for illiterate, 23 points for participants with 1 to 7 years of formal education and 26 for participants with 8 years or more). For the Mattis Dementia Rating total score and Subscales the “-2 Standard-Deviations” guideline (based on normative values stratified by education) was used. For the CERAD Neuropsychological Battery, we adopted as cut-off the first quartile stratified by education, following Nitri and colleagues [7] recommendations. The procedure stratifies formal education in Illiterate, Low Educated Literate (less than 4 years of formal education) or Standard Educated Literate (4 or more years of formal education). The lower quartile has the following values: Immediate recall (Illiterate = 3, Low Educated Literate = 4, Standard Educated Literate = 5), Delayed Recall (Illiterate = 3, Low Educated Literate = 4, Standard Educated Literate = 4).

Neurocognitive status was adjudicated at expert multidisciplinary meetings, taking into account all clinical, cognitive assessment,

laboratorial, and neuroimaging data when available. Functional status was investigated based on caregiver's reports about activities of daily living and by the functional components of the Clinical Dementia Rating [15]. The performance on cognitive tests was adjusted for age and educational status, based on Brazilian norms for each test. Alzheimer's disease was diagnosed according to the NINCDS-ADRDA [17] guidelines. The diagnosis of MCI was made according to Mayo Clinic criteria [18] as follows: 1) subjective cognitive complaint, preferably corroborated by an informant; 2) objective impairment in the performance on cognitive tests of the CERAD Neuropsychological Battery and on the Mattis Dementia Rating Scale, but not severe enough to reach dementia diagnosis; 3) preserved global cognitive function (Mini-Mental State Examination scores above the cutoff for dementia based on formal education); 4) preserved or minimal impairments in activities of daily living 5) not demented.

A total of 85 subjects were identified as MCI and 93 with AD. Ninety-six subjects with no evidence of cognitive impairment were included as a comparison group (“normal cognitive aging – NA” group). Normal aging and MCI participants had MMSE scores above the cutoff for dementia according to formal education [4]. Considering the cutoff 5/6 (case/non case) on the Geriatric Depression Scale, 35% of the NA, 26% of MCI and 29% of AD participants has significant depressive symptoms.

Neuropsychological Assessment

The protocol used in the present study was designed to assess episodic memory, attention, executive functions, visuospatial abilities and language. It was designed to be fully administered

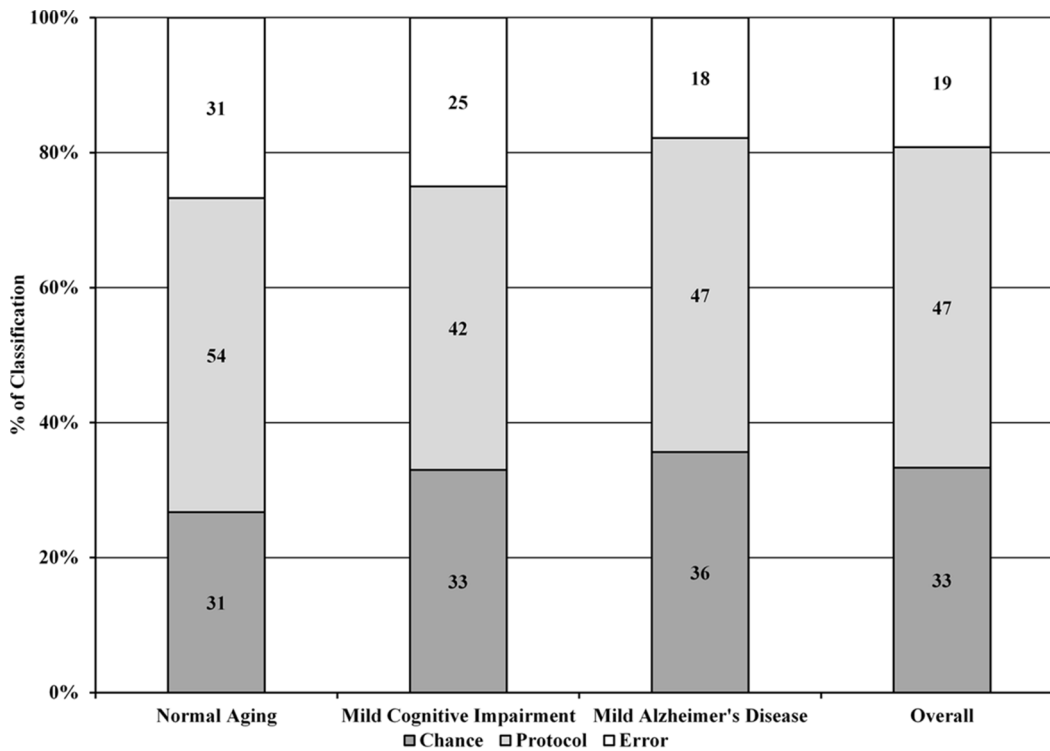


Figure 1. Stepwise linear regression model for the association between cognitive and functional measures. Legend: the four components extracted on the factor analysis (Episodic Memory, Executive Functions, Language/Semantic Memory and Visuospatial Abilities) were used as independent predictors of older adults performance on Activities of Daily Living. Three of the four components (excluding Visuospatial Abilities) explained about 30% of functional performance variance. doi:10.1371/journal.pone.0073167.g001

in one session of 90 minutes, increasing its usefulness in the clinical contexts where the time and human resources for the neuropsychological assessment are scarce. The tests were selected based on Brazilian studies which investigated their psychometric properties on older adults with low formal education. Two neuropsychologists (LFM-D and JJP) searched the Brazilian and international literature for neuropsychological tests which: 1) may be suitable for older adults with low formal education (e.g.: avoiding reading or calculation, complex drawing and fine motor coordination); 2) have previous studies reporting, at least partially, validity for this population, 3) could be all applied on a 90 minutes assessment section, 4) tests did not have copyright agreements, with stimuli and application procedures freely available. The following tests were selected:

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): a measure of episodic memory containing five learning trials of a 15 word list followed by a distractor, an immediate recall (RAVLT IR), a 25-minutes delayed recall (RAVLT DR) and a recognition Trial (RAVLT Rec). The Brazilian version of the test proposed by Malloy-Diniz and colleagues [9] and validated for older adults [11] was chosen for the present study. The RAVLT has good criterion validity for the diagnosis of neurocognitive disorders in older adults, such as AD, MCI and major depression, according to a recent review [19].

Frontal Assessment Battery: designed as a bedside screening test for frontal-executive impairment [20], this test is a brief and well validated screening test for older adults, assessing different executive components by six subtests (similarities, fluency, motor planning, selective attention, inhibitory control and environmental autonomy). One of the Brazilian versions was used and the total score adopted as variable, since it was previously validated and had

adequate normative values [21]. The test performance is usually compromised in clinical conditions related to frontostriatal dysfunction, such as Frontotemporal dementia, Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's disease [20]. The battery shows moderate correlations with classical executive-functions tests [20–23].

Short version of the Token Test: this language comprehension test designed for the detection of aphasia involves verbal orders of increasing difficulty (input) and motor sequences on colored tokens (output). The short version (36 items) is adapted [24], validated [10] and has adequate normative data [13] for this population. The test was divided in two components for this study, based on the factor structure proposed on a previous report [10]: Token Test – Attention (items 1 to 15) and Token Test – Comprehension (items 16 to 36).

Category Fluency and Letter Fluency: The verbal fluency tests are classical screening tests for cognitive impairment, usually associated with the executive functions. Two categories and one letter were chosen for the protocol, based on the normative and validity studies for the Brazilian population: *Animals* [5], *Fruits* [12] and “*S*” [25] generated in one minute. The test is very sensitive for cognitive impairment in different clinical conditions [2,10,12].

Digit Span: a classical measure of verbal working memory, a cognitive process related to storage and manipulation of verbal information. Kessels, van den Berg, Ruis and Brands [26] suggest the use of a product score between the maximum span and the number of correct trials (2 per span) as a more general measure of working memory efficiency. A previous report validated this method for older adults with low formal education [22]. In AD, the phonological loop of the working memory (assessed by the Digit Span Forward) is usually preserved, while the executive

Table 3. NA, MCI and AD non-depressed patients' description and ROC Curve Analysis.

Neuropsychological Tests	NA x AD			NA x MCI			MCI x AD					
	AUC (SE)	Cutoff	Sens.	Spec.	AUC (SE)	Cutoff	Sens.	Spec.	AUC (SE)	Cutoff	Sens.	Spec.
Letter Fluency (S)	0.85 (0.04)***	10	71%	77%	0.71 (0.05)***	11	65%	64%	0.65 (0.05)**	8	57%	41%
Category Fluency (Animals)	0.92 (0.02)***	12	81%	86%	0.75 (0.04)***	13	76%	67%	0.77 (0.04)***	10	70%	35%
Category Fluency (Fruits)	0.87 (0.03)***	11	74%	83%	0.79 (0.04)***	12	68%	79%	0.68 (0.05)***	9	57%	39%
Frontal Assessment Battery	0.91 (0.03)***	12	84%	80%	0.78 (0.04)***	14	71%	74%	0.75 (0.04)***	11	68%	26%
Digit Span Forward	0.69 (0.05)***	27	60%	59%	-	-	-	-	0.68 (0.05)***	27	64%	41%
Digit Span Backward	0.82 (0.04)***	11	76%	76%	0.67 (0.05)***	14	60%	71%	0.65 (0.05)**	9	65%	46%
TN-LIN (Nouns)	0.84 (0.04)***	26	74%	85%	0.62 (0.05)*	38	65%	60%	0.78 (0.04)***	36	71%	27%
TN-LIN (Verbs)	0.70 (0.05)***	9	86%	53%	-	-	-	-	0.67 (0.05)***	10	78%	49%
TN-LIN (Professions)	0.78 (0.04)***	14	79%	73%	0.67 (0.05)***	14	79%	56%	0.68 (0.05)***	13	73%	39%
RAVLT (IR)	0.93 (0.02)***	5	82%	86%	0.87 (0.03)***	6	73%	87%	0.62 (0.05)*	3	57%	42%
RAVLT (DR)	0.93 (0.02)***	5	82%	88%	0.87 (0.03)***	5	81%	71%	0.64 (0.05)***	2	67%	47%
RAVLT (Total)	0.91 (0.03)***	38	86%	82%	0.82 (0.04)***	32	74%	75%	0.67 (0.05)***	23	64%	41%
RAVLT (A1)	0.83 (0.04)***	4	79%	76%	0.75 (0.04)***	4	79%	60%	0.62 (0.05)*	4	40%	24%
RAVLT (Rec)	0.93 (0.02)***	5	82%	85%	0.88 (0.03)***	6	77%	81%	-	-	-	-
Token Test – Comprehension	0.84 (0.04)***	14	86%	79%	0.73 (0.05)***	15	69%	68%	0.68 (0.05)***	14	56%	32%
Token Test – Attention	0.68 (0.05)***	15	87%	49%	-	-	-	-	-	-	-	-
Stick Design Test	0.77 (0.04)***	11	94%	59%	0.64 (0.05)**	11	94%	33%	0.64 (0.05)**	11	67%	41%
Clock Drawing Test	0.87 (0.03)***	3	76%	85%	0.73 (0.05)***	4	76%	60%	0.68 (0.05)***	2	73%	46%

*p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

NA: Normal Aging, MCI: Mild Cognitive Impairment, AD: Alzheimer's Dementia, Med: Median, AUC: Area under the Curve, SE: Standard Error, Sens.: Sensibility, Spec.: Specificity, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas (*Naming Test of the Laboratory of Neuropsychological Investigations*), RAVLT: Rey Auditory-Verbal Learning Test, IR: Immediate Recall, DR: Delayed Recall, Rec: Recognition.

doi:10.1371/journal.pone.0073167.t003

components (assessed by Digit Span Backward) are slightly impaired [27].

Clock Drawing Test: A classical drawing task designed for the assessment of cognitive impairment in older adults and a widely used test for cognitive screening. The Shulman's [28] (0 to 5 points, higher scores represent better performance, pre-drawn circle). This version was chosen for the present study, since it's one of the most sensitive for neurocognitive disorders in the elderly [29].

Stick Design Test: a test used for the assessment of visuospatial abilities consisted of four bi-dimensional models where the subject must reproduce them using four matches [30]. The models differ in global configuration (open and closed models), alignments, angles and orientation of match heads. The test is a good alternative to drawing tasks, since for very low educated or illiterate individuals the more traditional constructional praxis tests may cause negative emotional reactions and very low scores [31]. The Stick Design Test shows good criterion validity for dementia, even superior to drawing tests in patients with very low formal education [32].

The Neuropsychological Investigations Laboratory Naming Test (TN-LIN): developed as a measure of naming abilities in children and older adults with low formal education [33]. Based on classical naming paradigms, the TN-LIN uses 65 black-white line drawings divided into nouns (40), verbs (10) and professions (15). The nouns are divided in objects (15), animals (10), food (5), transports (4), and clothes (5). The nouns (TN-LIN Nouns), verbs (TN-LIN Verbs) and professions (TN-LIN Professions) were used for further analysis.

Activities of Daily Living: we used the Basic Daily Life Activities Index and the Instrumental Daily Life Activities Index, based on the Katz [34] and Lawton [35] indexes respectively, to assess functional performance. Each activity of daily living was scored, based on information provided by a close caretaker, as "2" (no functional impairment), "1" (partial dependence of human help in performing the daily life activity) and "0" (complete dependence of human help on performing the daily life activity). Scores for basic activities range from 0–12 and instrumental activities from 0–16. The general score (0–28 points) was used in this study. Lower scores indicated greater impairment.

Statistical procedures

Performance on neuropsychological assessment tests and socio-demographic characteristics were assessed by one-way ANOVA, and the Sidak's post hoc test was used to assess pairwise group differences. Effect sizes for this analysis were computed by the eta-squared. Keeping in mind the hierarchical structure of the cognitive system [36], which leads to significant associations among neuropsychological measures, a principal axis factoring and an oblique (direct oblimin [37]) rotation were adopted, allowing the encountered factors to correlate. The criteria used for components formation include eigenvalues greater than 1 and convergent scree-plot analysis by two independent judges. The Keiser-Meyer-Olkin (KMO) test of sampling adequacy and the Bartlett's test of sphericity were used to assess the viability of the factor extraction. Cronbach's alpha of each factor was computed for the assessment of reliability. These procedures aims to assess if the proposed battery keeps its construct validity for the assessment

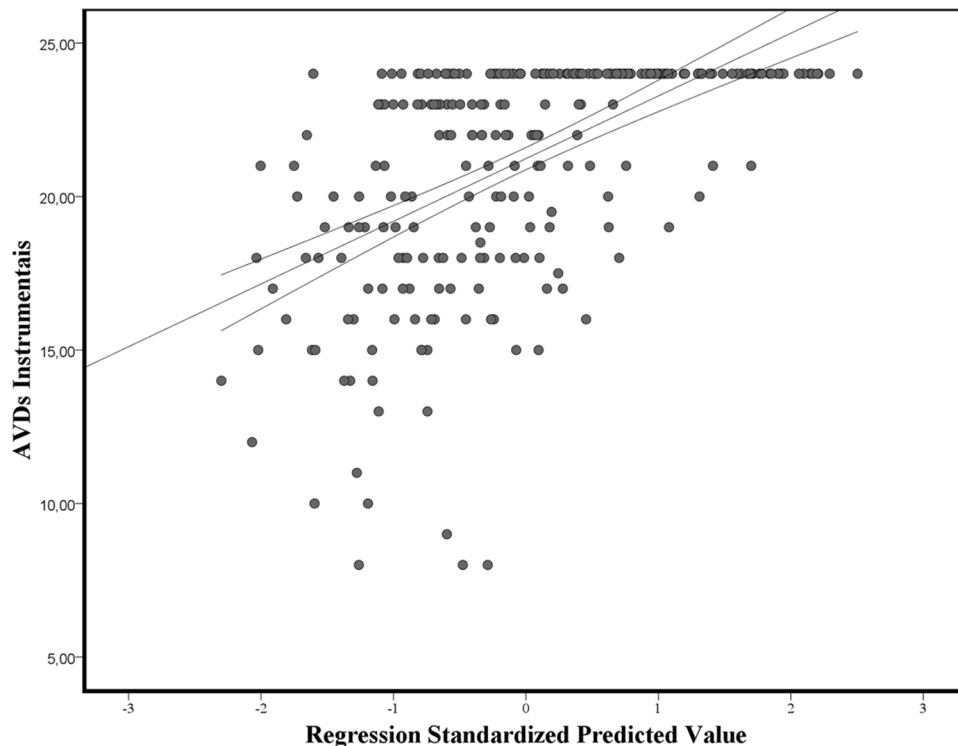


Figure 2. Stepwise multinomial regression models for the classification of the participants. Legend: increase on the classification rate of the participants by the use of different neuropsychological tests. The final model contains tests of general cognitive function (Mini-Mental State Examination), Episodic Memory (Delayed Recall and Recognition from the Rey Auditory-Verbal Learning Test), Executive Functions (Category Fluency Test “Animals” and the Frontal Assessment Battery) and Language/Semantic Memory (Laboratory of Neuropsychological Investigations Naming Test “Nouns”). Considering its general accuracy the protocol improves the classification rate of the participant’s in 47%, starting at chance (33%). Its accuracy is greater for the identification of normal Aging (54%) followed by AD (47%) and MCI (42%), which reflect the intermediate condition of this last group.

doi:10.1371/journal.pone.0073167.g002

of Executive Functions, Language, Memory and Visuospatial Abilities on the studied population, assuring it’s clinical applicability. Another advantage of factor analysis is the reduction of the amount of test variables, reducing the probability of a Type 1 error on further analysis.

The ecological validity of the neuropsychological assessment was investigated by linear regression models, containing the ADL measures as dependent variables and the components of the factor analysis (extracted by the regression method and standardized based on the non-depressed normal aging participants scores) as predictors. We adopted stepwise procedures to reduce multicollinearity.

We carried out Receiver Operator Characteristic (ROC) curve analyses to compare the performance of each neuropsychological test to differentiate the diagnostic groups. Cutoffs for clinical use considering the best ration between sensitivity and specificity were calculated. Finally, we performed a multinomial logistic regression analysis, with diagnosis as dependent variable and the neuropsychological tests as independent variables; to evaluate which neuropsychological tests best differentiate the diagnostic groups. To reduce multicollinearity, we adopted a stepwise procedure (*forward entry*, entering criteria: 0.05 and exclusion criteria 0.10).

For the criterion related validity procedures, only participants with GDS-15 scores below 6 were selected. The Mini-Mental State Examination total score was included in the models, since the neuropsychological measures should have an additive power with this screening measure for the patient’s diagnosis. All the statistical

procedures were performed on SPSS 19.0 (Chicago, IL) and statistical significance was set at $\alpha < 5\%$.

Results

The three groups did not differ in clinical and socio-demographic and clinical characteristics. As expected, we found significant differences in the scores of all neuropsychological tests among diagnostic groups, with effect sizes ranging from small to large (Table 1).

The Neuropsychological battery formed four related factors (Table 2). The first factor was composed by tests related to verbal fluency, working memory and the Frontal Assessment Battery (*Executive Functions Factor*). The second component contained the three TN-LIN variables, a test designed to assess the naming skills (*Language/Semantic Memory Factor*). The third component contained the RAVLT items (*Episodic Memory Factor*). The last component contained tests designed to assess visuospatial abilities, visual search (*Visuospatial Abilities Factor*). Unexpectedly, a verbal comprehension test was also present in this fourth factor. These four factors explained 65% of the total variance. The internal consistency of the individual factors and the protocol as a whole was 0.83 satisfactory.

The ecological validity of the neuropsychological assessment was assessed by a stepwise linear regression model. The model was significant ($F = 40.65$, $p < 0.001$, $R^2 = 31\%$) and contained three steps. The final model (third step) consisted of *Executive Functions* ($\beta = 0.27$, $p < 0.001$), *Episodic Memory* ($\beta = 0.20$, $p = 0.002$) and

Language/Semantic Memory ($\beta = 0.23$, $p = 0.006$), but not *Visuospatial* abilities ($\beta = -0.11$, $p = 0.116$). Figure 1 shows the relationship between the standardized predictors and the functional measure.

Table 3 shows the cut-off values for differentiating the diagnostic groups. All neuropsychological tests showed good sensitivity and specificity values to discriminate between NA and AD participants. Nonetheless, we observed that the sensitivity and specificity of the neuropsychological tests for discriminating NA vs. MCI, and MCI vs. AD were lower than those found for NA vs. AD.

The multinomial logistic regression model, which seeks to correctly classify the participants (considering the *Normal Aging* group as reference), was significant ($-2 \text{ Log Likelihood} = 198.10$, $\chi^2 = 221.43$, $p < 0.001$, $R^2 = 78\%$). Six steps were performed by the model starting with RAVLT-DR ($\chi^2 = 114.43$, $p < 0.001$), then adding, Mini-Mental State Examination ($\chi^2 = 44.02$, $p < 0.001$), Category Fluency Animals ($\chi^2 = 30.76$, $p < 0.001$), RAVLT-Rec ($\chi^2 = 13.33$, $p < 0.001$), TN-LIN-Nouns ($\chi^2 = 12.05$, $p = 0.002$) and the Frontal Assessment Battery ($\chi^2 = 6.83$, $p = 0.033$). The participant's classification, considering chance, the final regression model and error are shown in Figure 2.

Discussion

Our results suggest that this neuropsychological protocol has appropriate psychometric properties and can be used in the assessment older adults with low educational level. The factor analysis indicated a four component model related to Executive Functions, Language/Semantic Memory, Episodic Memory and Visuospatial Abilities, suggesting that the selected neuropsychological tests retain its construct validity for the assessment of older adults with low formal education. The structure is very similar to our a priori hypothesis, differing slightly on two neuropsychological measures. The neuropsychological tests performed well to differentiate healthy adults from MCI and AD patients and the performance on these tests were correlated to functional performance. These results indicate a good criterion related and ecologic validity of this neuropsychological battery.

The factor analysis showed a four factor structure for the neuropsychological battery (Executive Function, Language/Semantic memory, Episodic memory, and Visoespatial abilities). This is in accordance with the expected protocol structure given the tests chosen included in the neuropsychological protocol. Therefore, our results show that this protocol has good construct validity and is appropriate for administration in older adults with low educational level. This is particularly important as most of these tests were developed in countries with population with higher educational attainment level.

Three of the four cognitive components of our study correlated with functional performance and only visuospatial abilities were not correlated with functional performance. Previous studies, nonetheless, reported significant associations between visuospatial tests and functional measures [38,39]. We delineate three hypotheses for the lack of significance. First, this factor has shown relatively low variance, since more pronounced visuospatial impairment is unlikely in normal aging, MCI and AD. The tests related to this factor are heterogeneous, and in all of them, there was a tendency for ceiling effects reducing the variance of this cognitive component. Finally, the IADLs assessed in this study are poorly related to spatial orientation, navigating, perception and spatial processing, with only one demanding a greater loading of spatial abilities (go out alone to distant locations using transport) [35]. These factors might have contributed to the lack of significant association between visoespatial abilities and functional

performance. The analysis of the protocol ecological validity contributes for a topic usually neglected on the study of more traditional neuropsychological measures and might be useful from a prospective view, estimating environmental needs of the patients and guiding rehabilitation routines [22].

This neuropsychological protocol showed good criterion related validity, and the cutoff values found on this study could be used on clinical setting for discriminating AD, MCI and healthy older subjects. The best sensitivity and specificity values were observed for AD vs. healthy controls. The sensitivity and specificity for AD vs. MCI and MCI vs. NA was lower than those observed for AD vs. NA, but still at an acceptable range to be used in clinical practice. Our results are in accordance with other studies, with minor differences in the proposed cut-off value, and differences might be explained by sample particularities [2,5,10,12]. Interestingly, our results are similar to those found in another Brazilian study which examined an elderly population with higher educational level and used a different neuropsychological protocol [2]. In this study, the authors also report that the best sensitivity and specificity values were observed for differentiating AD from healthy controls. The sensitivity and specificity for discriminating AD from MCI, and MCI from NA were lower. These results suggest that the identification of MCI and its differentiation from healthy older adults and early AD subjects are major challenges in clinical practice. The development of novel neuropsychological tests and protocols as well as the evaluation of combined tools and methods specifically designed for the diagnosis of MCI is necessary to improve our ability to make an accurate and early identification of these subjects.

The neuropsychological assessment protocol proposed by this study significantly improved the classification of the three groups. A multinomial regression model included tests of delayed and recognition memory (RAVLT), global cognitive functioning (Mini-Mental State Examination), executive functions (Category Fluency Animals and FAB) and language/semantic processing (TN-LIN Nouns). These results support the hypothesis that adding cognitive tests of different cognitive domains increase diagnostic power [40]. The accuracy, however, was lower than in other studies, such as Schmand and colleague [3]. Our analysis involves three different groups hypothetically defined as a continuum (NA – MCI – AD) and the cognitive boundaries of each one are largely superimposed. In a previous study, we found large effect sizes when AD patients and normal controls were compared using Token Test raw scores, however, when scaled scores based on population norms were adopted the effect sizes were only moderate [10]. We believe the proposed cutoff scores of our study might improve the clinical applicability of these measures on participants with low formal education.

Our study was performed with a very particular and vulnerable population, and the proposed cutoff scores might improve the clinical use of the neuropsychological testes for patients with similar characteristics. In this sense, the study is clinically relevant, with different cutoffs for several neuropsychological tests for three different comparisons, and could be used along with other methods to the diagnosis of AD and MCI, as well for the differentiation of these two conditions. However the cutoffs must be used cautiously, since the accuracy of each test independently is usually moderate, especially on the MCI x AD differentiation.

Limitations

The present results should be viewed in light of study limitations. This is a cross-sectional study and the MCI patients were not followed-up to assess the progression to dementia. Previous studies suggest that there are significant baseline

differences in cognitive performance between MCI converters and non-converters what may significantly influence the definition of cut-off scores to differentiate MCI from normal aging and dementia subjects [40,41,42]. The participants were recruited from a geriatric outpatient clinic and the present results may not be generalized to the general population. Additional studies with independent and community-based samples are necessary to evaluate and validate the psychometric properties and the proposed cut-off scores for the neuropsychological protocol.

Conclusion

The present study shows strong evidence of the validity of a neuropsychological protocol designed for the cognitive assessment of older adults with low educational level. The measures are valid for the assessment of executive functions, language, memory and visuospatial abilities. It has good accuracy for the diagnosis of AD

and MCI patients. Future studies are necessary to replicate these findings, to verify its applicability under other clinical conditions and to develop population-based norms for this protocol.

Acknowledgments

We would like to thank the geriatricians, gerontologists and neuropsychologists from the Instituto Jenny Faria de Atenção à Saúde do Idoso for the patient's assessment and Care Planning.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JJP LB RTA LM GC ENM MACB RN BSD LFMD. Performed the experiments: JJP LB RTA LM GC ENM MACB RN BSD LFMD. Analyzed the data: JJP LFMD. Contributed reagents/materials/analysis tools: JJP LB RTA LM GC ENM MACB RN BSD LFMD. Wrote the paper: JJP LB RTA LM GC ENM MACB RN BSD LFMD.

References

- Salmon DP, Bondi MW (2009) Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annu Rev Psychol* 60: 257–282.
- Diniz BS, Yassuda MS, Pereira FS, Flaks MK, Viola LF, et al. (2008) Mild cognitive impairment: cognitive screening or neuropsychological assessment? *Rev Bras Psiquiatr* 30(4): 316–321.
- Schmand B, Eikelenboom P, van Gool WA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011) Value of neuropsychological tests, neuroimaging, and biomarkers for diagnosing Alzheimer's disease in younger and older age cohorts. *J Am Geriatr Soc* 59(9): 1705–1710.
- Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH (2003) Sugestões para o Uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 61(3B): 777–781.
- Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF (1997) Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr* 55(1): 56–61.
- Porto CS, Fichman GC, Caramelli P, Bahia VS, Nitrini R (2003) Brazilian version of the Mattis Dementia Rating Scale: Diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 61(2B): 339–345.
- Nitrini R, Caramelli P, Herrera E Jr, Porto CS, Charchat-Fichman H, et al. (2004) Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long term memory. *J Int Neuropsychol Soc* 10:634–638.
- Aprahamian I, Diniz BS, Izbicki R, Radanovic M, Nunes PV, et al. (2011) Optimizing the CAMCOG test in the screening for mild cognitive impairment and incipient dementia: saving time with relevant domains. *Int J Geriatr Psychiatry* 26(4): 403–408.
- Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV (2007a) The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr* 29(4): 324–329.
- de Paula JJ, Bertola L, Nicolato R, Moraes EN, Malloy-Diniz LF (2012a) Evaluating Language Comprehension in Alzheimer's disease: the use of the Token Test. *Arq Neuropsiquiatr* 70(6): 435–440.
- de Paula JJ, Cunha LMP, Nicolato R, Moraes EN, Bicalho MA, et al. (2012b) Reliability and construct validity of the Rey-Auditory Verbal Learning Test in Brazilian elders. *Rev Psiquiatr Clín* 39(1): 19–23.
- de Paula JJ, Schlottfeldt CG, Moreira L, Cotta M, Bicalho MA, et al. (2010) Psychometric properties of a brief neuropsychological protocol for use in geriatric populations. *Rev Psiquiatr Clín* 37(6): 251–255.
- Moreira L, Schlottfeldt CG, de Paula JJ, Daniel MT, Paiva A, et al. (2011) Normative study of the Token Test (short version): preliminary data for a sample of Brazilian seniors. *Rev Psiquiatr Clín* 38(3): 97–101.
- Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE). Contagem Populacional. Available: http://www.censo2010.ibge.gov.br/resultados_do_censo2010.php/. Accessed: 20 Jun 2013.
- Morris JC (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 43(11): 2412–2414.
- Sheik J, Yesavage J (1986) Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 5:165–172.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, et al. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34(7): 939–944.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, et al. (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58(12): 1985–1992.
- Cotta MF, Malloy-Diniz LF, Nicolato R, Moraes EN, Rocha FL, et al. (2012) The Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) on the differential diagnosis of normal and pathological aging. *Contextos Clínicos* 5(1): 10–25.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000) The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 55: 1621–1626.
- de Paula JJ, Moura SM, Bocardi MB, Moraes EN, Malloy-Diniz LF, et al. (2013) Screening for executive dysfunction with the Frontal Assessment Battery: psychometric properties analysis and representative normative data for Brazilian older adults. *Psicologia em Pesquisa* 7(1):89–98.
- de Paula JJ, Malloy-Diniz LF (2013) Executive functions as predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly. *Estud psicol* 18(1):117–124.
- de Paula JJ, Moreira L, Nicolato R, de Marco LA, Correa H, et al. (2012c) The Tower of London Test: Different Scoring Criteria for Diagnosing Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. *Psychol Rep* 110(2): 477–488.
- Fontanari J (1989) O Token Test: elegância e concisão na avaliação da compreensão do afásico. *Validação da versão de De Renzi para o Português. Neurobiologia* 52(3): 167–176.
- Senhorini MC, Amaro Júnior E, de Mello Ayres A, de Simone A, Busatto GF (2006) Phonemic fluency in Portuguese-speaking subjects in Brazil: ranking of letters. *J Clin Exp Neuropsychol* 28(7):1191–1200.
- Kessels RPC, van den Berg E, Ruis C, Brands AMA (2008) The Backward Span of the Corsi Block-Tapping Task and Its Association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment* 15(4): 426–434.
- Huntley JD, Howard RJ (2010) Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *Int J Geriatr Psychiatry* 25(2): 121–132.
- Shulman KI (2000) Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*, 15(6), 548–561.
- Tuokko H, Hadjstavropoulos T, Rae S, O'Rourke N (2000) A comparison of alternative approaches to the scoring of clock drawing. *Arch Clin Neuropsychol* 15: 137–148.
- Baiyewu O, Unverzagt FW, Lane KA, Gureje O, Ogunniyi A, et al. (2005) The Stick Design test: A new measure of visuoconstructional ability. *J Int Neuropsychol Soc* 11(5): 598–605.
- Unverzagt FW, Morgan OS, Thesiger CH, Eldemire DA, Luseko J, et al. (1999) Clinical utility of CERAD neuropsychological battery in elderly Jamaicans. *J Int Neuropsychol Soc* 5: 255–259.
- de Paula JJ, Costa MV, Bocardi MB, Cortezzi MC, Moraes EN, et al. (2013) The Stick Design Test on the Assessment of older adults with low formal Education: evidences of construct, criterion-related and ecological validity. *Int Psychogeriatr* epub ahead of print.
- Malloy-Diniz LF, Bentes RC, Figueiredo PM, Brandão-Bretas D, Costa-Abranches S, et al. (2007) Normalización de una batería de tests para evaluar las habilidades de comprensión del lenguaje, fluidez verbal y denominación en niños brasileños de 7 a 10 años: resultados preliminares. *Rev Neurol* 44(5): 275–280.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW (1963) Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*, 185(12): 914–919.
- Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist* 9:179–185
- Salthouse TA (2003) Localizing age-related individual differences in a hierarchical structure. *Intelligence* 32: 541–561.
- IBM Corp Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Farley KL, Higginson CI, Sherman MF, MacDougall E (2011) The ecological validity of clinical tests of visuospatial function in community-dwelling older adults. *Arch Clin Neuropsychol* 26(8): 728–738.
- Davies SR, Field AR, Andersen T, Pestell C (2011) The ecological validity of the Rey-Osterrieth Complex Figure: predicting everyday problems in children with neuropsychological disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 33(7): 820–831.
- Forlenza OV, Diniz BS, Talib LL, Radanovic M, Yassuda MS, et al. (2010) Clinical and biological predictors of Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Rev Bras Psiquiatr*. 32(3): 216–22.

41. Cui Y, Liu B, Zhen X, Fan M, Liu T, et al. (2011) Identification of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Using Multivariate Predictors. *PLoS One* 6(7): e21896.
42. Zhang D, Shen D, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011) Predicting future clinical changes in MCI patients using longitudinal and multimodal biomarkers. *PLoS One* 7(3): e33182.

Correction: Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education

Jonas Jardim de Paula, Laiss Bertola, Rafaela Teixeira Ávila, Lafaiete Moreira, Gabriel Coutinho, Edgar Nunes de Moraes, Maria Aparecida Camargos Bicalho, Rodrigo Nicolato, Breno Satler Diniz, Leandro Fernandes Malloy-Diniz

Published: October 01, 2013 • DOI: 10.1371/annotation/2a374fe8-6d25-45cb-b97b-a5ca1529aa14

The titles and legends of Figures 1 and 2 were incorrectly switched. The title and legend currently appearing with Figure 1 belong with Figure 2, and the title and legend currently appearing with Figure 2 belong with Figure 1. The Figures are in correct order.

Citation: de Paula JJ, Bertola L, Ávila RT, Moreira L, Coutinho G, et al. (2013) Correction: Clinical Applicability and Cutoff Values for an Unstructured Neuropsychological Assessment Protocol for Older Adults with Low Formal Education. PLoS ONE 8(10): 10.1371/annotation/2a374fe8-6d25-45cb-b97b-a5ca1529aa14. doi:10.1371/annotation/2a374fe8-6d25-45cb-b97b-a5ca1529aa14

Published: October 1, 2013

Copyright: © 2013 . This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Competing interests: No competing interests declared.
