



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS A SAÚDE DO ADULTO

**FENÓTIPOS COGNITIVOS E PERFIL FUNCIONAL DE
PACIENTES COM DEMÊNCIA INICIAL POR DOENÇA DE
ALZHEIMER**

BRUNA FULGÊNCIO DIAS

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Aparecida Camargos Bicalho
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Coorientador: Prof. Dr. Jonas Jardim de Paula
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - CMMG

BELO HORIZONTE
OUTUBRO DE 2021

BRUNA FULGÊNCIO DIAS

**FENÓTIPOS COGNITIVOS E PERFIL FUNCIONAL DE
PACIENTES COM DEMÊNCIA INICIAL POR DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência da Saúde do Adulto.

Área de concentração: Ciência da Saúde do Adulto

Linha de pesquisa: Doenças crônico-degenerativas e transtornos neurológicos e psiquiátricos.

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Aparecida Camargos Bicalho
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Coorientador: Prof. Dr. Jonas Jardim de Paula
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - CMMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS A SAÚDE DO ADULTO
BELO HORIZONTE
OUTUBRO DE 2021

Dias, Bruna Fulgêncio.
D541f Fenótipos cognitivos e perfil funcional de pacientes com demência inicial por doença de Alzheimer [manuscrito]. / Bruna Fulgêncio Dias. - - Belo Horizonte: 2021.
165f.: il.
Orientador (a): Maria Aparecida Camargos Bicalho.
Coorientador (a): Jonas Jardim de Paula.
Área de concentração: Ciência da Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Alzheimer. 2. Neuropsicologia. 3. Cognição. 4. Fenótipo. 5. Dissertação Acadêmica. I. Bicalho, Maria Aparecida Camargos. II. Paula, Jonas Jardim de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WT 155

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

FENÓTIPOS COGNITIVOS E PERFIL FUNCIONAL DE PACIENTES COM DEMÊNCIA INICIAL POR DOENÇA DE ALZHEIMER

BRUNA FULGÊNCIO DIAS

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia dezoito de outubro de dois mil e vinte e um, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Maria Aparecida Camargos Bicalho - Orientadora
UFMG

Jonas Jardim de Paula - Coorientador
FCMMG

Bernardo de Mattos Viana
UFMG

Leonardo Cruz de Souza
UFMG

Belo Horizonte, 18 de outubro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Jonas Jardim de Paula, Usuário Externo**, em 20/10/2021, às 15:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Cruz de Souza, Membro**, em 20/10/2021, às 21:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bernardo de Mattos Viana, Professor do Magistério Superior**, em 21/10/2021, às 09:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Aparecida Camargos Bicalho, Professora do Magistério Superior**, em 21/10/2021, às 13:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1023004** e o código CRC **339FF731**.

*Dedico esse trabalho aos meus orientadores,
familiares e amigos.*

Agradecimentos

Com muito esforço e dedicação estou concluindo mais uma etapa da minha vida e é imprescindível agradecer a todos àqueles que foram presentes e ajudaram de forma direta ou indireta a concluir mais essa etapa.

Agradeço aos meus orientadores pelo apoio e por todo aprendizado ao longo dos últimos anos. Agradeço minha orientadora a Profa. Maria Aparecida Camargos Bicalho, pela oportunidade, apoio, paciência, por toda confiança e aprendizado. Sou muito grata ao Prof. Jonas Jardim de Paula, que sempre acreditou em mim e por me acolher. Obrigada por me ajudar neste percurso, me apresentar a pesquisa e neuropsicologia e por todas as oportunidades no decorrer do curso da minha trajetória acadêmica. Você é o melhor professor de todos.

Aos meus pais (Alexandra e Mauricio), avós (Marysalma, Caçula e Noraldino), meu irmão Filipe e a Sueli que sempre acreditaram em mim, me acolheram, me apoiaram e permitiram seguir meu sonho, mesmo eu estando ausente em vários momentos.

Aos meus amigos Aline Gomes, Cristiano, Maísa e Marcilene por todo o apoio, carinho, conselhos, companheirismo e por estarem ao meu lado em todos momentos. Agradeço ainda aos colegas do LABEP-Neuro Aline Arantes, Bruna e Rachel, por se tornarem essa família neuropsi ao longo dos anos.

A todos do Instituto Jenny de Andrade Faria, que possibilitaram que esse estudo fosse realizado. Incluo nesta lista todos os idosos, familiares e cuidadores, acadêmicos, residentes, estudantes da pós-graduação, e toda a equipe de neuropsicologia, fonoaudiologia, geriatria e todos os profissionais, preceptores e professores da UFMG que participaram em algum momento desta pesquisa.

Às agências de fomento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) e Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

À Deus, por tudo...

"Alzheimer... uma brisa que chega de leve, sutil e branda, como quem não quer incomodar e aos poucos vai invadindo os espaços, soprando cada vez mais forte [...]" (Luiza Gosuen)

Resumo

Novas tecnologias ajudam o diagnóstico biológico da demência de Alzheimer a torná-lo mais preciso ao longo dos anos. Entretanto, o estabelecimento de prognóstico de cada caso ainda é um grande desafio, pois existem diversos perfis cognitivos em um mesmo diagnóstico. Também, não há um padrão bem definido para um perfil cognitivo que prediz de forma clara os prejuízos futuros da funcionalidade. Nesse sentido, uma melhor compreensão sobre os fenótipos cognitivos pode auxiliar a estabelecer o prognóstico provável da Demência de Alzheimer. **Objetivo:** Este trabalho visa identificar perfis cognitivos, com base no padrão neuropsicológico, de pacientes com Demência de Alzheimer provável, considerando pacientes da variante amnésica em estágio inicial, e comparar seus desfechos funcionais. **Metodologia:** O estudo foi realizado com 134 participantes de ambulatório de referência de comprometimento cognitivo leve e demência. Foi realizada avaliação neuropsicológica completa, avaliando os domínios: Memória, Funções Executivas, Linguagem, Atenção Simples/Velocidade de Processamento e Habilidades Visuoespaciais. Além disso, foram avaliados os desfechos funcionais referentes ao autocuidado e atividades instrumentais. Para alcançar o objetivo proposto, foi realizada uma análise de agrupamento dos dados com o desempenho dos participantes durante a avaliação cognitiva, pelo método hierárquico Ward. **Resultados:** A análise dos dados sugeriu a existência de cinco subgrupos cognitivos. A comparação geral, realizada pelo teste de Kruskal-Wallis, sugere que os agrupamentos encontrados diferem nos instrumentos da avaliação neuropsicológica. Os fenótipos cognitivos variam em relação às habilidades comprometidas e/ou preservadas, assim como à gravidade do comprometimento. Os fenótipos cognitivos encontrados apresentaram diferenças em relação ao nível de escolaridade. Observou um nível de educação formal mais baixo no fenótipo cognitivo com comprometimento global acentuado e uma educação formal mais alta nos perfis com prejuízo menos acentuado. A comparação dos prejuízos funcionais por meio da Escala Geral de Atividade de Vida Diárias indicam que os perfis cognitivos encontrados se diferenciam em atividades básicas, mas não em atividades instrumentais. **Conclusão:** Existem distintos perfis cognitivos nos pacientes com demência devido à doença de Alzheimer. Nesse sentido, este estudo identificou cinco principais perfis que se diferenciam em relação ao nível de escolaridade, gravidade dos sintomas e habilidades comprometidas. Os perfis diferenciam em relação às atividades básicas, mas não em atividades instrumentais. Além disso, o modelo proposto sugeriu que o comprometimento na realização de atividades básicas diferiu em relação à escolaridade e declínio leve ou mais pronunciado. Principalmente na avaliação: habilidades visuoespaciais, processos atencionais simples/velocidade de processamento e planejamento.

Palavras-chave: Demência de Alzheimer. Neuropsicologia. Agrupamento de dados. Subgrupos. Cognição. Perfil Cognitivo.

Abstract

New technologies have helped the biological diagnosis of Alzheimer's dementia to make it more accurate over the years. However, establishing the prognosis for each case is still a significant challenge, as there are different cognitive profiles in the same diagnosis. Also, there is no well-defined standard for a cognitive profile that predicts future impairment of functionality. In this sense, a better understanding of cognitive phenotypes can help establish prognosis of Alzheimer's dementia. **Objective:** Identify cognitive subtypes based on the neuropsychological assessment results of patients with probable Alzheimer's dementia and compare their functional impairment. **Method:** The study comprised 134 participants with Alzheimer disease recruited from the reference center with mild cognitive impairment and dementia. We conducted a complete neuropsychological assessment evaluating the domains: memory, executive functions, language, simple attention/processing speed, and visuospatial abilities, and the assessment of self-care, domestic and complex activities of the activities of daily living. We performed a cluster analysis using Ward's Hierarchical Method. **Results:** Data analysis suggested the existence of five cognitive subgroups. The general comparison, performed by the Kruskal-Wallis test, suggests that we found the groups to differ in the neuropsychological assessment instruments. Cognitive phenotypes vary about impaired and/or preserved ability, as well as the severity of impairment. The cognitive phenotypes found differentiated about education, observed a lower level of formal education in the cognitive phenotype with accentuated global impairment and a higher formal education in the profiles with less accentuated impairment. Comparison of expected impairments using the General Activities of Daily Living Scale shows that the cognitive profiles found to differ in basic activities, but not in instrumental activities. **Conclusions:** There are different cognitive profiles in patients with Alzheimer's disease. In this sense, this study identified five cognitive subgroups that differ in terms of symptom severity and impaired abilities. Cognitive phenotypes differ in relation to basic activities, but not in instrumental activities. In addition, the proposed model suggested that the impairment in performing basic activities differed in relation to education and small or more pronounced decline. Especially in assessment: visual-spatial abilities, simple attention/processing speed and planning.

Keywords: Alzheimer's disease. Neuropsychology. Cognition. Cluster Analysis. Subgroups. Subtypes. Cognitive profile.

Lista de Figuras

Figura 1 – Projeção da expectativa de vida no Brasil e no mundo entre 1950 e 2100, de acordo com o sexo.	17
Figura 2 – Diferentes níveis de gravidade dos transtornos neurocognitivos.	21
Figura 3 – Comparação do processo de neurodegeneração, representado pelo grau de atrofia de corte transversal de um cérebro saudável e o continuum DA.	29
Figura 4 – Comparação de corte transversal de um cérebro saudável e DA.	31
Figura 5 – Principais domínios avaliados.	33
Figura 6 – Sistemas de Memória.	34
Figura 7 – Sistemas de funções executivas e outros domínios cognitivos.	37
Figura 8 – Ilustração sobre a estrutura do processo de avaliação neuropsicológica no idoso.	42
Figura 9 – Funcionalidade ao longo do desenvolvimento.	43
Figura 10 – Hipótese de modelo referente a evolução dos prejuízos (AVDs) ao longo da evolução da Doença de Alzheimer.	46
Figura 11 – Estrutura multidimensional da Funcionalidade.	47
Figura 12 – Hipótese e metodologia geral do estudo.	58
Figura 13 – Fluxo de atendimento no Instituto Jenny de Andrade Faria.	61
Figura 14 – Diagnóstico clínicos da base de dados.	62
Figura 15 – Critérios de seleção da base de dados final.	64
Figura 16 – Etapas para realizar a análise dos dados.	68
Figura 17 – Relação de variáveis (instrumentos) por porcentagem de dados faltantes para o processo de seleção dos dados.	69
Figura 18 – Funcionamento do algoritmo <i>K-Nearest Neighbors</i> (KNN) para o processo de imputação de dados faltantes, com o valor de $k = 3$	71
Figura 19 – Curva de distribuição normal.	72
Figura 20 – Diferença entre os processos de normatização e padronização dos dados.	73
Figura 21 – Dados faltantes durante o processo de preparação da base.	76
Figura 22 – Correlação entre as variáveis da base.	80
Figura 23 – Mapa de calor das atividades de vida diária (AVDs) antes do agrupamento dos dados.	81
Figura 24 – Mapa de calor das variáveis antes do agrupamento dos dados.	81
Figura 25 – Método do cotovelo.	82
Figura 26 – Dendrograma do conjunto de dados.	82
Figura 27 – Dendrograma completo referente à análise de agrupamentos hierárquica.	83
Figura 28 – Análise de componentes principais (PCA).	84
Figura 29 – Comparação dos perfis em relação a escolaridade em anos.	85

Figura 30 – Mapa de calor referente ao desempenho dos participantes antes e após o agrupamento.	86
Figura 31 – Mapa de calor dos perfis cognitivos.	88
Figura 32 – Mapa de calor dos perfis cognitivos nas subescalas da DRS.	90
Figura 33 – Desempenho do <i>Escore Z</i> dos perfis cognitivos nas subescalas da DRS.	91
Figura 34 – Mapa de calor das Atividades de Vida Diárias.	92
Figura 35 – Perfil de desempenho funcional apresentado pelos cinco fenótipos cognitivos.	93
Figura 36 – Mapa de calor do desempenho dos perfis cognitivo nos itens avaliados pela Escala Geral de Atividade de Vida Diária (GADL)	94

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Descrição das características socio-demográficas dos participantes.	77
Tabela 2 – Dados clínicos e biomarcadores.	78
Tabela 3 – Descrição do perfil cognitivo e funcional da amostra.	79
Tabela 4 – Comparação entre os agrupamentos.	84
Tabela 5 – Comparação geral por meio do método <i>Kruskal-Wallis</i> entre os perfis cognitivos e as variáveis cognitivas.	87
Tabela 6 – Comparações entre os perfis cognitivos com os demais perfis nas subescalas da Escala de avaliação para casos de Demência (DRS), por meio do teste <i>Kruskal-Wallis</i>	90
Tabela 7 – Comparação do perfil funcional, de acordo com o relato do cuidador, dos fenótipos cognitivos, avaliados pela Escala Geral de Atividade de Vida Diária (GADL), por meio do teste Exato de Fisher.	92
Tabela 8 – Comparações do perfil cognitivo 1 com os demais perfis.	138
Tabela 9 – Comparações do perfil cognitivo 2 com os demais perfis.	139
Tabela 10 – Comparações dos perfis cognitivos 3 e do perfil cognitivo 4 com os demais perfis.	139
Tabela 11 – Comparações do perfil cognitivo 1 com os demais perfis nas subescalas da Escala de avaliação para casos de Demência (DRS).	140
Tabela 12 – Comparações do perfil cognitivo 2 com os demais perfis nas subescalas Escala de avaliação para casos de Demência (DRS).	140
Tabela 13 – Comparações dos perfis cognitivos 3 e do perfil cognitivo 4 com os demais perfis nas subescalas da Escala de avaliação para casos de Demência (DRS).	140
Tabela 14 – Comparação do perfil funcional de acordo com o relato do cuidador, dos fenótipos cognitivos, avaliados pela Escala Geral de Atividade de Vida Diária (GADL), por meio do teste Exato de Fisher.	142

Lista de Quadros

Quadro 1 – Diferença de desempenho das funções cognitivas entre as principais etiologias de transtorno neurocognitivo maior.	24
Quadro 2 – Instrumentos para avaliação da memória	36
Quadro 3 – Instrumentos para avaliação das Funções Executivas	39
Quadro 4 – Principais domínios cognitivos relacionados na realização das Atividades de Vida Diária Instrumentais avaliadas pela GADL.	52
Quadro 5 – Procedimentos utilizados para a avaliação dos participantes.	56
Quadro 6 – Procedimentos utilizados para a avaliação dos participantes.	67
Quadro 7 – Principais Domínios Neurocognitivos avaliados.	89

Lista de Abreviaturas e Siglas

ApoE	Apolipoproteína E
AVDs	Atividade de Vida Diárias
AVDBs	Atividades de Vida Diária Básicas
AVDIIs	Atividades de Vida Diária Instrumentais
AVDICs	Atividades de Vida Diária Instrumentais Complexas
AVDIDs	Atividades de Vida Diária Instrumentais Domésticas
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i> (Avaliação Clínica Avaliação Clínica da demência)
CTRL	Grupo Controle (Envelhecimento Cognitivo Normal)
DA	Doença de Alzheimer
DDA	Demência pela Doença de Alzheimer
DFT	Degeneração Lobar Frontotemporal
DM	Demência de etiologia Mista
DRS	Escala Mattis para Avaliação de Demências
DV	Demência Vascular
FAB	<i>Frontal Assessment Battery</i> (Bateria de Avaliação Frontal)
FDT	Teste dos cinco dígitos
FES	Funções Executivas
FV	Fluência Verbal
GADL	Escala Geral de Atividades de Vida Diária
NPI	<i>Neuropsychiatric Inventory</i> Inventário Neuropsiquiátrico
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
PCA	Análise de Componentes Principais
PFEFFER	Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer
PET	Tomografia de Emissão de Pósitrons
RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
sTCFT	Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor
TC	Tomografia Computadorizada
TN-LIN	Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas
TNCs	Transtornos Neurocognitivos
TOL	Torre de Londres

Sumário

1 – Introdução	17
2 – Referencial teórico	21
2.1 Transtornos neurocognitivos (TNCs)	21
2.2 Demência por doença de Alzheimer (DDA)	24
2.3 Avaliação neuropsicológica	30
2.4 Domínios cognitivos	32
2.4.1 Memória	33
2.4.2 Funções executivas	36
2.4.3 Velocidade de processamento	38
2.4.4 Linguagem	40
2.4.5 Praxia e visuoconstrução	41
2.5 Funcionalidade	42
2.5.1 Funções cognitivas relacionadas à funcionalidade	50
2.6 Análise de agrupamentos na Demência por doença de Alzheimer (DDA)	53
3 – Justificativa e objetivos	57
3.1 Justificativa	57
3.2 Definição do problema de pesquisa	58
3.3 Objetivos	59
4 – Métodos	60
4.1 Local da coleta	60
4.2 Considerações éticas	61
4.3 Participantes	62
4.4 Variável genética	65
4.5 Instrumentos	65
4.6 Procedimento Estatístico	67
4.6.1 Preparação da base de dados	68
4.6.2 Considerações sobre dados faltantes (<i>missing data</i>)	69
4.6.3 Padronização dos dados	71
4.6.4 Análise de agrupamentos (<i>clustering analysis</i>)	73
4.6.5 Análise dos perfis	74
4.6.6 Análise dos desfechos funcionais	75
5 – Resultados	76
5.1 Participantes e instrumentos	76

5.1.1	Análise descritiva sobre a amostra	76
5.1.2	Análise dos instrumentos	79
5.2	Análise de agrupamentos (<i>clustering analysis</i>)	81
5.2.1	Análise dos perfis cognitivos	83
5.3	Validação interna dos perfis cognitivos	90
5.4	Análise desfechos funcionais	91
6	– Discussão	96
6.1	Discussão sobre o estado da arte	96
6.2	Fenótipos cognitivos e a Escala Mattis para avaliação de demências (DRS)	99
6.3	Fenótipos cognitivos e os fatores sociodemográficos	101
6.4	Fenótipos cognitivos e os desfechos funcionais	103
6.5	Síntese da discussão	106
6.6	Limitações	107
7	– Conclusão	109
7.1	Trabalhos Futuros	110
	Referências	111
	 Apêndices	 128
	APÊNDICE A – Instrumentos para avaliar os domínios cognitivos	129
A.1	Escala Mattis para avaliação de demências (MATTIS)	129
A.2	Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey (RAVLT)	129
A.3	Cubos de corsi	130
A.4	Span de dígitos	130
A.5	Construção com palitos	131
A.6	Torre de Londres (TOL)	131
A.7	Teste de nomeação do laboratório de investigações neuropsicológicas (TN-LIN)	131
A.8	Versão simplificada da figura complexa de Taylor (sTCFT)	132
A.9	Teste dos cinco dígitos (FDT)	132
A.10	Bateria de avaliação frontal (FAB)	133
A.11	Fluência verbal semântica (FVS) e Fluência verbal fonêmica (FVF)	133
A.12	Inventário neuropsiquiátrico (NPI)	134
	APÊNDICE B – Instrumentos para funcionalidade	135
B.1	Escala geral de atividades de vida diária (GADL)	135
	APÊNDICE C – Linguagem de Programação: Python	136
	APÊNDICE D – Aprendizado de máquina	137

APÊNDICE E – Comparação par-a-par por meio do <i>Mann-Whitney</i>	138
APÊNDICE F – Comparação par-a-par da Escala Mattis para avaliação de demên- cias por meio do <i>Mann-Whitney</i>	140
APÊNDICE G – Comparação do perfil funcional, de acordo com o relato do cuidador dos fenótipos cognitivos	141
Anexos	143
ANEXO A – Aceite do comitê de ética em pesquisa da UFMG (COEP)	144
ANEXO B – Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (TCLE)	146
ANEXO C – Artigo	149
ANEXO D – Resumo - Congress on Brain, Behavior and Emotions	158
ANEXO E – Protocolo de aplicação	160

1 Introdução

Nas últimas décadas, a população mundial apresentou um aumento da expectativa de vida e diminuição dos índices de natalidade e mortalidade, o que acarretou uma inversão da pirâmide populacional (ONU, 2019c). Atualmente, estima-se que a expectativa média de vida da população mundial é de 72,3 anos (74,7 para mulheres e 69,9 para homens). Para 2050, a projeção é de que 15,9% da população mundial apresente idade igual ou superior a 65 anos e que haja um aumento em cerca de até três vezes para a população com idade igual ou superior a 80 anos, quando comparada ao ano de 2019 (DEPARTMENT, 2020). A Figura 1 exibe a projeção da expectativa de vida até 2100, disponibilizada pela Organização das Nações Unidas (ONU, 2019a).

Os últimos levantamentos realizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apresentam um crescente aumento na expectativa de vida da população brasileira a partir de 1940 (IBGE, 2019; ONU, 2019b). De 1940 a 2019, houve um aumento da expectativa de vida ao nascer de 45 para 76 anos (IBGE, 2019). Ainda no Brasil, em 2021, aproximadamente 10,15% da população apresenta idade igual ou superior a 65 anos e cerca de 2% da população com idade igual ou superior a 80 anos. A estimativa do IBGE é que em 2050, essa proporção será de 22,7% e 6,52%, respectivamente. A Figura 1 apresenta a projeção da expectativa de vida para a população mundial (Figura 1a) e para a população brasileira (Figura 1b), disponibilizada pela ONU.

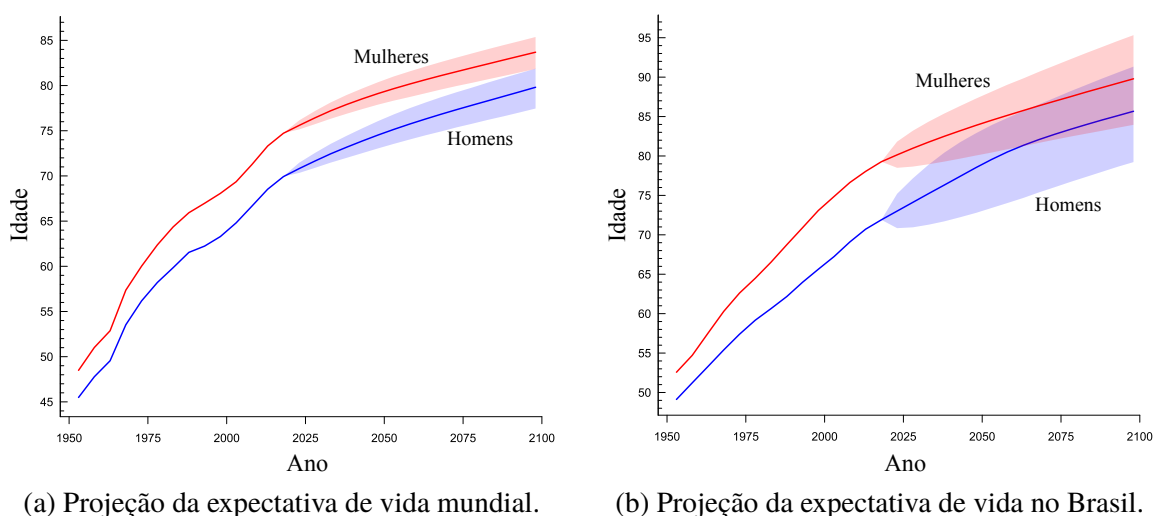


Figura 1 – Projeção da expectativa de vida no Brasil e no mundo entre 1950 e 2100, de acordo com o sexo.

Fonte: Organização das Nações Unidas (ONU, 2019a).

O aumento da população idosa acarreta crescimento da prevalência de demência em geral. Em 2010, cerca de 4 a 7% da população idosa apresentava demência (secundária a várias causas), ou seja, cerca de 35,56 milhões de pessoas (PRINCE et al., 2013). Em 2019 cerca de 50 milhões de pessoas no mundo apresentavam demência (LIVINGSTON et al., 2020).

Os transtornos neurocognitivos (TNCs) são adquiridos ao longo do desenvolvimento, em geral, na vida adulta, relacionam-se ao comprometimento da cognição e do comportamento como principais formas de acometimento. Portadores de TNC apresentam piora no funcionamento cognitivo (memória, funções executivas, funções perceptomotoras, cognição social, linguagem e atenção) e/ou mudanças de personalidade e comportamento, decorrentes de alterações do sistema nervoso central, e seguido por declínio funcional (APA, 2014; SACHDEV et al., 2014). Fatores como baixo nível de escolaridade, aumento da longevidade e condições socioeconômicas desfavoráveis influenciam na prevalência deste transtorno. Por conseguinte, baixos níveis socioeconômicos e de escolaridade da população, aumentam a prevalência de TNCs (NITRINI et al., 2009; PARRA et al., 2018).

Nitrini et al. (2009) observaram que nos países da América Latina, 7,13% da população com idade igual ou superior a 65 anos apresentam demência. A prevalência aumenta com a idade, dobrando a cada 5 anos a partir dos 65 anos. Desta forma, no grupo de 65 aos 69 anos observa-se uma prevalência de 2,40% em comparação a 33,07% na faixa etária entre 90 aos 94 anos (NITRINI et al., 2009; PARRA et al., 2018). Além disso, quando correlacionado com o nível de escolarização, existem maiores taxas de demência em analfabetos (15,67%), quando comparado ao grupo alfabetizado (7,16%) (NITRINI et al., 2009).

Em uma revisão sistemática sobre a prevalência de demência no Brasil nos últimos anos, Boff, Sekyia e Bottino (2015) identificaram que a prevalência de demência varia entre 5,1% a 17,5%. Em estudo clínico-patológico brasileiro envolvendo 1092 participantes, 40% da amostra apresentava alterações neuropatológicas compatíveis com demência. Os diagnósticos anatomopatológicos mais comuns foram de doença de Alzheimer (50%) e demência vascular (35%). A demência pela doença de Alzheimer (DDA) foi o diagnóstico mais comum (SUEMOTO et al., 2017). Dos Transtornos neurocognitivos maiores, as principais etiologias na população brasileira são a DDA, Demência Vascular (DV) e Demência Mista (BOFF; SEKYIA; BOTTINO, 2015).

A DDA é o TNC maior mais frequente na população mundial, devido à forte associação com a idade e o aumento da longevidade (SCHUMANN; ALEXOPOULOS; PERNECZKY, 2019). Os achados neuropatológicos da doença iniciam 15 a 20 anos antes das primeiras manifestações clínicas. No continuum da DA observa-se uma fase absolutamente assintomática, passando posteriormente pelo declínio cognitivo subjetivo, transtorno neurocognitivo leve (TNC leve) ou comprometimento cognitivo leve (CCL) e, apenas mais tardiamente, evolui com comprometimento

cognitivo associado ao prejuízo funcional, que determina o diagnóstico de demência ou TNC maior (JACK et al., 2018).

Em geral, a DA é diagnosticada como transtorno neurocognitivo entre a sétima e a oitava década de vida, quando os prejuízos cognitivos e funcionais tornam-se clinicamente diagnosticados (MCKHANN et al., 2011). Atualmente, o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5) (APA, 2014) exige o comprometimento de uma única função cognitiva para o diagnóstico de um TNC. Já para preencher critério para DDA é necessário o comprometimento em um ou mais domínios cognitivos, sobretudo da memória, sendo a apresentação amnésica a mais comum (MCKHANN et al., 2011).

Ainda assim, mesmo na variante amnésica os pacientes comumente apresentam comprometimento em outras funções cognitivas. Contudo, mesmo que não tão evidentes quanto ao déficit amnésico, pacientes com DA apresentam alterações em outros domínios neurocognitivos, como linguagem, funções executivas e processamento espacial, de intensidade leve a moderada (SALMON; BONDI, 2009). Nesse sentido, podem existir subtipos neuropsicológicos nas apresentações convencionais da DA (BONDI et al., 2014).

A avaliação neuropsicológica envolve a documentação de um perfil cognitivo, funcional e socioafetivo do paciente (FUENTES et al., 2014; MALLOY-DINIZ et al., 2016; MALLOY-DINIZ et al., 2018). Trata-se de procedimento de investigação clínica para fins de diagnóstico ou estabelecimento de prognóstico, cujo objetivo é esclarecer questões sobre os funcionamentos cognitivo-comportamental do sujeito (HAMDAN; PEREIRA; RIECHI, 2011; PAULA et al., 2014). Para sua realização são utilizados diferentes métodos. Dentre eles, se destacam os testes neuropsicológicos (FUENTES et al., 2014; MALLOY-DINIZ et al., 2016; MALLOY-DINIZ et al., 2018).

A avaliação neuropsicológica consegue identificar os perfis cognitivos mais específicos em determinado diagnóstico, como, por exemplo, pacientes com DA em apresentação amnésica associada a comprometimento de outros domínios cognitivos ou no caso da determinação das formas não amnésicas ou atípicas. Essas variações em um mesmo diagnóstico podem influenciar de forma distinta o prognóstico do paciente, incluindo a realização de determinadas atividades de vida diária (AVDs) (PAULA et al., 2015) e a qualidade de vida (BORGHI et al., 2011). Sendo assim, uma análise mais detalhada dos perfis cognitivo-comportamentais dos pacientes se torna importante para melhor estabelecer o prognóstico, e permitir melhor planejamento de intervenções.

Tais comprometimentos nas funções cognitivas podem acarretar agrupamentos de perfis cognitivo-comportamentais nos pacientes e determinar distintos prejuízos na funcionalidade. Sobre o

desempenho dos pacientes, por exemplo, nota-se que o prejuízo nas funções executivas, memória (episódica, semântica), linguagem e habilidades visuoespaciais comprometem AVDs de forma seletiva (PAULA et al., 2015). Sair de casa usando transporte público, por exemplo, depende das funções executivas, memória e processamento espacial. Fazer compras, no que lhe concerne, depende das funções executivas, memória e linguagem (PAULA et al., 2015). Em síntese, embora a memória episódica seja essencial para realizar algumas AVDs mais complexas, déficits em outras funções cognitivas contribuem seletivamente para o comprometimento da realização das atividades.

Apesar da atual compreensão sobre o efeito da cognição no que diz respeito às realizações das tarefas diárias, não se sabe ao certo quais funções cognitivas trazem prejuízos no dia a dia do sujeito. Nesse sentido, este trabalho busca compreender melhor a associação entre diferentes funções cognitivas e os desfechos funcionais dos pacientes com DDA.

2 Referencial teórico

Neste capítulo são introduzidos alguns dos principais conceitos e técnicas que fundamentam este trabalho. São apresentados aqui, os conceitos de transtornos neurocognitivos (TNCs) (Seção 2.1), demência por doença de Alzheimer (DDA) (Seção 2.2), avaliação neuropsicológica (Seção 2.3) bem como os principais domínios cognitivos avaliados (Seção 2.4). O conceito de funcionalidade e sua relação com as funções cognitivas é introduzido na Seção 2.5. Por fim, são apresentados os estudos que realizaram a análise de agrupamentos de dados em pacientes com DA (Seção 2.6).

2.1 Transtornos neurocognitivos (TNCs)

Os pacientes apresentam deterioração dos domínios cognitivos, o que pode provocar múltiplos déficits cognitivos, alterações no comportamento e prejuízos funcionais, conectados a processos neurobiológicos subjacentes (APA, 2014).

Em 2014 a Associação de Psiquiatria Americana (APA, 2014), por meio da quinta versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM 5), modificou a nomenclatura de demência para Transtornos Neurocognitivo maior (TNCs), classificando-os em três síndromes principais: *delirium*, TNCs menores e TNCs maiores. Apesar de compartilharem uma apresentação sintomática comum, eles se diferenciam com base em sua etiologia. Os TNCs podem ser divididos em diferentes níveis de gravidade, representado pela Figura 2.

O *delirium* é considerado um critério de exclusão para os TNCs maiores e menores. Possui manifestações cognitivas e/ou comportamentais de desenvolvimento súbito e curso flutuante, cujas causas podem estar relacionadas a condições médicas, uso de medicamentos ou abstinência

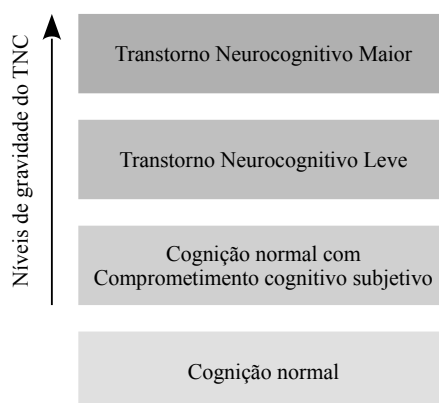


Figura 2 – Diferentes níveis de gravidade dos transtornos neurocognitivos.

de substâncias. Sua característica principal consiste na perturbação dos níveis de atenção ou de consciência, acompanhada por uma mudança na cognição, quando comparado a um nível prévio de funcionamento (APA, 2014). Antes de se realizar diagnósticos de TNCs (maiores ou menores) se faz necessário descartar a hipótese de *delirium*, por exames laboratoriais, curso clínico dos sintomas ou condições médicas subjacentes.

O TNC leve (APA, 2014) ou CCL (PETERSEN et al., 2001; ALBERT et al., 2013), refere-se à condição clínica intermediária entre o envelhecimento cognitivo normal e uma provável demência. O diagnóstico de CCL é realizado em pacientes que apresentam comprometimento cognitivo objetivo, sem preencher critério diagnóstico de demência, com relativa manutenção da funcionalidade (pode haver comprometimento de AVDs avançadas). Estes indivíduos apresentam um alto risco de progressão para síndrome demencial (WINBLAD et al., 2004). O declínio cognitivo de 1 a 1,5 desvios padrões abaixo da normalidade para idade e escolaridade, envolve um ou mais domínios e é melhor documentado através da avaliação neuropsicológica. Cabe ressaltar que no CCL os prejuízos cognitivos não interferem na capacidade para realização, de forma independente, das atividades de vida diárias (AVDs), mantendo-as preservadas (PETERSEN, 2004; WINBLAD et al., 2004; ALBERT et al., 2013; APA, 2014). Sua apresentação pode ser amnésica, não-amnésica, de único ou múltiplos domínios (PETERSEN et al., 2009).

O prognóstico do CCL pode variar entre remissão (voltar ao nível prévio), estabilidade (permanecer com o diagnóstico de CCL) ou conversão (evoluir para um TNC maior) (GODINHO et al., 2011). Fatores relacionados à idade, reserva cognitiva, presença de certos biomarcadores, condições clínicas, médica ou fatores genéticos específicos influenciam no curso do diagnóstico (PETERSEN et al., 2009; ALBERT et al., 2013).

O índice de conversão para DA em ambulatórios especializados varia entre 10% e 15% ao ano. Sob uma perspectiva epidemiológica esta taxa de conversão é de 6% a 10% (PETERSEN et al., 2009). Na revisão sistemática de Ward et al. (2013) a taxa de conversão foi de 10,2 a 33,6% no primeiro ano. Em um estudo brasileiro, a taxa de conversão acumulada de CCL para alguma demência ao longo do seguimento de 2,53 (\pm 1,22) anos foi de 17,9%, e o principal diagnóstico clínico à conversão foi de DDA (90%) (CINTRA, 2017).

É importante ressaltar que em centros especializados como, por exemplo, as clínicas de referências, as taxas são mais elevadas. Neste contexto, Petersen et al. (2009) apresentam às taxas de conversão para a população em geral é de 1% a 2% ao ano. Nesse sentido, o diagnóstico inicial de CCL aumenta o risco de conversão para uma síndrome demencial, mais especificamente, para a DA.

Livingston et al. (2020) apresentaram os fatores modificáveis ao longo da vida que contribuem para o aumento do risco de demência. Dentre os fatores de risco modificáveis que podem contribuir para aumento deste risco destacam-se:

- **Início da vida:** educação formal reduzida;
- **Meia-idade:** hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, perda auditiva, traumatismo cranioencefálico e uso abusivo de álcool;
- **Fase adulta tardia:** tabagismo, depressão, sedentarismo, isolamento social, diabetes *mellitus* (DM) e poluição do ar.

A partir do DSM 5 (APA, 2014), a demência passa a ser incorporada ao transtorno neurocognitivo maior, enquanto no TNC leve, o comprometimento cognitivo não está associado ao declínio funcional. A nomenclatura empregada incorpora a compreensão de amplo espectro clínico, ou seja, um “*continuum*” de gravidade (conforme ilustrado na Figura 2). Nos TNCs maiores ocorrem declínios cognitivos e funcionais, enquanto no TNC leve o comprometimento cognitivo não está associado ao declínio funcional. Os transtornos nesta seção apesar de compartilharem uma apresentação sintomática comum, se diferenciam em sua etiologia, podendo ser originado de um processo neurodegenerativo, condição clínica, uso de substâncias/medicamentos ou a combinação destes (APA, 2014).

Cada TNC maior apresenta sintomatologias e perfis cognitivos relativamente distintos, possibilitando, assim, encontrar durante a avaliação algumas características cognitivas e funcionais distintas. Entretanto, algumas características dos quadros de demência podem se sobrepor (KARANTZOULIS; GALVIN, 2011). O Quadro 1 apresenta um resumo dos perfis característicos mais comuns dos TNCs.

De forma geral, nos TNCs maiores o desempenho em testes cognitivos normalmente se encontra 2 desvios padrões, ou mais, abaixo da normalidade para idade e escolaridade (APA, 2014). Entretanto, como apresentado no Quadro 1 algumas características dos quadros de demência se diferenciam com relação ao domínio comprometido e o nível e intensidade deste comprometimento.

Karantzoulis e Galvin (2011) em uma revisão sobre o tema, concluíram que os testes neuropsicológicos são úteis para diferenciar os domínios comprometidos nas demências. Porém, estas medidas devem ser utilizadas em conjunto com as demais informações. Assim, cabe ao profissional realizar uma bateria neuropsicológica direcionada a um exame aprofundado dos domínios cognitivos como, por exemplo, avaliação da memória (semântica, episódica, de trabalho) entre outros domínios. Ao final do processo, é necessária uma análise conjunta entre os dados da história clínica, avaliação neuropsicológica e exames complementares.

Quadro 1 – Diferença de desempenho das funções cognitivas entre as principais etiologias de transtorno neurocognitivo maior.

Domínio Cognitivo	Doença de Alzheimer	Demência por corpos de Lewy	Demência Fronto Temporal	Demência Vascular
Memória episódica: Evocação Livre	●	◐	◑/○	◑
Memória episódica: Reconhecimento	●	○	○	○
Memória episódica: Intrusão	●	●	●	◑
Memória semântica	◐	◑	◑	◑
Memória de curto prazo	○	◑	○	◑
Memória de trabalho	◐	●	●	◐
Anosognosia	●	◑	●	○
Atenção	◐	●	◐	◐
Funções executivas	◐	●	●	●
Habilidade visuoespacial	◐	●	○	◑

Legenda: Níveis de comprometimento: ○ não significativo, ◑ leve, ◐ moderado, ● grave.

Fonte: Adaptado de Karantzoulis e Galvin (2011).

2.2 Demência por doença de Alzheimer (DDA)

Dos TNCs maiores, a DA é a mais frequente na população mundial (NICHOLS et al., 2019; SCHUMANN; ALEXOPOULOS; PERNECZKY, 2019). Devido à sua forte associação com a idade e o aumento da longevidade, projeções realizadas em 2007 (BROOKMEYER et al., 2007), indicavam que em 2050 cerca de 1 a cada 85 idosos apresentarão diagnóstico de DA.

O primeiro caso de DA foi reportado em 1906 por Alois Alzheimer (BOLLER; FORBES, 1998; BEYREUTHER et al., 2006; CIPRIANI et al., 2010). Trata-se de uma mulher com cerca de cinquenta anos cujos sintomas incluíam declínio do domínio da memória, problemas de linguagem e alterações comportamentais. Após o falecimento da paciente, a necropsia revelou alterações no tecido cerebral características da doença: presença de placas amilóides e de emaranhados neurofibrilares (BEYREUTHER et al., 2006; CIPRIANI et al., 2010).

Em 1910, Kraepelin introduziu o termo DA pela primeira vez, apresentando-a como um diagnóstico diferente das demências senis conhecidas na época. Kraepelin apresentou a DA como demência pré-senil, com início dos sintomas por volta dos 40 anos (BOLLER; FORBES, 1998; BEYREUTHER et al., 2006; CIPRIANI et al., 2010). Os sintomas incluíam distúrbios graves da fala e dificuldade em manter o foco, como principais características distintivas das demais demências. Perusini, nessa mesma época, também apresentou grandes contribuições para o conhecimento clínico e neuropatológico da doença (CIPRIANI et al., 2010).

Por conseguinte, durante a maior parte do século XX, o diagnóstico da doença de Alzheimer foi utilizado para caracterizar a demência pré-senil em indivíduos entre 45 e 65 anos que desenvolveram sintomas de demência (BOLLER; FORBES, 1998; BEYREUTHER et al., 2006). Contudo, em uma conferência realizada em 1977, especialistas da área chegaram a conclusão que

as manifestações clínicas e patológicas da demência pré-senil e senil são quase idênticas. Assim, a DA deixou de ser caracterizada somente como uma doença pré-senil (BOLLER; FORBES, 1998).

Em 1984, McKhann et al. (1984) publicaram os critérios para o diagnóstico clínico da DA. Esses critérios se baseavam na história e no exame clínico, desempenho na avaliação neuropsicológica e exames complementares para descartar outras etiologias. Para o diagnóstico era necessário o prejuízo amnésico associado ao declínio em outras funções cognitivas, alteração neuropsiquiátrica e prejuízo nas atividades de vida diária. O diagnóstico de certeza era realizado pelo estudo anátomo-patológico.

Dubois et al. (2007) enfatizaram o comprometimento da memória para o diagnóstico de DA e propõe biomarcadores para o diagnóstico de certeza. Os autores apresentam que para realizar o diagnóstico, é necessário o prejuízo do domínio da memória por pelo menos 6 meses, com evidência em instrumentos padronizados. É apresentado ainda, a definição de DDA em três fases: a fase pré-sintomática, prodrômica (sintomática inicial) que inclui sintomas leves (CCL) e o estágio sintomático demencial.

Além disso, é apresentado como inovação os resultados dos biomarcadores. No líquido cefalorraquidiano (LCR), os indivíduos portadores de DA apresentam baixas concentrações de β -amiloide ($A\beta_{1-42}$), aumento da concentração da proteína TAU: tau fosforilada (*p-tau*) e total (τ -tau). Através da neuroimagem molecular por meio da Tomografia por Emissão de Pósitron (PET) é possível observar a presença de placas β -amiloide e emaranhados neurofibrilares utilizando marcadores de $A\beta$ e tau. Nos exames de neuroimagem, como na ressonância nuclear magnética (RNM), os pacientes apresentam atrofia da porção medial do lobo temporal, com perda de volume de hipocampo, córtex entorrinal e amígdala. Já em exames de neuroimagem funcional, como a Tomografia por Emissão de Pósitron (PET), observa-se metabolismo reduzido de glicose em regiões bilaterais parietais e temporais (DUBOIS et al., 2007). Uma limitação refere-se à dificuldade da realização do diagnóstico biológico, visto que os critérios propostos requerem habilidades técnicas e recursos financeiros significativos para permitir a avaliação abrangente através de biomarcadores (RNM, PET e exame do LCR).

Os critérios propostos por McKhann et al. (1984) foram utilizados por cerca de 20 anos, até a atualização publicada em McKhann et al. (2011). Nos critérios anteriores, a DA era diagnosticada somente quando havia um quadro de demência. A partir dos novos critérios propostos, a DA passa a ser trabalhada como um *continuum* que inclui um amplo espectro clínico da DA, ou seja, incluindo indivíduos pré-clínicos, com CCL ou demência.

Os critérios diagnósticos incluem declínio constante progressivo e gradual na cognição, especialmente na memória e na aprendizagem (etiologia amnésicas), e em pelo menos, outro domínio cognitivo, e prejuízo significativo em AVDs. Os critérios contemplam ainda formas atípicas da DA, neste sentido, é posto de lado a necessidade de haver comprometimento da memória para realizar o diagnóstico de quadro demencial, desta forma contemplando as formas atípicas da DA. Apesar de a variante amnésica ser a mais comum, podem ocorrer prejuízos de outras funções cognitivas. Assim, o paciente com DA pode apresentar um curso típico ou atípico (etiologias não amnésicas), como no caso das: atrofia cortical posterior (visuoespaciais), variante frontal (funções executivas e alterações comportamentais), e afasia logopênica (linguagem). A seguir são apresentados alguns dos critérios diagnósticos segundo [McKhann et al. \(2011\)](#).

- Prejuízo em pelo menos dois domínios cognitivos (memória, funções executivas, linguagem, habilidades visuoespaciais, mudanças de personalidade ou mudança comportamental);
- Especificar se é uma variante amnésica (prejuízo na memória), ou não amnésica (linguagem, habilidade visuoespacial, função executiva);
- Os sintomas apresentam um início insidioso, com sintomas graduais, ao longo de meses ou anos, sem progressão de forma súbita;
- Déficits cognitivos iniciais evidentes na história e no processo de avaliação;
- Evidência de prejuízo quando comparado a níveis prévios de funcionamento;
- Dificuldade significativa em desempenhar, de forma independente, atividades cotidianas (AVDs), quando comparado ao período anterior;
- O processo de avaliação deve ter como base as informações fornecidas por informantes (cuidador, familiar, equipe médica) e testes cognitivos no contexto da avaliação neuropsicológica formal ou de exames padronizados do estado mental;
- O diagnóstico não deve ser aplicado quando existirem outras doenças sistêmicas ou neurológicas que podem ser responsáveis pelo declínio cognitivo.

[McKhann et al. \(2011\)](#) apresentam ainda a classificação da DA como provável e possível, ambos indicados pelo contexto clínico e, provável demência pela DA com evidência do processo fisiopatológico, empregado para fins de pesquisa.

- provável DA: Baseado nos critérios clínicos, piora frente ao nível prévio associada aos sintomas iniciais, evidências documentadas do declínio cognitivo em avaliações subsequentes;
- DA provável com evidência do processo fisiopatológico: critérios clínicos para DA provável na presença de biomarcador;
- DA possível: Atende aos critérios clínicos essenciais para o diagnóstico de demência na DA.
 - Evolução atípica: com início súbito ou documentação insuficiente que demonstre o

declínio progressivo ou difícil caracterização;

- Etiologia mista: além dos critérios anteriores, preenche critérios para os diagnósticos de exclusão.

Em 2014, foi lançado o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-V) (APA, 2014) atualizando os critérios para o diagnóstico propostos em sua versão anterior (APA, 2002). Um especificador importante desta versão, refere-se a DA ser a única categoria de TNC maior na qual exige o prejuízo em dois domínios cognitivos, além de prejuízos na realização das AVDs.

Jack et al. (2013) apresentaram um modelo referente ao processo da progressão das alterações por meio dos biomarcadores. Em fases pré-clínicas os pacientes inicialmente apresentam alteração a partir da concentração de $A\beta$, aumento da concentração da proteína TAU e neurodegeneração. Tal processo decorre com comprometimento cognitivo e posteriormente, com a perda da funcionalidade do paciente.

Jack et al. (2018) apresentaram dois esquemas categóricos diferentes, abrangendo o *continuum* de gravidade (DDA) e cujo foco do trabalho, abrange os critérios para o diagnóstico biológico da DA, baseado no sistema AT(N), sendo um sistema de classificação que agrupa diferentes biomarcadores. Neste contexto, foi criado um sistema de classificação binário (normal/ alterado) de oito perfis de combinação de biomarcadores β – *amiloide* (A), emaranhados neurofibrilares (T) e neurodegeneração (N). Os perfis de biomarcadores são agrupados em três categorias classificatórias: biomarcadores normais, *continuum* de Alzheimer e alteração patológica de não-Alzheimer.

Pacientes com DA apresentam ainda comprometimento cognitivo e funcional de diferentes intensidades associados ao estágio clínico. Em 1997, Morris validou a *Clinical Dementia Rating* (CDR), escala clínica, semiestruturada, destinada a avaliar os diferentes estágios e gravidades do comprometimento da demência (MORRIS, 1997). O instrumento é dividido em seis categorias cognitiva-comportamentais principais: memória, orientação, solução de problemas, relações sociais e atividades de vida diária (lazer e cuidado pessoal). A classificação varia entre 0 (nenhuma alteração); 0,5 (questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada) e 3 (demência grave). Nesse sentido, observa-se que a progressão da piora cognitiva afeta de forma significativa a capacidade funcional dos pacientes com DA. O'Bryant (2008) apresenta a pontuação na escala pela soma da pontuação dos domínios avaliados CDR-SOB, neste estudo a pontuação varia entre 0 a 18 pontos e a pontuação global pode ser convertida por meio de um algoritmo. No Brasil os primeiros estudos com o CDR foram realizados por Montañó e Ramos (2005), Maia et al. (2006) e apresenta uma boa confiabilidade na avaliação dos domínios específicos e na avaliação global.

Neste sentido, na apresentação leve (CDR = 1) observa-se, a memória prejudicada; perdas em AVDIDs instrumentais complexas (AVDICs) como, por exemplo, finanças, manejo da medicação; dificuldades leves em atividades domésticas (AVDIDs). Apresenta pouca manifestação comportamental, assim como mudança de personalidade passiva e auxílio ocasional para algumas tarefas de cuidado pessoal. Na apresentação moderada (CDR = 2), os pacientes apresentam comprometimento da memória, comprometimento evidente em AVDIs, AVDIDs e dificuldades comportamentais típicas, assim como, mudanças de personalidade. Por fim, na apresentação grave (CDR = 3), o paciente apresenta dificuldade em reconhecer pessoas conhecidas (dificuldades sociais), perda em AVDs instrumentais e básicas, necessitando de auxílio para tarefas de autocuidado, além da mobilidade reduzida (MONTAÑO; RAMOS, 2005; WEINER; LIPTON, 2012). Nesse sentido a progressão da DA, afetaria de forma significativa a cognição e a capacidade funcional dos pacientes.

Em suma, no curso típico da DDA, os primeiros sintomas apresentados pelos pacientes se encontram associados à função da memória, com queixas referentes a capacidade de armazenar, reter e evocar novas informações, capacidade de se localizar no tempo (gradiente temporal). Além disso, o paciente pode apresentar um comprometimento moderado na habilidade de nomeação, dificuldade na capacidade de prestar atenção a dois estímulos simultaneamente (atenção dividida), comprometimentos no processo de tomadas de decisão e julgamento, raciocínio abstrato e resolução de problemas. Cabe ressaltar que para o diagnóstico é necessário o prejuízo em um ou mais domínios cognitivos (MCKHANN et al., 2011; APA, 2014). Além disso, os prejuízos afetam a funcionalidade do paciente em AVDs básicas e instrumentais, sendo que diferentes comprometimentos cognitivos ocasionam distintos comprometimentos funcionais (PAULA et al., 2015; PAULA et al., 2016).

Além das diferentes gravidades, a DA é considerada um transtorno multifatorial, que se manifesta por meio da combinação de diversos fatores como a presença de achados neuropatológicos, fatores genéticos (BERTRAM; LILL; TANZI, 2010) e fatores ambientais (LIVINGSTON et al., 2020). Do ponto de vista ambiental, fatores relacionados a idade, nível de escolaridade, reserva cognitiva, questões socioeconômicas e atividades de lazer apresentam influência no curso e desenvolvimento da DA (LOPES et al., 2012).

Com relação à progressão neuropatológica, a DA se caracteriza por uma importante perda sináptica (morte neuronal) observada nas regiões cerebrais. Normalmente, a região do córtex entorrinal é apontada como a primeira a ser afetada e, posteriormente, observa-se progressão da neurodegeneração para o hipocampo, córtex de associação e córtices primários (MURRAY et al., 2011). Ademais, a neuropatologia da DA pode ser dividida em três grandes fatores: lesões relacionadas ao acúmulo, lesões relacionadas a perdas e lesões relativas à inflamação e plasticidade cerebral (DUYCKAERTS; DELATOUR; POTIER, 2009; PERL, 2010).

A partir de uma análise macroscópica observa-se atrofia cortical relativamente difusa, nas regiões dos lobos temporais mediais (como o hipocampo, córtex *entorrinal* e estriado ventral) e uma relativa preservação da região dos córtices motor, sensitivo e visual primário (GOMEZ-ISLA et al., 2008; DUYCKAERTS; DELATOUR; POTIER, 2009; PERL, 2010). Cabe ressaltar que em estudos realizados em indivíduos com DA *post mortem* observa-se uma atrofia significativa do hipocampo, com uma dilatação do ventrículo lateral (PERL, 2010). Em Murray et al. (2011) é realizada a análise de características clínicas e neuropatológicas entre casos de DA. Os resultados deste estudo indicam três principais características sendo a apresentação típica e atípica, com preservação do hipocampo e predomínio límbico. No curso típico da DA, pacientes apresentam emaranhados neurofibrilares no hipocampo e córtex. Em conclusão, os autores indicam que a DA possui subtipos clínico-patológicos distintos.

Referente à análise microscópica do cérebro, observa-se emaranhados neurofibrilares intracelulares, compostos por proteína Tau hiperfosforilada, e presença de placas senis, caracterizada por alterações extracelulares de baixas concentrações da proteína β -amiloide (β) (DUYCKAERTS; DELATOUR; POTIER, 2009; PERL, 2010). A Figura 3 ilustra a diferença entre o cérebro saudável e um cérebro com DA.

Por meio do enfoque genético, destaca-se o risco de desenvolver DA em pacientes que apresentam histórico de familiar de primeiro grau acometido pela doença (BERTRAM; LILL; TANZI, 2010). O polimorfismo da ApoE, localizado no cromossomo 19, possui três alelos diferentes ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$) e determinam seis diferentes genótipos. A presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (ApoE) aumenta o risco de desenvolver DA. Sua presença é responsável por até 50% da suscetibilidade genética (BICALHO et al., 2013; LOPEZ et al., 2019). Já a presença do alelo ApoE $\epsilon 2$ diminui este risco (VERGHESE; CASTELLANO; HOLTZMAN, 2011). No cromossomo 21, o gene da proteína precursora amiloide (APP) se encontra responsável pelo crescimento neuronal; alteração nos cromossomo 14 e 1 com o gene da presenilina (PSEN1 responsável pelo processo inflamatório e PSEN2 responsável pelo processo de neurodegeneração) (BERTRAM; LILL; TANZI, 2010). Além disso, outro achado importante na área da genética refere-se às alterações nos genes APP por meio do acúmulo de β -Amiloide no cérebro, sendo que esta alteração é



Figura 3 – Comparação do processo de neurodegeneração, representado pelo grau de atrofia de corte transversal de um cérebro saudável e o continuum DA.

Fonte: Adaptado de: Bright Focus Foundation (2019).

observada no período mínimo de uma década antes que os sintomas ocorram (LOPEZ et al., 2019). Reforçando assim a ideia da DA iniciar de forma assintomática, com início insidioso dos sintomas e progressão dos declínios cognitivos e funcionais ao longo do tempo (MARSHALL et al., 2012; LOPEZ et al., 2019)

Apesar da presença dos biomarcadores elevarem a confiabilidade dos critérios diagnósticos, existem ainda limitações, como o alto custo financeiro e a necessidade de equipamentos sofisticados (DUBOIS et al., 2007). Assim, no atual momento, o diagnóstico é embasado predominantemente no enfoque clínico (MCKHANN et al., 2011) e a aplicação dos biomarcadores justifica-se ao nível de pesquisa (JACK et al., 2018). Embora existam algumas formas de tratamento capazes de desacelerar a evolução do quadro e deterioração funcional (sem caráter curativo). O diagnóstico precoce da doença, se torna importante na definição do tratamento, proporcionando melhor qualidade de vida ao paciente e menor desgaste ao cuidador.

2.3 Avaliação neuropsicológica

A neuropsicologia é uma ciência baseada na complexa organização cerebral e em sua relação com o comportamento e cognição. Visa compreender a relação entre condições patológicas e o comportamento observável do paciente. O exame neuropsicológico é uma modalidade do processo de investigação clínica cujo objetivo consiste em esclarecer questões sobre o funcionamento cognitivo, comportamental e emocional do sujeito (FUENTES et al., 2014; MALLOY-DINIZ et al., 2016).

Diferente da avaliação psicológica, o processo de avaliação neuropsicológica parte do pressuposto monista, em que todo comportamento, reação emocional ou processo cognitivo tem como base a atividade de sistemas neurais específicos. Assim, o exame neuropsicológico busca traçar as inferências da estrutura e função do sistema nervoso a partir da avaliação do comportamento do paciente em situação controlada de estímulo-resposta (FUENTES et al., 2014; MALLOY-DINIZ et al., 2016; MALLOY-DINIZ et al., 2018).

As manifestações cognitivas-comportamentais podem surgir devido a doenças que atingem o Sistema Nervoso Central (SNC) de forma direta ou secundária, ou devido a uma psicopatologia física, ou cerebral. As manifestações cognitivas podem ser sutis, moderadas ou graves (MALLOY-DINIZ et al., 2016).

O foco da avaliação neuropsicológica além do processo de classificação do indivíduo frente ao diagnóstico, engloba a exploração, avaliação da compreensão e interpretação dos mecanismos subjacentes aos sintomas (FUENTES et al., 2014; MALLOY-DINIZ et al., 2016; MALLOY-DINIZ et al., 2018). De forma geral, a prática aborda o conhecimento prévio em diversas

áreas como, por exemplo, neuroanatomia, neurofisiologia, psicologia do desenvolvimento e a psicometria.

As funções cognitivas em que o córtex cerebral participa, se tornam produtos do processo de operação e interação realizado pelo circuito complexo de redes associadas. Estruturas como o tálamo, corpo estriado, cerebelo, hipocampo, amígdala, apresentam papel importante neste contexto. Existem, pelo menos, cinco redes complexas principais (FUENTES et al., 2014), como por exemplo:

- Atenção e habilidade visuoespaciais:
 - Córtex parietal, pré-frontal e giro do cíngulo;
- Memória e emoção:
 - Principalmente as regiões do hipocampo e da amígdala;
- Funções executivas:
 - Principalmente regiões pré-frontais;

O funcionamento destas redes complexas se encontram responsáveis pela execução das múltiplas funções, relacionadas aos domínios cognitivos, como representado pela Figura 4. No contexto do envelhecimento cognitivo, o exame neuropsicológico constitui um método para diagnóstico diferencial entre o envelhecimento normal e o patológico.

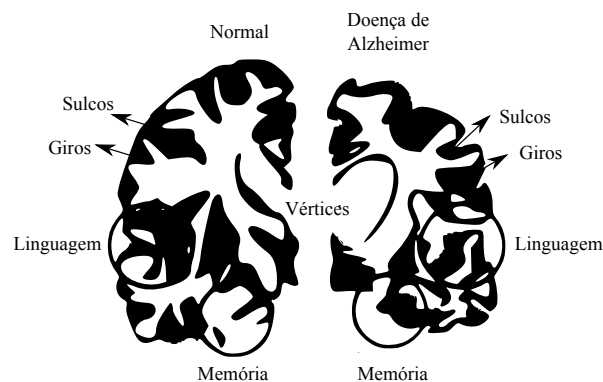


Figura 4 – Comparação de corte transversal de um cérebro saudável e DA.

Fonte: Adaptado de: [Bright Focus Foundation \(2000\)](#).

O exame pode ser realizado para diferenciar a base do prejuízo, como, por exemplo, decorrente de alguma psicopatologia (ansiedade, depressão), diferenciar a etiologia do TNCs (DA, DV, DFT) e monitorar o risco de conversão dos sintomas de CCL para demência (MALLOY-DINIZ et al., 2018).

A DA apresenta maiores prejuízos na memória episódica, nos processos de evocação livre, reconhecimento de material verbal e visual, e intrusão de palavras (apresentação de palavras semanticamente relacionadas). Referente ao domínio da linguagem, os pacientes apresentam

dificuldade em encontrar algumas palavras específicas na fala espontânea, apresentando dificuldade quando avaliada fluência de categoria, nomeação de figuras (KARANTZOULIS; GALVIN, 2011; WEINTRAUB; WICKLUND; SALMON, 2012). Os prejuízos visuoespaciais se encontram presentes no processo de orientação temporal e espacial. Já nas funções executivas, os sintomas mais comuns se encontram relacionados a mudanças no raciocínio abstrato, dificuldade de concentração e na atenção visual sustentada (KARANTZOULIS; GALVIN, 2011; WEINTRAUB; WICKLUND; SALMON, 2012).

Pode-se observar ainda mudanças na personalidade do paciente, relacionada ao aumento da rigidez, distúrbios de humor, distúrbios motores aberrantes, delírios (normalmente relacionado ao tema de roubo), apesar de ser mais comum no estágio intermediário da doença. Apesar da presença de sintomas comportamentais, estudos comparativos apresentam que, a variante comportamental da demência frontotemporal, está associado a níveis mais elevados de apatia, desinibição, euforia e comportamento motor aberrante do que a DA (KARANTZOULIS; GALVIN, 2011; WEINTRAUB; WICKLUND; SALMON, 2012).

Além disso, os pacientes com DDA manifestam mais sintomas anosagnósicos, ou seja, ausência de reconhecimento do declínio cognitivo, mais intensos nas fases mais avançadas da doença, quando comparado a outras demências (KARANTZOULIS; GALVIN, 2011). Diversos estudos têm demonstrado associação entre as diferentes funções cognitivas prejudicadas e os desfechos funcionais observados posteriormente ao declínio cognitivo (MARSHALL et al., 2011; GOLD, 2012; PAULA et al., 2015; PAULA et al., 2016).

Referente aos principais domínios a serem avaliados durante a avaliação neuropsicológica, SALTHOUSE (2004) apresenta um modelo composto pelos fatores: inteligência (*fator g*), memória, funções executivas, habilidades visuoespaciais, linguagem, e velocidade de processamento. Velocidade de processamento, atenção, memória, funções executivas, linguagem, habilidade espacial, inteligência e praxia visuoconstrutiva são caracterizadas em Blazer, Yaffe e Liverman (2015). Já APA (2014) define como principais domínios a serem avaliados: habilidades perceptomotora, cognição social, aprendizagem e memória, linguagem, atenção complexa e funções executivas. A Seção 2.4 detalha os principais domínios utilizados neste trabalho, no processo de avaliação.

2.4 Domínios cognitivos

A seguir, são apresentados os principais domínios avaliados neste estudo. A Figura 5 ilustra os principais domínios e suas interações ¹.

¹ O Apêndice A detalha os principais instrumentos utilizados, no processo de avaliação, deste trabalho

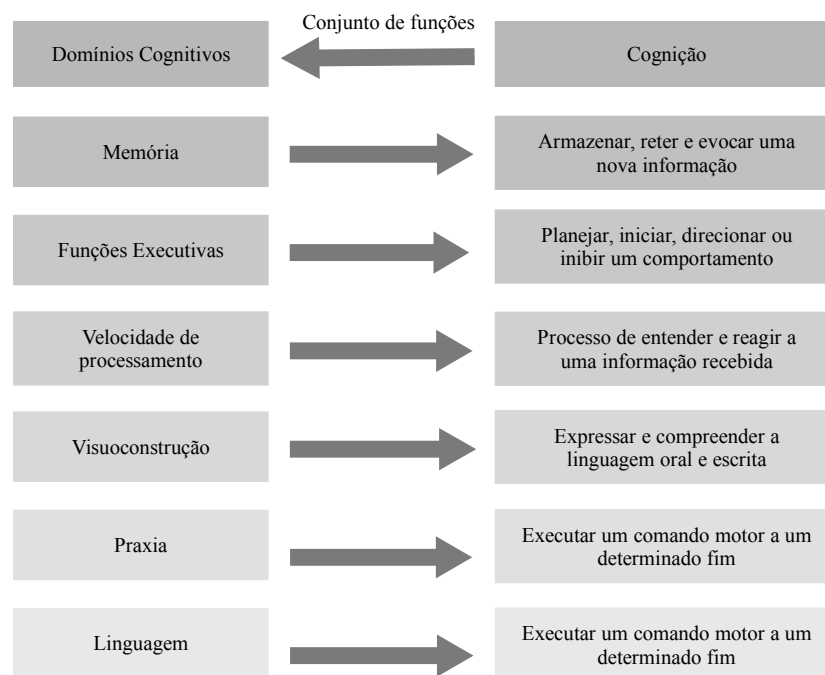


Figura 5 – Principais domínios avaliados.

2.4.1 Memória

A memória é a função neurocognitiva mais estudada pela neuropsicologia. Esta é considerada como uma função multifacetada e complexa. Envolve, regiões neuroanatômicas distintas e diversos mecanismos neurais (SQUIRE, 2004; SQUIRE, 2009). A memória é responsável pelos processos de recepção, arquivamento e recordação de informações (POLDRACK et al., 2001; FUENTES et al., 2014; MALLOY-DINIZ et al., 2018). As informações armazenadas dependem da conectividade das células nervosas e modificações da estrutura (SQUIRE et al., 2015). Sua formação se encontra relacionada a plasticidade cerebral, ou seja, a capacidade das células cerebrais de mudar sua estrutura em função dos processos de aprendizagem (HENKE, 2010; DIAS et al., 2018).

O ciclo da memória altera ao longo do desenvolvimento humano. Ela é afetada pelo processo de envelhecimento do sujeito, com declínio considerável na memória episódica ao longo do desenvolvimento. Sua curva de desenvolvimento ocorre no formato de *U invertido*, ou seja, o sujeito tem um aprimoramento da capacidade da memória ao longo da infância e adolescência, estabilização na vida adulta, e seu declínio começa a ocorrer após a idade adulta jovem (aproximadamente aos 40 anos). O processo de declínio pode ser afetado devido a fatores socioambientais, patológicos e a presença de transtornos mentais (TROMP et al., 2015; DIAS et al., 2018).

A memória é classificada como um sistema cognitivo complexo com diversas subdivisões. Muitos

modelos foram propostos para explicar os processos de memória. Uma abordagem relativamente recente, refere-se à memória como funcionamento cooperativo entre os subsistemas relacionados (STRAUSS et al., 2006; MALLOY-DINIZ et al., 2018).

O seu funcionamento ocorre como uma rede dinâmica (SQUIRE et al., 2015). De forma geral, a memória pode ser classificada em duas divisões principais, uma relacionada ao curso temporal da informação (curto ou longo prazo) (KANDEL et al., 2014) e a segunda referente à natureza da informação (declarativa e não declarativa) (SQUIRE, 2009; KANDEL et al., 2014). A Figura 6 representa os principais componentes que envolvem o domínio da memória.

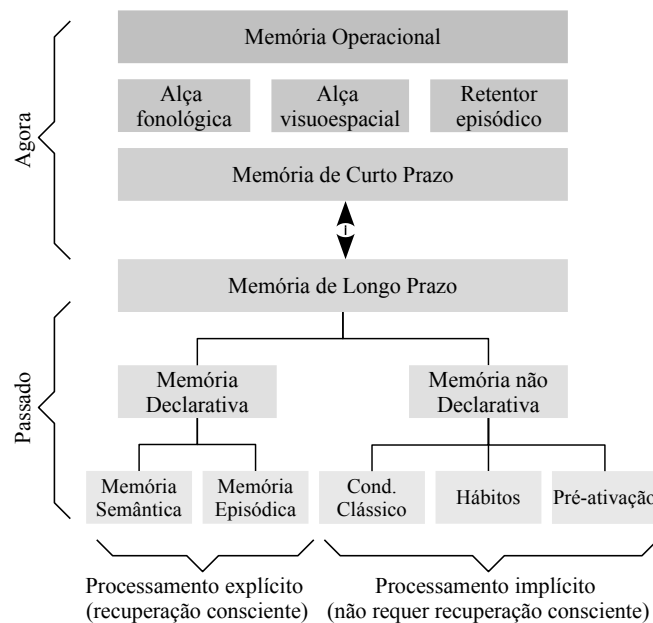


Figura 6 – Sistemas de Memória.

Fonte: Adaptado de Paula e Malloy-Diniz (2018).

A memória de curto prazo consiste na manutenção de informação imediata e por um tempo limitado, sendo que ao final do processo, a informação pode ser descartada ou armazenada. Por ser um modelo relativamente simples, seu conceito foi empregado como um subsistema da memória operacional (MALLOY-DINIZ et al., 2018).

A memória de longo prazo, no que lhe concerne, é subdividida em declarativa (recuperação consciente) e não declarativa (não requer o resgate de forma consciente ou intencional) (SQUIRE, 2004). A memória não declarativa, é responsável por comportamentos que não exigem esforço cognitivo consciente, e envolve os processos de pré ativação e aprendizagem condicionada a múltiplas repetições (HENKE, 2010).

A memória declarativa refere-se à capacidade de lembrança consciente de fatos armazenados, em que os processos de detecção e decodificação de informações e/ou eventos ocorreram em um determinado momento e local. Seu processo decorre tanto de material do tipo espacial, como

do tipo verbal. Pode ser dividida em dois subprocessos importantes: o da memória semântica e episódica (SQUIRE, 2004).

A memória semântica é responsável por palavras, símbolos e significados, ou seja, pelos conhecimentos gerais para definir e categorizar informações. Por outro lado, a memória episódica é responsável pela evocação consciente de eventos, situando-os no tempo e espaço, sendo ainda responsável pelos processos de reconhecimento e aprendizagem de novas informações verbais e visuais (POLDRACK et al., 2001; SQUIRE, 2004; SQUIRE; WIXTED; CLARK, 2007; SQUIRE, 2009).

Referente a memória declarativa, Squire, Wixted e Clark (2007), Henke (2010) evidenciam que ela se encontra associada a região temporal medial e o diencéfalo. De modo que, na região temporal medial, destacam-se as regiões do hipocampo, parte medial do córtex cerebral, o complexo subicular e o córtex entorrinal (também conhecido como área de Brodmann 28, se estendendo em direção à parte média da amígdala), córtex perirrinal e para-hipocampal. Além disso, o processo da memória declarativa se encontra relacionado a regiões pré-frontais para categorizar e agrupar as informações (SIMONS; SPIERS, 2003; ROSSI, 2004; SQUIRE et al., 2015).

Henke (2010) apresenta a divisão baseada em processamento dos sistemas de memória e aponta que as regiões do hipocampo e do neocortex se encontram-se responsáveis pela memória episódica, possibilitando uma codificação rápida e flexível das informações. Já regiões dos gânglios basais, cerebellum e neocortex se encontram responsável pelo sistema da memória semântica e da memória não declarativa (condicionamento clássico e memória procedural). Por fim, a região do neocortex e giro para-hipocampal se encontram relacionadas à memória não declarativa (pré ativação).

A memória operacional, se encontra relacionada aos processos referentes às funções executivas (FEs) de ordem superior. De forma geral, a memória operacional é o espaço de armazenamento temporário da informação, para que tarefas cognitivas mais complexas sejam realizadas. Ela se encontra responsável por analisar, conectar, sintetizar informações aprendidas anteriormente. O principal modelo utilizado é o proposto pelos estudos de Baddeley (2000), por meio do qual a memória operacional é subdividida em quatro componentes: executivo central, alça fonológica, alça visuoespacial e retorno episódico. Esta última é responsável pelo processo de deixar consciente as informações de longo prazo (BADDELEY, 2000; BADDELEY, 2003; BADDELEY, 2012).

A memória de trabalho apresenta uma ou mais localizações anatômicas específicas. Os componentes básicos da memória de trabalho se encontram localizados em diferentes regiões do cérebro

(BADDELEY, 2012). De forma geral, acredita-se que o processamento depende principalmente dos sistemas relacionados às regiões pré-frontais, gânglios da base, talâmico e tronco cerebral (D'ESPOSITO; POSTLE, 2015).

Uma das principais queixas dos idosos refere-se à memória relacionada à capacidade em armazenar, reter e evocar novas informações (CAIXETA; TEIXEIRA, 2014; FREITAS et al., 2016). É importante ressaltar que na DA, alguns subsistemas da memória apresentam um declínio mais acentuado do que outros (REUTER-LORENZ; PARK, 2010; FREITAS et al., 2016).

Durante a avaliação da memória em pacientes com DA espera-se um declínio considerável com dificuldade em tarefas de recordação livre, aprendizagem de novas informações na memória episódica. observa-se uma relativa preservação da memória semântica em tarefas relacionadas a conhecimentos gerais e um discreto rebaixamento em tarefas de vocabulário e em fluência fonológica. Na memória de curto prazo, por outro lado, observa-se um rebaixamento na retenção visual e preservação de conteúdo verbal. Por fim, na memória operacional observa-se um declínio no processo de recuperação de informação após o acréscimo de um estímulo distrator (CAIXETA; TEIXEIRA, 2014; MALLOY-DINIZ et al., 2013).

Quadro 2 – Instrumentos para avaliação da memória

Memória	Instrumentos
Memória de trabalho	Necessário avaliar os processos verbais e visuoespaciais deste domínio; Span de dígitos (ordem inversa); Cubos de corsi (ordem inversa).
Memória de curto prazo	Necessário avaliar os processos verbais e visuoespaciais deste domínio; Span de dígitos (ordem direta); Cubos de corsi (ordem direta).
Memória semântica	Fluência Verbal Fonêmica (FAS); Fluência Verbal Semântica (Animais, Frutas); Bateria de avaliação da memória semântica (BAMS).
Memória episódica	Necessário avaliar os processos verbais e visuoespaciais deste domínio; Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT); Evocações das Figuras Complexas de Rey e de Taylor.

Devido a seus mecanismos complexos, não existe um instrumento global para avaliar a memória, e sim um conjunto de instrumentos responsáveis pela avaliação de seus domínios específicos. Assim, a escolha do instrumento se encontra relacionado a habilidade avaliada (CAIXETA; TEIXEIRA, 2014; MALLOY-DINIZ et al., 2018). Alguns exemplos de instrumentos de avaliação são apresentados no Quadro 2.

2.4.2 Funções executivas

As funções executivas (FEs) correspondem a um conjunto de habilidades que, de forma integrada, permitem o sujeito iniciar, direcionar ou inibir um comportamento a uma meta,

objetivo, autorregulação, resolução de problemas, no processo de abandonar ou trocar estratégias ineficientes (MALLOY-DINIZ et al., 2018). Este domínio engloba os processos de planejamento, controle inibitório, flexibilidade cognitiva, memória operacional e fluência de palavras (MALLOY-DINIZ et al., 2018).

Diversos modelos teóricos buscam definir este domínio (STRAUSS et al., 2006; MALLOY-DINIZ et al., 2018). Diamond (2013) apresenta as FEs como um conjunto de processos mentais direcionados a um objetivo. Neste modelo é evidenciado três funções executivas bases: controle inibitório, memória operacional e flexibilidade cognitiva. As FEs bases servem como alicerce para realizar as FEs superior, ou seja, mais complexas: planejamento, solução de problemas e raciocínio dedutivo. A Figura 7 apresenta o modelo proposto por Diamond (2013) e adaptado por Fuentes et al. (2014).

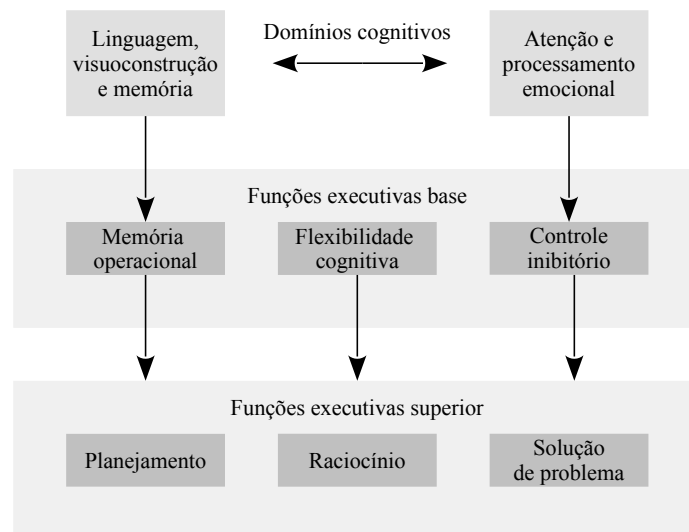


Figura 7 – Sistemas de funções executivas e outros domínios cognitivos.

Fonte: Adaptado de Diamond (2013) e Fuentes et al. (2014).

Referente às principais habilidades, o controle inibitório corresponde a capacidade de controlar os comportamentos, ações e emoções. O processo de controle inibitório apresenta duas principais subdivisões, uma referente ao controle da atenção (atenção focada e seletiva) e outra a inibição cognitiva. A flexibilidade cognitiva, por sua vez, corresponde ao processo de alterar o comportamento antes de uma contingência ambiental. Já o planejamento, é a capacidade de traçar e organizar estratégias para alcançar um objetivo final (DIAMOND, 2013).

Por fim, a memória de trabalho corresponde ao processo de manutenção, sequenciamento e manipulação de informações mentais. Os modelos propostos subdividem em quatro componentes principais: executivo central, alça fonológica, alça visuoespacial e retorno episódico, sendo a última responsável pelo processo de deixar consciente as informações de longo prazo (BADDELEY, 2000; DIAMOND, 2013).

Apesar de haver controvérsias, alguns autores apresentam que as FEs podem ser classificadas ainda como quentes (envolvem tarefas que dependem da motivação do sujeito e o contexto que se encontra inserido) ou frias (envolvem tarefas mais abstratas, como, por exemplo: memória operacional, flexibilidade cognitiva, controle inibitório), de acordo com regiões cerebrais envolvidas, processo de abstração da tarefa e influência de emoções e motivação (MALLOY-DINIZ et al., 2018). Contudo, essa dualidade entre FEs quentes e frias nem sempre apresenta dissociação nos estudos psicométricos e encontra-se relacionada a regiões cerebrais (WELSH; PETERSON, 2014; MALLOY-DINIZ et al., 2018).

Referente às estruturas neuronais, as FEs se encontram relacionadas a estruturas do córtex pré-frontal. As principais estruturas associadas são: circuito dorsolateral, orbitofrontal e cíngulo anterior (BRADSHAW, 2001; DIAMOND, 2013; FUENTES et al., 2014). Além disso, as FEs se encontram relacionadas a diferentes sistemas de neurotransmissão, como, por exemplo, as vias dopaminérgicas, relacionam-se às tarefas de memória operacional, controle inibitório, planejamento, flexibilidade cognitiva e tomada de decisão e, as vias serotoninérgicas, relacionadas ao processo de controle inibitório (FUENTES et al., 2014; MALLOY-DINIZ et al., 2018).

De forma geral, durante o desenvolvimento, observa-se um pico funcional das FEs na vida adulta jovem e um declínio por volta da terceira década de vida do sujeito (aproximadamente aos 30 anos). Tarefas relacionadas a memória operacional, flexibilidade cognitiva e controle inibitório, possuem um declínio natural quando comparado a grupos mais jovens (LUCA; LEVENTER, 2010; DIAS et al., 2018).

No idoso, prejuízos em FEs trazem comprometimento na funcionalidade do sujeito, como, por exemplo, administrar uma casa, uso de medicamentos de forma independente, controle das finanças (BELL-MCGINTY et al., 2002; PAULA et al., 2016). Sendo que, a habilidade comprometida ocasiona prejuízo distinto no dia a dia do sujeito (PAULA et al., 2016).

A avaliação das FEs não deve ser reduzida somente ao processo de testagem. Sua avaliação deve abranger a entrevista clínica, observação comportamental, possibilitando compreender melhor a extensão e o impacto de tais prejuízos sobre o cotidiano do sujeito (MALLOY-DINIZ et al., 2018). Dos instrumentos para avaliar o processo de FEs, pode-se utilizar ainda os testes de rastreamento global, como a Bateria de Avaliação Frontal (FAB). Porém, geralmente a escolha do instrumento se encontra relacionada à habilidade avaliada. Alguns exemplos de instrumentos para avaliar é apresentado no [Quadro 3](#).

2.4.3 Velocidade de processamento

A velocidade de processamento refere-se ao processo de entender e reagir a uma informação recebida, a partir de um estímulo visual, auditivo ou motor (TURKEN et al., 2008; PAULA et al.,

Quadro 3 – Instrumentos para avaliação das Funções Executivas

Função Executiva	Instrumentos
Memória de trabalho	Avaliar os processos verbais e visuoespaciais deste domínio; Span de dígitos; Cubos de corsi; Sequencia números e letras (Escala Wechsler de inteligência);
Controle Inibitório	Teste dos Cinco Dígitos (FDT); Teste Strop cor-palavras; Tarefa Go-no-go;
Flexibilidade Cognitiva	Teste dos Cinco Dígitos (FDT); Teste de Trilhas Coloridas; Fluência Verbal (Fonema, Semântica e Alternada); Teste dos cinco pontos; Semelhanças (Escala Wechsler de inteligência);
Planejamento	Torre de Londres; Escore de planejamento nas Figuras Complexas de Rey e de Taylor.

2011; BLAZER; YAFFE; LIVERMAN, 2015). Ou seja, é o tempo que existe entre o recebimento de estímulo e a resposta fornecida pelo sujeito. Seu conceito envolve a eficácia e velocidade que múltiplas informações são integradas e registradas.

Tal habilidade se encontra relacionada com o desempenho em diversos domínios cognitivos, como, por exemplo, na memória de trabalho, inibição e flexibilidade cognitiva, atenção, cognição social e linguagem (TURKEN et al., 2008). Turken et al. (2008) identificam que este processo se encontra relacionado a fibras da substância branca, principalmente as vias fronto-parietais e fronto-temporais.

A velocidade de processamento é influenciada pela idade e o curso de desenvolvimento humano (TURKEN et al., 2008). Assim, existe um declínio natural na velocidade do processo, durante o processo de envelhecimento, sendo necessário um tempo maior para processar as informações e fornecer uma resposta. Prejuízos nesta função influenciam na integração dos domínios, entendimento de um estímulo e tempo de resposta (BLAZER; YAFFE; LIVERMAN, 2015). Como exemplos de prejuízo da velocidade de processamento, no cotidiano, destaca-se a habilidade dirigir, seguir o fluxo em uma conversa.

Dos instrumentos para avaliar o processo de velocidade de processamento pode-se destacar o Teste dos Cinco Dígitos (etapa de leitura e contagem), Teste de Stroop, Teste das Trilhas (Parte A) e Nine Hole-Peg Test.

2.4.4 Linguagem

A linguagem é uma habilidade cognitiva relacionada aos processos de socialização e comunicação humana. De forma geral, ela é definida por seus aspectos biológicos e sociais (HICKOK; POEPEL, 2007). O domínio da linguagem manifesta-se a partir da compreensão e codificação (como, por exemplo: estímulo auditivo, processo de leitura); ou se dá por aspecto de produção (como, por exemplo: processo de fala, escrita), de uma entrada (*input*) linguística (HICKOK; POEPEL, 2007; MALLOY-DINIZ et al., 2018). Além disso, existem vários níveis de representação no mapeamento do som e do significado. O processo de linguagem inclui reconhecer a forma das palavras (ortográfica ou fonológica) e compreender o significado das palavras (acesso à memória semântica) (HICKOK; POEPEL, 2007).

Referente às estruturas neuronais, as regiões do hemisfério esquerdo são importantes para o processo de linguagem oral e escrita, principalmente as áreas de Broca e Wernick, giro supramarginal, giro angular, lobos temporais anterior e posterior, sulco pré-central e área de associação frontal (HICKOK; POEPEL, 2007).

Durante o processo de envelhecimento existe um declínio na recuperação de informação fonológica e ortográfica e uma estabilidade no processamento semântico e acesso ao vocabulário (MALLOY-DINIZ et al., 2013). Prejuízos no domínio da linguagem interferem nas habilidades comunicativas, sociais e laborais do sujeito (MALLOY-DINIZ et al., 2013). Na DA, os pacientes podem apresentar prejuízo no processo de nomeação de objetos e/ou figuras, fluência de palavras Fonêmicas (linguagem expressiva); compreensão de tarefas ou na realização de comandos verbais (linguagem receptiva) (WEINTRAUB; WICKLUND; SALMON, 2012; APA, 2014).

Por fim, na avaliação da linguagem é importante considerar o nível de escolaridade e os prejuízos auditivos e visuais. Tais fatores influenciam durante o processo de avaliação (MALLOY-DINIZ et al., 2013; MALLOY-DINIZ et al., 2018). Dos instrumentos para avaliar o domínio da linguagem destacam-se: fluência Verbal (Semântica e fonológica), vocabulário (Escala Wechsler de inteligência), testes de nomeação (como, por exemplo: teste de nomeação do laboratório de investigações neuropsicológicas (TN-LIN), Teste de nomeação de Boston), Bateria Boston para o Diagnóstico de Afasias, Bateria de avaliação da memória semântica (BAMS) Token Test, entre outros.

2.4.5 Praxia e visuoconstrução

Praxia e visuoconstrução são conceitos normalmente confundidos, que envolvem a capacidade de realizar, de forma concreta, as atividades motoras voluntárias. De maneira mais específica, a praxia refere-se a habilidade de executar um comando ou ação com determinada finalidade. A habilidade visuoconstrutiva encontra relacionada à habilidade de manejar informações espaciais de modo a realizar tarefas do dia a dia (MALLOY-DINIZ et al., 2010).

A tarefa de visuoconstrução, inclui vários processos cognitivos, como a percepção, organização, síntese visual, representação, orientação. Encontra-se associada a diferentes processos, como os da memória (episódica, semântica, trabalho), funções executivas e atenção (KRAVITZ et al., 2011; MALLOY-DINIZ et al., 2013). Por ser uma rede complexa, seu funcionamento envolve diversas estruturas.

Diversos modelos buscam definir este domínio. Um dos modelos para explicar seu funcionamento apresenta como principais regiões associadas o córtex occipito-temporal ventral e dorsal, região temporal anterior, córtex pré-frontal ventro-lateral e lobo-parietal (MILNER; GOODALE, 2008; MALLOY-DINIZ et al., 2013). O componente sensorial, deste domínio, tem início nos cones e bastonetes por meio de um estímulo externo. Posteriormente, a informação é transmitida pelo trato óptico até o tálamo, de onde é enviado para o córtex visual primário (MALLOY-DINIZ et al., 2013).

Kravitz et al. (2011) apresentam o lobo frontal como responsável pelos processos visuoespaciais da memória de trabalho; lobo parietal pela representação aloccêntrica (percepção do indivíduo com o espaço a sua volta); o núcleo caudado pelas representações egocêntricas (relação espacial entre o indivíduo e os objetos contidos de um ambiente); o córtex visual e parietal são responsáveis pela percepção e organização visual e a região do hipocampo pelo processo de formação e recuperação de mapas mentais (região parietal medial) e localização espacial (região para-hipocampal) (KRAVITZ et al., 2011).

Durante o processo de envelhecimento observam-se comprometimentos esperados neste domínio, referente a baixa acuidade visual e na capacidade de abstração, o que pode interferir no momento de avaliação neuropsicológica. Porém, em casos de demência este comprometimento se encontra mais acentuado em relação ao esperado para a faixa etária (MALLOY-DINIZ et al., 2013).

Na DA, por exemplo, os pacientes apresentam prejuízos espaciais, como reconhecer estímulos visuais (devido a prejuízo na memória), alteração no processo de visuoconstrução, prejuízo e distorção durante a cópia de figuras geométricas, dificuldade em aprender novas rotas, erros em processos de cálculo, estimação de quantidade ou magnitude e na escrita. Pacientes podem apresentar ainda dificuldade em localizar no tempo, em espaços familiares e em locais novos

(MALLOY-DINIZ et al., 2013). Lithfous, Dufour e Després (2013) sugerem que tais prejuízos podem estar associados a alterações nas estruturas do hipocampo, para-hipocampo, lobo parietal, pré-frontal e núcleo caudado.

A forma mais comum de avaliar as habilidades visuoespaciais refere-se ao processo da cópia de uma figura (PAULA et al., 2016). Durante o processo de avaliação, destaca-se a cópia do Desenho do Relógio, Teste de Construção com Palitos, a Figura Complexa de Rey e de Taylor, parte de construção da Escala Mattis de avaliação para casos de Demência (DRS) e do Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Além dos citados, para avaliar orientação utiliza a parte de orientação avaliada pelo MEEM e DRS (CAIXETA; TEIXEIRA, 2014; MALLOY-DINIZ et al., 2018).

O processo de avaliação por meio da cópia de uma figura complexa é suscetível ao nível de educação formal, tornando menos acessível a participantes de baixa educação (PAULA et al., 2016). Em razão disso, Paula et al. (2016) validaram para a população idosa brasileira a versão simplificada da Figura complexa de Taylor (sTCFT) (ÁVILA et al., 2015; PAULA et al., 2016).

2.5 Funcionalidade

Durante o exame neuropsicológico no idoso, algumas etapas se mostram importantes como a realização da anamnese, o rastreio do estado mental, avaliação cognitiva (ver Seção 2.3), comportamental e da funcionalidade, como demonstrado pela Figura 8. Neste contexto, a funcionalidade refere-se a um conjunto de atividades, que a maior parte das pessoas de uma determinada faixa etária consegue realizar de forma independente (HANSEN et al., 2011; PAULA et al., 2014; ROMERO-AYUSO et al., 2019).

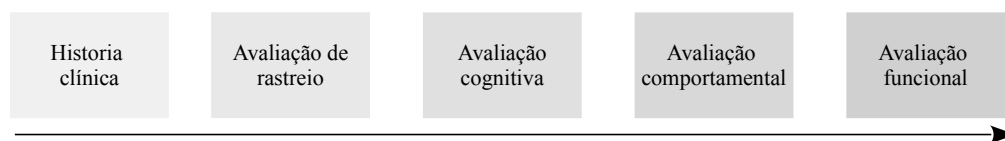


Figura 8 – Ilustração sobre a estrutura do processo de avaliação neuropsicológica no idoso.

Fonte: Adaptado de Malloy-Diniz et al. (2013).

A funcionalidade abrange a capacidade funcional, habilidades físicas, motoras e mentais para um viver de maneira independente e autônoma, além de tarefas e competência necessárias para que o indivíduo cuide de si (HANSEN et al., 2011; PAULA et al., 2014; ROMERO-AYUSO et al., 2019). Ela se encontra relacionada aos demais sistemas, como cognição, humor, comunicação, mobilidade. Neste sentido, a realização de diferentes atividades demandam a interação de diferentes domínios cognitivos (PAULA et al., 2015)

Durante o desenvolvimento, a funcionalidade apresenta um curso relativamente estável, com o pico desta independência na vida adulta e um leve declínio durante a velhice. Neste sentido, a independência para realizar atividades de vida diária diminui com o envelhecimento normal (TABIRA et al., 2020), sendo que questões relacionadas a fatores externos, como, por exemplo, aumento no número de hospitalização, presença de alguma comorbidade, acentuam a ocorrência deste declínio (HANSEN et al., 2011). A Figura 9 representa o curso esperado, assim como o seu declínio acentuado. De forma geral, prejuízo na realização dessas atividades são características do envelhecimento cognitivo patológico, sendo considerado marcador importante para diferencial entre CCL e DA (PAULA et al., 2014).

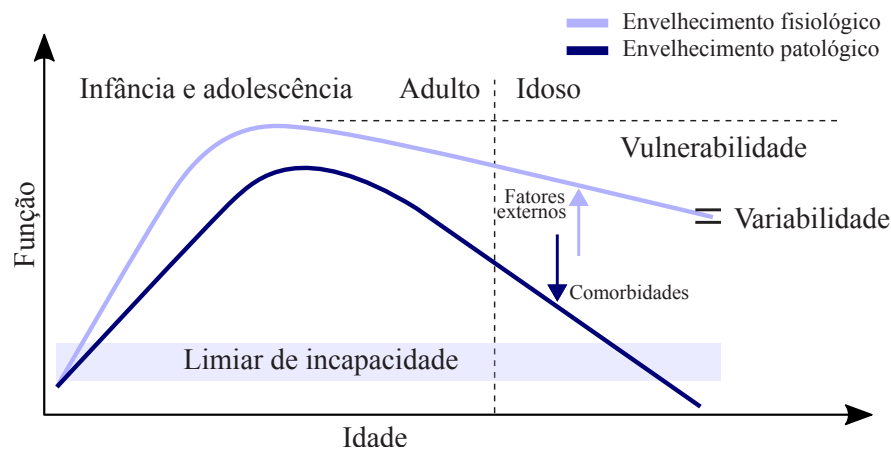


Figura 9 – Funcionalidade ao longo do desenvolvimento.

Fonte: Adaptado de: Hansen et al. (2011).

A realização das tarefas segue uma relação proporcional à complexidade dos sistemas relacionados (PAULA et al., 2015; ROMERO-AYUSO et al., 2019). Assim, quanto maior a complexidade da atividade, maior a necessidade do funcionamento adequado dos sistemas envolvidos. A distinção usual envolve duas principais distinções: atividade básica (AVDBs) e instrumentais (AVDIs), sendo que em cada uma apresenta um nível de complexidade e demandas cognitivas distintas (NJEGOVAN et al., 2001; MARSHALL et al., 2012; PAULA et al., 2015).

Nesta perspectiva, as AVDIs requerem maior integração dos sistemas e menos ações automáticas do que as AVDBs, sendo consideradas, atividades de características mais complexas (ROMERO-AYUSO et al., 2019). De forma geral, observa-se um nível de complexidade em que:

$$AVDBs < AVDIs.$$

AVDIs apresenta uma alta dependência das habilidades cognitivas em relação as AVDBs (NJEGOVAN et al., 2001). Além disso, as AVDIs requerem uma maior integração dos sistemas e menos ações automáticas do que as AVDBs, sendo consideradas atividades de características mais complexas.

As AVDBs referem-se às tarefas realizadas no cotidiano. Se encontram relacionadas à sobrevivência do sujeito. Como exemplo, destaca-se tarefas de tomar banho, higiene pessoal, controle dos esfíncteres, trocar de roupa (escolher e vestir), alimentar-se de forma independente e com uso adequado dos talheres, transferir de uma cadeira, ou da cama para outro local (THOMAS; ROCKWOOD; MCDOWELL, 1998; MALLOY-DINIZ et al., 2013; PAULA et al., 2015).

Durante o declínio funcional observa-se que os prejuízos iniciam em tarefas mais complexas, até atingir um nível de dependência total, (THOMAS; ROCKWOOD; MCDOWELL, 1998; MALLOY-DINIZ et al., 2013; PAULA et al., 2014). Neste sentido, o declínio ocorre de maneira inversa as habilidades adquiridas na infância (NJEGOVAN et al., 2001), ou seja, o declínio inicia em tarefas mais complexas:

tomar banho → vestir-se → uso do sanitário → auxílio para se alimentar
→ controle do esfíncter → alimentação → → até chegar ao nível de dependência total

Paula et al. (2014) observaram que o controle esfíncteriano não manifesta cargas fatoriais significativas para realização do diagnóstico de DA. Prejuízos desta função podem estar associados ao processo degenerativo de sua perda.

O início do comprometimento entre AVDBs é debatido por especialistas da área. Pacientes em transição de DA leve para moderada podem apresentar dificuldades ocasionais em atividades relacionadas aos cuidados pessoais (MONTAÑO; RAMOS, 2005). Charernboon e Lerthattasilp (2016) evidenciam que as AVDBs começam a diminuir na demência moderada. Marshall et al. (2012) apresenta que entre a transição da fase leve para a moderada podem ocorrer prejuízos leves nas AVDBs e necessitar de auxílio na realização de tarefas específicas como vestir-se e tomar banho de forma independente (KAWAHARADA et al., 2019).

Já as AVDI são mais complexas do que as AVDBs (ROMERO-AYUSO et al., 2019). Ela envolve habilidades relacionadas a capacidade do sujeito de viver de forma independente e sozinho (ROYALL et al., 2007; ROMERO-AYUSO et al., 2019). As AVDI apresentam uma maior dependência às funções cognitivas e do comportamento (MARSHALL et al., 2012).

Visando compreender como as AVDBs e AVDI se diferenciam em relação à idade entre o envelhecimento saudável (grupo controle) e DA leve, Tabira et al. (2020) realizaram o estudo com 107 participantes com DDA leve e 682 do grupo controle. Seus resultados mostraram que a realização das AVDs apresentaram diminuição da independência durante o envelhecimento em ambos os grupos. Entretanto à inclinação decrescente de algumas tarefas diferiram entre os pacientes com DA e o grupo controle. Poucos itens de AVDBs diminuíram com o envelhecimento em relação à idade. Todavia quando presente, o declínio começa a aparecer mais tarde, ou seja, em idade mais avançada. Em conclusão, o declínio para realizar tarefas relacionadas ao manuseio

de finanças, medicamentos (AVDIs) e vestir-se de forma independente (AVDBs) associa-se à hipótese de DA leve.

Mioshi et al. (2007) compararam a realização de AVDBs e AVDIs em uma pequena amostra de participantes dos grupos: DA, variante comportamental da demência frontotemporal, demência semântica e afasia progressiva não fluente. No grupo DA, observa-se um desempenho preservado para realizar tarefas de AVDBs. Entretanto alguns pacientes apresentaram prejuízos leves para realizar tarefas de higiene pessoal e vestir-se. Na comparação entre os grupos referente a prejuízos moderados e/ou muito grave em tarefas de AVDBs, observaram que a variante comportamental da demência frontotemporal associou-se a prejuízos significativos quando comparado a demência semântica ($p < 0,001$), afasia progressiva não fluente ($p < 0,001$) e DA ($p < 0,007$). O grupo DA apresentou prejuízos significativos quando comparado a afasia progressiva não fluente ($p < 0,009$).

Altieri, Garramone e Santangelo (2021) realizaram uma metanálise com o objetivo de comparar os desempenhos em tarefas de AVDBs e AVDIs dos grupos CTRL, CCL e DA. A comparação entre DA e CTRL apresentou diferenças significativas no escore total das AVDBs e AVDIs. Quando comparado a realização de atividades específicas, pacientes com DA apresentaram prejuízos na realização de tarefas de vestir e alimentar (AVDBs), no escore geral e em tarefas específicas de AVDIs. Na comparação entre os grupos CCL e DA, pacientes do grupo DA eram menos autônomos com relação a: usar o telefone, fazer compras, preparar refeições, usar transporte e manejar finanças. Referente a AVDBs, foram encontrados poucos estudos que comparavam ambos os grupos.

Uma estrutura multidimensional para explicar a funcionalidade, foi apresentada por Thomas, Rockwood e McDowell (1998). Sua classificação envolve três principais grupos funcionais, conforme o grau de complexidade para sua realização, ou seja, em atividades básicas (AVDBs), instrumentais domésticas (AVDIs) e instrumentais complexas (AVICs) (THOMAS; ROCKWOOD; MCDOWELL, 1998; PAULA et al., 2014; PAULA et al., 2015).

Nesta perspectiva, as AVDIDs envolvem atividades domésticas, como preparo de alimentação, realizar pequenos trabalhos domésticos, lavar e passar a própria roupa, fazer compras (THOMAS; ROCKWOOD; MCDOWELL, 1998; PAULA et al., 2014). A realização das AVDIDs de forma independente, é influenciada por fatores culturais como, por exemplo, a valorização do gênero feminino para realizar tarefas de cozinhar, preparar os alimentos, realizar pequenos trabalhos domésticos, limitando assim a realização de algumas atividades para alguns indivíduos (MALLOY-DINIZ et al., 2013). Neste sentido, caracteriza-se um prejuízo funcional na realização de AVDIDs quando comparado às pessoas de mesmo sexo e faixa etária (BONARDI; SOUZA; MORAES, 2007).

Já as AVDICs, envolvem as atividades relacionadas à interação social, ocupação profissional, lazer, controle financeiro, manuseio de medicação (PAULA et al., 2014; MARSHALL et al., 2012). Suas habilidades envolvem um nível mais complexo de funcionamento e de difícil gerenciamento (THOMAS; ROCKWOOD; MCDOWELL, 1998; MALLOY-DINIZ et al., 2013). Sua realização se encontra alterada em estágios pré-sintomáticos da DA (MARSHALL et al., 2012). De forma geral, as AVDIIs, indicam a capacidade do sujeito viver sozinho e em sociedade (THOMAS; ROCKWOOD; MCDOWELL, 1998; MALLOY-DINIZ et al., 2013; ROMERO-AYUSO et al., 2019). O declínio do comprometimento em AVDICs, ocorre:

Gerenciamento das finanças → preparar refeições → compras →
uso de transporte → sair sozinho → trabalho doméstico.

Durante o declínio funcional, no curso típico da DA observa-se o fluxo de declínio representada por:

AVDICs → *AVDIDs* → *AVDBs*,

comprometimento nas AVDICs e AVDIDs, estão presentes na transição entre o CCL e a DA de fase inicial. Assim, piora do quadro cognitivo se encontra relacionado a prejuízos de AVDs uma vez que esta pode ser considerado como uma manifestação diária dos déficits cognitivos e comportamentais da DA.

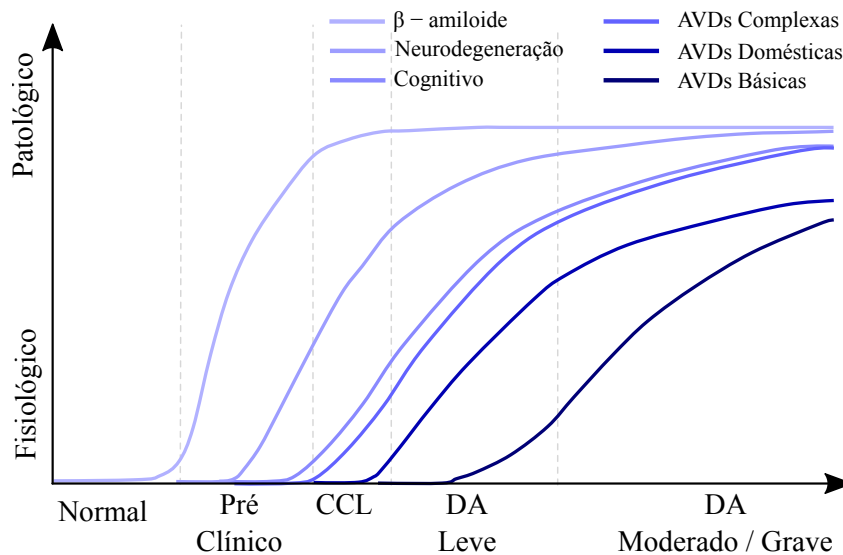


Figura 10 – Hipótese de modelo referente a evolução dos prejuízos (AVDs) ao longo da evolução da Doença de Alzheimer.

Fonte: Adaptado de: Marshall et al. (2012).

A Figura 10 apresenta um modelo hipotético sobre a evolução dos prejuízos cognitivos e comportamentais ao longo da evolução da DA. Paula et al. (2014) apresentaram que existe consistência interna na classificação multidimensional da funcionalidade (três componentes da AVDs). A Figura 11 ilustra os graus de complexidade das AVDs.

Visando compreender melhor a trajetória de progressão, [Cloutier et al. \(2020\)](#) acompanharam 121 indivíduos portadores de CCL, com o objetivo de comparar a trajetória de declínio das AVDIIs que converteram para DA em comparação com os participantes que permaneceram estáveis. Os autores utilizaram uma escala validada para a língua francesa, que avalia oito principais domínios de AVDICs e AVDIDs: limpar, cozinhar e lavar, realizar pequenas compras, uso do telefone, uso de transporte, administração das finanças, uso correto de medicação. Referente às AVDIDs observou uma tendência de declínio linear significativo e nas AVDICs tendência ao declínio de ordem quadrática para os participantes que progrediram. Além disso, o declínio funcional nos pacientes com CCL ocorre cerca de dois anos antes da progressão para DA (função de mudança quadrática).

Formas de avaliar as AVDs ocorrem por observação direta do comportamento (manifestação ecológica) ou por meio da utilização de escalas e inventários (inferência do comportamento) ([ROMERO-AYUSO et al., 2019](#)). A forma comum de avaliar se dá por meio da utilização de escalas e inventários obtidas por heterorrelato (com cuidadores, familiares próximos) ou autorrelato, comparando o comportamento do sujeito com as habilidades prévias realizadas ([MALLOY-DINIZ et al., 2013](#); [ROMERO-AYUSO et al., 2019](#)). De forma geral, o instrumento é composto por uma lista de comportamentos comuns, esperados que sejam realizados sem maiores dificuldades. Além disso, deve considerar o ambiente social no qual a pessoa se encontra inserida, sexo e faixa etária ([BONARDI; SOUZA; MORAES, 2007](#)).

O conceito de AVDBs foi introduzido no estudo de [Katz \(1963\)](#) conduzido em um grupo de participantes com doenças crônicas e idade igual ou superior a 40 anos. Foi proposta uma escala (Índice de Katz) destinada a avaliar as atividades que se encontram relacionadas ao autocuidado

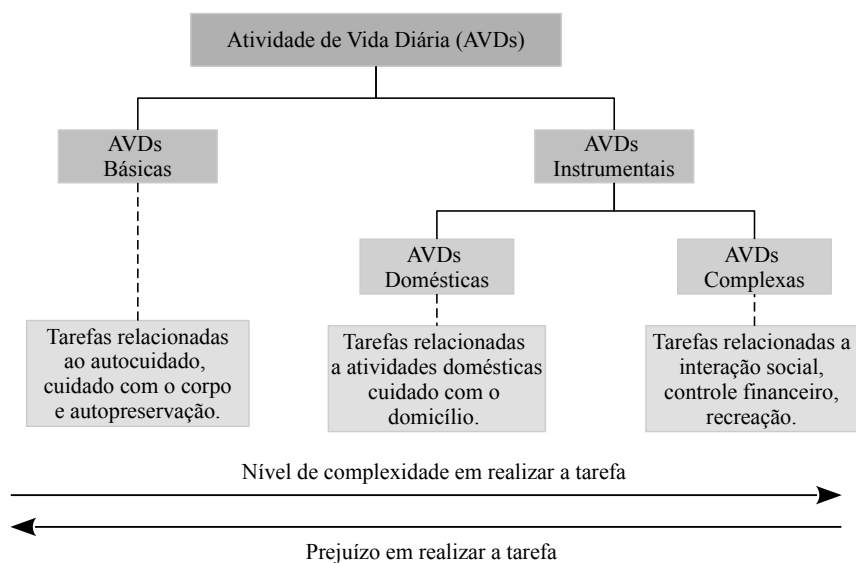


Figura 11 – Estrutura multidimensional da Funcionalidade.

como, por exemplo, ir ao banheiro, tomar banho, trocar de roupa, alimentar-se adequadamente com o uso dos talheres. O instrumento Katz avalia a realização de seis principais funções em três níveis de desempenhos para realizar a atividade (independente, parcialmente dependente e totalmente dependente). Ao final, pontuações mais altas indicam maior nível de comprometimento para realizar as AVDBs (DUARTE; ANDRADE; LEBRÃO, 2007; LINO et al., 2008).

As AVDIs, conceito introduzido no estudo de Lawton e Brody (1969), envolvem tarefas cognitivamente mais complexas como, por exemplo, uso do telefone, administração das finanças, uso correto de medicação, realização de pequenos trabalhos domésticos, entre outros (LAWTON; BRODY, 1969; NJEGOVAN et al., 2001). A pontuação da escala original de Lawton e Brody (1969) era dicotômica (binária), em que cada item recebe uma pontuação entre 0 (quando ele é dependente) ou 1 ponto (quando o idoso é independente). No estudo de Lawton (1988) houve uma modificação na pontuação da escala original de Lawton e Brody (1969), transformando-a em uma escala *likert*, com os critérios de pontuação próximos ao Índice de Katz (KATZ, 1963), ou seja, composta por três níveis de desempenho para realizar as atividades (dependente, parcialmente dependente ou independente). Os itens de AVDIs avaliados pela escala referem-se ao uso do telefone (realizar e receber ligações), viagens (sair para locais distantes), preparar refeições, realizar compras (ir ao centro comercial), uso adequado do dinheiro (receber e realizar pagamentos), controle da medicação (dose e horário corretos) e realização de trabalhos domésticos (SANTOS; JÚNIOR, 2008).

Vasconcelos, Brucki e Bueno (2007) apresentaram os principais instrumentos utilizados para avaliar a funcionalidade do idoso. O trabalho destaca o: Índice de Katz (KATZ et al., 1970), a escala de Lawton e Brody (LAWTON, 1988) e o Índice Pfeffer (PFEFFER et al., 1982).

O Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer foi apontado como o instrumento mais utilizado para a avaliação da funcionalidade na população brasileira com demência. Nos estudos publicados até setembro de 2006, 36% utilizavam este instrumento. Chaves et al. (2011) apresenta como escalas mais utilizadas nos estudos: à escala de Lawton e Brody, a escala Katz, o índice Barthel, o Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer, *Bristol Activities of Daily Living Scale*, entre algumas outras escalas.

O Questionário de Atividades Funcionais (*Functional Activities Questionnaire – FAQ*), foi desenvolvido por Pfeffer et al. (1982). O FAQ, é um questionário que permite avaliar o grau de independência no desempenho de dez AVDIs (ASSIS et al., 2014) que incluem AVDICs e AVDIDs. A versão envolve habilidades de controlar finanças, fazer compras, esquentar água e apagar o fogo, preparar refeições, manter-se atualizado, prestar atenção em uma notícia e discuti-la, lembrar-se de compromissos, cuidar da própria medicação, manter-se orientado ao andar em locais conhecidos (como a vizinhança), ficar sozinho em casa de maneira segura.

Os itens avaliados pelo FAQ, são mais complexas do que aquelas avaliadas pela escala criada por Lawton e Brody (1969) (ASSIS et al., 2015). No Brasil o uso foi expandido e apresenta algumas versões distintas baseadas nesse questionário, sendo que a adaptação mais utilizada em contexto clínico e de pesquisa é a P-FAQ, esta versão difere-se nos três últimos itens da versão original (atividades de lazer, lidar com documentos e lembrar de compromissos e manuseio de medicação) (ASSIS et al., 2014).

A escala é realizada com o cuidador principal e sua pontuação varia entre normal (0 pontos), faz com dificuldade (1 ponto), requer ajuda (2 pontos) e não pode realizar a atividade proposta (3 pontos). Ao final, é apresentado um escore geral, no qual são somadas todas as pontuações (0 a 30 pontos). A adaptação transcultural da escala foi realizado no estudo de Sanchez, Correa e Lourenço (2011) e a validação psicométrica em Assis et al. (2014). Na revisão realizada por Assis et al. (2015) foi apresentado como ponto de corte pontuações entre 3 e 5 pontos (diferenciando comprometimento funcional e incapacidade funcional). Porém, não existe um consenso na literatura sobre esta pontuação. Na prática clínica, é utilizado como critério maiores pontuações para indicar maior nível de dependência em AVDs. Além da questão da pontuação, o índice precisa de maiores estudos psicométricos para sua validade ao nível de construto e confiabilidade e no processo de teste-reteste (ASSIS et al., 2015).

Já a Escala Geral de Atividades de vida Diárias (GADL) foi desenvolvida no contexto clínico da população brasileira e envolve o modelo multidimensional de Thomas, Rockwood e McDowell (1998). A escala avalia habilidades relacionadas as AVDBs, AVDIDs e AVDICs. A GADL envolve itens baseados e ajustados nos inventários propostos por Katz et al. (1970) para avaliar AVDBs e Lawton e Brody (1969) para as AVDIs.

A GADL é composta por 13 itens, em que os cinco primeiros avaliam AVDBs de autocuidado, como a habilidade de vestir e despir, higiene pessoal, uso adequado do chuveiro, alimentar sozinho com uso dos talheres e mover sem ajuda da cama ou da cadeira. Quatro itens da escala são destinados a avaliar AVDIs domésticas (AVDIDs) (itens 6 a 9) como realizar pequenos trabalhos domésticos, preparar as próprias refeições, uso do telefone, lavar e passar a própria roupa. Por fim, os quatro últimos itens avaliam atividades complexas (AVDICs) (itens 10 a 13), como controle do dinheiro ou finanças, realizar compras sozinho, uso da medicação de forma independente e sair de casa para locais distantes (PAULA et al., 2014).

A GADL pode ser realizada por meio do heterorrelato ou autorrelato e a pontuação varia entre dependente (0 pontos), parcialmente dependente (1 ponto) e independente (2 pontos). Ao final é possível corrigir a pontuação sobre os três principais componentes (AVDBs, AVDICs e AVDIDs) e uma pontuação geral (0 a 26 pontos), sendo que quanto menor a pontuação na escala, maior o nível de dependência do sujeito em realizar as AVDs (PAULA et al., 2014).

Paula et al. (2014) apresentam pontos de corte na escala para classificar o comprometimento funcional em pacientes com DA e CCL nos três componentes funcionais avaliados pela escala. Após os autores realizarem a curva ROC em relação á idosos jovens (60-74 anos) e mais velhos (75-88 anos), os autores apresentaram como ponto de corte 6/7 AVDICs 7/8 AVIDs (idosos mais velhos) e 23/24 pontuação total (caso/não caso). Paula et al. (2017) apresentaram a análise fatorial confirmatória da escala em três componentes. Assis et al. (2014) indicam que existe correlação significativa entre o índice Pfeffer e a escala GADL. Um tamanho de efeito grande foi encontrado referente as AVDI (AVDICs e AVDIDs) e tamanho de efeito pequeno para as AVDBs. Paula et al. (2014) demonstram que a GADL possui boa consistência interna para avaliar as AVDBs (0,806), AVDIDs (0,810), AVDICs (0,822) e AVDs (0,849), indicando assim, elevada confiabilidade para avaliação dos escores específicos e geral da funcionalidade. Os autores apresentam ainda que a GADL possui precisão para a distinção entre os diagnósticos de CCL e DA.

2.5.1 Funções cognitivas relacionadas à funcionalidade

A relação entre os domínios cognitivos e funcionalidade é uma área que vem crescendo nos últimos anos. Atualmente, compreende-se que o exame neuropsicológico costuma ser melhores para prever o funcionamento das AVDI em comparação as AVDBs. Entretanto, alguns estudos vêm apresentando o impacto do perfil cognitivo para sua realização (MLINAC; FENG, 2016).

Marshall et al. (2011), Gold (2012), Paula et al. (2015), Romero-Ayuso et al. (2019) apresentam que as AVDI se encontram relacionadas aos domínios cognitivos como memória episódica e aprendizagem, linguagem, memória semântica, funções executivas, habilidades visuoespaciais, velocidade de processamento. Neste sentido, a realização de habilidades específicas se encontra relacionada a habilidades cognitivas específicas (PAULA et al., 2015).

Estudo clínico-patológico apresenta que AVDI possuem correlações significativas com as regiões occipitais ventromedial e ventrolateral, e região temporal, já AVDBs apresentam correlação ao acúmulo de placas na região occipital (MARSHALL et al., 2006). Prejuízos relacionados a funções executivas (FEs) são considerados como importante contribuinte para o comprometimento funcional (MARSHALL et al., 2006). Em uma revisão realizada por Royall et al. (2007) é apresentado um modelo hipotético composto por três principais covariáveis: idade, memória e FEs. Destas as FEs apresentam correlação forte com a funcionalidade, principalmente na realização das AVDI.

Cornelis et al. (2019) exploraram a relação entre FEs e a classificação multidimensional da funcionalidade (AVDBs, AVDIDs, AVDICs) em participantes do grupo controle (CTRL), CCL e DA. Como resultado, as FEs apresentaram correlação fraca com as AVDBs e moderada para AVDICs e AVDIDs. Entretanto, as FEs não são as únicas funções cognitivas associadas no desempenho funcional (PAULA et al., 2015).

As AVDBs possuem natureza mais simples e parecem apresentar correlação com habilidades visuoespaciais (PAULA, 2014; MIOSHI et al., 2007), destreza motora fina (PAULA et al., 2016) e no processo de iniciar, planejar e executar algumas tarefas específicas, como, por exemplo, na escolha de roupa adequada para o clima e em tarefas de higiene pessoal (MIOSHI et al., 2007).

Han et al. (2020) investigaram a relação entre os subitens do mini exame do estado mental (MEEM) e a realização das AVDs (AVDBs e AVDIIs) em pacientes com DA. Os resultados indicaram que o uso do banheiro esteve associado com habilidades de memória de trabalho e curto prazo (tarefa de Registro do MEEM). A tarefa de vestir apresentou associação com orientação no tempo. A tarefa de banho envolve o processo de nomeação, percepção e reconhecimento dos objetos (tarefas de nomeação). Alimentar-se, no que lhe concerne, apresentou associação com tarefa de copiar e escrever do MEEM. O processo de orientação temporal apresentou associação com os itens avaliados, exceto com o processo de lavar e passar a própria roupa. Entretanto, o processo de reconhecimento não apresentou correlação com os subitens da funcionalidade. Este resultado não significa que a memória recente não está relacionada a realização de AVDs de forma específica.

Hall et al. (2011) investigaram a relação entre as medidas neurocognitivas e as AVDs (AVDBs e AVDIIs). Funções executivas previu manejo de medicação, transporte, lavar e passar a própria roupa e realizar pequenos trabalhos domésticos. Memória e aprendizagem, no que lhe concerne, previram significativamente capacidade de gerenciar finanças de forma independente, fazer compras e usar o telefone. Tarefas visuoespaciais previram a capacidade de tomar banho, escovar dentes e alimentar-se. Já a atenção simples previu a capacidade do paciente de se vestir sozinho. Cabe ressaltar que os autores encontram diferenças de gênero em relação aos desfechos funcionais. Assim, apesar da realização das AVDBs possuírem natureza mais simples e parece apresentar correlação com alguns processos cognitivos.

Paula et al. (2015) apresentam que prejuízo nas funções executivas, memória (episódica, semântica), linguagem e habilidades visuoespaciais comprometem AVDs de forma seletiva. As AVDIIs apresentam como preditores: funções executivas, memória episódica, linguagem e memória semântica. Já as AVDBs envolvem como preditores as funções executivas e memória episódica. Por fim, a diminuição da destreza motora fina associou-se com a autonomia das AVDBs (PAULA et al., 2016).

Os achados do estudo de Paula et al. (2015) indicam que a memória episódica e as funções executivas foram preditores significativos para realizar as AVDIIs, sendo que as funções executivas não apresentam correlação significativa com o manejo das finanças. A linguagem / memória semântica foi um preditor significativo de independência na realização de compras simples e gerenciamento de finanças e as habilidades visuoespaciais foram um preditor significativo da

capacidade de sair sozinho e usar transporte.

Assim, preditores como realizar pequenos trabalhos domésticos depende das funções executivas, memória episódica e, em menor grau, da linguagem (memória semântica). Lavar roupa apresenta uma maior associação com funções executivas e memória episódica. Uso do telefone depende da linguagem (memória semântica), memória episódica e funções executivas. Preparar refeições depende das funções executivas e memória episódica. O manejo financeiro se associou à memória episódica, linguagem e em menor grau as funções executivas. Sair de casa usando transporte público depende das funções executivas, memória e processamento espacial. Fazer compras depende das funções executivas, memória e linguagem. Já o uso correto das medicações envolveu a memória episódica e as funções executiva e em menor grau a linguagem (memória semântica) (PAULA et al., 2015). O Quadro 4 ilustra às informações referentes as principais funções cognitivas relacionadas as AVDIs.

Quadro 4 – Principais domínios cognitivos relacionados na realização das Atividades de Vida Diária Instrumentais avaliadas pela GADL.

Tipo de AVDIs	Atividade	Domínios cognitivos
AVDIs Complexas	Manejo das finanças	▲ ■
	Fazer compras	▲ ■ ●
	Uso da medicação de forma independente	▲ ●
	Sair de casa para locais distantes	▲ ● ◆
AVDIs Domésticas	Preparar as próprias refeições	▲ ●
	Usar o telefone	■ ●
	Lavar e passar a própria roupa	▲ ●
	Realizar pequenos trabalhos domésticos	▲ ●

Legenda: ▲ Memória Episódica, ● Funções Executivas, ◆ Habilidades Visuoespaciais, ■ Linguagem / Memória Semântica.

Fonte: Adaptado dos achados de: Paula et al. (2015).

Por meio dos trabalhos apresentados neste capítulo é possível compreender que no paciente com DA inicial, forma amnésica, observa-se uma perda significativa e precoce do domínio da memória episódica (MCKHANN et al., 2011). Porém, este domínio não é o único prejudicado durante o processo de diagnóstico. Desta forma, paciente com DA pode apresentar distintos perfis de funcionamento cognitivos (WEINTRAUB; WICKLUND; SALMON, 2012; KARANTZOULIS; GALVIN, 2011; ALASHWAL et al., 2019). No curso clínico DA, os défices cognitivos antecedem os prejuízos funcionais (MARSHALL et al., 2012), visto que diferentes funções cognitivas se associam de forma específica aos desfechos funcionais (PAULA et al., 2015), à compreensão da existência de distintos perfis cognitivos e sua associação com o perfil funcional se torna importante. Essa compreensão pode auxiliar a prática clínica para o estabelecimento do prognóstico de possível DA, auxiliando assim no diagnóstico precoce, intervenções mais direcionadas pela equipe médica (BI et al., 2020; SCHELTENS et al., 2017), com o objetivo de proporcionar uma melhor qualidade de vida para o cuidador e o paciente.

2.6 Análise de agrupamentos na Demência por doença de Alzheimer (DDA)

Para compreender as características específicas e facilitar o diagnóstico de DDA, estudos que utilizam métodos de agrupamentos têm sido relevantes nas últimas décadas na área da saúde (ALASHWAL et al., 2019). Alashwal et al. (2019) apresentam uma revisão com os principais artigos que realizam análise de agrupamento com pacientes com DA.

Habes et al. (2020) apresentam uma revisão com objetivo de compreender os estudos que utilizam abordagens baseadas em agrupamentos de dados para avaliar a heterogeneidade da DA com foco principal na exploração de subtipos de padrões de neurodegeneração da DA. Os autores concluíram que estudos baseados em dados auxiliaram a compreender os subtipos de doença caracterizada por padrões de neuroimagem, neurodegeneração regional distinta, perfis de características patológicas, clínicas e de biomarcadores.

Já os autores Martorelli, Sudo e Charchat-Fichman (2019) realizaram uma revisão sistemática, com objetivo de compreender os distintos perfis cognitivos em pacientes com DDA. Os autores encontraram oito principais estudos que analisaram os dados por agrupamento com o objetivo de compreender os perfis cognitivos dos pacientes com DDA. Por meio destes estudos foi possível compreender que apesar da área estar em crescimento nas últimas décadas, ainda são poucos os estudos a explorá-la.

Com objetivo de compreender melhor os perfis na DA, Paul e Hoque (2010) utilizaram o *K-means* para agrupar um conjunto de dados médicos para prever a probabilidade de doenças. Já o estudo de Escudero, Zajicek e Ifeachor (2011) investigou a aplicação da técnica de agrupamento *K-means* para compreender a probabilidade de conversão de CCL para DA.

Armstrong e Wood (1994), Armstrong et al. (1996) em uma pequena amostra, avaliaram a existência de agrupamentos com base nos emaranhados neurofibrilares e distribuição de placas senis em pacientes com DA. Para alcançar o objetivo foi realizado a análise de agrupamento hierárquico. Os autores identificaram cinco principais perfis. Ao realizar a análise de componente principal (PCA), os autores observaram que estes perfis podem ser agrupados em dois grandes subgrupos: 1 – lesões pequenas e restritas a regiões específicas do cérebro; 2- lesões dispersas no neocórtex.

Com relação à análise de agrupamento utilizando o método hierárquico, os estudos Hwang et al. (2015) e Noh et al. (2014) realizaram os agrupamentos para análise dos resultados de técnicas de neuroimagem em pacientes com DA. Ambos os estudos observaram a existência de três principais agrupamentos: atrofia medial temporal, atrofia parietal e atrofia difusa. Além disso, observou-se

que pacientes com atrofia parietal possuíam declínio em tarefas relacionadas aos domínios da atenção, função visuoespacial, memória e funções executivas, e não apresentam prejuízos em tarefas de linguagem (NOH et al., 2014). Os resultados desse estudo sugerem a existência de distintos prejuízos estruturais, o que pode ocasionar distintos perfis cognitivos. Neste sentido, mesmo nos estágios iniciais da DA, podem ocorrer múltiplos processos de doença (ALASHWAL et al., 2019).

Rocca et al. (2010) avaliaram a existência de agrupamentos com base no perfil neuropsiquiátrico em pacientes com DA. Para alcançar o objetivo foi realizado uma análise de agrupamento de dois passos, a distância Verossimilhança e o Critério Bayesiano de Schwarz (BIC). Os resultados encontraram três principais perfis neuropsiquiátricos: 1- psicótico / comportamental, 2- sintomas depressivos e 3- baixa intensidade dos sintomas.

Wada-Isoe et al. (2020), por meio de uma escala de avaliação breve ("*ABC Dementia Scale Classifies*" (ABC-DS)), que visa avaliar: funções cognitivas, funcionalidade (AVDs) e sintomas comportamentais e psiquiátricos (BPSD), realizaram uma análise de agrupamento hierárquica, pelo método *ward*, em pacientes classificados como DA leve (CDR 1), moderada (CDR 2) e grave (CDR 3). Referente aos pacientes classificados como DA leve, os autores encontraram quatro principais agrupamentos: 1- sem alteração, 2- sem alteração de BPSD e prejuízos cognitivos; 3- prejuízos cognitivos, BPSD e da funcionalidade; 4- ligeira piora de BPSD e prejuízos cognitivos e funcionais.

Visando compreender os distintos perfis cognitivos, Martin et al. (1986) realizaram análise de componente principal (PCA) em uma pequena amostra. Seus resultados indicaram subgrupos distintos caracterizados por perfis qualitativamente diferentes de comprometimento cognitivo. Os autores observaram: 1- prejuízos em habilidades visuoespaciais, 2- prejuízos verbais.

Binetti et al. (1993) realizaram um estudo piloto, em uma pequena amostra com participantes dos grupos controle e DA. Utilizaram como técnica de agrupamento o método hierárquico. Como resultado obtiveram pelo menos dois perfis cognitivos, de tal forma que um perfil apresenta comprometimento nas medidas de linguagem, raciocínio abstrato e fluência verbal e, o segundo, comprometimento acentuado da memória.

Fisher et al. (1996) inicialmente realizaram a análise com diversos algoritmos de agrupamentos hierárquicos. Ao final foram encontrados três principais perfis cognitivos distintos. De tal forma que um grupo apresentou prejuízos moderados e graves em dispraxia construtiva. O segundo grupo apresentou prejuízo na habilidade de nomeação, entretanto sem prejuízos visuoespaciais. Por fim, o terceiro grupo apresentou um desempenho mais elevado que os demais grupos, de tal forma que houve desempenho preservado em nomeação embora apresentasse dificuldade no

processo da cópia de figuras simples. Cabe ressaltar que os grupos não diferiram em relação a sintomas depressivos, nível de escolaridade e idade.

Davidson et al. (2009) encontraram quatro principais perfis cognitivos ao utilizarem a escala Mattis de avaliação para casos de Demência como medida de agrupamento e a análise de classes latentes: um grupo com comprometimento global leve, o segundo com comprometimento global grave, o terceiro perfil apresentou comprometimentos de atenção e visuoconstrução e, outro grupo, com prejuízo de memória e orientação. Vardy et al. (2013) encontraram três principais perfis cognitivos ao utilizarem o procedimento hierárquico. 1- déficits cognitivos leves e menor prevalência de história familiar 2- prejuízo leve amnésico e 3- prejuízos amnésicos significativos.

Stopford et al. (2008), em uma pequena amostra com participantes do grupo controle e DA avaliaram os fenótipos cognitivos dos pacientes com DA. Inicialmente realizaram uma análise de fatores e, posteriormente, a análise de agrupamento. Utilizaram o método hierárquico como técnica de agrupamento e a distância euclidiana como medida de similaridade. Ao final do processo, encontraram treze principais perfis cognitivos distintos. Entretanto, somente quatro perfis cognitivos demonstraram prejuízo desproporcional em um domínio em comparação aos demais, sendo a característica que distingue cada perfil: prejuízo em habilidade visuoespacial, funções executivas, praxia e linguagem.

Peter et al. (2014) realizaram estudo longitudinal envolvendo 127 participantes com DA provável, com objetivo de investigar as características dos perfis cognitivos na DA e sua estabilidade em um período de 24 meses. Inicialmente, realizaram uma análise de componente principal (PCA) e, posteriormente, análise de agrupamentos por meio do método hierárquico. No ponto inicial de acompanhamento, aos 6 e 12 meses, foram encontrados quatro principais agrupamentos de prejuízos cognitivos significativo: 1- semântico, 2- amnésico (DA típico), 3- memória preservada e prejuízo significativo em visuoconstrução, 4- intrusão. Após 24 meses de acompanhamento, observou-se um quinto perfil cognitivo, com prejuízo significativo da evocação tardia da memória episódica.

No estudo publicado por Scheltens et al. (2015) foi utilizado o método de análise de classes latentes. Neste estudo, foram encontrados oito principais perfis cognitivos distintos: prejuízos leve e moderado da memória, sem prejuízo na memória e com prejuízo leve em habilidade visuoespacial, funções executivas e prejuízos moderados em habilidades visuoespacial. Além disso, os autores observaram que o agrupamento sem declínio na memória e com prejuízo moderado em tarefas visuoespaciais era mais jovem. Smits et al. (2013) correlacionaram a presença de atrofia posterior (AP) e atrofia do lobo temporal medial com as diferenças de desempenho dos domínios cognitivos na DA. Em conclusão, o estudo demonstra que atrofia específica se relacionam ao comprometimento em domínios cognitivos específicos.

Scheltens et al. (2017) utilizaram como abordagem um pacote estatístico do R, denominado NMF, para uma abordagem de dupla de agrupamentos. Os pacientes eram de quatro grandes *coortes*. Observaram dois agrupamentos cognitivos principais: com comprometimento significativo da memória e sem comprometimento significativo desta função. Estes dois agrupamentos foram associados a características demográficas e clínicas. Os autores observaram que o grupo sem comprometimento da memória era predominantemente mais jovem e possuía atrofia posterior mais grave. Entretanto, o grupo com comprometimento significativo da memória apresentou maior prevalência do alelo $\epsilon 4$ da ApoE.

Quadro 5 – Procedimentos utilizados para a avaliação dos participantes.

Artigo	Método de agrupamento	Quantidade de perfis
Martin et al. (1986)	Análise de componente principal (PCA)	2
Binetti et al. (1993)	Procedimento hierárquico	2
Fisher et al. (1996)	Procedimento hierárquico	3
Stopford et al. (2008)	Procedimento hierárquico	13
Davidson et al. (2009)	Análise de classes latentes	4
Vardy et al. (2013)	Procedimento hierárquico	3
Peter et al. (2014)	Procedimento hierárquico	5
Scheltens et al. (2015)	Análise de classes latentes	8
Scheltens et al. (2017)	Algoritmo de agrupamento NMF	2
Wada-Isoe et al. (2020)	Procedimento hierárquico	4

Em suma, as abordagens de agrupamentos com objetivo de compreender os distintos perfis cognitivos em pacientes com DA, variam em relação à metodologia de agrupamento utilizada, a quantidade de subgrupos encontrados, domínios comprometidos e características sociodemográficas, como demonstrado pelo [Quadro 5](#). De forma geral, é possível compreender a existência de distintos perfis cognitivos na DA. Entretanto, estes perfis ainda não se encontram bem definidos, visto que nos estudos apresentados foram encontrados entre dois a treze principais perfis. Além disso, existe uma lacuna na literatura sobre a compreensão da influência dos fenótipos cognitivos nos desfechos funcionais.

3 Justificativa e objetivos

3.1 Justificativa

No contexto dos estudos aplicados à saúde, é comum se utilizar métodos de agrupamento para facilitar o diagnóstico de vários transtornos. No entanto, existem poucos estudos deste tipo envolvendo pacientes com DA, sendo necessário mais estudos nesta área (ALASHWAL et al., 2019; MARTORELLI; SUDO; CHARCHAT-FICHMAN, 2019).

Ao longo dos anos, o diagnóstico de demência têm se tornado mais simples em função do desenvolvimento de novas ferramentas que auxiliam a avaliação cognitiva e funcional, a compreensão dos achados neuropatológicos e de fatores genéticos. Entretanto, o estabelecimento de prognóstico de cada caso ainda é um grande desafio, pois existem diversos perfis cognitivos em um mesmo diagnóstico (MARTORELLI; SUDO; CHARCHAT-FICHMAN, 2019) e não há um padrão bem definido para um perfil cognitivo capaz de prever de forma clara os prejuízos futuros da funcionalidade. Nesse sentido, uma melhor compreensão dos fenótipos cognitivos/neuropsicológicos pode auxiliar a estabelecer a evolução dos pacientes com DA.

No curso do declínio da DA, os défices cognitivos antecedem os prejuízos funcionais (BONDI et al., 2014; MARSHALL et al., 2012; CLOUTIER et al., 2020). Estudos prévios demonstraram a existência de distintos perfis cognitivos em pacientes com DA (MARTORELLI; SUDO; CHARCHAT-FICHMAN, 2019). Entretanto, os subgrupos encontrados variaram nos estudos, de tal forma que estes perfis ainda não se encontram bem definidos. Observa-se ainda uma lacuna na literatura sobre a compreensão da influência dos fenótipos cognitivos nos desfechos funcionais.

Estudos na área apresentam que as diferentes funções cognitivas se associam de forma específica aos desfechos funcionais (PAULA et al., 2015). Em áreas bem estudadas como a DA, a compreensão e previsão do processo evolutivo pode contribuir para definir estratégias de intervenção, a fim de minimizar o declínio (NJEGOVAN et al., 2001; MATSUDA; SAITO, 2005; PAULA et al., 2015).

3.2 Definição do problema de pesquisa

Este trabalho visa compreender os perfis cognitivos e comportamentais da DA e seus desfechos nas AVDs, visto que essa contribuição pode auxiliar a prever e antecipar intervenções mais bem direcionadas a cada paciente, compatíveis com suas especificidades cognitivas.

Neste contexto, este trabalho possui como hipótese: existem distintos perfis cognitivos na variante amnésica da DDA leve (CDR= 1) e que tais perfis se diferenciam quanto aos desfechos funcionais.

A Figura 12 ilustra a hipótese apresentada. A partir do desempenho dos participantes com diagnóstico de DDA leve é possível classificá-los de tal modo que cada participante é semelhante aos outros nos agrupamentos encontrados com base no desempenho das medidas cognitivas utilizadas (em instrumentos utilizados na fase de avaliação do exame neuropsicológico). Além disso, tal homogeneidade dos fenótipos cognitivos devem diferenciar em relação aos desfechos funcionais.

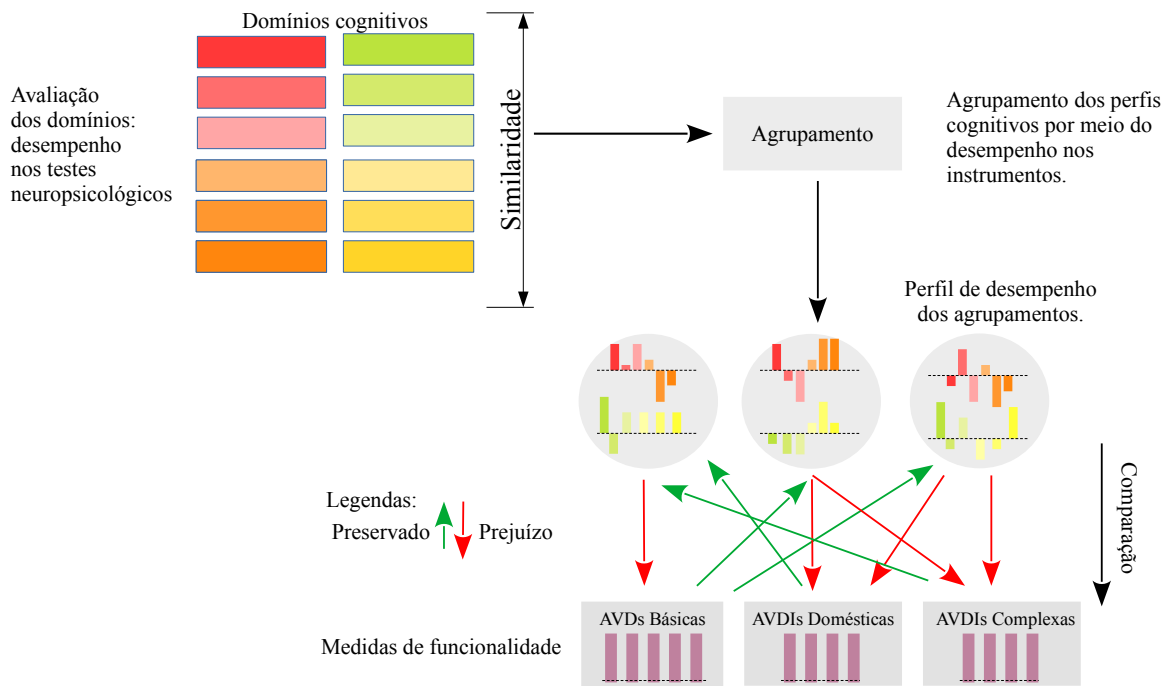


Figura 12 – Hipótese e metodologia geral do estudo.

3.3 Objetivos

O objetivo deste trabalho consiste em identificar perfis cognitivos com base na avaliação neuropsicológica de pacientes idosos com diagnóstico de transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Alzheimer forma leve e comparar seus desfechos na realização das atividades de vida diárias (AVDs) em diferentes níveis de complexidade.

Para que tal objetivo fosse atingido, uma série de objetivos específicos foram considerados:

- Identificar os principais perfis cognitivo-comportamentais em pacientes com DA, considerando pacientes da variante amnésica em estágio inicial (CDR 1);
- Verificar o desempenho desses grupos, por meio dos principais instrumentos utilizados durante o exame neuropsicológico;
- Analisar os resultados dos participantes que possuem material biológico para a realização da genotipagem da ApoE em relação aos principais perfis cognitivo-comportamentais;
- Analisar como os perfis cognitivo-comportamentais diferem em AVDs e seus principais declínios funcionais;
- Identificar padrões cognitivos-funcionais em portadores de DA comparado aos pacientes com CCL e com cognição preservada (CTRL), durante o processo de evocação imediata e tardia da memória episódica verbal, avaliada pelo instrumento RAVLT.

4 Métodos

Este capítulo descreve os métodos empregados para a realização do objetivo aqui proposto. Inicialmente é apresentado o local em que foi realizado o estudo (Seção 4.1), considerações éticas (Seção 4.2), participantes (Seção 4.3), genotipagem da ApoE (Seção 4.4) e instrumentos utilizados para a realização desta pesquisa (Seção 4.5). Por fim, são apresentados os procedimentos estatísticos (Seção 4.6) utilizados para alcançar os objetivos aqui propostos.

4.1 Local da coleta

O estudo foi realizado no Instituto Jenny de Andrade Faria da UFMG, um centro de atendimento terciário à saúde do idoso. Trata-se de um centro de referência ambulatorial no processo de avaliação diagnóstica, tratamento interdisciplinar e acompanhamento longitudinal de participantes idosos.

Com início de suas atividades em 2010, o Instituto Jenny de Andrade Faria abrange o Programa Mais Vida (PMV). O PMV é uma parceria entre a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas (HC), o estado de Minas Gerais e a prefeitura de Belo Horizonte, com o objetivo de prestar assistência a saúde do idoso. O ambulatório faz parte da clínica escola e existem algumas linhas de pesquisas em andamento de caráter interdisciplinar, integradas a programas de graduação, pós-graduação, residências médicas, entre outros. O atendimento dos idosos é realizado por uma equipe multidisciplinar especializada, composta por profissionais da fonoaudiologia, fisioterapia, farmácia clínica, enfermagem, nutrição, psicologia/ neuropsicologia e geriatria.

Cintra (2017) detalha o fluxo de acompanhamento e atendimento proposto no Instituto Jenny de Andrade Faria. O fluxo de atendimento é composto por encaminhamentos realizados pela atenção primária (Centro de Saúde). Ao serem encaminhados ao ambulatório, os pacientes são atendidos, inicialmente, pelo médico geriatra. Pacientes com suspeita de CCL e DA são encaminhados para o ambulatório de pesquisa de CCL e demência do mesmo Serviço. Estes pacientes são submetidos a avaliação neuropsicológica após nova avaliação pelo geriatra, que solicita exames complementares e exames de neuroimagem (tomografia computadorizada (TC), e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) do encéfalo). Os exames complementares auxiliam no diagnóstico etiológico do declínio cognitivo. Ao final do processo é realizada uma reunião clínica envolvendo os profissionais responsáveis. Por fim, após o diagnóstico, os pacientes seguem dois fluxos principais: 1- encaminhamento para o ambulatório de referência (diagnóstico de DA) para início do tratamento, ou 2- permanecem neste ambulatório (cognição normal para a idade e escolaridade

e CCL) para seguimento anual. A [Figura 13](#) ilustra o fluxo de atendimento destes pacientes (com comprometimento cognitivo inicial) na instituição.

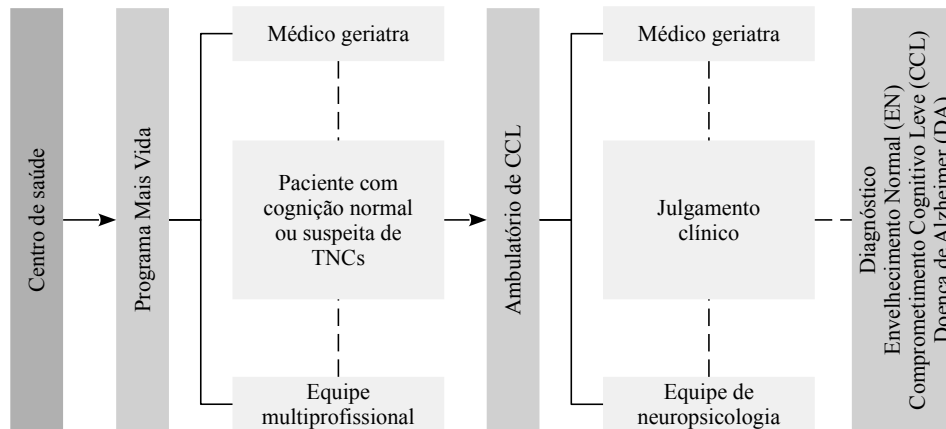


Figura 13 – Fluxo de atendimento no Instituto Jenny de Andrade Faria.

Fonte: Adaptado de: [Paula et al. \(2016\)](#) e [Cintra \(2017\)](#).

[Bicalho et al. \(2013\)](#), descrevem os fatores clínicos e características sociodemográfica dos pacientes que passaram pela instituição entre os períodos de 2006 e 2009. [Cintra \(2017\)](#) apresenta os fatores relacionados a remissão e conversão dos pacientes com CCL. Já nos estudos de [Paula et al. \(2013\)](#), [Paula et al. \(2016\)](#) descrevem o protocolo utilizado no processo de diagnóstico e classificação dos participantes pela equipe de neuropsicologia.

4.2 Considerações éticas

Este estudo faz parte de um projeto maior em andamento, no Instituto Jenny de Andrade Faria, que envolve o acompanhamento de pacientes com Transtornos Neurocognitivos. O estudo encontra aprovado pelo comitê de ética em pesquisa pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (CAAE: 318.0.203.000-11) (Ver [Apêndice A](#)).

O estudo foi realizado de acordo com a declaração de Helsinque ([ASSOCIATION et al., 2014](#)) e os princípios de ética foram respeitados, em conformidade com a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde. Foi informado aos participantes e familiares (cuidadores de pacientes com suspeita de demência) o termo de consentimento o livre e esclarecido (TCLE) (Ver [Apêndice B](#)).

Os participantes e cuidadores de pacientes com suspeita de demência, deram consentimento por escrito, para participação do estudo. Cabe ressaltar, que a não participação, não acarretou nenhum ônus aos atendimentos, sendo que, os mesmos seguiram os fluxos de atendimento, diagnóstico e tratamento previstos pela instituição.

4.3 Participantes

O presente estudo foi realizado a partir da análise do banco de dados de pacientes avaliados pelo serviço de neuropsicologia do Instituto Jenny de Andrade Faria, no período compreendido entre: 2010 e 2021.

Os pacientes foram atendidos pela equipe de neuropsicologia no ambulatório Jenny de Andrade Faria, no período de 2010 e 2021 e realizaram pelo menos uma avaliação neuropsicológica com a equipe de neuropsicologia no período. Os indivíduos foram classificados conforme o diagnóstico clínico e foram separados em quatro grupos distintos: CCL, CTRL, DDA e outros, sendo que o último inclui participantes classificados como Demência não DA, dúvidas, transtorno psiquiátrico, como demonstrado pela [Figura 14](#).

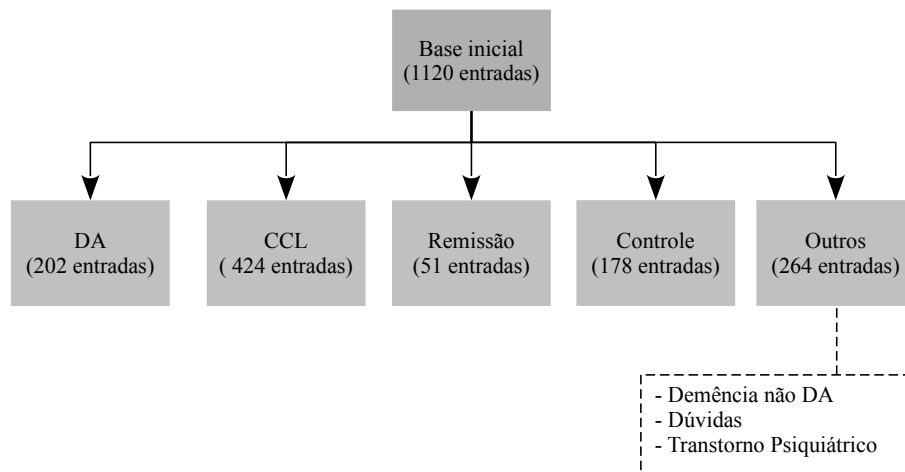


Figura 14 – Diagnóstico clínicos da base de dados.

Para a realização deste trabalho, foram incluídos participantes com diagnóstico de DA, provável forma amnésica e em estágio inicial (CDR 1). Os diagnósticos foram discutidos pela equipe multidisciplinar composta por geriatra e neuropsicólogo, com a participação da coordenadora do estudo.

O diagnóstico de demência secundária a doença de Alzheimer foi realizado com os critérios propostos por [McKhann et al. \(2011\)](#)¹. A gravidade de DA foi classificada de acordo com o *Clinical Dementia Ratio* (CDR) como CDR 1 (demência leve) ([MAIA et al., 2006](#); [O'BRYANT, 2008](#)). O prejuízo funcional foi avaliado por meio da escala geral de atividade de vida diária (GADL) ([PAULA et al., 2015](#)).

Em pacientes com demência secundária a DA leve observa-se memória prejudicada, perdas em AVDICs, como, por exemplo, finanças, manejo da medicação; dificuldades leves em atividades

¹ Os critérios propostos por [McKhann et al. \(2011\)](#) são melhores detalhados na [Seção 2.2](#)

domésticas e que podem necessitar de pequeno auxílio em algumas atividades básicas. Porém, tarefas de autocuidado ainda se encontram preservadas. Em geral, apresentam pouca manifestação comportamental, assim como discretas mudanças na personalidade passiva.

Foi empregado como critérios de inclusão neste estudo:

- Indivíduos idosos,
- Diagnóstico clínico de DA provável, forma amnésica, fase inicial (CDR 1),
- Ter sido submetido a avaliação neuropsicológica,
- Possuir somente uma avaliação com o diagnóstico de DA na base de dados, para evitar duplicação de dados.

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados:

- Participantes com diagnóstico de DA de sintomatologia moderada (CDR 2) ou grave (CDR 3),
- Presença de alguma outra doença neurológica, como:
 - Presença de demência de outra etiologia,
 - *Delirium*,
 - Transtorno mental grave.
- Limitações sensoriais ou motoras que os impedissem de realizar os procedimentos da pesquisa,
- Possuir mais que 23% de dados faltantes (ver: [Figura 17](#)),
- Indivíduos que apresentavam escore igual a 6 ou mais pontos na Escala de Depressão Geriátrica de 15 pontos (GDS-15) e/ou com 5 ou mais pontos do DSM 4, foram considerados como portadores de transtorno depressivo maior ([PARADELA; LOURENÇO; VERAS, 2005](#)) sendo excluídos do estudos 1 (ver [Apêndice C](#)). Entretanto, é importante ressaltar que este critério não foi empregado no estudo principal.

A [Figura 15](#) ilustra a base final e o processo de seleção dos participantes deste estudo. Como representado pela [Figura 15](#), 202 entradas na base inicial foram classificadas como DDA, destes, 196 foram diagnosticados como DA leve (CDR-1). Em um segundo momento, foram discutidos com a equipe de referência, os pacientes com histórico prévio de Acidente vascular encefálico (AVE), neste processo houve a exclusão de 6 participantes, resultando em 190 entradas. Posteriormente, foi realizado o critério de exclusão referente ao número máximo de dados faltantes, 37 participantes foram excluídos neste processo, resultando em 153 entradas. Posteriormente foi aplicado o critério de entradas duplicadas, resultando em 12 exclusões (8 entradas foram excluídas referente ao acompanhamento longitudinal e 4 referente a dados duplicados). Após empregar os critérios de inclusão e exclusão do estudo na base de dados inicial, a amostra final

de pacientes com demência secundária a DA forma leve foi de 141 participantes.

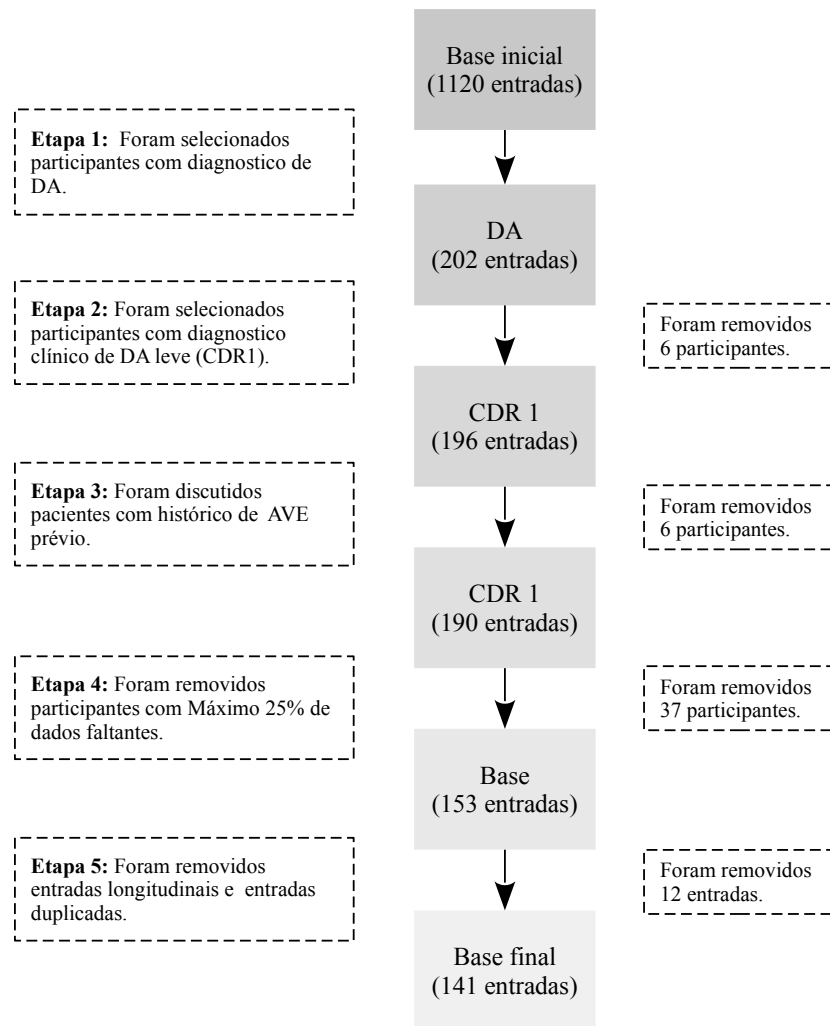


Figura 15 – Critérios de seleção da base de dados final.

Em adição, o estudo complementar ([Apêndice C](#)) contempla participantes dos grupos: envelhecimento saudável / grupo controle (CTRL), CCL amnésico de único e múltiplos domínios e DA, cada grupo foi composto por 60 participantes.

Os participantes do grupo CTRL apresentaram resultados da avaliação neuropsicológica dentro da faixa da normalidade considerando a idade e o nível de escolaridade e, também, uma pontuação de CDR de 0. Para confirmar o diagnóstico de CCL adotaram-se os critérios propostos por [Petersen et al. \(2001\)](#). O grupo CCL restringiu-se aos sujeitos com CCL amnésico (de único ou múltiplos domínios), atividades de vida diária preservada, ausência de demência e pontuação de 0,5 no CDR ([MAIA et al., 2006](#)). Indivíduos com DA leve tiveram uma perda nas atividades de vida diária, CDR 1, atendendo aos critérios prováveis de DA leve propostas por [McKhann et al. \(2011\)](#).

Os critérios de inclusão dos participantes para os estudos complementares foram: ter realizado o Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT) (REY, 1958; PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018), Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975; BRUCKI et al., 2003), *Clinical Dementia Ratio* (CDR) (MORRIS, 1997; MAIA et al., 2006), a Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15) (ALMEIDA; ALMEIDA, 1999; PARADELA; LOURENÇO; VERAS, 2005) e a Escala Geral de Atividades de Vida Diária (GADL) (PAULA et al., 2014). Indivíduos que apresentavam escore igual a 6 ou mais pontos na Escala de Depressão Geriátrica de 15 pontos (GDS-15), foram considerados como portadores de transtorno depressivo maior sendo excluídos dos estudos complementares (PARADELA; LOURENÇO; VERAS, 2005).

4.4 Variável genética

Dos 141 participantes classificados como DA leve e inclusos neste estudo, foi coletado material biológico para a realização da genotipagem da ApoE de 78 participantes. Foi analisado o polimorfismo da ApoE (rs429358 e rs7412) para determinar as variantes genéticas dos alelos: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$.

Bicalho (2010), Cintra (2017) e Bicalho et al. (2013) detalham o processo de genotipagem. Para este processo, foi realizado a coleta da amostra biológica, por meio da punção venosa em tubo contendo anticoagulante EDTA (tubo roxo). O DNA genômico foi extraído dos leucócitos a partir do sangue total.

A genotipagem foi realizada por meio da técnica de *Real time* PCR (PCR em tempo real) no laboratório de medicina molecular da Faculdade de Medicina da UFMG. A discriminação dos alelos foi obtida usando o *MxPro QPCR- Software, 2007* e *TaqMan 5*. Os resultados foram analisados e comparados por pelo menos dois observadores diferentes treinados.

Como apresentado em Scheltens et al. (2015), Scheltens et al. (2017), o processo final codificou os resultados referente a carregador ou não carregador do alelo $\epsilon 4$, ou seja, participantes portadores do genótipo $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ e $\epsilon 4/\epsilon 4$ foram classificados como carreador, já $\epsilon 2/\epsilon 3$ e $\epsilon 3/\epsilon 3$ como não carreador do alelo $\epsilon 4$.

4.5 Instrumentos

Ao longo dos anos, diversos protocolos foram utilizados no processo de avaliação dos participantes (protocolos de avaliação longos, breves, entre outros) e publicados anteriormente em artigos, como, por exemplo, os estudos de: Paula et al. (2011), Jardim et al. (2012), Paula et al. (2012), Paula et al. (2013), Paula et al. (2013), Paula et al. (2013), Bicalho et al. (2013), Bertola et al.

(2014), Ávila et al. (2015), Paula, Malloy-Diniz e Romano-Silva (2016), e em teses e dissertações, como, por exemplo, Moreira (2013), Paula (2014), Ávila (2014), Costa (2015), Pires (2020).

No Brasil, existe uma discrepância entre o nível de escolaridade formal nos idosos, (uma variação entre idosos analfabetos funcionais e idosos com alta escolaridade) e nível socioeconômico. Bicalho et al. (2013) e Paula et al. (2013) evidenciaram que os idosos atendidos no Instituto Jenny de Andrade Faria apresentavam predominantemente um nível baixo de escolaridade (cerca de 4 anos de escolarização). Neste sentido, em média, os participantes deste estudo apresentam baixo nível de escolaridade formal.

A baixa escolaridade pode impactar no desempenho de alguns testes cognitivos e interpretação dos seus resultados. Por esta razão, a escolha dos instrumentos presentes na bateria de avaliação considerou os impactos desta variável. O protocolo final (Apêndice E) foi baseado na bateria de testes proposta por Paula et al. (2013), visto que esse foi validado para esta população e as medidas possuem boa precisão para o diagnóstico de DA.

Este estudo possui como foco a avaliação da: memória; funções executivas; velocidade de processamento; linguagem e visuoconstrução. O Apêndice A detalha os principais instrumentos utilizados neste trabalho. O desempenho bruto dos participantes foi normatizados de acordo com as normas brasileiras, por meio do *escore Z*. Neste sentido, o Quadro 6 apresenta a relação entre os domínios cognitivo, os instrumentos utilizados para sua avaliação ao exame neuropsicológico e as referências aos artigos relacionados às adaptações culturais e validações para a população brasileira.

Além dos principais domínios avaliados, a funcionalidade também foi avaliada por meio da Escala Geral de Atividades de Vida Diária (GADL) (PAULA et al., 2014; PAULA et al., 2015; PAULA et al., 2016; PAULA et al., 2017; PAULA, 2018) que avalia a funcionalidade referente aos processos de autocuidado (AVDBs), atividades instrumentais domésticas (AVDIDs) e complexas (AVDICs). A escala para avaliar a funcionalidade é apresentada no Apêndice B.

Em suma, os instrumentos finais que compõe a realização deste estudo foram:

- Avaliação cognitiva:
 - Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT),
 - Fluência Verbal semântica (FVS),
 - Fluência Verbal fonêmica (FVF),
 - Cubos de Corsi,
 - Span de Dígitos,
 - Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas (TN-LIN),

- Bateria de Avaliação Frontal (FAB),
- Teste dos Cinco Dígitos (FDT),
- Versão simplificada da Figura Complexa de Taylor (sTCFT),
- Torre de Londres (TOL),
- Construção com Palitos,
- Avaliação Funcional:
 - Escala Geral de Atividades de Vida Diária (GADL).

Quadro 6 – Procedimentos utilizados para a avaliação dos participantes.

Domínio Cognitivo	Instrumentos	Adaptação brasileira
Cognição Geral	DRS	Foss et al. (2013)
	CDR	Maia et al. (2006)
Memória Episódica	RAVLT	Paula e Malloy-Diniz (2018)
	sTCFT Evocação Imediata	Paula et al. (2016)
	sTCFT Evocação Tardia	Paula et al. (2016)
Memória de Curto Prazo	Cubos de Corsi Ordem Direta	Kessels et al. (2008)
	Span de Dígitos Ordem Direta	Kessels et al. (2008)
Memória Operacional	Cubos de Corsi Ordem Inversa	Kessels et al. (2008)
	Span de Dígitos Ordem Inversa	Kessels et al. (2008)
Linguagem / Memória Semântica	TN-LIN	Paula et al. (2013)
	Token Test	Paula et al. (2012)
	Fluência Verbal Animais	Fichman et al. (2009)
Funções executivas	Fluência Verbal FAS	Machado et al. (2009)
	Bateria de Avaliação Frontal FAB	Paula et al. (2013)
	FDT Inibição	Sedó, de Paula e Malloy-Diniz (2015)
	FDT Flexibilidade	Sedó, de Paula e Malloy-Diniz (2015)
Velocidade de processamento	TOL	Paula et al. (2012)
	FDT Leitura	Sedó, de Paula e Malloy-Diniz (2015)
	FDT Escolha	Sedó, de Paula e Malloy-Diniz (2015)
Visuoconstrução	sTCFT Cópia	Paula et al. (2016)
	Construção com Palitos	Paula et al. (2013)

Legenda: CDR: *Clinical Dementia Rating*, FDT: Teste dos cinco dígitos, DRS: Escala de avaliação para casos de Demência, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, TOL: Torre de Londres, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, sTCFT: Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor.

Para avaliação dos sintomas psiquiátricos mais comuns, como alucinação, delírios, agitação, depressão, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritação, comportamento motor aberrante, comportamentos noturnos, alteração apetite e do sono utilizou-se o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) (CUMMINGS et al., 1994).

4.6 Procedimento Estatístico

A preparação da base de dados foi realizada pelo programa de software estatístico SPSS (IBM Inc, 2020, versão 27.0.1.0), e as análises estatísticas foram realizadas por meio da linguagem de programação Python (Python Software Foundation, versão 3.8) com as bibliotecas estatísticas e

de aprendizado de máquina: Sklearn, Statsmodels, Scipy, Matplotlib e Numpy. Uma compreensão sobre a linguagem de programação Python e aprendizado de máquina é melhor apresentado nos [Apêndice C](#) e [Apêndice D](#).

A seleção dos participantes presentes neste estudo se encontra representado pelas [Figura 14](#) e [Figura 15](#). Os principais passos e procedimentos estatísticos utilizados para realizar a análise dos dados, neste trabalho se encontram representado pela [Figura 16](#).

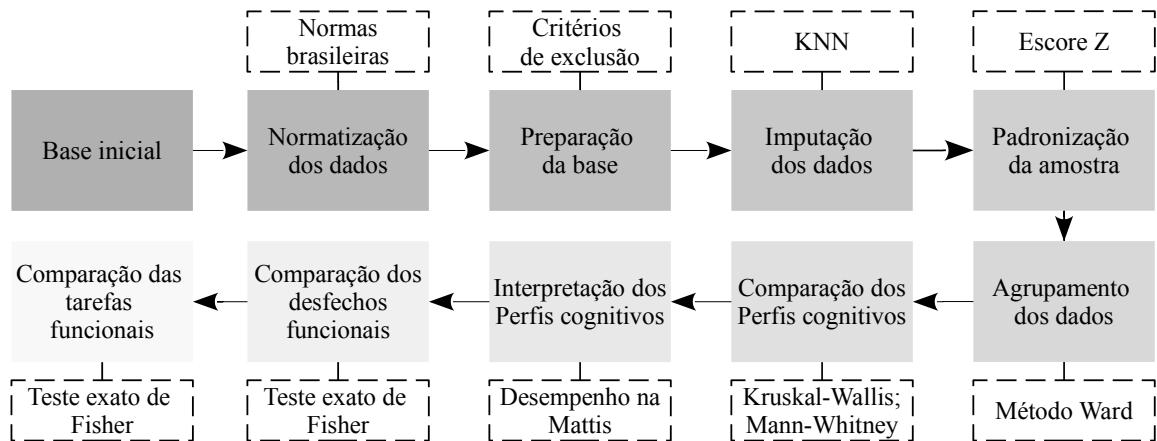


Figura 16 – Etapas para realizar a análise dos dados.

Legenda: KNN: *K-Nearest Neighbors*

4.6.1 Preparação da base de dados

Embora alguns instrumentos da avaliação tenham sido distintos entre os participantes ao longo dos anos, alguns destes permaneceram estáveis. Ao final, o protocolo utilizado neste estudo foi baseado no processo de seleção dos instrumentos de avaliação neuropsicológica mais utilizada no decorrer dos últimos anos e validado para esta população (PAULA et al., 2013). A escolha dos participantes e instrumentos se deu por meio da análise gráfica, visando uma maior abrangência e maximização do número de participantes. Para isso, como representada pela [Figura 17](#), foi realizado o corte de máximo de 30% e 23% de dados faltantes para os instrumentos e participantes, respectivamente. Tais valores são representados de forma gráfica no ponto que ocorre uma queda acentuada na quantidade de dados faltantes no gráfico de linha.

O processo de tratamento da base influenciou no tamanho amostral final. Portanto, ocasionalmente alguns participantes apresentam dados faltantes do protocolo definido para a realização deste trabalho. A [Figura 17](#) demonstra o algoritmo da seleção dos participantes do estudo.

Em suma, foi realizado a seguinte ordem no processo de preparação da base:

Inclusão de pacientes DA → Exclusão CDR \neq 1 → Exclusão instrumentos: \geq 30%
 → Exclusão participantes: \geq 23% dados faltantes → Exclusão de entradas duplicadas.

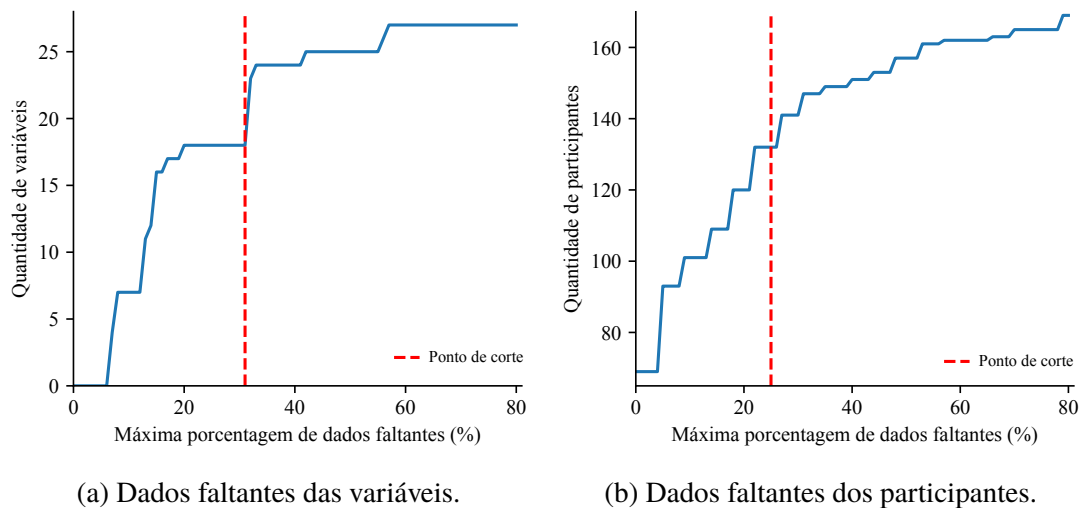


Figura 17 – Relação de variáveis (instrumentos) por percentagem de dados faltantes para o processo de seleção dos dados.

Legenda: A figura apresenta o gráfico de linha para a escolha dos participantes e instrumentos. Na figura o eixo x representa a percentagem de dados faltantes. Já o eixo y a quantidade de variáveis e quantidade de participantes, respectivamente nas figuras A e B. O ponto de corte é representado pela linha pontilhada, e foi realizado na posição que se observa uma queda acentuada (da direita para esquerda) na quantidade de dados faltantes.

4.6.2 Considerações sobre dados faltantes (*missing data*)

Inicialmente, foi computada a distribuição dos dados faltantes (*missing data*) e constatou-se que os dados são distribuídos de forma completamente aleatória (MCAR = *Missing Completely at Random*), ou seja, a omissão não está relacionada às variáveis. A análise de dados faltantes foi realizada pelo procedimento automático do SPSS 27.0.1.0 (IBM Inc, 2020). Computou-se o teste *Missing Completely at Random* (MCAR) de Little (1998). O resultado ($\chi^2 = 3343,501$, $p = 0,940$) sugeriu que os dados faltantes estavam distribuídos de forma completamente aleatória.

Para resolver o problema de dados incompletos existem algumas soluções comuns aplicadas pelos pesquisadores. A primeira inclui omitir os registros que contém valores ausentes, ou seja, restringir a análise dos dados aos sujeitos que possuem todos os dados (NUNES; KLÜCK; FACHEL, 2009; NUNES; KLÜCK; FACHEL, 2010). Tal alternativa não é adequada a este trabalho, visto que este método influencia no tamanho amostral e pode suscitar em resultados de baixa precisão e relevância.

Outra alternativa para se trabalhar com dados faltantes decorre do processo de imputação simples. Neste processo um valor ausente é imputado uma única vez e, ao final do processo, é apresentando um valor admissível para cada dado ausente, de uma variável específica em conjunto de dados (por exemplo: média, mediana, regressão simples). Optou-se por adotar a técnica de imputação simples por ser o método mais acessível, de fácil implementação e bastante utilizado pela literatura (NUNES; KLÜCK; FACHEL, 2009; NUNES; KLÜCK; FACHEL, 2010; JADHAV;

PRAMOD; RAMANATHAN, 2019).

Jadhav, Pramod e Ramanathan (2019) comparam o desempenho de diferentes técnicas de imputação, como média, mediana, *K-Nearest Neighbors* (KNN), *Predictive Mean Matching* (PMM), *Bayesian Linear regression*, entre outros. Os resultados sugerem que o método de imputação KNN demonstra melhores resultados para análise de dados faltantes quando comparado aos demais métodos analisados. As principais vantagens do KNN consistem na possibilidade de manipular e prever características quantitativas e qualitativas (WATADA et al., 2016). O método apresenta parâmetros adequados para tratar bases de dados que possuem múltiplos valores ausentes (BATISTA; MONARD, 2002; ZHANG, 2012; WATADA et al., 2016). Assim, optou-se por preencher os dados faltantes usando a técnica de imputação KNN.

O KNN (*K-Nearest Neighbors* ou K-vizinhos mais próximos) é um algoritmo de aprendizado de máquina simples e supervisionado, que pode ser usado para resolver problemas de classificação e regressão (BATISTA; MONARD, 2002; ZHANG, 2012). A técnica é bastante utilizada em processos de dados faltantes (*missing data*), classificação e aprendizagem profunda (*machine learning*) (BATISTA; MONARD, 2002; JADHAV; PRAMOD; RAMANATHAN, 2019; WATADA et al., 2016). Neste método o aprendizado baseia-se no processo de similaridade de um dado (um vetor) do outro, ou seja, os valores ausentes são imputados copiando valores de registros semelhantes do mesmo conjunto de dados (BATISTA; MONARD, 2002; JADHAV; PRAMOD; RAMANATHAN, 2019). Uma breve compreensão sobre aprendizado de máquina é melhor apresentado no Apêndice D.

O KNN auxilia no processo de imputação de atributos discretos (o valor mais frequente entre os k-vizinhos mais próximos) e atributos contínuos (a média entre os k-vizinhos mais próximos). Por se tratar de uma técnica de aprendizado de máquina simples e supervisionado, para realizar sua implementação não há necessidade de criar um modelo preditivo para cada atributo de dados ausentes. Desta forma, é considerado como um processo adequado para tratar vários valores ausentes (BATISTA; MONARD, 2002).

O treinamento da base é formado por vetores de N dimensões. A similaridade dos dois atributos é determinada pela função de distância (BATISTA; MONARD, 2002; JADHAV; PRAMOD; RAMANATHAN, 2019; WATADA et al., 2016; CHOUDHURY; KOSOROK, 2020). O KNN é executado pelo encontro das distâncias entre uma consulta (valor faltante) e todos os exemplos dos dados, selecionando os exemplos de números especificados (k) mais próximos da consulta (esses elementos são chamados de K-vizinhos mais próximos), então volta para o rótulo mais frequente (no caso de classificação) ou é calculado a média dos rótulos (em caso de regressão).

É importante a definição do valor de K (WATADA et al., 2016; CHOUDHURY; KOSOROK, 2020). Neste trabalho definiu o valor de $k = 3$. A Figura 18 exemplifica o funcionamento do algoritmo KNN, em que $K = 3$. Ao final, a distância entre os pontos é calculada pela distância euclidiana (norma L_2), ou seja, a média ponderada das contribuições de cada variável (WATADA et al., 2016; CHOUDHURY; KOSOROK, 2020).

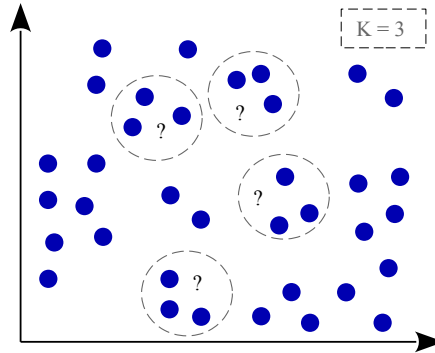


Figura 18 – Funcionamento do algoritmo *K-Nearest Neighbors*(KNN) para o processo de imputação de dados faltantes, com o valor de $k = 3$.

Fonte: Adaptado de: K2 Analytics (2020).

4.6.3 Padronização dos dados

Originalmente, os dados na base se encontravam em sua pontuação bruta, ou seja, em escalas e variações distintas, sendo necessário transformar as variáveis em uma mesma ordem de grandeza, possibilitando assim à comparação de medidas distintas (STRAUSS et al., 2006; HUTZ; BANDEIRA; TRENTINI, 2015; MALLOY-DINIZ et al., 2018). Alguns métodos se destacam para realização deste processo, como por exemplo: o *escore Z* e *escore T*, percentil e o Mínimo-Máximo.

Cheadle et al. (2003) apresentam que o processo de padronização dos dados pelo *escore Z* possui bons resultados, quando deseja-se agrupar informações de acordo com sua similaridade em técnicas de agrupamentos de dados, como, por exemplo: agrupamento hierárquico, k-means, mapas de auto-organização (SOM), análise de componente principal (PCA) e escalonamento multidimensional.

O *escore Z*, ou *escore-padrão*, é uma medida comumente utilizada em estudos na área da saúde, no processo de padronização dos dados (CHEADLE et al., 2003). Essa medida é útil quando há a necessidade de se homogeneizar os dados para estarem dentro de uma mesma escala. Após o processo de normalização, os dados passam a possuir média 0 e desvio padrão 1. Os valores do *escore z* podem ser visualizados em uma curva de distribuição normal. Por dispor de uma distribuição bilateral, os sinais são utilizados para indicar em que sentido na distribuição o *escore* bruto se desviou em relação à média (STRAUSS et al., 2006). Valores que variam

entre $-3,0 < z < +3,0$ representam, cerca de, 99,7% do total dos dados, conforme ilustrado na Figura 19.

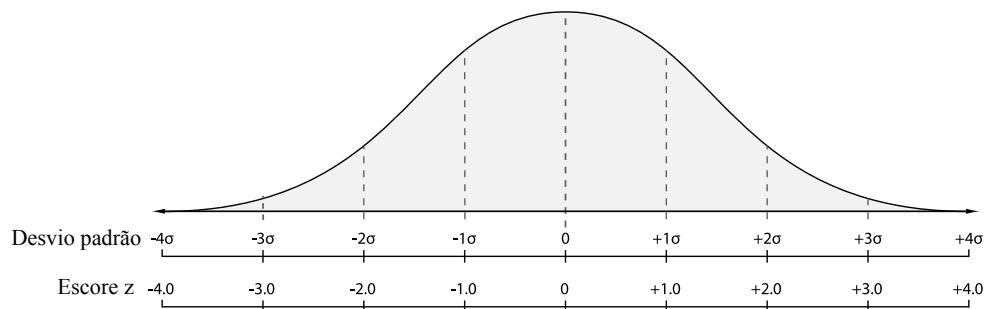


Figura 19 – Curva de distribuição normal.

No processo do exame neuropsicológico, idade, nível de escolaridade podem impactar no desempenho de alguns testes cognitivos e interpretação dos seus resultados (STRAUSS et al., 2006; HUTZ; BANDEIRA; TRENTINI, 2015). Por esta razão, devido à heterogeneidade da amostra em relação a estas variáveis, torna-se importante normalizar os dados brutos por meio do *escore Z* em relação as suas respectivas normas brasileiras (ver Quadro 6). Na normalização brasileira, para a interpretação dos dados, considera-se que $\leq -1,5$ representam desempenhos inferiores e $\geq +1,5$ representam desempenhos superiores. Os desempenhos considerados na média vária entre $-0,99 < Z < +0,99$.

Após o processo de normalização dos dados, as variáveis se encontram em uma mesma escala. Por se tratar de participantes com DDA, a distribuição do desempenho da amostra se encontram predominantemente à esquerda da curva (desempenho inferior em relação à população típica para o qual o teste é construído), exacerbando os défices apresentado pelo paciente e aumentando, em alguns casos, a anormalidade do escore obtido, o que gera *outliers*.

Dado que o objetivo do trabalho consiste em encontrar perfis de desempenho dentro da DA, torna-se necessário associar o processo de normalização com outros recursos. Neste contexto após o processo de normalização dos dados, foi realizado a padronização destes, por meio do *escore Z* da amostra. Visto que ambas as técnicas utilizadas possuem o mesmo objetivo, inicialmente os dados foram padronizados conforme as referências aos artigos relacionados às adaptações culturais e validações para a população brasileira e, posteriormente, conforme o desempenho da amostra. Neste contexto, o desempenho final da amostra apresentou média 0 e desvio padrão 1 ($\mu = 0$ e $\sigma = 1$).

Cabe ressaltar que apesar de padronização e normalização serem termos parecidos, adotou-se neste trabalho significados diferentes para ambos, visando diferenciar os processos realizados. O processo de normalização refere-se ao processo de normalizar os dados conforme as normas brasileiras. Já padronização refere-se ao processo de padronizar os dados em relação à amostra,

como demonstrado pela [Figura 20](#).

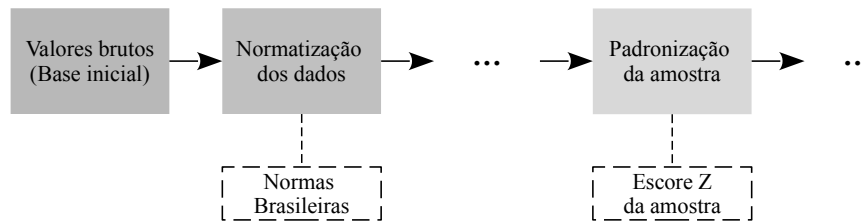


Figura 20 – Diferença entre os processos de normalização e padronização dos dados.

4.6.4 Análise de agrupamentos (*clustering analysis*)

Na área da saúde, é comum se utilizar métodos de agrupamento para facilitar o diagnóstico de vários transtornos. No entanto, existem poucos estudos envolvendo pacientes com DA ([ALASHWAL et al., 2019](#); [HABES et al., 2020](#)). Desta forma, é importante explorar melhor esta área de estudos. O Agrupamento de dados (*clustering analysis*) é uma das tarefas mais importantes na análise exploratória de dados. Esta tarefa é considerada como um grupo de técnicas multivariadas e consiste no processo de encontrar itens semelhantes de acordo com seus atributos, ou seja, com base nas características que eles possuem (similaridade entre os dados) ([HAIR, 2009](#); [CELEBI](#); [KINGRAVI](#); [VELA, 2013](#)).

Por meio do procedimento estatístico são identificadas unidades estruturais denominados de fatores, oriundos das correlações estabelecidas entre uma série de variáveis. Os principais objetivos da análise de agrupamentos consiste em obter informações sobre os dados (detecção de anomalias, *outliers*), classificar e compactar os dados ([CELEBI](#); [KINGRAVI](#); [VELA, 2013](#); [HOFSTETTER et al., 2014](#); [HAIR, 2009](#)). De forma geral, as características de cada objeto são combinadas em uma medida de semelhança. O cálculo é realizado para todos os pares de objetos, realizando assim a comparação de qualquer objeto com outro, por uma medida de similaridade ([HAIR, 2009](#); [HOFSTETTER et al., 2014](#)).

Adicionalmente, o agrupamento de dados é comumente adotado pela neuropsicologia para identificar traços latentes (construtos) por trás de um determinado conjunto de dados. Apesar da técnica de agrupamento de dados se assemelhar ao processo de análise fatorial, elas se diferenciam em seu objetivo. O agrupamento de dados visa classificar objetos de modo que cada objeto é semelhante aos outros no agrupamento com base em um conjunto de características escolhidas. Ademais, o agrupamento baseia-se na semelhança entre os objetos escolhidos, ou seja, na distância ([HOFSTETTER et al., 2014](#); [HAIR, 2009](#)).

Na área da saúde, as técnicas de agrupamento hierárquico, análise fatorial e análise de classes latentes são comumente utilizadas ([HOFSTETTER et al., 2014](#)). Quatro principais algoritmos de agrupamentos são utilizados nos estudos da área da saúde: k-Means, k-Means-Mode, agrupamento

de multicamadas e hierárquico. Dos métodos citados anteriormente, o grupamento hierárquico e o k-Means são os mais utilizados nas pesquisas (ALASHWAL et al., 2019).

Os métodos hierárquicos são técnicas onde os dados são divididos sucessivamente produzindo uma representação hierárquica dos agrupamentos (EVERITT, 2010; SAXENA et al., 2017). Este método pode ocorrer de forma divisiva ou aglomerativa (SAXENA et al., 2017). O método divisivo *ward* consiste na divisão dos objetos em agrupamentos por uma medida de similaridade. O resultado é a construção de um dendrograma que representa a formação dos agrupamentos. Tal procedimento produz $\eta - 1$ soluções de agrupamento (HAIR, 2009). Esse método tende a resultar em agrupamentos de tamanhos aproximadamente iguais devido a minimização de variação interna (HAIR, 2009; EVERITT, 2010).

Sua análise envolve a organização de um conjunto de padrões, de acordo com alguma medida de distância (EVERITT, 2010; CELEBI; KINGRAVI; VELA, 2013; SAXENA et al., 2017). A distância euclidiana é a medida de distância mais frequentemente empregada. Assim, a partir de uma base de dados, de η dimensões (vetores), o algoritmo busca analisar os dados e agrupa-os baseado no processo de similaridade de um dado do outro. Em vista disso, distâncias menores representando maior similaridade entre os dados (EVERITT, 2010). Ao final, o método hierárquico resulta em diversas soluções de agrupamentos. Uma vez que os métodos hierárquicos não requerem uma definição de agrupamentos, *a priori*, cabe ao pesquisador o julgamento e seleção da solução final dos grupos (HAIR, 2009).

Para encontrar o número de classes mais representativo dos dados, se destaca a representação gráfica pelo método do cotovelo (*Elbow Method*) (THORNDIKE, 1953). Na análise de agrupamentos, o método de cotovelo é usado para determinar o número de grupos em um conjunto de dados. O método consiste em representar de forma gráfica a distância entre os grupos, dada uma métrica de similaridade, em função do número de agrupamentos. Nesse caso, o número de agrupamentos é determinado no ponto onde ocorre uma queda acentuada no gráfico (THORNDIKE, 1953). O ponto escolhido, portanto, indica um equilíbrio entre o número de grupos obtidos e a homogeneidade entre eles.

4.6.5 Análise dos perfis

Após, a separação dos grupos, foram realizadas as seguintes análises, com o objetivo de compreender os perfis encontrados:

1. Teste não paramétrico: Kruskal-Wallis:
 - Identificar se existem diferenças entre os grupos.
2. Teste não paramétrico: Mann-Whitney:
 - Comparação entre os grupos para compreender onde ocorrem as diferenças.

3. Codificação dos dados: considera os desempenhos padronizados da amostra:
- $x \leq -1$: desempenho inferior,
 - $-0,99 \leq x \leq 0,99$: desempenho dentro da média,
 - $x \geq 1$: desempenho preservado.

Posteriormente, com objetivo de testar e compreender se foi escolhida a regra adequada de composição dos perfis cognitivos encontrados, assim como auxiliar no processo de interpretação e nomeação dos agrupamentos, foi realizada a comparação dos fenótipos cognitivos encontrados com o desempenho do *escores* z referente a normatização da subescalas da Escala Mattis para Avaliação de Demências (DRS), propostos em Foss et al. (2013). O procedimento foi realizado em duas principais etapas:

1. Teste não paramétrico: Kruskal-Wallis:
 - Identificar se existem diferenças entre os grupos.
2. Teste não paramétrico: Mann-Whitney:
 - Comparação entre os grupos para compreender onde ocorrem as diferenças.

4.6.6 Análise dos desfechos funcionais

Para compreender as diferenças dos fenótipos cognitivos de pacientes com demência inicial por DA nas habilidades em realizar as atividades de vida diária específicas, avaliadas pela GADL, foi realizado o teste exato de Fisher, uma vez que o teste apresenta boa precisão para todos os tamanhos amostrais. Foi utilizado como hipótese:

$$\begin{cases} H_0 : \text{Os perfis cognitivos não se diferenciam na realização de atividades específicas.} \\ H_1 : \text{Os perfis cognitivos diferenciam-se na realização das de atividades específicas.} \end{cases}$$

Por fim, para compreender o perfil funcional foi realizado os seguintes procedimentos:

1. Classificação dos valores brutos, considerando o estudo de (PAULA et al., 2014):
 - Prejuízo
 - Sem Prejuízo
2. Comparação da classificação por meio do Teste exato de Fisher. Para cada comparação foi realizada como hipótese:

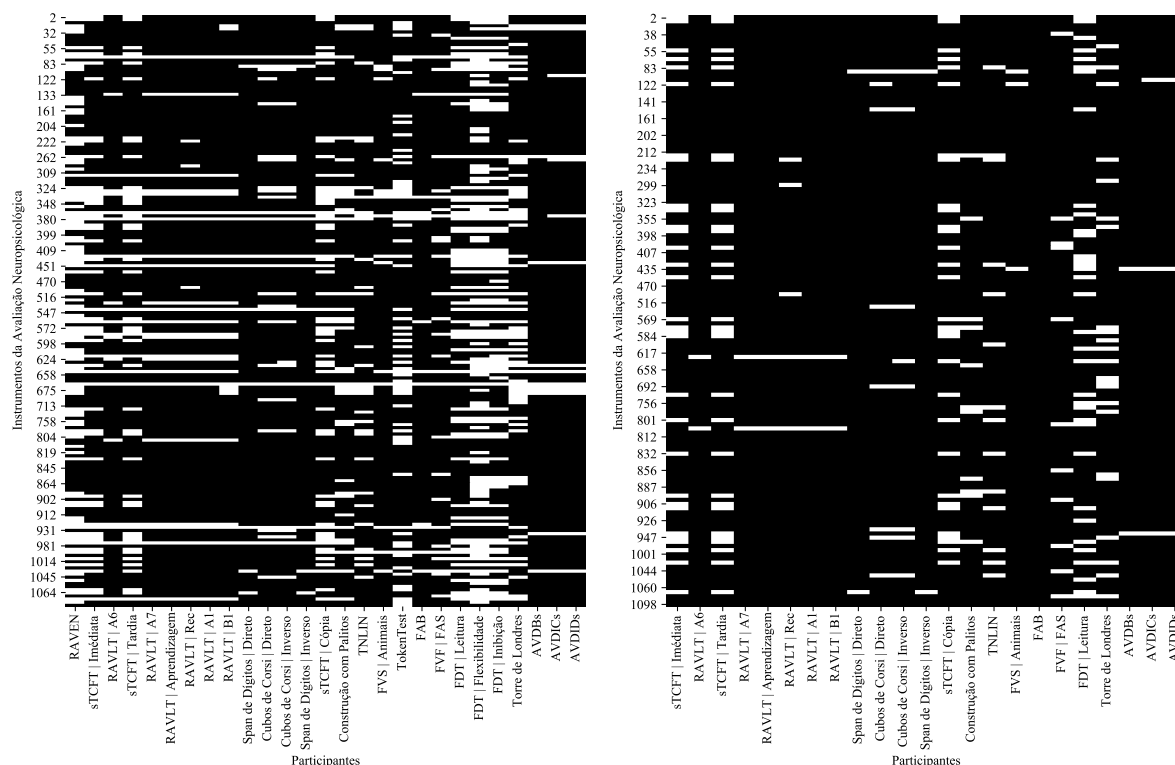
$$\begin{cases} H_0 : \text{Os perfis cognitivos não se diferenciam na realização das AVDs.} \\ H_1 : \text{Os perfis cognitivos diferenciam-se na realização das AVDs.} \end{cases}$$

5 Resultados

A seguir, são apresentados os resultados sobre a identificação dos perfis cognitivos e a comparação de tais perfis encontrados com os desfechos funcionais. Inicialmente, na [Seção 5.1](#) são apresentados a análise descritiva dos participantes ([Subseção 5.1.1](#)) e dos instrumentos ([Subseção 5.1.2](#)). Na [Seção 5.2](#) é apresentado o processo de agrupamento de dados e as características dos perfis cognitivos encontrados ([Subseção 5.2.1](#)). A [Seção 5.3](#) apresenta a comparação do desempenho dos perfis nas subescalas da DRS. Por fim, a [Seção 5.4](#) apresenta a comparação dos desfechos funcionais.

5.1 Participantes e instrumentos

5.1.1 Análise descritiva sobre a amostra



(a) Base inicial.

(b) Base após limpeza.

Figura 21 – Dados faltantes durante o processo de preparação da base.

Legenda: Na figura, as colunas representam as variáveis e as linhas os participantes representados em uma classificação numérica. Os espaços em branco representam a ausência de dados, e em preto a presença de dados. **Siglas:** FDT: Teste dos cinco dígitos, FVF: Fluência Verbal Fonêmica, FVS: Fluência Verbal Semântica, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, TOL: Torre de Londres, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, sTCFT: Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor.

Nossa amostra foi constituída por 141 participantes com o diagnóstico de DA leve. A [Figura 21](#) apresenta a base de dados inicial e após o processo de tratamento da mesma, ou seja, após realizar os critérios de inclusão e exclusão dos instrumentos e participantes (ver [Figura 15](#)).

Na [Figura 21](#) os espaços em branco representam a ausência de dados, e em preto a presença de dados. Nesta figura é possível observar que os instrumentos: Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (RAVEN), Token Test e Teste dos Cinco Dígitos (FDT) etapas de Flexibilidade e Inibição foram excluídos. Neste sentido, estas variáveis não foram utilizadas para realizar as análises deste estudo.

A [Tabela 1](#) apresenta o perfil da amostra deste estudo. 60,99% (n : 86) dos participantes são do sexo feminino, 44,68% (n : 63) apresentam idade igual ou superior a 80 anos e 42,55% (n : 60) entre a faixa etária de 70 a 79 anos. O nível de escolaridade dos participantes diversificou entre analfabeto (17,73%) e mais de 12 anos de escolarização (6,38%), entretanto 60,99% (n : 86) dos participantes possuem entre 1 a 4 anos de escolaridade.

Tabela 1 – Descrição das características socio-demográficas dos participantes.

Participantes	n	Participantes	Porcentagem
		141	100,00%
Sexo	Feminino	86	60,99%
	Masculino	55	39,01%
Faixa Etária	60 a 69 anos	18	12,77%
	70 a 79 anos	60	42,55%
	80+ anos	63	44,68%
Educação Formal*	Analfabeto	25	17,73%
	1 a 4 anos	86	60,99%
	5 a 8 anos	8	5,67%
	9 a 12 anos	13	9,22%
	12+ anos	9	6,38%
Etnia	Branca	71	50,35%
	Negra	22	15,60%
	Parda	36	25,53%
	Não informado	12	8,51%
Aposentado	Sim	124	87,94%
	Não	12	8,51%
	Não informado	5	3,55%
Estado Civil	Solteiro	12	8,51%
	Casado	57	40,43%
	Divorciado	15	10,64%
	Viúvo	55	39,01%
	Não informado	2	1,42%

Legenda: *: Educação formal em anos, n = quantidade de participantes

Os dados clínicos referentes a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM), doença arterial coronariana (DAC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tireoide e dislipidemia se basearam nos prontuários da equipe médica, e/ou relatos fornecidos pelo paciente e acompanhante. Pacientes que apresentam as condições clínicas analisadas se encontram em reposição e/ou tratamento. A [Tabela 2](#) apresenta os dados clínicos dos participantes. Referente a presença de alguma dessas comorbidades, 57,45% relataram hipertensão, 22,70% diabetes *mellitus*, 24,11% dislipidemia, 12,06% disfunções tireoidianas (hipertireoidismo ou hipotireoidismo) e 19,86% hipovitaminose B12. Quanto aos biomarcadores, foi coletado material biológico para a realização da genotipagem da ApoE de 78 participantes, destes, 26,24% ($n: 37$) foram classificados como carreador da ApoE $\epsilon 4$ (ver [Tabela 2](#)).

Tabela 2 – Dados clínicos e biomarcadores.

		Participantes	Porcentagem
Sintomas Psiquiátricos NPI	Leve	120	85,11%
	Moderada	16	11,35%
	Grave	5	3,55%
Hipertensão Arterial Sistêmica HAS	Sem Alteração	32	22,70%
	Alterada	81	57,45%
	Não informado	28	19,86%
Diabetes Mellitus DM	Sem Alteração	81	57,45%
	Alterada	32	22,70%
	Não informado	28	19,86%
Dislipidemia	Sem Alteração	70	49,65%
	Alterada	34	24,11%
	Não informado	37	26,24%
Disfunções Tireoidianas	Sem Alteração	95	67,38%
	Hipotireoidismo	13	9,22%
	Hipertireoidismo	4	2,84%
Hipovitaminose B12	Não informado	29	20,57%
	Sem Alteração	84	59,57%
	Deficiência	28	19,86%
Doença arterial coronariana DAC	Não informado	29	20,57%
	Sem Alteração	106	75,18%
	Alterada	7	4,96%
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica DPOC	Não informado	28	19,86%
	Sem Alteração	95	67,38%
	Não informado	46	32,62%
ApoE	Carreador do alelo $\epsilon 4$	37	26,24%
	Não carreador do alelo $\epsilon 4$	41	29,08%
Clinical Dementia Rating CDR	Escore final	141	1

Legenda: CDR: *Clinical Dementia Rating*, NPI: Inventário Neuropsiquiátrico.

Referente a intensidade e frequência de sintomas psiquiátricos, avaliado pelo Inventário Neuropsiquiátrico (NPI), observa-se que 85,11%, 11,35% e 3,55% dos participantes apresenta respectivamente uma sintomatologia leve (pontuação < 20), moderada (pontuação ≥ 20 e ≤ 50) e grave (pontuação ≥ 51), como apresentado na [Tabela 2](#), em média a pontuação do NPI foi de

11,16 (\pm 13,12), apresentado na [Tabela 3](#). Cabe ressaltar que como critério de inclusão, todos os participantes deste estudo, foram classificados como DA leve, ou seja, possuem a pontuação 1 na CDR, como demonstrado na [Tabela 2](#).

Tabela 3 – Descrição do perfil cognitivo e funcional da amostra.

		Média	Desvio Padrão
Cognição Geral	DRS Pontuação Bruta	100,33	15,09
	DRS <i>Escore Z</i> *	-3,31	1,97
Funcionalidade	GADL	18,76	3,81
Sintomas Psiquiátricos	NPI	11,16	13,12

Legenda: DRS: Escala Mattis para Avaliação de Demências, GDS-15: Escala de Depressão Geriátrica, GADL: Escala Geral de Atividades de Vida Diária, NPI: Inventário Neuropsiquiátrico, **Escore Z* referente ao processo de normatização dos dados da norma brasileira.

Os resultados da avaliação cognitiva são demonstrados na [Tabela 3](#). Em relação à avaliação das AVDs por meio da Escala de Atividades Gerais de Vida Diária (GADL), o desempenho médio dos participantes foi de 18,76 (\pm 3,81). É importante notar que menores pontuações na escala, indicam prejuízos para realizar um conjunto de atividades de vida diária, ou seja, um maior nível de dependência para realizar atividade diária. Em relação à cognição geral, avaliada pela Escala de avaliação para casos de Demência (DRS), em média, os pacientes obtiveram os escores brutos de 100,33 (\pm 15,09), e o *escore Z*, referente ao processo de normatização dos dados o desempenho médio foi de -3,31 (\pm 1,97), indicando um desempenho predominantemente inferior em relação a normatização brasileira.

5.1.2 Análise dos instrumentos

Foi realizada uma correlação linear simples, entre as variáveis da base, conforme apresentado pelo gráfico de matriz de correlação ([Figura 22](#)). A partir da figura é possível observar que as variáveis apresentam correlação com direção positiva (representada pela cor azul na [Figura 22](#)). Apesar de observar associações mais forte entre evocação imediata e tardia (0,84) da sTCFT e as tentativas A6 e A7 (0,73) do RAVLT, que avaliam respectivamente evocação imediata e tardia da memória episódica, optou-se por utilizar ambas as tentativas no processo de agrupamento de dados.

As variáveis finais selecionadas para realizar os agrupamentos foram: Construção com Palitos, escore total do Cubos de Corsi e Span de Dígitos (ordens diretas e inversas), Bateria de Avaliação Frontal (FAB) (pontuação total), Teste dos Cinco Dígitos (FDT) (leitura), Fluência Verbal (animais e *FAS*), RAVLT (A1, A6, A7, B1, escore total e reconhecimento), Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor (sTCFT) (cópia, evocação imediata e tardia), Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas (TN-LIN) (pontuação total) e Torre de Londres (TOL). É importante destacar que foi realizada a inversão do sinal da variável referente

a tempo, como no caso do FDT, visto que, quanto menor o tempo para realizar a tarefa, melhor o desempenho do sujeito. O [Apêndice A](#) detalha os instrumentos utilizados neste trabalho.

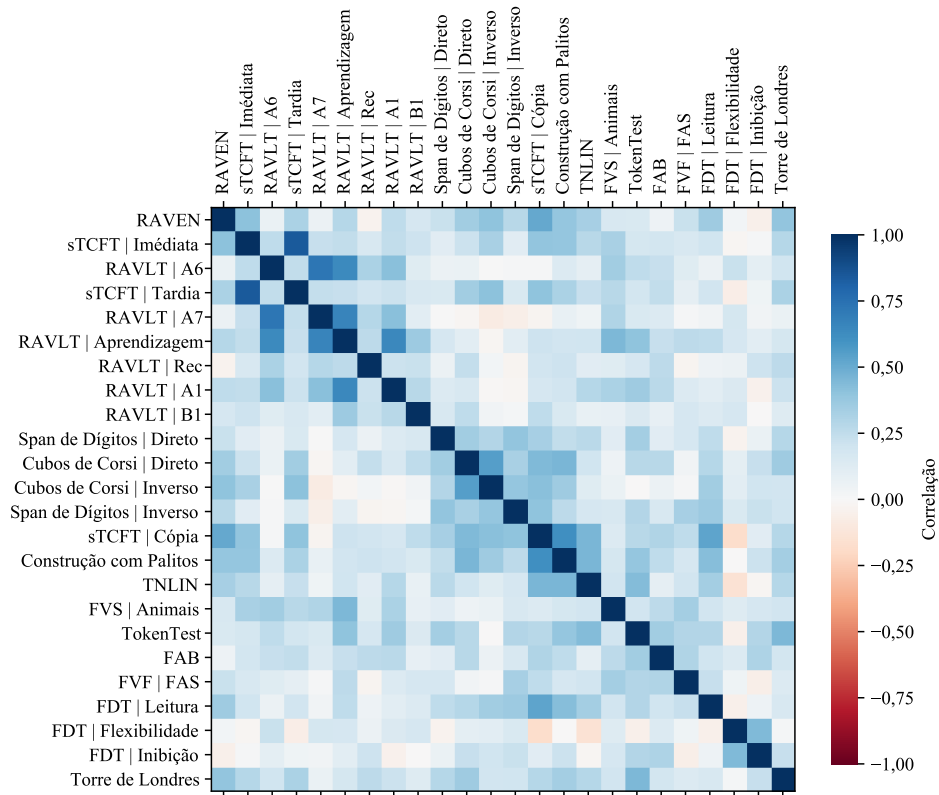


Figura 22 – Correlação entre as variáveis da base.

Legenda: A direção da correlação é representado pela intensidade da cor na figura. Correlações positivas são representadas pela cor azul e correlações negativas pela cor vermelha. **Siglas:** FAB: Bateria de Avaliação Frontal, FDT: Teste dos cinco dígitos, FVF: Fluência Verbal Fonêmica, FVS: Fluência Verbal Semântica, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, TOL: Torre de Londres, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, sTCFT: Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor.

Após realizar a inclusão e exclusão dos participantes, optou-se por preencher os dados faltantes usando o procedimento KNN (*K-Nearest Neighbors*) com o objetivo de garantir maior poder amostral. As correlações entre os dados originais (contendo os dados faltantes) e o banco final (após o processo de imputação dos dados) variaram de 0,90 a 1,00 ($p < 0,001$). Visando diminuir a variabilidade dos dados, foi realizada a padronização da base, por meio do *escore Z* da amostra ($\mu = 0$ e $\sigma = 1$), assim, o desempenho final da amostra apresentou média 0 e desvio padrão 1.

Visando compreender a distribuição dos participantes em relação às variáveis utilizadas no processo de agrupamento de dados e na avaliação funcional, foi realizado um mapa de calor, representado pelas [Figura 23](#) e [Figura 24](#). No mapa de calor, em vermelho referem-se a desempenhos inferiores e em azul desempenhos superiores após o processo de padronização dos dados. Nas [Figura 23](#) e [Figura 24](#) é possível observar que os dados se encontram distribuídos aleatoriamente.

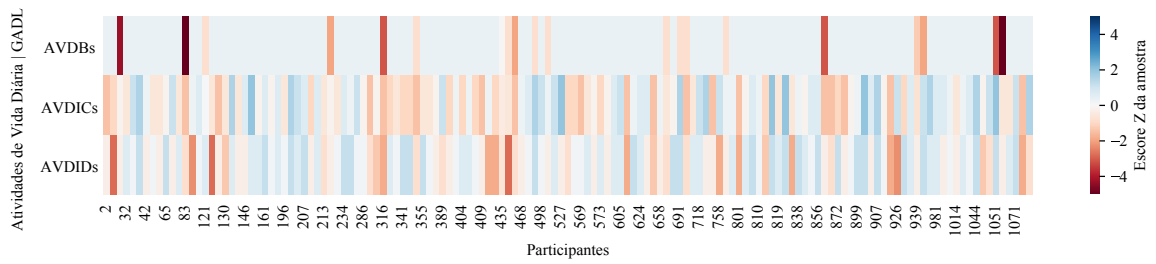


Figura 23 – Mapa de calor das atividades de vida diária (AVDs) antes do agrupamento dos dados.

Legenda: A figura representa um mapa calor em relação ao processo de padronização pelo escore z da amostra. Na figura as colunas representam ao desempenho dos participantes representados em uma classificação numérica, e as linhas as atividades de vida diária. Na figura, as cores em vermelho referem-se a desempenhos inferiores e azul aos desempenhos superiores após o processo de padronização dos dados. **Siglas:** AVDBs: Atividades de Vida Diária Básicas, AVDIDs: Atividades de Vida Diária Instrumentais Domésticas, AVDICs: Atividades de Vida Diária Instrumentais Complexas, GADL: Escala Geral de Atividades de Vida Diária.

5.2 Análise de agrupamentos (*clustering analysis*)

Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória dos dados. Executou-se o procedimento hierárquico, pelo Método de Ward, e a distância euclidiana (norma L_2) foi calculada como

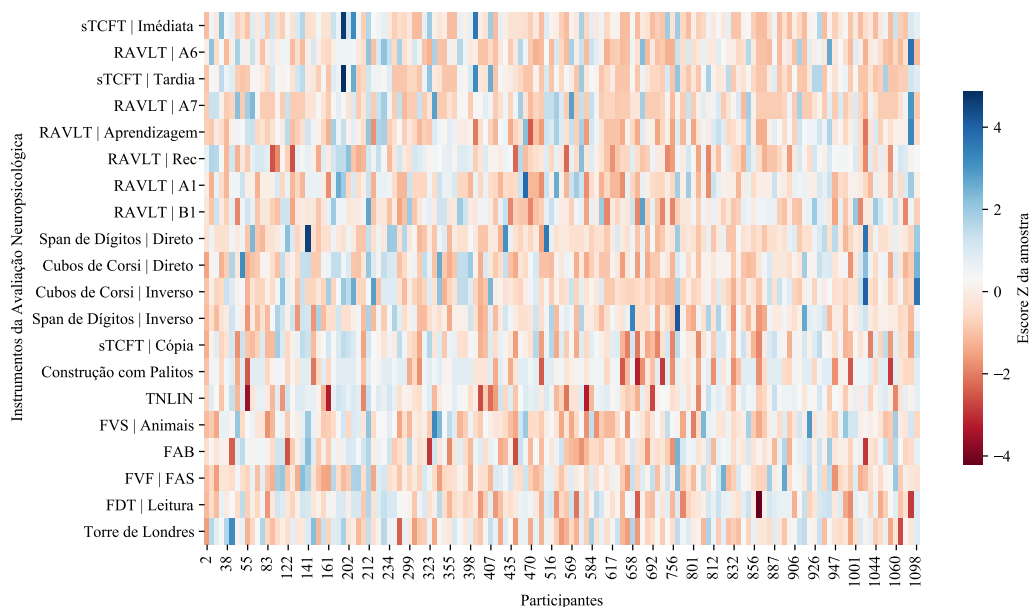


Figura 24 – Mapa de calor das variáveis antes do agrupamento dos dados.

Legenda: A figura representa um mapa calor em relação ao processo de padronização pelo escore z da amostra. Na figura as colunas representam ao desempenho dos participantes representados em uma classificação numérica, e as linhas as variáveis utilizadas no processo de avaliação Neuropsicológica. Na figura, as cores em vermelho referem-se a desempenhos inferiores e azul aos desempenhos superiores após o processo de padronização dos dados. **Siglas:** FAB: Bateria de Avaliação Frontal, FDT: Teste dos cinco dígitos, FVF: Fluência Verbal Fonêmica, FVS: Fluência Verbal Semântica, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, TOL: Torre de Londres, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, sTCFT: Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor.

medida de similaridade para a formação do agrupamento. Para determinar número de classes mais representativa dos dados utilizamos a análise de representação gráfica pelo método do cotovelo (*Elbow Method*). O número de agrupamentos final foi determinado no ponto onde ocorre uma queda acentuada no gráfico, que se refere a distância $d_{Euclidiana} = 14,94$. Na [Figura 25](#) o ponto de corte é representado pelo tracejado em vermelho.

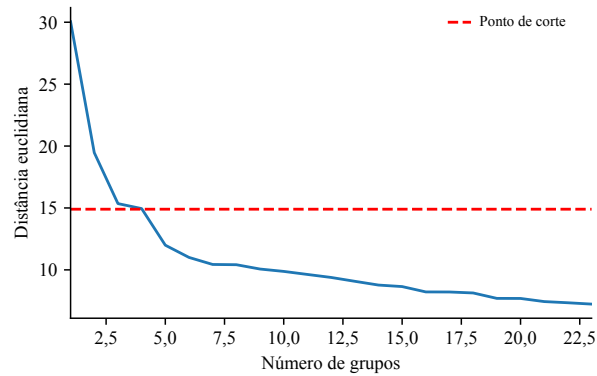


Figura 25 – Método do cotovelo.

A análise exploratória dos dados permitiu a classificação dos 141 participantes em cinco principais grupos de acordo com seus perfis cognitivos. No dendrograma, os conglomerados encontrados foram separados por cores (representado pela [Figura 26](#)). Os agrupamentos 1 (n : 30) e 4 (n : 31) concentraram a maior parte dos participantes. Por outro lado, o agrupamento 5 (n : 23) concentrou um número de sujeitos reduzido. Por fim, os agrupamentos 2 e 3 contemplaram os demais participantes, sendo respectivamente n : 28 e n : 29 participantes em cada conglomerado.

A [Tabela 4](#) apresenta as características dos perfis encontrados, em relação a sexo, idade e escolaridade.

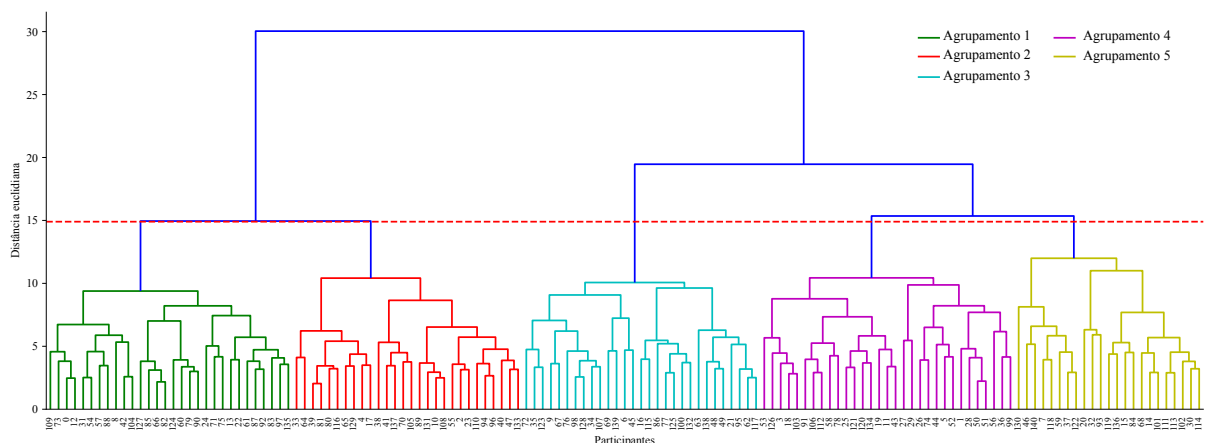


Figura 26 – Dendrograma do conjunto de dados.

A separação dos perfis cognitivos, após o processo de agrupamento dos dados é melhor representado pela [Figura 27](#). Na [Figura 27](#) as linhas representam os participantes e as colunas representam os instrumentos.

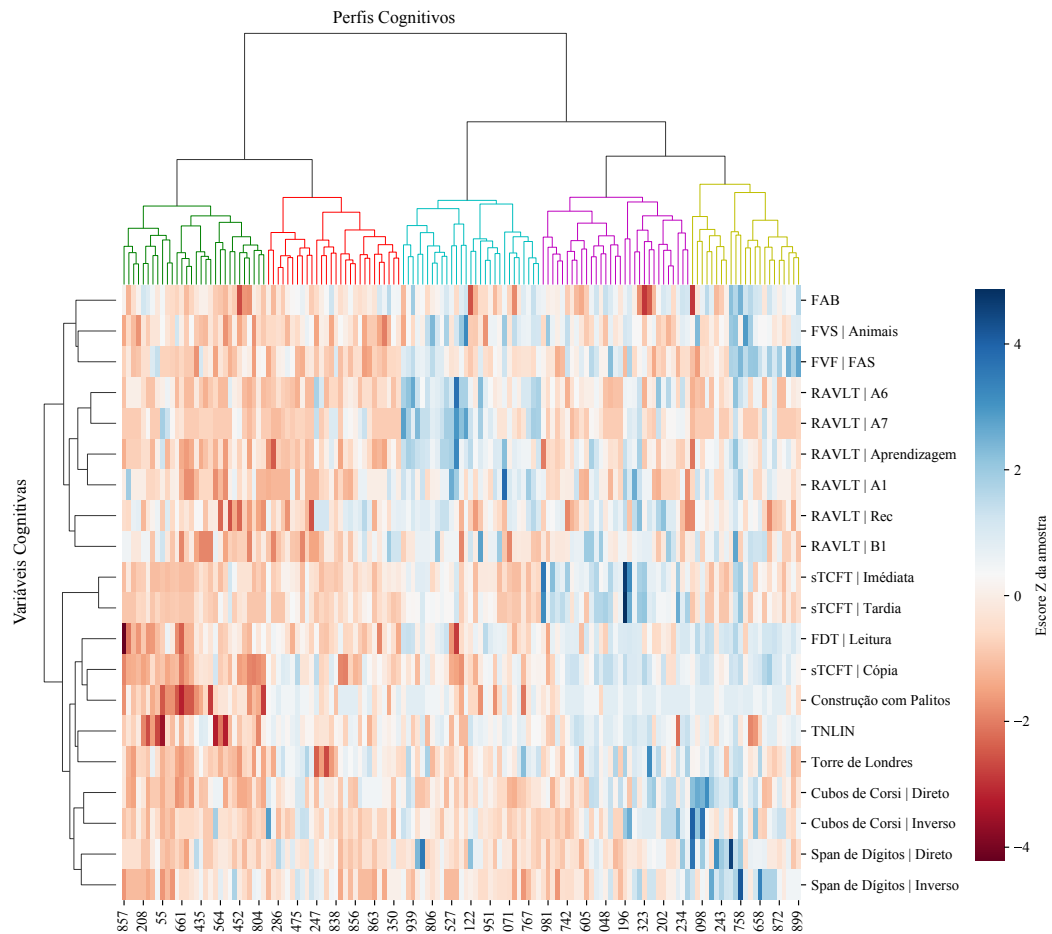


Figura 27 – Dendrograma completo referente à análise de agrupamentos hierárquica.

Legenda: A figura representa o dendrograma e o desempenho dos participantes representados pelo mapa calor. No mapa de calor as linhas representam os participantes e as colunas representam as variáveis utilizadas no processo de avaliação neuropsicológica. Na figura, as cores em vermelho referem-se a desempenhos inferiores e azul aos desempenhos superiores após o processo de padronização dos dados conforme o escore z da amostra. Na figura, as cores em vermelho referem-se a desempenhos inferiores e azul aos desempenhos superiores após o processo de padronização dos dados. **Siglas:** FAB: Bateria de Avaliação Frontal, FDT: Teste dos cinco dígitos, FVF: Fluência Verbal Fonêmica, FVS: Fluência Verbal Semântica, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, TOL: Torre de Londres, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, sTCFT: Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor.

Posteriormente, foi realizada a análise de componente Principal (PCA) com o objetivo de projetar dados de n -dimensões em um espaço com menos dimensões. É possível observar pela [Figura 28](#) uma diferença entre os perfis encontrados, ou seja, os subgrupos cognitivos se encontram separados. É importante ressaltar que na [Figura 28](#) os grupos são representados em um espaço bidimensional. Desta forma, alguns pontos encontram-se sobrepostos no gráfico.

5.2.1 Análise dos perfis cognitivos

Para compreensão do tamanho de efeito para a comparação dos 5 perfis cognitivos, foi realizado o cálculo do tamanho amostral. Através do software *G*Power*, em um delineamento post hoc,

Com o tamanho amostral de 140 participantes, margem de erro (0.05) e 5 grupos o programa apresenta o poder amostral de 97% na detecção de efeitos com magnitude alta, 64% na detecção de efeitos com magnitude moderada e 12% na detecção de efeitos com magnitude fraca.

Realizada uma análise geral, visando compreender as características dos grupos encontrados. Por meio da comparação geral, com base no teste *Kruskal-Wallis* para as variáveis contínuas, e o Teste exato de Fisher para as variáveis categóricas, foi possível identificar que os perfis encontrados não se diferenciaram em relação às variáveis: sexo, idade, sintomas depressivos, sintomas psiquiátricos e sintomas clínicos ($p > 0,05$). Entretanto, os agrupamentos se diferenciam em relação ao nível de escolaridade ($p < 0,001$). A Tabela 4 apresenta a análise descritiva dos agrupamentos.

Tabela 4 – Comparação entre os agrupamentos.

		Perfil cognitivo					Kruskal-Wallis	
		Agrupamento 1	Agrupamento 2	Agrupamento 3	Agrupamento 4	Agrupamento 5	KW	<i>p</i>
Participantes	<i>n</i> (%)	30 (21,28%)	28 (19,86%)	29 (20,57%)	31 (21,99%)	23 (16,31%)		
Sexo Feminino	<i>n</i> (%)	20 (66,70%)	18 (64,30%)	17 (58,60%)	18 (58,10%)	13 (56,5%)		0,924*
Idade	<i>M</i> (<i>DP</i>)	77,90 (7,47)	78,00 (7,69)	78,79 (6,70)	77,39 (7,61)	77,74 (5,99)	0,86	0,930
Escolaridade	<i>M</i> (<i>DP</i>)	2,37 (2,48)	3,64 (3,54)	3,62 (3,52)	6,81 (5,00)	5,35 (4,51)	23,12	< 0,001
NPI	<i>M_d</i> (P25-P75)	11,52(6,25-21,24)	6,00(0,00-14,85)	8,00(0,00-10,72)	6,00(0,00-13,00)	10,00(1,00-15,72)	8,18	0,085
ApoE Carreado $\epsilon 4$	<i>n</i> (%)	7 (50%)	8 (47,1%)	6 (42,9%)	6 (33,3%)	10 (66,7%)		0,449*

Legenda: *n* = quantidade de participantes, *M*: média; *M_d*: mediana, *DP* = desvio padrão, P25 e P75: percentil, KW: *Kruskal-Wallis*, * Teste exato de Fisher. NPI: Inventário Neuropsiquiátrico.

A Figura 29 apresenta o gráfico de caixa comparando os perfis cognitivos encontrados e a escolaridade em anos. A comparação par a par, foi realizada pelo teste *Mann-Whitney* e, como se trata de múltiplas comparações, para evitar a probabilidade de se obter uma conclusão falsa, corrigiram-se os resultados pelo método de Bonferroni. As comparações permitiram identificar que o agrupamento 4 apresentou diferenças, de tamanho de efeito moderado e alto, quando comparado aos agrupamentos 1 (p 0,001), 2 (p 0,040) e 3 (p 0,050). Já o agrupamento 1

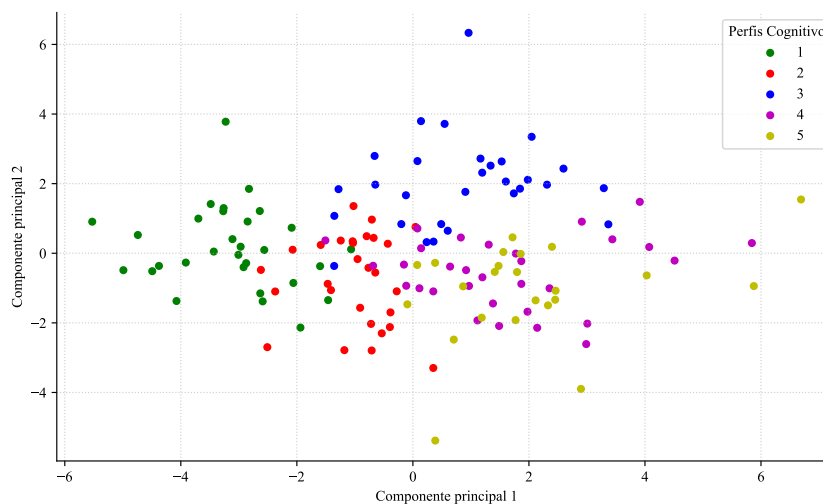


Figura 28 – Análise de componentes principais (PCA).

apresentou diferenças de tamanho de efeito moderado, quando comparado ao agrupamento 5 ($p = 0,033$). Não foram encontradas diferenças significativas nas demais comparações ($p > 0,05$).

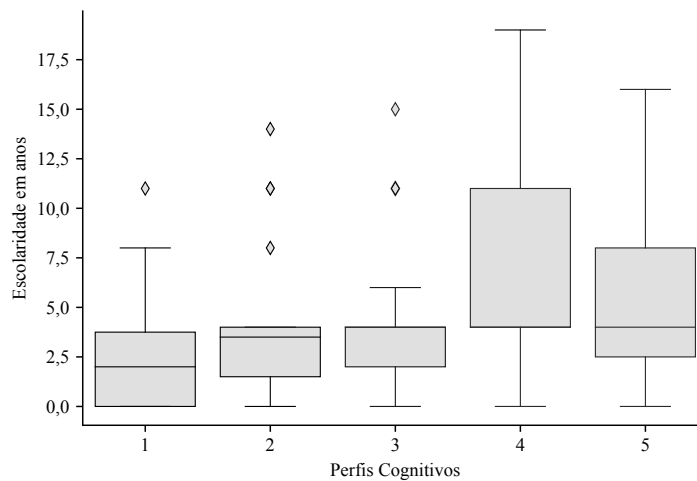


Figura 29 – Comparação dos perfis em relação a escolaridade em anos.

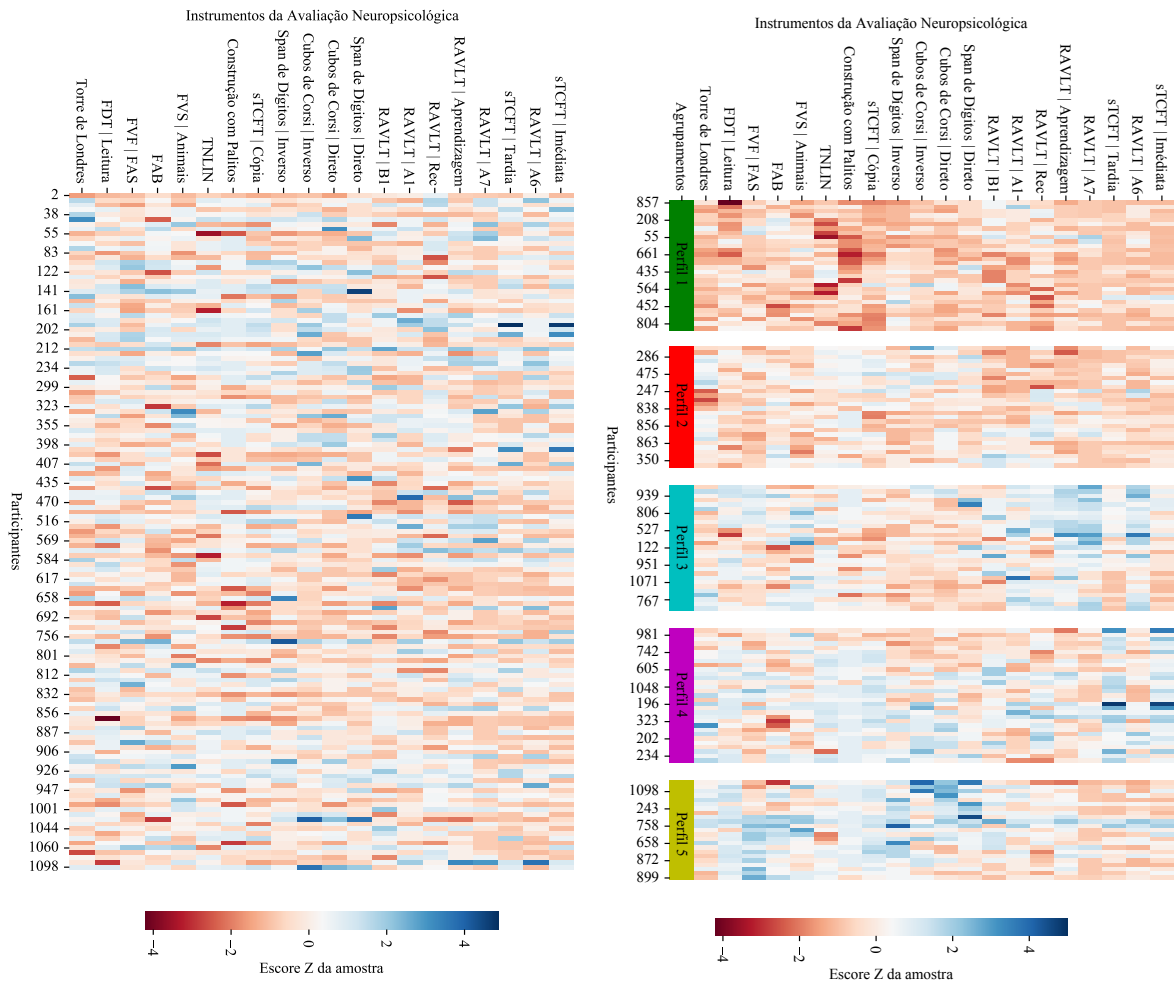
As comparações, pelo Teste exato de Fisher, referente aos biomarcadores e dados clínicos, não mostraram diferenças significativas entre os perfis cognitivos ($p > 0,05$).

O mapa de calor da [Figura 30](#) apresenta a distribuição e desempenho dos participantes antes e após o processo de agrupamentos dos dados. É possível constatar um padrão de desempenho dos participantes na [Figura 30b](#) quando comparada a [Figura 30a](#). Nesta figura é possível observar que os participantes agrupados no primeiro perfil (agrupamento 1) possuem um desempenho predominantemente inferior (representado pela cor vermelha).

Visando analisar se os grupos encontrados são estatisticamente diferentes, foi realizada uma comparação geral, por meio do teste *Kruskal-Wallis* e, posteriormente, uma comparação par-a-par, pelo teste *Mann-Whitney*, de forma a localizar onde ocorrem as diferenças. Os resultados obtidos pela comparação geral, sugerem que os perfis cognitivos encontrados diferem nas variáveis utilizadas ($p < 0,001$), conforme representado pela [Tabela 5](#).

Posteriormente, com o intuito de comparar cada um dos perfis, de forma a localizar onde ocorrem as diferenças, foi realizado o teste *Mann-Whitney*. Para visualizar a distribuição dos grupos foi criado um mapa de calor com o desempenho dos perfis em relação ao *score z* da amostra. Na [Figura 31](#) as cores vermelhas representam desempenhos inferiores. Em contrapartida, as cores azuis representam desempenhos superiores. O [Apêndice E](#) apresenta as tabelas com a comparação de cada um dos perfis envolvidos.

Verifica-se que o agrupamento 1 apresenta um declínio mais acentuado do que os demais agrupamentos, representado pela cor vermelha mais escura no mapa de calor (ver [Figura 31](#)), ou



(a) Mapa de calor antes do agrupamento.

(b) Mapa de calor após o agrupamento.

Figura 30 – Mapa de calor referente ao desempenho dos participantes antes e após o agrupamento.

Legenda: A figura representa um mapa calor em relação ao processo de padronização pelo escore z da amostra antes (Figura 30a) e após (Figura 30b) o agrupamento. Na figura as linhas representam ao desempenho dos participantes representados em uma classificação numérica. Na figura, as cores em vermelho referem-se a desempenhos inferiores e azul aos desempenhos superiores após o processo de padronização dos dados. **Siglas:** FAB: Bateria de Avaliação Frontal, FDT: Teste dos cinco dígitos, FVF: Fluência Verbal Fonêmica, FVS: Fluência Verbal Semântica, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, TOL: Torre de Londres, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, sTCFT: Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor.

seja, um perfil de desempenho inferior, apresentando um comprometimento global acentuado, quando comparado aos demais grupos. Este perfil apresenta ainda prejuízo acentuado em tarefas visuoespaciais (visuoperceptual e visuoespacial), reconhecimento, planejamento e processos atencionais simples | velocidade de processamento (ver Figura 31). Este perfil possui ainda um nível de escolaridade formal mais baixa ($2,37 \pm 2,48$) do que os perfis 4 e 5.

Em contrapartida, o agrupamento 2 apresenta um declínio em tarefas relacionadas a memória episódica imediata, tardia e aprendizagem. Entretanto, este perfil não apresenta dificuldade no processo de reconhecimento da informação. Este perfil apresenta ainda prejuízos em tarefas

Tabela 5 – Comparação geral por meio do método *Kruskal-Wallis* entre os perfis cognitivos e as variáveis cognitivas.

	Comparação entre os perfis cognitivos	
	KW*	p
sTCFT Imediata	63,79	<0,001
RAVLT A6	49,55	<0,001
sTCFT Tardia	57,65	<0,001
RAVLT A7	47,23	<0,001
RAVLT Aprendizagem	64,05	<0,001
RAVLT Reconhecimento	18,99	<0,001
RAVLT A1	38,71	<0,001
RAVLT B1	18,21	<0,001
Span de Dígitos Direto	23,50	<0,001
Cubos de Corsi Direto	48,47	<0,001
Cubos de Corsi Inverso	25,75	<0,001
Span de Dígitos Inverso	35,18	<0,001
sTCFT Cópia	67,67	<0,001
Construção com Palitos	65,98	<0,001
TN-LIN	38,67	<0,001
FVS Animais	35,28	<0,001
Bateria de Avaliação Frontal FAB	18,90	<0,001
FVF FAS	35,18	<0,001
FDT Leitura	55,92	<0,001
Torre de Londres	35,20	<0,001

Legenda: FDT: Teste dos cinco dígitos, FVF: Fluência Verbal Fonêmica, FVS: Fluência Verbal Semântica, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, sTCFT: Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor.

* KW: Kruskal-Wallis

relacionadas a capacidade de articulação, acesso ao sistema de memória semântica, flexibilidade cognitiva. Por fim, apresenta um desempenho na média em tarefas atencionais simples, visuoconstrução, nomeação, identificação e reconhecimento de um conteúdo apresentado (ver [Figura 31](#)).

O agrupamento 3 apresenta um desempenho inverso ao quarto perfil (ver [Figura 31](#)). Conforme o escore z da amostra o agrupamento 3 destaca-se por um ganho em habilidades verbais avaliado pelas tentativas do RAVLT e fluência. Este perfil apresenta um ganho em habilidades verbais da memória episódica em tarefas relacionadas a aprendizagem, reconhecimento, evocação imediata e tardia em detrimento dos demais domínios. Além disso, o agrupamento 3 apresenta prejuízo leve nas tarefas que envolvem um componente visuoespacial, como visuoconstrução, memória de trabalho e funções executivas (ver [Figura 31](#)).

O agrupamento 4 destaca-se por possuir prejuízos em tarefas verbais e um desempenho superior em tarefas visuoespaciais. Este grupo apresenta um desempenho superior, representado pela cor

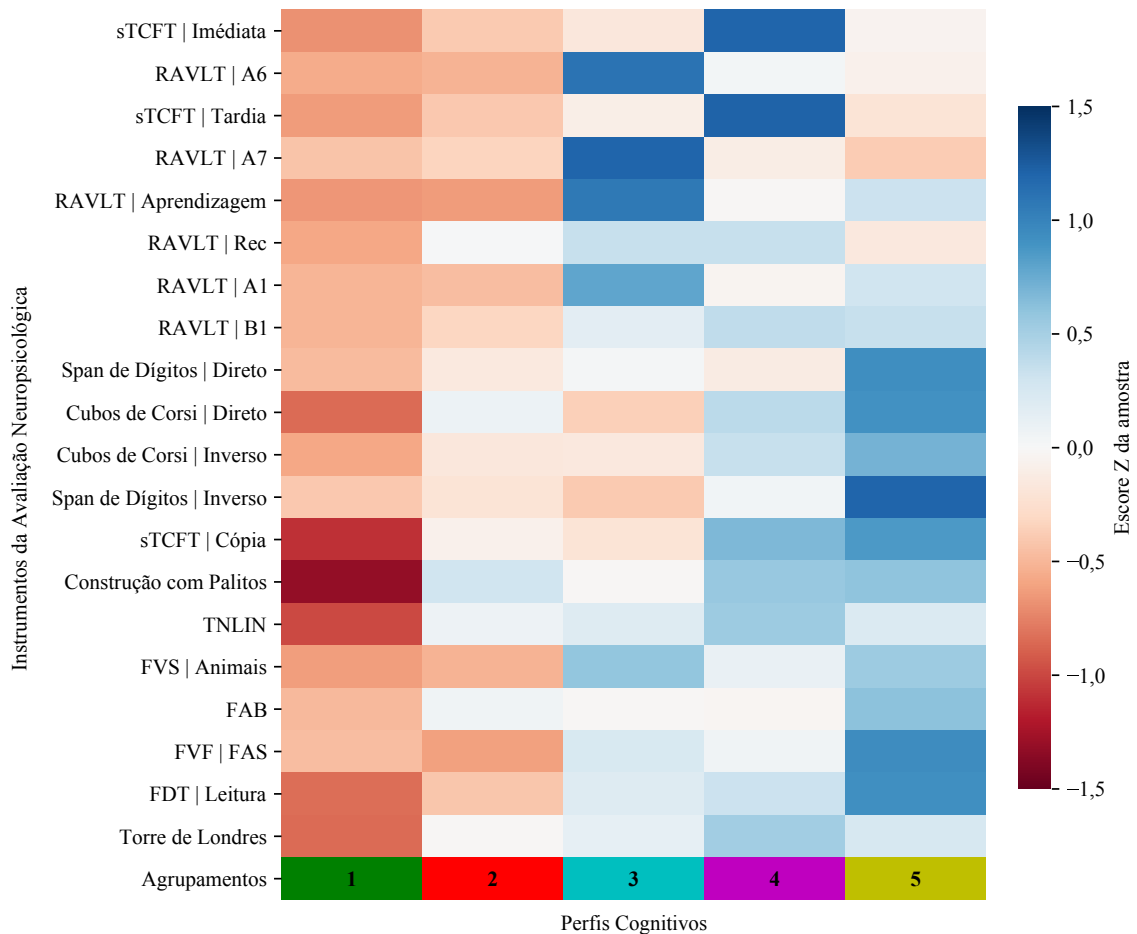


Figura 31 – Mapa de calor dos perfis cognitivos.

Legenda: A figura representa um mapa calor referente ao desempenho dos perfis cognitivos referente ao processo de padronização dos dados conforme o escore z da amostra. No mapa de calor cada coluna representa o desempenho dos perfis cognitivos. Na figura, as cores em vermelho referem-se a desempenhos inferiores e azul aos desempenhos superiores após o processo de padronização dos dados conforme o escore z da amostra. **Siglas:** FAB: Bateria de Avaliação Frontal, FDT: Teste dos cinco dígitos, FVF: Fluência Verbal Fonêmica, FVS: Fluência Verbal Semântica, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, TOL: Torre de Londres, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, sTCFT: Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor.

azul escura no mapa de calor (ver Figura 31), em tarefas destinadas a habilidades visuoespaciais (visuoperceptual e visuoespacial), planejamento, processos atencionais simples | velocidade de processamento, memória episódica visuoespacial, nomeação, identificação e reconhecimento de um conteúdo apresentado. Este perfil possui ainda um nível de escolaridade formal mais alta ($6,81 \pm 5,00$) do que os perfis 1, 2 e 3.

Por fim, o agrupamento 5, apresenta prejuízos em tarefa da memória, principalmente no processo de evocação tardia. Entretanto, um perfil de desempenho superior, representado pela cor azul escura no mapa de calor (ver Figura 31) nos demais domínios avaliados. Este perfil possui um padrão melhor de desempenho em tarefas e processos atencionais simples | velocidade de processamento, funções executivas, aprendizagem e em tarefas de visuoespaciais, restringindo

o prejuízo nas tarefas de memória episódica (evocação imediata, tardia e reconhecimento).

A partir dos perfis encontrados e apresentados anteriormente, o [Quadro 7](#) destaca as principais características destes perfis.

Quadro 7 – Principais Domínios Neurocognitivos avaliados.

Perfis cognitivos	Descrição
Perfil cognitivo 1	Baixo nível de escolaridade; Comprometimento global acentuado; Prejuízos acentuado em tarefas visuoespaciais; Prejuízo em velocidade de processamento; Prejuízo em tarefas de planejamento.
Perfil cognitivo 2	Prejuízo em tarefas de memória episódica; Prejuízos em flexibilidade; Prejuízo em velocidade de processamento; Estabilidade no processo de identificação e reconhecimento de um conteúdo apresentado.
Perfil cognitivo 3	Estabilidade em habilidades verbais; Tarefas verbais da memória episódica preservada; Prejuízo leve em habilidades visuoespaciais.
Perfil cognitivo 4	Nível de escolaridade mais alta; Prejuízo leve em tarefas verbais; Desempenho superior em tarefas visuoespaciais; Funções executivas preservadas.
Perfil cognitivo 5	Comprometimento global leve; Prejuízo na evocação imediata, tardia e reconhecimento da memória episódica; Desempenhos relativamente estável no processo de aprendizagem; Demais domínios preservados.

De forma geral, foi possível observar um perfil com prejuízo global acentuado, e declínio em tarefas atencionais simples e visuoespaciais. Um segundo perfil de participantes com declínio em tarefas relacionadas a memória e funções executivas. Um terceiro perfil com ganho em habilidades verbais da memória episódica em tarefas relacionadas a aprendizagem, reconhecimento, evocação imediata e tardia, e prejuízo leve em tarefas que envolvem um componente visuoespacial. Outro perfil com prejuízo em tarefas verbais da memória episódica e desempenho preservado em habilidades visuoespaciais. Por fim, um perfil com comprometimento predominantemente amnésico.

1. Prejuízo global acentuado e prejuízo significativo em visuoespaciais;
2. Prejuízo em tarefas de memória episódica, flexibilidade e velocidade de processamento e estabilidade no processo de identificação e reconhecimento de um conteúdo apresentado;
3. Prejuízo em habilidades visuoespaciais;
4. Prejuízo em tarefas verbais evocação e reconhecimento;
5. Prejuízo em memória episódica e comprometimento global mais leve.

5.3 Validação interna dos perfis cognitivos

Com o objetivo de auxiliar a identificação e nomear os perfis encontrados, foi realizada a comparação do desempenho dos grupos nas cinco subescalas da Escala Mattis para avaliação de demências (DRS) que avaliam: funções executivas (FEs), atenção simples, visuoconstrução, linguagem/ memória semântica e memória episódica. A [Figura 32](#) representa o desempenho médio dos grupos nos domínios avaliados pelo instrumento.

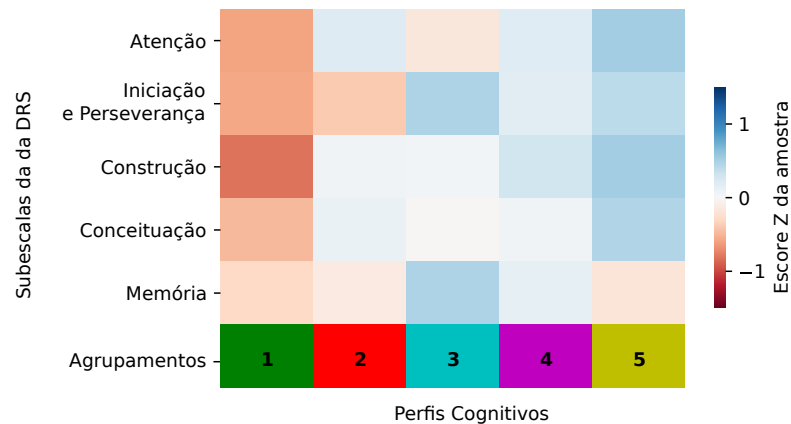


Figura 32 – Mapa de calor dos perfis cognitivos nas subescalas da DRS.

Legenda: A figura representa um mapa calor referente ao desempenho dos perfis cognitivos. No mapa de calor, cada coluna representa o desempenho do perfis cognitivos. Na figura, as cores em vermelho referem-se a desempenhos inferiores e azul aos desempenhos superiores após o processo de padronização dos dados de acordo com o escore z da amostra. **Siglas:** DRS: Escala Mattis para avaliação de demências

Os resultados obtidos pela comparação geral, por meio do teste *Kruskal-Wallis*, sugere que os perfis cognitivos encontrados diferem nas subescalas da DRS, como demonstrado na [Tabela 6](#). Posteriormente, com o intuito de comparar cada um dos perfis, para localizar onde ocorrem as diferenças, foi realizado o teste *Mann-Whitney*. O [Apêndice F](#) apresenta as tabelas com as comparações de cada um dos perfis envolvidos.

Tabela 6 – Comparações entre os perfis cognitivos com os demais perfis nas subescalas da Escala de avaliação para casos de Demência (DRS), por meio do teste Kruskal-Wallis.

	KW	<i>p</i>
Atenção	22,15	<0,001
Inibição e Flexibilidade	29,83	<0,001
Construção	39,27	<0,001
Conceituação	17,35	0,002
Memória	28,63	0,001

Legenda: KW: Kruskal-Wallis

A [Figura 33](#) apresenta o desempenho os perfis cognitivos em relação ao *escore Z* referente ao processo de normatização dos dados, conforme as normas de [Foss et al. \(2013\)](#). O perfil cognitivo 1 apresenta prejuízos acentuados em tarefas de visuoconstrução, atenção, iniciação e

perseverança, construção, conceituação e memória. O prejuízo em atenção do primeiro perfil cognitivo, é estatisticamente inferior em relação aos subgrupos 2, 4 e 5 ($p < 0,01$), iniciativa e perseverança, no que lhe concerne, é estatisticamente inferior em relação aos perfis 3, 4 e 5 ($p < 0,01$). Por fim, o desempenho do primeiro grupo nas subescalas de construção e conceituação é estatisticamente inferior em relação a todos os perfis analisados ($p < 0,01$).

O segundo perfil apresenta prejuízos em tarefas de iniciação / perseverança em relação aos subgrupos 3, 4 e 5 ($p < 0,05$). O terceiro perfil apresentou prejuízo no processo de atenção em relação aos perfis 5 ($< 0,01$). O quarto perfil apresentou um melhor desempenho em tarefas de memória em relação aos perfis 1 e 3 ($p < 0,01$). Por fim, o quinto perfil apresentou um desempenho próximo à média na subescala de atenção e construção. O desempenho do quarto e quinto perfil encontrado não apresentaram diferenças estatísticas ($p > 0,05$).

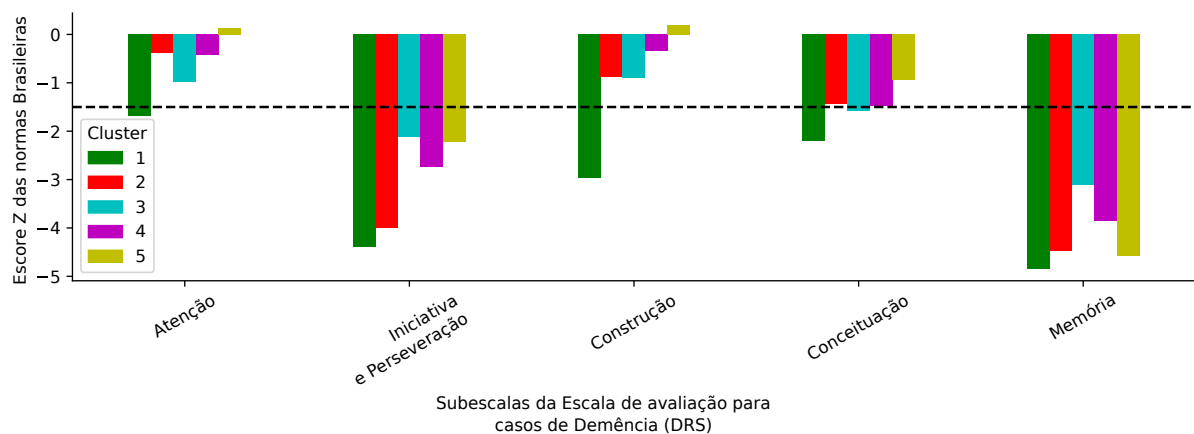


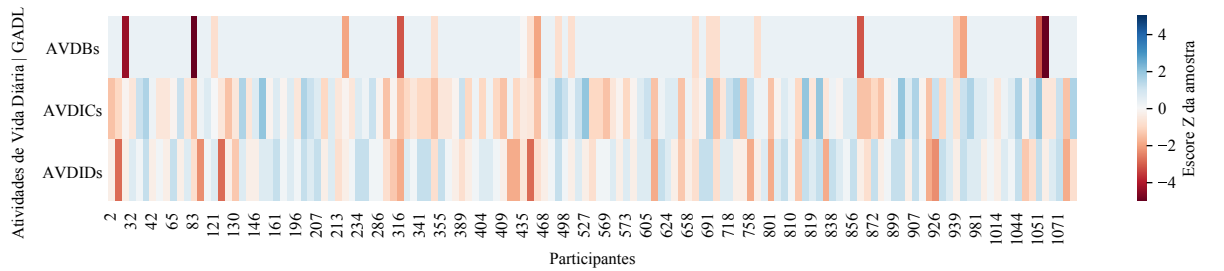
Figura 33 – Desempenho do *Escore Z* dos perfis cognitivos nas subescalas da DRS.

5.4 Análise desfechos funcionais

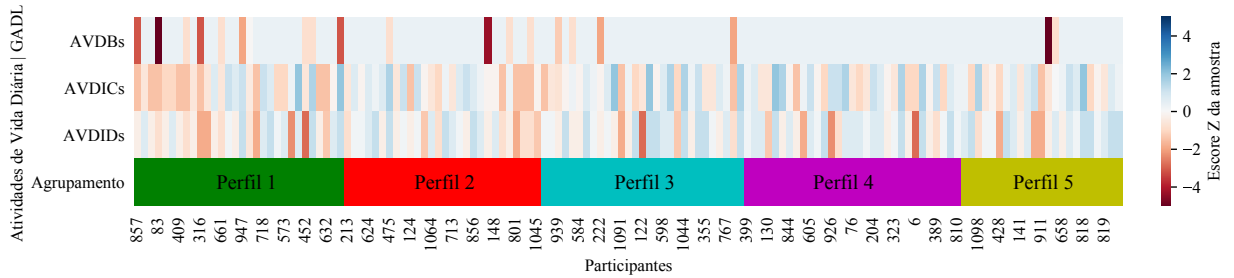
Após o processo de agrupamento dos dados, em cinco principais perfis cognitivos, é possível observar diferença entre a funcionalidade antes e após o processo de agrupamento, como representado pela [Figura 34](#). Na figura, prejuízos significativos são demonstrados pela cor vermelha.

A pontuação bruta foi classificada, conforme os pontos de corte baseados na distinção entre DA inicial e CCL, proposto em [Paula et al. \(2014\)](#). Neste sentido, o desempenho bruto foi classificado como:

- Desempenho clínico / prejuízo.
- Desempenho sem prejuízo / típico.



(a) Mapa de calor antes do agrupamento dos dados.



(b) Mapa de calor após agrupamento dos dados.

Figura 34 – Mapa de calor das Atividades de Vida Diárias.

Legenda: A figura representa um mapa calor em relação ao processo de padronização pelo escore z da amostra antes (Figura 34a) e após (Figura 34b) o agrupamento. Na figura as colunas representam ao desempenho dos participantes representados em uma classificação numérica, e as linhas as atividades de vida diária. Na figura, as cores em vermelho referem-se a desempenhos inferiores e azul aos desempenhos superiores após o processo de padronização dos dados. **Siglas:** AVDBs: Atividades de Vida Diária Básicas, AVDIDs: Atividades de Vida Diária Instrumentais Domésticas, AVDICs: Atividades de Vida Diária Instrumentais Complexas, GADL: Escala Geral de Atividades de Vida Diária.

A Figura 35 apresenta o desempenho dos perfis referente o processo de classificação da funcionalidade.

Tabela 7 – Comparação do perfil funcional, de acordo com o relato do cuidador, dos fenótipos cognitivos, avaliados pela Escala Geral de Atividade de Vida Diária (GADL), por meio do teste Exato de Fisher.

Tarefas	GADL Pontuação	Perfis cognitivos					sig p
		Agrupamento 1	Agrupamento 2	Agrupamento 3	Agrupamento 4	Agrupamento 5	
AVDBs	Prejuízo	9 (30,0%)	4 (14,3%)	3 (10,3%)	0 (0,0%)	2 (8,7%)	0,008
	Sem prejuízo	21 (70,0%)	24 (85,7%)	26 (89,7%)	31 (100,0%)	21 (91,3%)	
AVDIDs	Prejuízo	22 (73,3%)	20 (71,4%)	17 (58,6%)	20 (64,5%)	13 (56,5%)	0,618
	Sem prejuízo	8 (26,7%)	8 (28,6%)	12 (41,4%)	11 (35,5%)	10 (43,5%)	
AVDICs	Prejuízo	24 (80,0%)	24 (85,7%)	23 (79,3%)	21 (67,7%)	19 (82,6%)	0,559
	Sem prejuízo	6 (20,0%)	4 (14,3%)	6 (20,7%)	10 (32,3%)	4 (17,4%)	

Legenda: GADL: Escala Geral de Atividade de Vida Diária, AVDBs: Atividades de Vida Diária Básicas, AVDIDs: Atividades de Vida Diária Instrumentais Domésticas, AVDICs: Atividades de Vida Diária Instrumentais Complexas

Para compreender se os perfis se diferenciam, conforme o relato do cuidador/ acompanhante, foi realizado o teste Exato de Fisher, com o objetivo de testar se os perfis encontrados se diferenciaram na classificação das AVDBs. Na figura é possível observar que os participantes pertencentes ao fenótipo cognitivo 4 não apresentam prejuízos na realização de AVDBs.

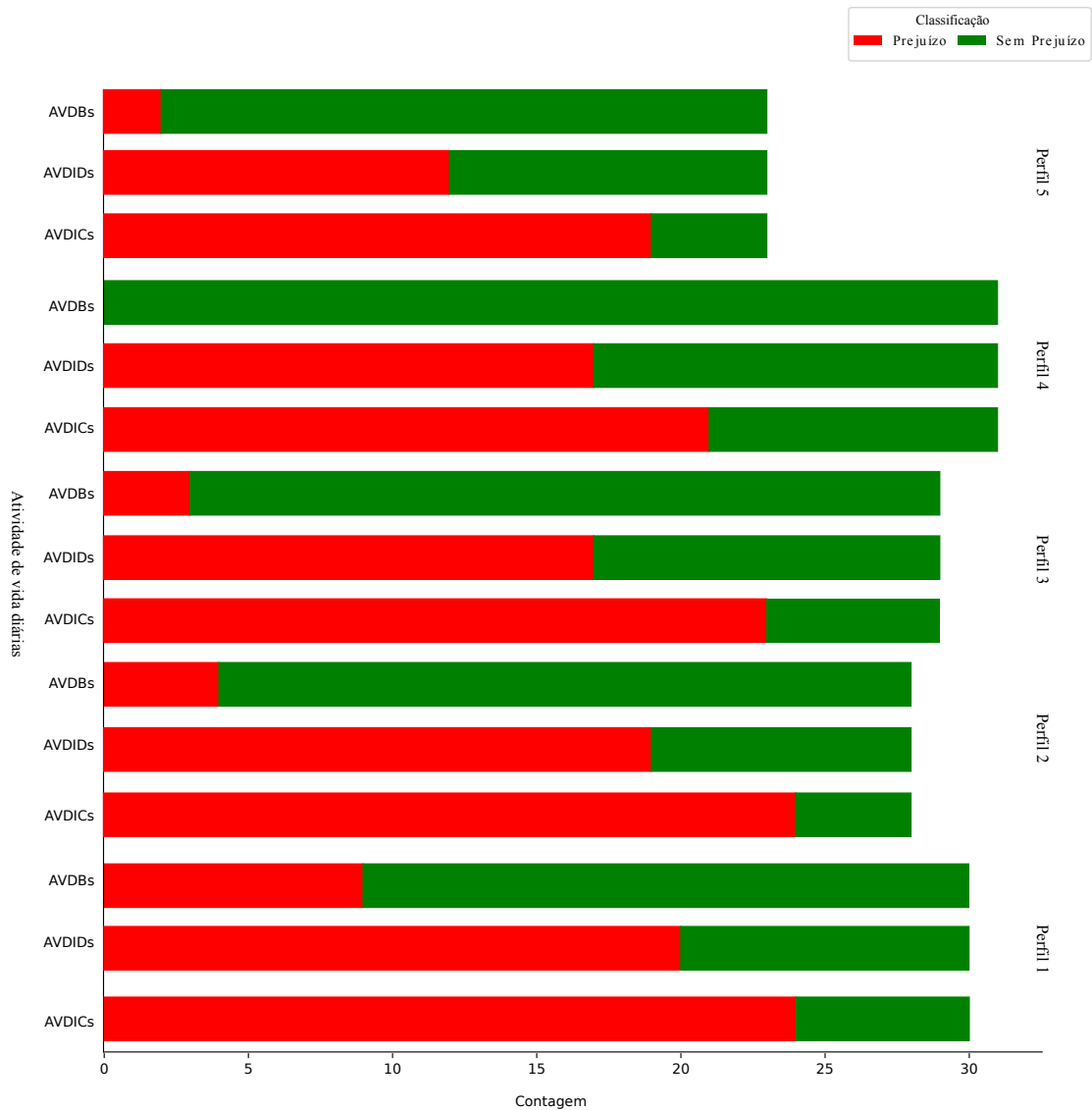


Figura 35 – Perfil de desempenho funcional apresentado pelos cinco fenótipos cognitivos.

Legenda: A figura representa gráfico de barras em relação ao desempenho dos perfis cognitivos referente o processo de classificação da funcionalidade. **Siglas:** AVDBs: Atividades de Vida Diária Básicas, AVDIDs: Atividades de Vida Diária Instrumentais Domésticas, AVDICs: Atividades de Vida Diária Instrumentais Complexas.

A [Tabela 7](#) apresenta os resultados desta comparação. Os perfis cognitivos se diferenciam na realização das atividades de vida diária básicas (AVDBs) ($p < 0,008$), as atividades instrumentais domésticas e complexas não apresentam diferenças estatísticas entre os agrupamentos encontrados ($p > 0,05$). As comparações realizadas em cada subconjunto indica que o fenótipo cognitivo 4 difere dos fenótipos cognitivos 1 na classificação prejuízo e sem prejuízo. Este padrão pode ser observado na [Figura 35](#).

Posteriormente, visando compreender o perfil funcional dos fenótipos cognitivos em pacientes com demência inicial por DA, na realização das habilidades avaliadas pela Escala geral de atividade de vida diárias (GADL), conforme o relato do cuidador/ acompanhante durante o

período de avaliação. Para visualizar o padrão de desempenho, foi realizado um mapa de calor com os itens avaliados pela mesma, representada pela [Figura 36](#).

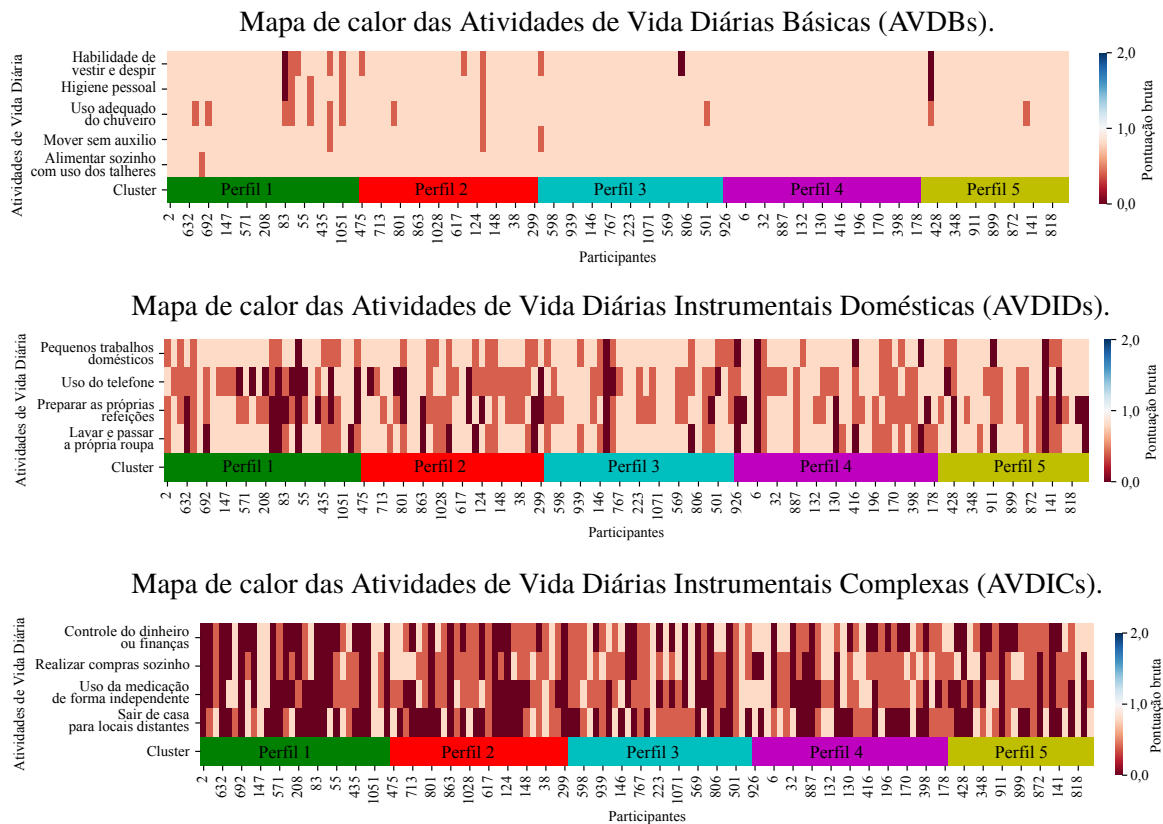


Figura 36 – Mapa de calor do desempenho dos perfis cognitivo nos itens avaliados pela Escala Geral de Atividade de Vida Diária (GADL)

Legenda: A figura apresenta o desempenho dos perfis cognitivos na realização das habilidades avaliadas pela Escala geral de atividade de vida diárias (GADL), conforme o relato do cuidador/ acompanhante durante o período de avaliação. No mapa de calor as cores em vermelho referem-se a desempenhos dependentes e azul aos desempenhos independentes.

É possível observar, pelo mapa de calor ([Figura 36](#)), que os perfis cognitivos encontrados apresentam prejuízos na realização de AVDICs, representado pela cor mais escura no gráfico. Entretanto, referente a AVDIDs, o perfil cognitivo 3, visualmente, apresenta um prejuízo mais leve do que os demais grupos, na realização das AVDIDs.

Para compreender se os perfis se diferenciam, conforme o relato do cuidador/ acompanhante, referente ao nível de dependência (dependente, parcialmente dependente ou independente) na realização das habilidades avaliadas pela GADL, foi realizado o teste Exato de Fisher, com o objetivo de testar se os perfis encontrados se diferenciam na realização de atividades específicas, ou seja, nos itens avaliados pela GADL. Os resultados desta comparação se encontram no [Apêndice G](#).

Os perfis cognitivos se diferenciam na realização de tarefas relacionadas ao uso do chuveiro (p 0,015) e uso do telefone (p 0,006) e realizar pequenas compras sozinho (p 0,047). Não foi encontrada diferenças significativas na comparação das demais atividades avaliadas (p >0,05).

Referente ao uso do chuveiro, o perfil 1 apresentou diferença em relação aos perfis 3 e 4. Nesta tarefa, 23,3% dos participantes do perfil 1 foram considerados como parcialmente dependente para realização desta tarefa. Referente ao uso do telefone, o perfil 4 (3,3%) diferenciou do perfil 1 (30,0%) em relação à classificação dependente, já o perfil 5 (60,9%) diferenciou do perfil 1 (33,3%) em relação à classificação independente nesta tarefa. Por fim, para a tarefa realizar pequenas compras sozinho, o perfil 1 (51,7%) diferenciou-se na classificação dependente dos perfis 2 (21,4%), 3 (19,2%) e 4 (23,3%) e diferenciou-se dos perfis 2 e 3 na classificação parcialmente dependente.

6 Discussão

A seguir, são discutidos os resultados obtidos. Os principais resultados encontrados são discutidos sobre o estado da arte (Seção 6.1), com os achados na avaliação da Escala Mattis para avaliação de demências (Seção 6.2), fatores sociodemográficos (Seção 6.3) e dos desfechos funcionais (Seção 6.4). A sumarização os principais pontos abordados neste capítulo são apresentados na Seção 6.5. Por fim a Seção 6.6 são apresentadas as limitações desse estudo.

6.1 Discussão sobre o estado da arte

Os resultados obtidos na análise de agrupamentos de dados, permitiu a classificação dos pacientes amnésicos com demência secundária a doença de Alzheimer, estágio inicial, em cinco principais fenótipos cognitivos. A comparação geral indica que os agrupamentos encontrados diferem nas variáveis do exame neuropsicológico. Os fenótipos cognitivos encontrados variaram em relação às habilidades comprometida e/ou preservadas e o nível de gravidade deste comprometimento (leve, moderado e grave). Os resultados sugerem ainda que reserva cognitiva, como no caso nível educacional, influencia o processo de formação destes perfis.

Pacientes com DA, apesar de compartilharem características relativamente comuns da doença, podem se diferenciar em relação ao grau de comprometimento e características cognitivas e funcionais comprometidas (MARTORELLI; SUDO; CHARCHAT-FICHMAN, 2019). Paciente com DA inicial, em sua forma amnésica, apresentam perda significativa e precoce do domínio da memória episódica e, em pelo menos, outro domínio cognitivo, assim como comprometimento evidente em AVDIs complexas (AVDICs), atividades domésticas (AVDIDs) e auxílio ocasional para algumas tarefas de cuidado pessoal (AVDBs) (MCKHANN et al., 2011; MARSHALL et al., 2012).

Neste contexto, mesmo que não tão evidentes quanto ao déficit amnésico, pacientes com DDA CDR1 apresentam alterações cognitivas de intensidade leves ou moderadas em outros domínios cognitivos, como na memória operacional, episódica e semântica, atenção, funções executivas, habilidades visuoespaciais (visuoperceptual e/ou visuoestrutiva) e linguagem (BONDI et al., 2014; WEINTRAUB; WICKLUND; SALMON, 2012; KARANTZOULIS; GALVIN, 2011).

Estudos anteriores evidenciam a existência de subgrupos na DDA, em relação ao *continuum* de gravidade (MORRIS, 1997), sua etiologia, ou seja, amnésica ou não amnésica (MCKHANN et al., 2011), em relação ao predomínio de atrofia anátomo-clínicas, como a atrofia medial temporal, parietal e atrofia difusa (HWANG et al., 2015; NOH et al., 2014), aos biomarcadores

([RACINE et al., 2015](#)), sintomas psiquiátricos ([ROCCA et al., 2010](#)) e fenótipos cognitivos ([MARTORELLI; SUDO; CHARCHAT-FICHMAN, 2019](#)).

Em relação aos subtipos cognitivos da DA, existem poucos estudos publicados e seus resultados diferenciam em relação à quantidade de perfis encontrados, método de agrupamento e metodologia utilizada, entre outros fatores. Estudos anteriores indicam a existência de pelo menos dois principais perfis cognitivos ([BINETTI et al., 1993](#); [SCHELTENS et al., 2017](#)). Entretanto, outros estudos encontraram até treze principais perfis cognitivos distintos ([STOPFORD et al., 2008](#)).

[Scheltens et al. \(2015\)](#) observaram oito principais perfis cognitivos, que variaram em relação ao grau de comprometimento e principal domínio comprometido. Já, [Stopford et al. \(2008\)](#) observaram treze principais perfis cognitivos distintos. Entretanto, somente quatro perfis cognitivos demonstraram prejuízo desproporcional em um domínio em comparação aos demais, sendo a característica que distingue os fenótipos cognitivos deste estudo: prejuízo em habilidade visuoespacial, funções executivas, praxia e linguagem.

Atuando neste cenário, a metodologia empregada permitiu observarmos diferentes fenótipos cognitivo-funcionais conforme a avaliação neuropsicológica. Ao realizarmos o método hierárquico Ward e a distância euclidiana como medida de similaridade, foi possível encontrar:

1. Perfil com comprometimento global acentuado, prejuízo acentuado em habilidades visuoespaciais (visuoperceptual e visuoespacial), processos atencionais simples (velocidade de processamento) e planejamento. Este perfil apresentou baixa escolaridade e ocasionalmente apresenta comprometimento na realização de atividades de autocuidado.
2. Perfil com prejuízo em memória e funções executivas. Estabilidade no processo de identificação e reconhecimento de um conteúdo apresentado.
3. Perfil de desempenho preservado em tarefas verbais e prejuízos em habilidades visuoespaciais e visuoespacial.
4. Perfil com desempenho global na média, desempenho preservado em habilidades visuoespaciais (visuoperceptual e visuoespacial), comprometimento na alça verbal da memória episódica (evocação tardia) e memória de curto prazo. Possui escolaridade mais alta e não apresenta comprometimento na realização de atividades de autocuidado.
5. Perfil de comprometimento amnésico, com prejuízo leve da memória episódica no processo de evocação imediata, tardia e reconhecimento.

Os perfis cognitivos encontrados confirmam a hipótese da existência de distintos padrões de desempenho nos pacientes com DA e corrobora os modelos propostos pela literatura até o momento. Apesar da diferença da quantidade de perfis encontrados, os estudos vêm encontrando perfis de agrupamento: global leve ([STOPFORD et al., 2008](#); [DAVIDSON et al., 2009](#); [VARDY](#)

et al., 2013; SCHELTENS et al., 2015) e global mais acentuado (DAVIDSON et al., 2009; VARDY et al., 2013; SCHELTENS et al., 2015) e prejuízo predominantemente da: memória (BINETTI et al., 1993; DAVIDSON et al., 2009; PETER et al., 2014; SCHELTENS et al., 2015; SCHELTENS et al., 2017), linguagem (MARTIN et al., 1986; BINETTI et al., 1993; FISHER et al., 1996; STOPFORD et al., 2008; PETER et al., 2014; SCHELTENS et al., 2015), funções executivas (STOPFORD et al., 2008; SCHELTENS et al., 2015), atenção (DAVIDSON et al., 2009; SCHELTENS et al., 2015) e habilidades visuoespaciais (MARTIN et al., 1986; FISHER et al., 1996; STOPFORD et al., 2008; PETER et al., 2014; SCHELTENS et al., 2015).

A atrofia regional está relacionada ao comprometimento em domínios cognitivos específicos (SMITS et al., 2013). Neste sentido, apesar de pacientes com DDA apresentarem atrofia nas regiões dos lobos temporais, mediais e cortical relativamente difusa, é possível observar certas especificidades de comprometimento regional, causando défices mais específicos e perfis cognitivos de funcionamento distintos. Estudos anátomo-clínicos anteriores corroboram a hipótese de desempenho distinto dos pacientes. Noh et al. (2014) e Hwang et al. (2015) apresentam que atrofia em regiões específicas se relacionam a determinados declínios cognitivos. Por exemplo, pacientes que apresentam atrofia parietal possuem declínio em tarefas que avaliam os domínios da atenção, visuoespacial, memória e funções executivas e não apresentaram prejuízo em tarefas de linguagem.

Referente a suscetibilidade genética, a presença do alelo $\epsilon 4$ da ApoE representa o principal genético responsável pelo aumento da susceptibilidade para desenvolver DA, sua presença é responsável por até 50% (BICALHO et al., 2013; LOPEZ et al., 2019). Racine et al. (2015) em um grupo de participantes assintomáticos, agruparam em relação aos biomarcadores encontraram quatro principais perfis, de tal forma que o perfil com maiores características semelhantes à DA (baixas concentrações de β -amiloide e aumento da concentração da proteína Tau no líquido cefalorraquidiano), apresentou perfil de desempenho inferior em tarefas de recordação imediata e tardia. Vardy et al. (2012) observaram que o alelo $\epsilon 4$ da ApoE foi mais prevalente no subgrupo amnésico.

Scheltens et al. (2017) observaram que a presença do alelo $\epsilon 4$ diferiu significativamente entre os fenótipos encontrados na coorte *UCSF Alzheimer's Disease Research Center* e no modelo de imputação múltipla *MICE* (após executar a técnica 50 vezes por coorte), já nos achados de Peter et al. (2014) a presença da ApoE não diferiu significativamente entre os fenótipos cognitivos encontrados. No entanto, no perfil de comprometimento semântico, a frequência (em porcentagem) de ApoE $\epsilon 4$ foi o mais alto, embora não significativamente.

Neste cenário, ao dicotomizarmos os resultados referente a carregador ou não do alelo $\epsilon 4$ de 78 participantes, nossos resultados não indicaram diferenças significativas entre os fenótipos encontrados e a frequência do alelo $\epsilon 4$, no entanto, no perfil de comprometimento amnésico a frequência (em porcentagem) do alelo $\epsilon 4$ foi o mais alto, embora não significativamente. Na população geral, $\epsilon 4$ está presente em apenas 17% dos indivíduos (BICALHO et al., 2013), em nossa a presença de quase 50%, compatível com a amostra de DA. Por trabalhar com dados genéticos, pode ser que não foram encontradas diferenças entre os grupos em função do tamanho amostral, necessário futuros estudos para uma melhor compreensão sobre a relação entre a frequência do alelo e a relação dos perfis genotipagem ainda é um tema que necessita de mais estudos.

Apesar de tratar de um mesmo estágio da doença é possível observar heterogeneidade clínica dentro desse perfil de pacientes, indicando distintos perfis de prejuízos em um mesmo grupo diagnóstico. Assim dentro de um cenário clínico os pacientes no mesmo estágio da doença podem apresentar distintos graus de comprometimento. Desta forma, os pacientes com DA leve, podem apresentar prejuízo em determinado domínio e preservação de outras funções, apresentando distintas intensidades destes declínios cognitivos. Neste contexto, a partir do desempenho dos participantes com diagnóstico de DA leve é possível classificá-los com base no desempenho das medidas cognitivas utilizadas (em instrumentos utilizados na fase de avaliação do exame neuropsicólogo). Em suma, o conjunto os estudos defendem a existência de variantes cognitivas da DA, com características clínicas distintas, enfatizando os distintos graus de comprometimento da memória, habilidades visuoespaciais, linguagem e funções executivas (DAVIDSON et al., 2009; STOPFORD et al., 2008).

6.2 Fenótipos cognitivos e a Escala Mattis para avaliação de demências (DRS)

Posteriormente, com o objetivo de testar se foi escolhida a regra adequada de composição dos fenótipos cognitivos encontrados, foi realizado uma validação interna dos dados, por meio da comparação dos perfis cognitivos observados com a Escala Mattis para avaliação de demências (DRS) com relação ao desempenho normatizado (score Z). Ou seja, o desempenho dos perfis foram comparados em relação às normas para a população brasileira propostas por em Foss et al. (2013). É importante realçar que o desempenho dos participantes nas subescalas da DRS não foram utilizadas durante o processo de agrupamento dos dados.

A análise de comparação permitiu identificar que os fenótipos cognitivos encontrados seguem o mesmo padrão de desempenho encontrado na avaliação específica quando avaliados por uma bateria breve para a caracterização de comprometimento cognitivo composta por diferentes subescalas, sensível à presença de alterações e comprometimentos da cognição decorrentes de

quadros demenciais.

O perfil de comprometimento global acentuado (perfil 1) apresentou na DRS prejuízos em tarefas de visuoconstrução, conceituação, atenção e memória, como observado durante o processo de agrupamento dos dados, sendo que os prejuízos nas subescalas conceituação e construção foram estatisticamente inferiores em relação aos demais subgrupos encontrados. Já os perfis 4 e 5 apresentaram desempenho inferior (-1,5 desvio padrão abaixo da média) nas subescalas memória, iniciativa e perseveração. Quando avaliado a variação do desempenho em relação à padronização da amostra, o perfil 5, no que lhe concerne, apresentou desempenho inferior na subescala da memória. Os resultados desta análise corroboraram com padrão de desempenho dos perfis encontrados durante o processo de agrupamento dos dados.

Do ponto de vista clínico, défices visuoperceptivos e visuoespaciais normalmente se encontra comprometida nos estágios moderados da DA. Entretanto, alguns déficits podem ser observados em sua fase inicial. O paciente pode apresentar prejuízos espaciais, reconhecimento de estímulos visuais (devido a prejuízo na memória), alteração no processo de visuoconstrução, dificuldade em localizar no tempo, em espaços familiares e em locais novos (MALLOY-DINIZ et al., 2013). A tarefa de visuoconstrução, inclui vários processos cognitivos, como percepção, organização, síntese visual, representação, orientação (KRAVITZ et al., 2011; MALLOY-DINIZ et al., 2013). Dado que, esta função se encontra associada a diferentes processos, como os da memória (episódica, semântica, trabalho), funções executivas e atenção (KRAVITZ et al., 2011; MALLOY-DINIZ et al., 2013), prejuízos acentuados nas demais funções podem acarretar prejuízos em sua habilidade.

Um padrão próximo de agrupamentos foi observado por Davidson et al. (2009) ao utilizarem escalas de cognição geral (MEEM e DRS-2) e Scheltens et al. (2015) em uma avaliação mais ampla. Davidson et al. (2009) nomearam os fenótipos cognitivos encontrados em sua análise exploratória, em relação ao nível de gravidade e domínios prejudicados, sendo esses: comprometimento global leve, comprometimento global acentuado / grave, comprometimentos de atenção e visuoconstrução, e prejuízo de memória e orientação. Vardy et al. (2013) encontraram um grupo com sintomatologia mais leve, um segundo perfil com sintomatologia mais acentuada e declínio significativo da memória e por fim, um perfil com mais sintomas depressivos. Já Scheltens et al. (2015) classificou os perfis como prejuízos leve e moderado da memória, sem prejuízo na memória e com prejuízo leve em habilidade visuoespacial, funções executivas e prejuízos moderados em habilidades visuoespacial.

6.3 Fenótipos cognitivos e os fatores sociodemográficos

Fatores sociodemográficos (SCHELTENS et al., 2017), nível de escolaridade (SCHELTENS et al., 2015; SCHELTENS et al., 2017) e duração dos sintomas em anos (SCHELTENS et al., 2015), sintomas comportamentais e psiquiátricos (BPSD) (WADA-ISOE et al., 2020) e sintomas depressivos (VARDY et al., 2013) parece apresentar influência na formação dos perfis cognitivos em alguns estudos anteriores.

A duração dos sintomas em anos parece ter influência na formação dos perfis cognitivos (SCHELTENS et al., 2015). Entretanto, Vardy et al. (2013) não observou diferenças significativas entre a duração dos sintomas e os agrupamentos. Em um estudo longitudinal, demonstraram a mudanças na quantidade de perfis ao longo do curso da DDA. Após 24 meses de acompanhamento houve a modificação de 4 para 5 principais perfis de desempenho cognitivos (PETER et al., 2014). Neste contexto, devido à variabilidade das características dos perfis encontrados em estudos anteriores, ainda não existe uma compreensão clara referente aos fenótipos cognitivos.

Os fenótipos cognitivos encontrados neste estudo não indicaram diferenças em relação os fatores de sexo e idade. Contudo, apresentaram diferenças em relação ao nível de escolaridade em anos. No Brasil, existe uma discrepância entre o nível de escolaridade formal nos idosos (uma variação entre idosos analfabetos e com alta escolaridade) e nível socioeconômico (PAULA et al., 2013).

A baixa escolaridade pode impactar no desempenho de alguns testes cognitivos e interpretação de seus resultados (PAULA et al., 2013). Paula et al. (2013) apresentam que a escolaridade influencia o processo de avaliação de alguns domínios cognitivos, como a linguagem, visuoconstrução, função executiva. Neste contexto, a escolha do protocolo foi baseado na bateria de testes proposta por Paula et al. (2013), visto que essa bateria foi validada para esta população e as medidas possuem boa precisão para o diagnóstico de DA. Outro fator importante neste processo refere-se à normatização do desempenho bruto dos participantes, em relação a idade e escolaridade.

Entretanto, apesar de tentar controlar o desempenho bruto dos participantes nos testes em relação às variáveis idade e escolaridade, por meio do escore z, conforme as normas brasileiras, as respectivas adaptações culturais e validações para a população brasileira, foi possível observar uma influência do nível de escolaridade formal, nos agrupamentos de dados. Observou um nível de educação formal mais baixo no fenótipo cognitivo com comprometimento global acentuado (perfil cognitivo 1) e uma educação formal mais alta nos perfis 4 e 5.

Resultados semelhantes foram previamente observados por Davidson et al. (2009) e Scheltens et al. (2015). Davidson et al. (2009) apresenta que idade e escolaridade foram preditores significativos na formação dos grupos. Nos achados de Scheltens et al. (2015) o perfil com comprometimento global acentuado, apresentou idade mais jovem, maior duração dos sintomas, menor nível

educacional e mais atrofia. A hipótese dos autores é que esse perfil refere-se a um subtipo mais grave/agressivo da DA. [Scheltens et al. \(2017\)](#) observaram diferenças na escolaridade no modelo de imputação múltipla. Entretanto, não está claro a influência da educação no processo de agrupamento em pacientes com DA ([DAVIDSON et al., 2009](#)).

O Brasil está entre os países com graus mais elevados de desigualdade social. Neste contexto, é possível observar uma discrepância entre o nível de escolaridade formal nos idosos, (uma variação entre idosos analfabetos e idosos com alta escolaridade). Estudos anteriores com a população do Instituto Jenny de Andrade Faria, evidenciaram que os idosos atendidos apresentavam predominantemente um nível baixo de escolaridade (cerca de 4 anos de escolarização) ([BICALHO et al., 2013](#); [PAULA et al., 2013](#)). O mesmo padrão pode ser observado em estudos transversais, de base populacional como, por exemplo, os estudos de [Alves, Leite e Machado \(2010\)](#) e [Melo e Lima \(2020\)](#) apresentam que cerca de 37 a 40% dos idosos brasileiros segundo as bases de dados Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea) e Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) possuíam baixa escolaridade.

Educação formal e nível socioeconômico mais baixo indica ainda prejuízos funcionais na realização de AVDIs, dado que indivíduos idosos com nível educacional mais baixo, apresenta maior propensão a presença de comorbidade ao longo da vida adulta a exposição de fatores de risco e possíveis condições de trabalho inadequadas ([ALVES; LEITE; MACHADO, 2010](#)). Apesar dessa diferença em relação à influência da escolaridade em AVDIs, não foram encontradas diferenças em relação à educação formal na Escala Geral de atividades de vida diária (GADL) ([PAULA et al., 2014](#)).

Estudos vem apresentando que a escolaridade influencia no curso e desenvolvimento da DDA ([PARRA et al., 2018](#); [LIVINGSTON et al., 2020](#)). Em uma revisão foi observado que indivíduos com maior nível de escolaridade apresentaram declínio cognitivo e funcional mais lento, dificultando em alguns casos o diagnóstico em estágios iniciais e pré-clínicos ([STERN, 2006](#)). Neste contexto, indivíduos com escolaridade mais alta possuem maior capacidade de manterem suas habilidades cognitivas de maneira independentes em estágios iniciais e pré-clínicos. Entretanto, a escolaridade não é o único fator relacionado à reserva cognitiva. Ocupação profissional, inteligência pré-mórbida, atividades de lazer, entre outros fatores, também contribuem para a formação da reserva cognitiva, porém a escolaridade é o fator com maior grau de evidência até o momento ([STERN, 2009](#); [LI et al., 2021](#)).

Mediante o exposto, nossa hipótese é que maior nível de escolaridade reduzem o impacto do declínio cognitivo e funcional, visto que participantes com alta escolaridade conseguem criar mecanismos para lidar com as dificuldades encontradas ao longo do declínio. Apesar de tratar de um mesmo estágio da doença, é possível observar heterogeneidade clínica no diagnóstico,

indicando distintos perfis de prejuízos. Nesta perspectiva, indivíduos com escolaridade mais alta apresentam maior capacidade de manterem suas habilidades cognitivas independentes, possuindo uma apresentação mais leve. Em contrapartida, o indivíduo com escolaridade mais baixa possui um declínio mais acentuado, manifestando mais sintomas e maior dependência no dia a dia. Deste modo, é importante futuros estudos visando compreender estes fatores em relação aos fenótipos cognitivos.

6.4 Fenótipos cognitivos e os desfechos funcionais

Para a realização do diagnóstico clínico de demência por DA, além do declínio constante progressivo e gradual na cognição, é observado prejuízos significativos na realização de atividades de vida diária (AVDs), apresentando dificuldade significativa em desempenhar, de forma independente, atividades cotidianas, quando comparado ao período anterior (MCKHANN *et al.*, 2011).

Na fase leve da DDA, o paciente pode apresentar perdas em AVDICs como, por exemplo, no controle das finanças, manejo da medicação; dificuldades leves para realizar algumas AVDIDs (PAULA *et al.*, 2014), e pode necessitar de assistência ocasional para realizar algumas atividades de autocuidado (MARSHALL *et al.*, 2012). No processo de declínio funcional, observam-se prejuízos iniciais em tarefas mais complexas, até chegar ao nível de dependência total.

Ainda nesse cenário, estudos na área demonstraram que as diferentes funções cognitivas se associam de forma específica e em distintos graus aos desfechos funcionais (PAULA *et al.*, 2014; PAULA *et al.*, 2015; MARSHALL *et al.*, 2012). Paula *et al.* (2015) apresentam que as funções executivas e memória episódica mostraram a associação significativa forte com o desempenho funcional global. Entretanto, prejuízo nas linguagens e habilidades visuoespaciais comprometem AVDs de forma seletiva (PAULA *et al.*, 2015).

Neste contexto, foi realizada a comparação dos distintos fenótipos cognitivos encontrados ao desempenho funcional avaliado pela Escala Geral de Atividade de Vida Diárias (GADL). A pontuação bruta foi classificada de forma dicotômica (Prejuízo/Sem Prejuízo) conforme os pontos de corte proposto em Paula *et al.* (2014).

Os resultados indicaram um padrão de desempenho funcional nos perfis cognitivos. O perfil com prejuízo global (perfil 1) apresentou maiores dificuldades para realizar AVDBs. Entretanto, o perfil com um desempenho global na média, com desempenho preservado em habilidades visuoespaciais (visuoperceptual e visuoespaciais), teve prejuízo no processo de evocação tardia verbal (perfil 4), não apresentou comprometimento nesta área.

Apesar de diferentes funções cognitivas se associam de forma específica e em distintos graus durante a realização de AVDs (PAULA et al., 2015; MARSHALL et al., 2012), os fenótipos cognitivos nos pacientes com DDA leve não diferenciam de forma significativa em relação a AVDIs, observando durante a análise uma baixa variabilidade dos prejuízos na realização de AVDIs (AVDICs e AVDIDs).

Para a realização do diagnóstico, os critérios propostos em McKhann et al. (2011) incluem declínio constante progressivo e gradual na cognição e prejuízo significativo em AVDs. O manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5) destaca nos critérios diagnósticos para TNC maiores os déficits cognitivos interferem na independência da realização de AVDIs (APA, 2014). Neste contexto, no processo de declínio funcional, observa-se que os prejuízos iniciam em tarefas mais complexas, até chegar ao nível de dependência total (MARSHALL et al., 2012).

No curso típico da DA durante o declínio funcional, observa-se o fluxo de declínio representada por $AVDICs \rightarrow AVDIDs \rightarrow AVDBs$. O comprometimento nas AVDICs e AVDIDs estão presentes na transição entre o CCL e a DA de fase inicial (MARSHALL et al., 2012). Já prejuízos leves nas AVDBs podem ocorrer na transição entre a fase leve para a moderada na DA (MONTAÑO; RAMOS, 2005; MARSHALL et al., 2012). Assim, piora do quadro cognitivo se encontra relacionado a prejuízos de AVDs dado que esta pode ser considerada uma manifestação diária dos déficits cognitivos e comportamentais da DA. Assim, foi possível observar diferença significativa em relação a atividades básicas entre o perfil cognitivo que apresenta um declínio global acentuado (perfil cognitivo 1) em relação aos perfis com apresentação mais leve (perfil cognitivos 4).

Na AVDBs, devido à sua natureza mais simples, poucas habilidades de AVDBs diminuem durante o fluxo do envelhecimento em relação à idade. Entretanto, quando presente, o declínio começa a aparecer mais tarde, ou seja, em idade mais avançada. Entretanto, fatores relacionados a idade, prejuízos de mobilidade, à motivação, etc., podem influenciar sua realização (TABIRA et al., 2020). Entretanto, o estado funcional refletido por medidas de AVDs se deteriora conforme a DA progride, uma vez que pacientes em transição de DA leve para moderada podem apresentar dificuldades ocasionais em atividades específicas relacionadas aos cuidados pessoais (MARSHALL et al., 2012). Neste sentido, o declínio ocorre de maneira inversa às habilidades adquiridas, ou seja, o declínio inicia em tarefas mais complexas, como, por exemplo, uso do chuveiro, até chegar ao nível de dependência total (NJEGOVAN et al., 2001).

As tarefas de processamento visuoespacial, visuoconstrução e esquema corporal, iniciação e planejamento pode influenciar de forma específica a realização de algumas AVDBs (MIOSHI et al., 2007; MARSHALL et al., 2012; TABIRA et al., 2020). Nesta perspectiva, prejuízo

nestes domínios tendem a influenciar a realização de tais tarefas. Em vista disso, os achados deste estudo corroboram com a literatura, visto que o primeiro fenótipo cognitivo encontrando apresenta prejuízos mais significativos quando comparado aos demais grupos de funcionamento (perfis cognitivos 1 e 4), acarretando prejuízos em AVDBs. Tal perfil, apresenta um padrão de comportamento caracterizado por um declínio global acentuado, prejuízo acentuado em habilidades visuoespaciais (visuoperceptual e visuoconstrutiva), processos atencionais simples e planejamento e apresentam um prejuízo mais acentuado na realização de algumas atividades de autocuidado (AVDBs). Em contrapartida, o perfil com melhor desempenho, possui um padrão inverso, ou seja, um desempenho preservado em habilidades visuoespaciais (visuoperceptual e visuoconstrutiva) e comprometimento leve na alça verbal da memória episódica (evocação tardia) e memória de curto prazo.

Em um segundo momento, quando comparado os perfis em relação à realização de atividades específicas na GADL, conforme o relato do cuidador/ acompanhante, os fenótipos cognitivos se diferenciaram quanto ao nível de dependência para realizar tarefas de uso do chuveiro, uso do telefone e realizar compras sozinhos.

[Paula et al. \(2015\)](#) apresentam que a tarefa do uso do telefone depende da linguagem (memória semântica), memória episódica e funções executivas. Neste contexto, o perfil com comprometimento global acentuado, prejuízo acentuado em habilidades visuoespaciais (visuoperceptual e visuoconstrutiva), processos atencionais simples / velocidade de processamento e planejamento (perfil 1), diferenciou na classificação dependente do perfil com desempenho global na média, com desempenho preservado em habilidades visuoespaciais, processos atencionais simples / velocidade de processamento, e leve prejuízo no processo de evocação tardia verbal (perfil 4). Já o perfil de comprometimento amnésico, com prejuízo leve da memória episódica no processo de evocação imediata, tardia e reconhecimento (perfil 5) diferenciou na classificação independente em relação ao primeiro fenótipo cognitivo.

A tarefa de realizar compras sozinho depende das funções executivas, memória e linguagem ([PAULA et al., 2015](#)). Neste contexto, o perfil com comprometimento global acentuado, prejuízo acentuado em habilidades visuoespaciais (visuoperceptual e visuoconstrutiva), processos atencionais simples / velocidade de processamento e planejamento (perfil 1), não apresentou diferenças nas classificações dependente e parcialmente dependente do perfil com comprometimento predominantemente amnésico, com prejuízo leve da memória episódica no processo de evocação imediata, tardia e reconhecimento (perfil 5).

Tarefas visuoespaciais, habilidades de planejamento, processo de nomeação, percepção e reconhecimento dos objetos se associa ao uso do chuveiro ([HALL et al., 2011](#); [HAN et al., 2020](#)). Neste contexto, o perfil com comprometimento global acentuado, prejuízo acentuado em

habilidades visuoespaciais (visuoperceptual e visuoespaciais), processos atencionais simples / velocidade de processamento e planejamento (perfil 1), diferenciou no nível dependente do perfil com prejuízo global leve, com menor comprometimento no processo de evocação tardia da memória episódica e desempenho preservado em habilidades visuoespaciais (perfil 4).

Cabe ressaltar que a avaliação funcional foi realizada por escala de heterorrelato, que visa avaliar 13 principais habilidades de AVDs, aplicada ao cuidador/acompanhante. Neste contexto, fatores sociais, sobrecarga do informante, nível de proximidade do informante e condições emocionais podem influenciar a resposta do mesmo na escala, inflando ou camuflando déficits específicos.

6.5 Síntese da discussão

A abordagem adotada neste trabalho permite a compreensão das relações entre cognição e funcionalidade em pacientes com DA inicial, sendo que os achados sugerem a existência de distintos perfis cognitivos. Além disso, o modelo proposto sugere que comprometimento cognitivo global acentuado, com destaque em tarefas que envolvem habilidades visuoespaciais, o grau de comprometimento e o nível de escolaridade influenciam no nível de prejuízo para realizar atividades básicas (AVDBs). Os perfis se diferenciaram ainda no nível de dependência na realização de atividades específicas de AVDs, como controle financeiro, realizar compras sozinho e uso do chuveiro.

Em suma, os presentes resultados são consistentes com a ideia de múltiplos fenótipos clínicos na DA. Os testes incluíram uma variedade de tarefas que avaliaram linguagem, funções executivas, visuoespaciais, velocidade de processamento e memória. A avaliação global dos instrumentos demonstraram diferenças significativas entre os perfis de desempenho encontrados. Além disso, os fenótipos cognitivos encontrados seguem o mesmo padrão de desempenho encontrado na avaliação específica, quando avaliados por uma bateria breve. Os resultados indicam ainda influência da escolaridade nos fenótipos cognitivos, visto que mesmo após ajustar o desempenho bruto por escolaridade e idade, houve diferença do primeiro fator entre os perfis encontrados. Neste contexto, a presença de perfis de desempenho diferenciais convida à classificação dos pacientes em subtipos distintos.

Neste sentido, o presente estudo fornece mais suporte para a separabilidade dos fenótipos cognitivos na DA, assim como a influência desses, na realização de atividades de vida diária. Por fim, a identificação de quais competências são necessárias à resposta em diferentes níveis de complexidade dos desfechos funcionais permitem o desenvolvimento de modelos de intervenção (com base na seleção do prejuízo e otimização de rotinas cognitivas e comportamentais) específicos a cada um desses défices.

6.6 Limitações

Algumas limitações devem ser reconhecidas no modelo proposto por este trabalho. Inicialmente, o diagnóstico foi baseado em critérios clínicos e não foram incluídos biomarcadores. Portanto, os participantes podem ser classificados como DA provável. Futuros estudos são necessários, correlacionando nossos achados com dados dos biomarcadores.

Outra questão relevante refere-se ao pequeno tamanho amostral. O cálculo amostral realizado, sugere a necessidade de 255 pacientes para a detecção de diferenças moderadas em comparações de até 5 grupos com 90% de poder amostral. Já para o tamanho amostral de 140 participantes, margem de erro (0,05) a detecção de diferenças em comparações de até 5 grupos o programa apresenta o poder amostral de 97% na detecção de efeitos com magnitude alta, 64% na detecção de efeitos com magnitude moderada. Para melhor compreensão dos fenótipos encontrados e para realizar a validade externa dos resultados, outros estudos em diferentes contextos devem ser realizado replicando a metodologia empregada em amostras maiores.

Outro fator importante refere-se ao resultado da ApoE. Dos 141 participantes foi coletado material biológico para a realização da genotipagem da ApoE de 78 participantes, neste cenário é importante mais estudos nessa área, visto tamanho amostral para realização dessa análise, para uma melhor compreensão sobre a significância desse fator nos fenótipos cognitivos encontrados.

Entre as limitações é importante destacar que nem todos os testes neuropsicológicos foram avaliados em todos os pacientes, em grande parte devido às mudanças em na bateria de testes ao longo dos anos, sendo necessário imputar algumas variáveis. Entretanto, as correlações entre os dados originais (contendo os dados faltantes) e o banco final (após o processo de imputação dos dados) apresentaram forte correlação.

Além disso, não foi avaliado a influência da duração dos sintomas em anos parece na formação dos perfis cognitivos. Por se tratar de uma medida relatada de forma subjetiva e fatores como proximidade e percepção do cuidador influenciar na percepção desse em relação ao início dos sintomas, decidiu-se não avaliar essa variável. Sendo importante futuros estudos visando compreender o tempo de sintomas e progressão de declínio em relação aos fenótipos cognitivos.

Outro ponto essencial refere-se à baixa escolaridade dos participantes. No entanto, vale ressaltar que foi avaliado o desempenho cognitivo mediante um protocolo neuropsicológico completo desenvolvido e testado nesta população. Além disso, os resultados brutos foram normalizados considerando idade e escolaridade.

Uma limitação de cunho metodológico foi a baixa variabilidade dos prejuízos de atividade de vida diária instrumentais, dificultando desta maneira encontrar diferenças estatísticas. Além disso,

foi utilizada para avaliar a funcionalidade, medidas de heterorrelato, que podem ser influenciadas pela condição emocional, sobrecarga do informante e nível de proximidade do informante com o paciente.

7 Conclusão

A doença de Alzheimer é um dos transtornos neurocognitivos mais frequentes na população mundial, devido a sua forte associação com a idade e o aumento da longevidade da população mundial (SCHUMANN; ALEXOPOULOS; PERNECZKY, 2019). Nela, observa-se o comprometimento em múltiplas áreas do funcionamento mental, sobretudo a memória episódica, sendo a apresentação amnésica a mais comum (MCKHANN et al., 2011). Outras apresentações formais da doença envolvem uma variante linguística, apresentação visuoespacial e apresentação comportamental-executiva. Ainda assim, mesmo na variante amnésica os pacientes comumente apresentam comprometimento em outras funções cognitivas (SCHELTENS et al., 2015; SCHELTENS et al., 2017).

Mesmo que não tão evidentes quanto o déficit amnésico, pacientes com DA apresentam alterações cognitivas leves ou moderadas em outras áreas de funcionamento, sobretudo linguagem, funções executivas e processamento espacial (SALMON; BONDI, 2009; SCHELTENS et al., 2015). Nesse sentido podem existir perfis cognitivos nas apresentações convencionais da DDA (BONDI et al., 2014). Referente aos subtipos cognitivos na DA, existem poucos estudos publicados e seus resultados diferenciam em relação à quantidade de perfis encontrados e metodologia utilizada, entre outros fatores.

A partir do exposto, o objetivo deste trabalho consistiu em identificar perfis cognitivos com base na avaliação neuropsicológica de pacientes idosos com diagnóstico de transtorno neurocognitivo maior (demência) devido à doença de Alzheimer e comparar seus desfechos na realização das atividades de vida diárias (AVDs) em diferentes níveis de complexidade.

Para alcançar o objetivo, foram realizadas análise de agrupamentos. A análise exploratória dos dados permitiu a classificação dos participantes em cinco principais perfis de desempenho, sendo que estes perfis variam em relação à gravidade dos sintomas e habilidades comprometidas e/ou preservadas.

De forma geral, foi possível observar um perfil com comprometimento global acentuado, prejuízo acentuado em habilidades visuoespaciais (visuoperceptual e visuoespacial), processos atencionais simples/ velocidade de processamento e planejamento. Este perfil apresentou baixa escolaridade e ocasionalmente apresenta comprometimento na realização de atividades de autocuidado. Um segundo perfil com predomínio dos prejuízos em memória e funções executivas, estabilidade no processo de identificação e reconhecimento de um conteúdo apresentado. O próximo perfil caracterizado por desempenho preservado em tarefas verbais e prejuízos em

habilidades visuoespaciais e visuoespaciais. Em contrapartida, o quarto perfil com desempenho global na média, desempenho preservado em habilidades visuoespaciais (visuoperceptual e visuoespaciais), comprometimento na alça verbal da memória episódica (evocação tardia) e memória de curto prazo. Possui escolaridade mais alta e não apresenta comprometimento na realização de atividades de autocuidado. Por fim, um perfil de comprometimento predominantemente amnésico, com prejuízo leve da memória episódica no processo de evocação imediata, tardia e reconhecimento. Além disso, os perfis cognitivos variam no nível de dependência na realização de algumas atividades específicas de atividade de vida diária. Também, o grau de prejuízo global, influenciou na realização de AVDBs.

Neste sentido, o presente estudo fornece mais suporte para a separabilidade dos fenótipos cognitivos na DA, assim como a influência desses, na realização de atividades de vida diária básicas. Assim, apesar de tratar de um mesmo estágio da doença é possível observar heterogeneidade clínica dentro desse perfil de pacientes, indicando distintos perfis de prejuízos em um mesmo grupo diagnóstico.

Em conclusão, foi possível observar distintos perfis cognitivos nos pacientes com provável demência por doença de Alzheimer em fase leve. Nesse sentido, este estudo identificou cinco principais perfis que se diferenciam em relação à gravidade dos sintomas e habilidades comprometidas. Além disso, o modelo proposto sugeriu que o comprometimento na realização de atividades básicas diferiu em relação à escolaridade e declínio leve ou mais pronunciado. Principalmente na avaliação: habilidades visuoespaciais, processos atencionais simples/velocidade de processamento e planejamento.

7.1 Trabalhos Futuros

Com base nos resultados obtidos neste trabalho, podem ser realizados os seguintes estudos futuros:

- Correlacionar os perfis encontrados com achados de neuroimagem, resultados dos biomarcadores e enfoque genético.
- Compreender a influência da reserva cognitiva em relação aos fenótipos cognitivos.
- Determinar o tempo de progressão de declínio destes pacientes para sintomatologia moderada e grave.
- Replicação dos dados em observação direta do comportamento (manifestação ecológica) ou por testes funcionais.
- Avaliação do impacto dos distintos perfis na saúde mental e sobrecarga do cuidador principal.

Referências

- ALASHWAL, H. et al. The application of unsupervised clustering methods to alzheimer's disease. **Frontiers in Computational Neuroscience**, Frontiers Media SA, v. 13, may 2019. Citado 7 vezes nas páginas [52](#), [53](#), [54](#), [57](#), [73](#), [74](#) e [137](#).
- ALBERT, M. S. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. **FOCUS**, American Psychiatric Association Publishing, v. 11, n. 1, p. 96–106, jan 2013. Citado na página [22](#).
- ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. 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**, Wiley, v. 14, n. 10, p. 858–865, oct 1999. Citado na página [65](#).
- ALTIERI, M.; GARRAMONE, F.; SANTANGELO, G. Functional autonomy in dementia of the alzheimer's type, mild cognitive impairment, and healthy aging: a meta-analysis. **Neurological Sciences**, Springer Science and Business Media LLC, v. 42, n. 5, p. 1773–1783, mar 2021. Citado na página [45](#).
- ALVES, L. C.; LEITE, I. da C.; MACHADO, C. J. Fatores associados à incapacidade funcional dos idosos no brasil: análise multinível. **Revista de Saúde Pública**, FapUNIFESP (SciELO), v. 44, n. 3, p. 468–478, jun 2010. Citado na página [102](#).
- APA, A. P. A. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM. 4 ed. – Texto Revisado**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2002. Citado na página [27](#).
- APA, A. P. A. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. [S.l.]: Artmed Editora, 2014. Citado 10 vezes nas páginas [18](#), [19](#), [21](#), [22](#), [23](#), [27](#), [28](#), [32](#), [40](#) e [104](#).
- ARMSTRONG, R. et al. The use of multivariate methods in the identification of subtypes of alzheimer's disease: A comparison of principal components and cluster analysis. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, S. Karger AG, v. 7, n. 4, p. 215–220, 1996. Citado na página [53](#).
- ARMSTRONG, R. A.; WOOD, L. The identification of pathological subtypes of alzheimer's disease using cluster analysis. **Acta Neuropathologica**, Springer Science and Business Media LLC, v. 88, n. 1, p. 60–66, jul 1994. Citado na página [53](#).
- ASSIS, L. d. O. et al. O questionário de atividades funcionais de pfeffer: revisão integrativa da literatura brasileira. **Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, v. 20, n. 1, 2015. Citado na página [49](#).
- ASSIS, L. d. O. et al. Psychometric properties of the brazilian version of pfeffer's functional activities questionnaire. **Frontiers in aging neuroscience**, Frontiers, v. 6, p. 255, 2014. Citado 3 vezes nas páginas [48](#), [49](#) e [50](#).
- ASSOCIATION, G. A. of the W. M. et al. World medical association declaration of helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. **The Journal of the American College of Dentists**, v. 81, n. 3, p. 14, 2014. Citado na página [61](#).

ÁVILA, R. T. **Efeito das funções executivas no desempenho cognitivo de idosos com envelhecimento normal e patológico**. Dissertação (mathesis) — Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), 2014. Citado na página 66.

ÁVILA, R. T. et al. Working memory and cognitive flexibility mediates visuoconstructional abilities in older adults with heterogeneous cognitive ability. **Journal of the International Neuropsychological Society: JINS**, Cambridge University Press, v. 21, n. 5, p. 392, 2015. Citado 4 vezes nas páginas 42, 65, 66 e 132.

BADDELEY, A. The episodic buffer: a new component of working memory? **Trends in Cognitive Sciences**, Elsevier BV, v. 4, n. 11, p. 417–423, nov 2000. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 37.

BADDELEY, A. Working memory: looking back and looking forward. **Nature Reviews Neuroscience**, Springer Science and Business Media LLC, v. 4, n. 10, p. 829–839, oct 2003. Citado na página 35.

BADDELEY, A. Working memory: Theories, models, and controversies. **Annual Review of Psychology**, Annual Reviews, v. 63, n. 1, p. 1–29, jan 2012. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 36.

BATISTA, G. E. A. P. A.; MONARD, M. C. A study of k-nearest neighbour as an imputation method. **His**, v. 87, n. 251-260, p. 48, 2002. Citado na página 70.

BEATO, R. G. et al. Brazilian version of the frontal assessment battery (fab): Preliminary data on administration to healthy elderly. **Dementia & Neuropsychologia**, SciELO Brasil, v. 1, n. 1, p. 59–65, 2007. Citado na página 133.

BELL-MCGINTY, S. et al. Standard measures of executive function in predicting instrumental activities of daily living in older adults. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, Wiley, v. 17, n. 9, p. 828–834, 2002. Citado na página 38.

BERTOLA, L. et al. Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls. **Frontiers in Aging Neuroscience**, Frontiers Media SA, v. 6, jul 2014. Citado 2 vezes nas páginas 65 e 66.

BERTRAM, L.; LILL, C. M.; TANZI, R. E. The genetics of alzheimer disease: Back to the future. **Neuron**, Elsevier BV, v. 68, n. 2, p. 270–281, oct 2010. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 29.

BEYREUTHER, K. et al. **Alzheimer: 100 Years and Beyond**. Springer, 2006. ISBN 9783540376521. Disponível em: <https://www.ebook.de/de/product/8896699-/alzheimer_100_years_and_beyond.html>. Citado na página 24.

BI, X. et al. Multimodal data analysis of alzheimer's disease based on clustering evolutionary random forest. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), v. 24, n. 10, p. 2973–2983, oct 2020. Citado na página 52.

BICALHO, M. A. C. **Estudo dos fatores psicossociais, comorbidades clínicas e polimorfismos funcionais dos genes BDNF, COMT, 5HTT e APOE no binômio depressão-demência no idoso**. Tese (phdthesis) — Universidade Federal de Minas Gerais, 2010. Citado na página 65.

BICALHO, M. A. C. et al. Sociodemographic characteristics, clinical factors, and genetic polymorphisms associated with alzheimer's disease. **International journal of geriatric psychiatry**, Wiley Online Library, v. 28, n. 6, p. 640–646, 2013. Citado 7 vezes nas páginas 29, 61, 65, 66, 98, 99 e 102.

BINETTI, G. et al. Neuropsychological heterogeneity in mild alzheimer's disease. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, S. Karger AG, v. 4, n. 6, p. 321–326, 1993. Citado 4 vezes nas páginas 54, 56, 97 e 98.

BLAZER, D. G.; YAFFE, K.; LIVERMAN, C. T. L. **Cognitive Aging: Progress in Understanding and Opportunities for Action**. [s.n.], 2015. ISBN 0309368626. Disponível em: <https://www.ebook.de/de/product/24077512-/committee_on_the_public_health_dimension_board_on_health_sciences>. Citado 3 vezes nas páginas 32, 38 e 39.

BOFF, M. S.; SEKYIA, F. S.; BOTTINO, C. M. de C. Revisão sistemática sobre prevalência de demência entre a população brasileira. **Revista de Medicina**, Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), v. 94, n. 3, p. 154, dec 2015. Citado na página 18.

BOLLER, F.; FORBES, M. M. History of dementia and dementia in history: An overview. **Journal of the Neurological Sciences**, Elsevier BV, v. 158, n. 2, p. 125–133, jun 1998. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 25.

BONARDI, G.; SOUZA, V. B.; MORAES, J. Incapacidade funcional e idosos: um desafio para os profissionais. **Scientia Medica**, v. 17, n. 3, p. 138–144, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 45 e 47.

BONDI, M. W. et al. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. **Journal of Alzheimer's Disease**, IOS Press, v. 42, n. 1, p. 275–289, Aug 2014. ISSN 1875-8908. Citado 4 vezes nas páginas 19, 57, 96 e 109.

BORGHI, A. C. et al. Qualidade de vida de idosos com doença de alzheimer e de seus cuidadores. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, FapUNIFESP (SciELO), v. 32, n. 4, p. 751–758, dec 2011. Citado na página 19.

BRADSHAW, J. L. **Developmental disorders of the frontostriatal system: Neuropsychological, neuropsychiatric, and evolutionary perspectives**. [S.l.]: Psychology Press, 2001. Citado na página 38.

BREMENKAMP, M. G. et al. Sintomas neuropsiquiátricos na doença de alzheimer: frequência, correlação e ansiedade do cuidador. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, FapUNIFESP (SciELO), v. 17, n. 4, p. 763–773, dec 2014. Citado na página 134.

BROOKMEYER, R. et al. Forecasting the global burden of alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, Wiley, v. 3, n. 3, p. 186–191, jul 2007. Citado na página 24.

BRUCKI, S. M. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, FapUNIFESP (SciELO), v. 61, n. 3B, p. 777–781, sep 2003. Citado na página 65.

CAIXETA, L.; TEIXEIRA, A. L. **Neuropsicologia geriátrica**. [S.l.]: Artmed Editora, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 36 e 42.

CAMOZZATO, A. L. et al. Validity of the brazilian version of the neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-q). **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, FapUNIFESP (SciELO), v. 73, n. 1, p. 41–45, jan 2015. Citado na página 134.

CAMOZZATO, A. L. et al. Reliability of the brazilian portuguese version of the neuropsychiatric inventory (NPI) for patients with alzheimer's disease and their caregivers. **International Psychogeriatrics**, Cambridge University Press (CUP), v. 20, n. 02, oct 2007. Citado na página 134.

CECATO, J. F.; FIORESE, B.; MARTINELLI, J. E. Teste de fluência verbal categoria animais e frutas em idosos analfabetos: dados de um ambulatório de geriatria. **Encontro: Revista de Psicologia**, v. 14, n. 21, p. 51–61, 2011. Citado na página 133.

CELEBI, M. E.; KINGRAVI, H. A.; VELA, P. A. A comparative study of efficient initialization methods for the k-means clustering algorithm. **Expert Systems with Applications**, Elsevier BV, v. 40, n. 1, p. 200–210, jan 2013. Citado 2 vezes nas páginas 73 e 74.

CHARERNBOON, T.; LERTHATTASILP, T. Characteristic profiles of activities of daily living and relationship with cognitive performance in thai elderly with different stages from normal cognitive function, mild cognitive impairment to dementia. **Clinical Gerontologist**, Informa UK Limited, v. 39, n. 4, p. 307–323, mar 2016. Citado na página 44.

CHAVES, M. L. et al. Doença de alzheimer. avaliação cognitiva, comportamental e funcional. **Dementia & Neuropsychologia**, Associação Neurologia Cognitiva e do Comportamento, v. 5, n. 1, p. 21–33, 2011. Citado na página 48.

CHEADLE, C. et al. Analysis of microarray data using z score transformation. **The Journal of Molecular Diagnostics**, Elsevier BV, v. 5, n. 2, p. 73–81, may 2003. Citado na página 71.

CHOUDHURY, A.; KOSOROK, M. R. Missing data imputation for classification problems. **arXiv preprint arXiv:2002.10709**, 2020. Citado 2 vezes nas páginas 70 e 71.

CINTRA, M. T. G. **Coorte prospectiva de pacientes com comprometimento cognitivo leve amnésico: fatores relacionados a conversão para demência de alzheimer e remissão a normalidade cognitiva em amostra de brasileiros de baixa escolaridade**. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), 2017. Citado 4 vezes nas páginas 22, 60, 61 e 65.

CIPRIANI, G. et al. Alzheimer and his disease: a brief history. **Neurological Sciences**, Springer Science and Business Media LLC, v. 32, n. 2, p. 275–279, dec 2010. Citado na página 24.

CLOUTIER, S. et al. Trajectories of decline on instrumental activities of daily living prior to dementia in persons with mild cognitive impairment. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, Wiley, sep 2020. Citado 2 vezes nas páginas 47 e 57.

CORNELIS, E. et al. The relationship between basic, instrumental, and advanced activities of daily living and executive functioning in geriatric patients with neurocognitive disorders. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, Wiley, v. 34, n. 6, p. 889–899, mar 2019. Citado na página 50.

COSTA, M. V. **Comprometimentos em habilidades cognitivas específicas associadas a perfis sintomáticos da depressão geriátrica em idosos sem demências**. Dissertação (mathesis) — Univerdade Federal de Minas Gerais (UFMG), 2015. Citado na página 66.

CUMMINGS, J. L. et al. The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. **Neurology**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 44, n. 12, p. 2308–2308, dec 1994. Citado na página 67.

DAVIDSON, J. E. et al. An exploration of cognitive subgroups in alzheimer's disease. **Journal of the International Neuropsychological Society**, Cambridge University Press (CUP), v. 16, n. 2, p. 233–243, dec 2009. Citado 8 vezes nas páginas 55, 56, 97, 98, 99, 100, 101 e 102.

DEPARTMENT, E. S. **World Population Ageing 2019**. Population division 2020. New York, 2020. Citado na página 17.

D'ESPOSITO, M.; POSTLE, B. R. The cognitive neuroscience of working memory. **Annual Review of Psychology**, Annual Reviews, v. 66, n. 1, p. 115–142, jan 2015. Citado na página 36.

DIAMOND, A. Executive functions. **Annual Review of Psychology**, Annual Reviews, v. 64, n. 1, p. 135–168, jan 2013. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 38.

DIAS, B. F. et al. Relationship between visuospatial episodic memory, processing speed and executive function: are they stable over a lifespan? **Arquivos de neuro-psiquiatria**, SciELO Brasil, v. 76, n. 2, p. 89–92, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 38.

DUARTE, Y. A. de O.; ANDRADE, C. L. de; LEBRÃO, M. L. O índice de katz na avaliação da funcionalidade dos idosos. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, FapUNIFESP (SciELO), v. 41, n. 2, p. 317–325, jun 2007. Citado na página 48.

DUBOIS, B. et al. Research criteria for the diagnosis of alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. **The Lancet Neurology**, Elsevier BV, v. 6, n. 8, p. 734–746, aug 2007. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 30.

DUYCKAERTS, C.; DELATOUR, B.; POTIER, M.-C. Classification and basic pathology of alzheimer disease. **Acta Neuropathologica**, Springer Science and Business Media LLC, v. 118, n. 1, p. 5–36, apr 2009. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 29.

ESCUADERO, J.; ZAJICEK, J. P.; IFEACHOR, E. Early detection and characterization of alzheimer's disease in clinical scenarios using bioprofile concepts and k-means. In: **2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**. [S.l.]: IEEE, 2011. Citado na página 53.

EVERITT, B. **Cluster Analysis**. New York, NY: John Wiley & Sons, 2010. ISBN 9780470977811. Citado na página 74.

FICHMAN, H. C. et al. Age and educational level effects on the performance of normal elderly on category verbal fluency tasks. **Dementia & Neuropsychologia**, FapUNIFESP (SciELO), v. 3, n. 1, p. 49–54, mar 2009. Citado 3 vezes nas páginas 67, 131 e 133.

FISHER, N. J. et al. Neuropsychological subgroups of patients with alzheimer's disease. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, Informa UK Limited, v. 18, n. 3, p. 349–370, jun 1996. Citado 3 vezes nas páginas 54, 56 e 98.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini-mental state. **Journal of Psychiatric Research**, Elsevier BV, v. 12, n. 3, p. 189–198, nov 1975. Citado na página 65.

FOSS, M. P. et al. Mattis dementia rating scale (drs): Normative data for the brazilian middle-age and elderly populations. **Dementia & Neuropsychologia**, SciELO Brasil, v. 7, n. 4, p. 374–379, 2013. Citado 6 vezes nas páginas 67, 75, 90, 99, 129 e 130.

FREITAS, E. V. d. et al. **Tratado de geriatria e gerontologia**. 4ª edição. ed. [S.l.: s.n.], 2016. 1696 p. ISBN 8527729407. Citado na página 36.

FUENTES, D. et al. **Neuropsicologia: Teoria e Prática**. 2^a. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. ISBN 9788582710555. Citado 6 vezes nas páginas 19, 30, 31, 33, 37 e 38.

GODINHO, C. et al. Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of alzheimer type to alzheimer's disease in a south brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. **International Psychogeriatrics**, Cambridge University Press (CUP), v. 24, n. 4, p. 674–681, nov 2011. Citado na página 22.

GOLD, D. A. An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, Informa UK Limited, v. 34, n. 1, p. 11–34, jan 2012. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 50.

GOMEZ-ISLA, T. et al. Neuropathology of alzheimer's disease. In: **Dementias**. [S.l.]: Elsevier, 2008. p. 233–243. Citado na página 29.

GUARIGLIA, C. C. Spatial working memory in alzheimer's disease: A study using the corsi block-tapping test. **Dementia & Neuropsychologia**, FapUNIFESP (SciELO), v. 1, n. 4, p. 392–395, dec 2007. Citado na página 130.

HABES, M. et al. Disentangling heterogeneity in alzheimer's disease and related dementias using data-driven methods. **Biological Psychiatry**, Elsevier BV, v. 88, n. 1, p. 70–82, jul 2020. Citado 2 vezes nas páginas 53 e 73.

HAIR, J. **Multivariate data analysis**. 6. ed. Upper Saddle River, N.J: ARTMED ® EDITORA S.A., 2009. ISBN 0130329290. Citado 2 vezes nas páginas 73 e 74.

HALL, J. R. et al. The link between cognitive measures and ADLs and IADL functioning in mild alzheimer's: What has gender got to do with it? **International Journal of Alzheimer's Disease**, Hindawi Limited, v. 2011, p. 1–6, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 51 e 105.

HAMDAN, A. C.; PEREIRA, A. P. A. D.; RIECHI, T. I. J. de S. Avaliação e reabilitação neuropsicológica: Desenvolvimento histórico e perspectivas atuais. **Interação em Psicologia**, Universidade Federal do Parana, v. 15, dec 2011. Citado na página 19.

HAN, G. et al. Relationship between performance on the mini-mental state examination sub-items and activities of daily living in patients with alzheimer's disease. **Journal of Clinical Medicine**, MDPI AG, v. 9, n. 5, p. 1537, may 2020. Citado 2 vezes nas páginas 51 e 105.

HANSEN, É. d. O. et al. Classificação internacional de funcionalidade, de doenças e prognóstico médico em pacientes idosos. 2011. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 43.

HENKE, K. A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. **Nature Reviews Neuroscience**, Springer Science and Business Media LLC, v. 11, n. 7, p. 523–532, jun 2010. Citado 3 vezes nas páginas 33, 34 e 35.

HICKOK, G.; POEPEL, D. The cortical organization of speech processing. **Nature Reviews Neuroscience**, Springer Science and Business Media LLC, v. 8, n. 5, p. 393–402, apr 2007. Citado na página 40.

HOFSTETTER, H. et al. A primer on the use of cluster analysis or factor analysis to assess co-occurrence of risk behaviors. **Preventive Medicine**, Elsevier BV, v. 67, p. 141–146, oct 2014. Citado na página 73.

HUTZ, C. S.; BANDEIRA, D. R.; TRENTINI, C. M. **Psicometria**. [S.l.]: Artmed Editora, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 71 e 72.

HWANG, J. et al. Prediction of alzheimer's disease pathophysiology based on cortical thickness patterns. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, Wiley, v. 2, n. 1, p. 58–67, dec 2015. Citado 3 vezes nas páginas 53, 96 e 98.

IBGE, G. **Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)**. 2019. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br>>. Citado na página 17.

JACK, C. R. et al. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, Wiley, v. 14, n. 4, p. 535–562, apr 2018. Citado 3 vezes nas páginas 19, 27 e 30.

JACK, C. R. J. et al. Tracking pathophysiological processes in alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. **The Lancet Neurology**, Elsevier, v. 12, n. 2, p. 207–216, 2013. Citado na página 27.

JADHAV, A.; PRAMOD, D.; RAMANATHAN, K. Comparison of performance of data imputation methods for numeric dataset. **Applied Artificial Intelligence**, Informa UK Limited, v. 33, n. 10, p. 913–933, jul 2019. Citado 2 vezes nas páginas 69 e 70.

JARDIM de P. J. et al. Fidedignidade e validade de construto do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey em idosos brasileiros. **Archives of Clinical Psychiatry (SÃO PAULO)**, scielo, v. 39, p. 19 – 23, 00 2012. ISSN 0101-6083. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832012000100004&nrm=iso>. Citado 3 vezes nas páginas 65, 66 e 129.

KANDEL, E. et al. **Princípios de neurociências**. 5ª. ed. Porto Alegre: [s.n.], 2014. ISBN 8580554055. Citado na página 34.

KARANTZOULIS, S.; GALVIN, J. E. Distinguishing alzheimer's disease from other major forms of dementia. **Expert Review of Neurotherapeutics**, Informa UK Limited, v. 11, n. 11, p. 1579–1591, nov 2011. Citado 5 vezes nas páginas 23, 24, 32, 52 e 96.

KATZ, S. Studies of illness in the aged. **JAMA**, American Medical Association (AMA), v. 185, n. 12, p. 914, sep 1963. Citado 3 vezes nas páginas 47, 48 e 135.

KATZ, S. et al. Progress in development of the index of ADL. **The Gerontologist**, Oxford University Press (OUP), v. 10, n. 1 Part 1, p. 20–30, mar 1970. Citado 2 vezes nas páginas 48 e 49.

KAWAHARADA, R. et al. Impact of loss of independence in basic activities of daily living on caregiver burden in patients with alzheimer's disease: A retrospective cohort study. **Geriatrics & Gerontology International**, Wiley, v. 19, n. 12, p. 1243–1247, oct 2019. Citado na página 44.

KESSELS, R. P. et al. The backward span of the corsi block-tapping task and its association with the wais-iii digit span. **Assessment**, Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 15, n. 4, p. 426–434, 2008. Citado 3 vezes nas páginas 67, 130 e 131.

KESSELS, R. P. et al. The corsi block-tapping task: standardization and normative data. **Applied neuropsychology**, Taylor & Francis, v. 7, n. 4, p. 252–258, 2000. Citado 2 vezes nas páginas 130 e 131.

KRAVITZ, D. J. et al. A new neural framework for visuospatial processing. **Nature Reviews Neuroscience**, Springer Science and Business Media LLC, v. 12, n. 4, p. 217–230, mar 2011. Citado 2 vezes nas páginas 41 e 100.

KRIKORIAN, R.; BARTOK, J.; GAY, N. Tower of london procedure: A standard method and developmental data. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, Informa UK Limited, v. 16, n. 6, p. 840–850, dec 1994. Citado na página 131.

LAWTON, M. P. Scales to measure competence in everyday activities. **Psychopharmacol Bull**, v. 24, n. 4, p. 609–614, 1988. Citado na página 48.

LAWTON, M. P.; BRODY, E. M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. **The gerontologist**, The Gerontological Society of America, v. 9, n. 3_Part_1, p. 179–186, 1969. Citado 3 vezes nas páginas 48, 49 e 135.

LI, X. et al. Influence of cognitive reserve on cognitive trajectories: Role of brain pathologies. **Neurology**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), p. 10.1212/WNL.0000000000012728, sep 2021. Citado na página 102.

LINO, V. T. S. et al. Adaptação transcultural da escala de independência em atividades da vida diária (escala de katz). **Cadernos de saude publica**, SciELO Public Health, v. 24, p. 103–112, 2008. Citado na página 48.

LITHFOUS, S.; DUFOUR, A.; DESPRÉS, O. Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of alzheimer's disease: Insights from imaging and behavioral studies. **Ageing Research Reviews**, Elsevier BV, v. 12, n. 1, p. 201–213, jan 2013. Citado na página 42.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission. **The Lancet**, Elsevier BV, v. 396, n. 10248, p. 413–446, aug 2020. Citado 4 vezes nas páginas 18, 23, 28 e 102.

LOPES, M. A. et al. High prevalence of dementia in a community-based survey of older people from brazil: Association with intellectual activity rather than education. **Journal of Alzheimer's Disease**, IOS Press, v. 32, n. 2, p. 307–316, Oct 2012. ISSN 1875-8908. Citado na página 28.

LOPEZ, C. L. et al. The alzheimer's prevention initiative generation program: Study design of two randomized controlled trials for individuals at risk for clinical onset of alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, Wiley, v. 5, n. 1, p. 216–227, jan 2019. Citado 3 vezes nas páginas 29, 30 e 98.

LUCA, C. R. D.; LEVENTER, R. J. Developmental trajectories of executive functions across the lifespan. **Executive Functions and the Frontal Lobes: A Lifespan Perspective**, Psychology Press, 2010. Citado na página 38.

MACHADO, T. H. et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. **Dementia & Neuropsychologia**, FapUNIFESP (SciELO), v. 3, n. 1, p. 55–60, mar 2009. Citado 2 vezes nas páginas 67 e 133.

MAIA, A. L. G. et al. Aplicação da versão brasileira da escala de avaliação clínica da demência (clinical dementia rating-cdr) em amostras de pacientes com demência. **Arquivos de neuro-psiquiatria. São Paulo. Vol. 64, n. 2B (jun. 2006), p. 180-183**, SciELO Brasil, 2006. Citado 5 vezes nas páginas 27, 62, 64, 65 e 67.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. **Neuropsicologia do envelhecimento: uma abordagem multidimensional**. 1ª. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013. P. 456. Citado 9 vezes nas páginas 36, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47 e 100.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. **Avaliação Neuropsicológica**. 1ª. ed. Porto Alegre: [s.n.], 2010. ISBN 8536322101. Citado na página 41.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. **Avaliação Neuropsicológica**. 2ª. ed. Porto Alegre: [s.n.], 2018. ISBN 85827147859788582714782. Citado 11 vezes nas páginas 19, 30, 31, 33, 34, 36, 37, 38, 40, 42 e 71.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. **Neuropsicologia: Aplicações Clínicas**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2016. ISBN 978-85-8271-291-7. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 30.

MARSHALL, G. A. et al. Activities of daily living: where do they fit in the diagnosis of alzheimer's disease? **Neurodegenerative Disease Management**, Future Medicine Ltd, v. 2, n. 5, p. 483–491, oct 2012. Citado 9 vezes nas páginas 30, 43, 44, 46, 52, 57, 96, 103 e 104.

MARSHALL, G. A. et al. Neuropathologic correlates of activities of daily living in alzheimer disease. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 20, n. 1, p. 56–59, jan 2006. Citado na página 50.

MARSHALL, G. A. et al. Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, Wiley, v. 7, n. 3, p. 300–308, may 2011. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 50.

MARTIN, A. et al. Towards a behavioral typology of alzheimer's patients. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, Informa UK Limited, v. 8, n. 5, p. 594–610, oct 1986. Citado 3 vezes nas páginas 54, 56 e 98.

MARTORELLI, M.; SUDO, F. K.; CHARCHAT-FICHMAN, H. This is not only about memory: A systematic review on neuropsychological heterogeneity in alzheimer's disease. **Psychology & Neuroscience**, American Psychological Association (APA), v. 12, n. 2, p. 271–281, jun 2019. Citado 4 vezes nas páginas 53, 57, 96 e 97.

MATSUDA, O.; SAITO, M. Functional competency and cognitive ability in mild alzheimer's disease: relationship between ADL assessed by a relative/carer-rated scale and neuropsychological performance. **International Psychogeriatrics**, Cambridge University Press (CUP), v. 17, n. 2, p. 275–288, jun 2005. Citado na página 57.

MCKHANN, G. et al. 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**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 34, n. 7, p. 939–939, jul 1984. Citado na página 25.

MCKHANN, G. M. et al. The diagnosis of dementia due to alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia**, Elsevier, v. 7, n. 3, p. 263–269, 2011. Citado 12 vezes nas páginas 19, 25, 26, 28, 30, 52, 62, 64, 96, 103, 104 e 109.

MELO, L. A. de; LIMA, K. C. de. Fatores associados às multimorbidades mais frequentes em idosos brasileiros. **Ciência & Saúde Coletiva**, FapUNIFESP (SciELO), v. 25, n. 10, p. 3879–3888, oct 2020. Citado na página 102.

MILNER, A.; GOODALE, M. Two visual systems re-viewed. **Neuropsychologia**, Elsevier BV, v. 46, n. 3, p. 774–785, jan 2008. Citado na página 41.

MIOSHI, E. et al. Activities of daily living in frontotemporal dementia and alzheimer disease. **Neurology**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 68, n. 24, p. 2077–2084, jun 2007. Citado 3 vezes nas páginas 45, 51 e 104.

MLINAC, M. E.; FENG, M. C. Assessment of activities of daily living, self-care, and independence. **Archives of Clinical Neuropsychology**, Oxford University Press (OUP), v. 31, n. 6, p. 506–516, jul 2016. Citado na página 50.

MONTAÑO, M. B. M. M.; RAMOS, L. R. Validade da versão em português da clinical dementia rating. **Revista de Saúde Pública**, FapUNIFESP (SciELO), v. 39, n. 6, p. 912–917, dec 2005. Citado 4 vezes nas páginas 27, 28, 44 e 104.

MOREIRA, L. S. **Papel das funções executivas e dos sintomas comportamentais e psicológicos das demências para perda funcional em idosos com déficit cognitivo**. Dissertação (mathesis) — Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013. Não Publicado. Citado na página 66.

MORRIS, J. C. Clinical dementia rating: A reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the alzheimer type. **International Psychogeriatrics**, Cambridge University Press (CUP), v. 9, n. S1, p. 173–176, dec 1997. Citado 3 vezes nas páginas 27, 65 e 96.

MURRAY, M. E. et al. Neuropathologically defined subtypes of alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. **The Lancet Neurology**, Elsevier BV, v. 10, n. 9, p. 785–796, sep 2011. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 29.

NICHOLS, E. et al. Global, regional, and national burden of alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. **The Lancet Neurology**, Elsevier BV, v. 18, n. 1, p. 88–106, jan 2019. Citado na página 24.

NITRINI, R. et al. Prevalence of dementia in latin america: a collaborative study of population-based cohorts. **International Psychogeriatrics**, Cambridge University Press (CUP), v. 21, n. 4, p. 622–630, aug 2009. Citado na página 18.

NJEGOVAN, V. et al. The hierarchy of functional loss associated with cognitive decline in older persons. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, Oxford University Press (OUP), v. 56, n. 10, p. M638–M643, oct 2001. Citado 5 vezes nas páginas 43, 44, 48, 57 e 104.

NOH, Y. et al. Anatomical heterogeneity of alzheimer disease: Based on cortical thickness on MRIs. **Neurology**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 83, n. 21, p. 1936–1944, oct 2014. Citado 4 vezes nas páginas 53, 54, 96 e 98.

NUNES, L. N.; KLÜCK, M. M.; FACHEL, J. M. G. Uso da imputação múltipla de dados faltantes: uma simulação utilizando dados epidemiológicos. **Cadernos de Saúde Pública**, FapUNIFESP (SciELO), v. 25, n. 2, p. 268–278, feb 2009. Citado 2 vezes nas páginas 69 e 70.

NUNES, L. N.; KLÜCK, M. M.; FACHEL, J. M. G. Comparação de métodos de imputação única e múltipla usando como exemplo um modelo de risco para mortalidade cirúrgica. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, FapUNIFESP (SciELO), v. 13, n. 4, p. 596–606, dec 2010. Citado 2 vezes nas páginas 69 e 70.

O'BRYANT, S. E. Staging dementia using clinical dementia rating scale sum of boxes scores. **Archives of Neurology**, American Medical Association (AMA), v. 65, n. 8, p. 1091, aug 2008. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 62.

ONU, U. N. 2019 revision of world population prospects. **United Nations Department of Economic and Social Affairs**, United Nations New York, 2019. Disponível em: <<https://population.un.org/wpp/>>. Citado na página 17.

ONU, U. N. **Brazilian Urbanization Prospects**. 2019. Disponível em: <<https://population.un.org/wpp2019/Graphs/DemographicProfiles/Line/76>>. Citado na página 17.

ONU, U. N. **World Urbanization Prospects**. 2019. Disponível em: <<https://population.un.org/wpp2019/Graphs/900>>. Citado na página 17.

OZGUR, C. et al. Matlab vs. python vs. r. **Journal of Data Science**, v. 15, n. 3, p. 355–372, 2017. Citado na página 136.

PARADELA, E. M. P.; LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic. **Revista de saúde pública**, SciELO Public Health, v. 39, p. 918–923, 2005. Citado 2 vezes nas páginas 63 e 65.

PARRA, M. A. et al. Dementia in latin america. **Neurology**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 90, n. 5, p. 222–231, jan 2018. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 102.

PAUL, R.; HOQUE, A. S. M. L. Clustering medical data to predict the likelihood of diseases. In: **2010 Fifth International Conference on Digital Information Management (ICDIM)**. [S.l.]: IEEE, 2010. Citado na página 53.

PAULA, J. J. d. de et al. Development, validity, and reliability of the general activities of daily living scale: a multidimensional measure of activities of daily living for older people. **Brazilian Journal of Psychiatry**, SciELO Brasil, v. 36, n. 2, p. 143–152, 2014. Citado 15 vezes nas páginas 19, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 65, 66, 75, 91, 102, 103 e 135.

PAULA, J. J. de. **Relações entre comprometimento cognitivo, sintomas depressivos e prejuízo funcional no envelhecimento normal e patológico**. Tese (phdthesis Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG):) — Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), 2014. Citado 2 vezes nas páginas 51 e 66.

PAULA, J. J. de. Avaliação neuropsicológica. In: _____. 2ª. ed. Porto Alegre: Malloy-Diniz, Leandro F AND Fuentes, Daniel AND Mattos, Paulo AND Abreu, Neander AND Organizadores, 2018. cap. Escala Geral de Atividades de Vida Diária, p. 381–384. ISBN 978-8582714775. Citado na página 66.

PAULA, J. J. de et al. Confirmatory factor analysis of the general activities of daily living scale: further evidences of internal validity. **Brazilian Journal of Psychiatry**, SciELO Brasil, v. 39, n. 4, p. 379–380, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 50 e 66.

PAULA, J. J. de et al. Impairment of fine motor dexterity in mild cognitive impairment and alzheimer's disease dementia: association with activities of daily living. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, FapUNIFESP (SciELO), v. 38, n. 3, p. 235–238, apr 2016. Citado na página 51.

PAULA, J. J. de et al. Assessing processing speed and executive functions in low educated older adults: the use of the five digit test in patients with alzheimer's disease, mild cognitive impairment and major depressive disorder. **Clinical Neuropsychiatry**, v. 8, n. 6, 2011. Citado 6 vezes nas páginas 38, 39, 65, 66, 132 e 133.

PAULA, J. J. de et al. Clinical applicability and cutoff values for an unstructured neuropsychological assessment protocol for older adults with low formal education. **PLoS one**, Public Library of Science, v. 8, n. 9, p. e73167, 2013. Citado 8 vezes nas páginas 61, 65, 66, 67, 68, 101, 102 e 132.

PAULA, J. J. de et al. Evaluating language comprehension in alzheimer's disease: the use of the token test. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, SciELO Brasil, v. 70, n. 6, p. 435–440, 2012. Citado na página 67.

PAULA, J. J. de et al. A reanalysis of cognitive-functional performance in older adults: Investigating the interaction between normal aging, mild cognitive impairment, mild alzheimer's disease dementia, and depression. **Frontiers in psychology**, Frontiers, v. 6, p. 2061, 2016. Citado 5 vezes nas páginas 28, 32, 38, 61 e 66.

PAULA, J. J. de et al. Automatic and controlled attentional processes in amnesic mild cognitive impairment: the use of a mini-verbal test. **Psychology**, Scientific Research Publishing, v. 3, n. 05, p. 379, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 132 e 133.

PAULA, J. J. de et al. Validity and reliability of a "simplified" version of the taylor complex figure test for the assessment of older adults with low formal education. **Dementia & Neuropsychologia**, SciELO Brasil, v. 10, n. 1, p. 52–57, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 42, 67 e 132.

PAULA, J. J. de et al. The stick design test on the assessment of older adults with low formal education: evidences of construct, criterion-related and ecological validity. **International psychogeriatrics**, Cambridge University Press, v. 25, n. 12, p. 2057–2065, 2013. Citado 3 vezes nas páginas 65, 66 e 131.

PAULA, J. J. de et al. Specific cognitive functions and depressive symptoms as predictors of activities of daily living in older adults with heterogeneous cognitive backgrounds. **Frontiers in aging neuroscience**, Frontiers, v. 7, p. 139, 2015. Citado 17 vezes nas páginas 19, 20, 28, 32, 42, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 57, 62, 66, 103, 104 e 105.

PAULA, J. J. de; MALLOY-DINIZ, L. F. **Teste de aprendizagem auditivo verbal de REY (RAVLT): Livro de instruções**. 1. ed. São Paulo: [s.n.], 2018. v. 1. (1, 1). Citado 5 vezes nas páginas 34, 65, 67, 129 e 130.

PAULA, J. J. de; MALLOY-DINIZ, L. F.; ROMANO-SILVA, M. A. Reliability of working memory assessment in neurocognitive disorders: a study of the digit span and corsi block-tapping tasks. **Brazilian Journal of Psychiatry**, SciELO Brasil, v. 38, n. 3, p. 262–263, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 65, 66 e 130.

PAULA, J. J. de et al. The tower of london test: Different scoring criteria for diagnosing alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Psychological Reports**, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 110, n. 2, p. 477–488, 2012. Citado 4 vezes nas páginas 65, 66, 67 e 131.

- PAULA, J. J. de et al. Screening for executive dysfunction with the frontal assessment battery: psychometric properties analysis and representative normative data for brazilian older adults. **Revista Psicologia em Pesquisa**, v. 7, n. 1, 2013. Citado 4 vezes nas páginas 65, 66, 67 e 133.
- PAULA, J. J. de et al. Assessing planning skills and executive functions in the elderly: preliminary normative data for the tower of london test. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, SciELO Brasil, v. 70, n. 10, p. 828–830, 2012. Citado na página 131.
- PAULA, J. J. de et al. Propriedades psicométricas de um protocolo neuropsicológico breve para uso em populações geriátricas. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, FapUNIFESP (SciELO), v. 37, n. 6, p. 251–255, 2010. Citado na página 130.
- PERL, D. P. Neuropathology of alzheimer's disease. **Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine**, Wiley, v. 77, n. 1, p. 32–42, jan 2010. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 29.
- PETER, J. et al. Subgroups of alzheimer's disease: Stability of empirical clusters over time. **Journal of Alzheimer's Disease**, IOS Press, v. 42, p. 651–661, 2014. ISSN 18758908, 13872877. Citado 4 vezes nas páginas 55, 56, 98 e 101.
- PETERSEN, R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. **Journal of Internal Medicine**, Wiley, v. 256, n. 3, p. 183–194, sep 2004. Citado na página 22.
- PETERSEN, R. C. et al. Current concepts in mild cognitive impairment. **Archives of neurology**, American Medical Association, v. 58, n. 12, p. 1985–1992, 2001. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 64.
- PETERSEN, R. C. et al. Mild cognitive impairment. **Archives of Neurology**, American Medical Association (AMA), v. 66, n. 12, dec 2009. Citado na página 22.
- PFEFFER, R. I. et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. **Journal of Gerontology**, Oxford University Press (OUP), v. 37, n. 3, p. 323–329, may 1982. Citado na página 48.
- PIRES, L. R. **Análise dos fatores sociodemográficos modificáveis e não modificáveis envolvidos na cognição dos idosos**. Dissertação (mathesis) — Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), out. 2020. Citado na página 66.
- POLDRACK, R. A. et al. Interactive memory systems in the human brain. **Nature**, Springer Science and Business Media LLC, v. 414, n. 6863, p. 546–550, nov 2001. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 35.
- PRINCE, M. et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. **Alzheimer's & Dementia**, Wiley, v. 9, n. 1, p. 63–75.e2, jan 2013. Citado na página 18.
- RACINE, A. M. et al. IC-p-063: Alzheimer's disease biomarker-based clusters predict amyloid accumulation and cognitive decline in a preclinical cohort: Findings from the wisconsin registry for alzheimer's prevention (WRAP). **Alzheimer's & Dementia**, Wiley, v. 11, n. 7S_Part_1, p. P47–P49, jul 2015. Citado 2 vezes nas páginas 97 e 98.
- REUTER-LORENZ, P. A.; PARK, D. C. Human neuroscience and the aging mind: A new look at old problems. **The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences**, Oxford University Press (OUP), v. 65B, n. 4, p. 405–415, may 2010. Citado na página 36.

REY, A. L'examen clinique en psychologie paris: Presses universitaires de france.[google scholar]. 1958. Citado na página 65.

ROCCA, P. et al. Neuropsychiatric symptoms underlying caregiver stress and insight in alzheimer's disease. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, S. Karger AG, v. 30, n. 1, p. 57–63, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 54 e 97.

ROMERO-AYUSO, D. et al. Assessment of cognitive instrumental activities of daily living: a systematic review. **Disability and Rehabilitation**, Informa UK Limited, p. 1–17, sep 2019. Citado 6 vezes nas páginas 42, 43, 44, 46, 47 e 50.

ROSSI, S. Age-related functional changes of prefrontal cortex in long-term memory: A repetitive transcranial magnetic stimulation study. **Journal of Neuroscience**, Society for Neuroscience, v. 24, n. 36, p. 7939–7944, sep 2004. Citado na página 35.

ROYALL, D. R. et al. The cognitive correlates of functional status: a review from the committee on research of the american neuropsychiatric association. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, Am Neuropsych Assoc, v. 19, n. 3, p. 249–265, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 44 e 50.

SACHDEV, P. S. et al. Classifying neurocognitive disorders: the dsm-5 approach. **Nature Reviews Neurology**, Nature Publishing Group, v. 10, n. 11, p. 634, 2014. Citado na página 18.

SALMON, D. P.; BONDI, M. W. Neuropsychological assessment of dementia. **Annual Review of Psychology**, Annual Reviews, v. 60, n. 1, p. 257–282, jan 2009. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 109.

SALTHOUSE, T. Localizing age-related individual differences in a hierarchical structure. **Intelligence**, Elsevier BV, v. 32, n. 6, p. 541–561, dec 2004. Citado na página 32.

SANCHEZ, M. A. dos S.; CORREA, P. C. R.; LOURENÇO, R. A. Cross-cultural adaptation of the "functional activities questionnaire - FAQ" for use in brazil. **Dementia & Neuropsychologia**, FapUNIFESP (SciELO), v. 5, n. 4, p. 322–327, dec 2011. Citado na página 49.

SANTOS, R. L. dos; JÚNIOR, J. S. V. Confiabilidade da versão brasileira da escala de atividades instrumentais da vida diária. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, Universidade de Fortaleza, v. 21, n. 4, p. 290–296, 2008. Citado na página 48.

SAXENA, A. et al. A review of clustering techniques and developments. **Neurocomputing**, Elsevier BV, v. 267, p. 664–681, dec 2017. Citado na página 74.

SCHELTENS, N. M. et al. Cognitive subtypes of probable alzheimer's disease robustly identified in four cohorts. **Alzheimer's & Dementia**, Wiley, v. 13, n. 11, p. 1226–1236, apr 2017. Citado 8 vezes nas páginas 52, 56, 65, 97, 98, 101, 102 e 109.

SCHELTENS, N. M. E. et al. The identification of cognitive subtypes in alzheimer's disease dementia using latent class analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, BMJ, v. 87, n. 3, p. 235–243, mar 2015. Citado 8 vezes nas páginas 55, 56, 65, 97, 98, 100, 101 e 109.

SCHUMANN, C.; ALEXOPOULOS, P.; PERNECZKY, R. Determinants of self-and carer-rated quality of life and caregiver burden in alzheimer disease. **International journal of geriatric psychiatry**, Wiley Online Library, 2019. Citado 3 vezes nas páginas 18, 24 e 109.

SEDÓ, M. A.; de Paula, J. J.; MALLOY-DINIZ, L. F. **FDT: Teste dos cinco dígitos**. [S.l.]: Hogrefe, 2015. Citado 3 vezes nas páginas 67, 132 e 133.

SEDÓ, M. Test de las cinco cifras: una alternativa multilingüe y no lectora al test de stroop. **Revista de Neurología**, v. 38, n. 9, p. 824–828, 2004. Citado na página 132.

SIMONS, J. S.; SPIERS, H. J. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. **Nature Reviews Neuroscience**, Springer Science and Business Media LLC, v. 4, n. 8, p. 637–648, aug 2003. Citado na página 35.

SKANSI, S. **Introduction to Deep Learning**. [S.l.]: Springer International Publishing, 2018. Citado na página 137.

SMITS, L. L. et al. Regional atrophy is associated with impairment in distinct cognitive domains in alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, Wiley, v. 10, p. S299–S305, nov 2013. Citado 2 vezes nas páginas 55 e 98.

SQUIRE, L. R. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. **Neurobiology of Learning and Memory**, Elsevier BV, v. 82, n. 3, p. 171–177, nov 2004. Citado 3 vezes nas páginas 33, 34 e 35.

SQUIRE, L. R. Memory and brain systems: 1969-2009. **Journal of Neuroscience**, Society for Neuroscience, v. 29, n. 41, p. 12711–12716, oct 2009. Citado 3 vezes nas páginas 33, 34 e 35.

SQUIRE, L. R. et al. Memory consolidation. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, Cold Spring Harbor Laboratory, v. 7, n. 8, p. a021766, aug 2015. Citado 3 vezes nas páginas 33, 34 e 35.

SQUIRE, L. R.; WIXTED, J. T.; CLARK, R. E. Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. **Nature Reviews Neuroscience**, Springer Science and Business Media LLC, v. 8, n. 11, p. 872–883, nov 2007. Citado na página 35.

STERN, Y. Cognitive reserve and alzheimer disease. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, LWW, v. 20, p. S69–S74, 2006. Citado na página 102.

STERN, Y. Cognitive reserve. **Neuropsychologia**, Elsevier BV, v. 47, n. 10, p. 2015–2028, aug 2009. Citado na página 102.

STOPFORD, C. L. et al. Variability in cognitive presentation of alzheimer's disease. **Cortex**, Elsevier BV, v. 44, n. 2, p. 185–195, feb 2008. Citado 5 vezes nas páginas 55, 56, 97, 98 e 99.

STORTI, L. B. et al. Neuropsychiatric symptoms of the elderly with alzheimer's disease and the family caregivers' distress. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, FapUNIFESP (SciELO), v. 24, n. 0, 2016. Citado na página 134.

STRAUSS, E. et al. **A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary**. [S.l.]: American Chemical Society, 2006. Citado 4 vezes nas páginas 34, 37, 71 e 72.

SUEMOTO, C. K. et al. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in brazil: A cross-sectional study. **PLOS Medicine**, Public Library of Science (PLoS), v. 14, n. 3, p. e1002267, mar 2017. Citado na página 18.

TABIRA, T. et al. Age-related changes in instrumental and basic activities of daily living impairment in older adults with very mild alzheimer's disease. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra**, S. Karger AG, v. 10, n. 1, p. 27–37, mar 2020. Citado 3 vezes nas páginas 43, 44 e 104.

THOMAS, V. S.; ROCKWOOD, K.; MCDOWELL, I. Multidimensionality in instrumental and basic activities of daily living. **Journal of Clinical Epidemiology**, Elsevier BV, v. 51, n. 4, p. 315–321, apr 1998. Citado 4 vezes nas páginas 44, 45, 46 e 49.

THORNDIKE, R. L. Who belongs in the family? **Psychometrika**, Springer Science and Business Media LLC, v. 18, n. 4, p. 267–276, dec 1953. Citado na página 74.

TROMP, D. et al. Episodic memory in normal aging and alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. **Ageing Research Reviews**, Elsevier BV, v. 24, p. 232–262, nov 2015. Citado na página 33.

TURKEN, U. et al. Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: Convergent evidence from normal variation and lesion studies. **NeuroImage**, Elsevier BV, v. 42, n. 2, p. 1032–1044, aug 2008. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 39.

VARDY, E. R. et al. Cognitive phenotypes in alzheimer's disease and genetic variants in ACE and IDE. **Neurobiology of Aging**, Elsevier BV, v. 33, n. 7, p. 1486.e1–1486.e2, jul 2012. Citado na página 98.

VARDY, E. R. et al. Distinct cognitive phenotypes in alzheimer's disease in older people. **International Psychogeriatrics**, Cambridge University Press (CUP), v. 25, n. 10, p. 1659–1666, jul 2013. Citado 6 vezes nas páginas 55, 56, 97, 98, 100 e 101.

VASCONCELOS, L. G.; BRUCKI, S. M. D.; BUENO, O. F. A. Cognitive and functional dementia assessment tools: Review of brazilian literature. **Dementia & Neuropsychologia**, FapUNIFESP (SciELO), v. 1, n. 1, p. 18–23, mar 2007. Citado na página 48.

VERGHESE, P. B.; CASTELLANO, J. M.; HOLTZMAN, D. M. Apolipoprotein e in alzheimer's disease and other neurological disorders. **The Lancet Neurology**, Elsevier BV, v. 10, n. 3, p. 241–252, mar 2011. Citado na página 29.

WADA-ISOE, K. et al. Abc dementia scale classifies alzheimer's disease patients into subgroups characterized by activities of daily living, behavioral and psychological symptoms of dementia, and cognitive function. **Journal of Alzheimer's Disease**, IOS Press, v. 73, p. 383–392, 2020. ISSN 13872877, 18758908. Citado 3 vezes nas páginas 54, 56 e 101.

WARD, A. et al. Rate of conversion from prodromal alzheimer's disease to alzheimer's dementia: A systematic review of the literature. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra**, S. Karger AG, v. 3, n. 1, p. 320–332, 2013. Citado na página 22.

WATADA, J. et al. A rough set approach to data imputation and its application to a dissolved gas analysis dataset. In: **2016 Third International Conference on Computing Measurement Control and Sensor Network (CMCSN)**. [S.l.]: IEEE, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 70 e 71.

WEINER, M. F.; LIPTON, A. M. **Clinical manual of Alzheimer disease and other dementias**. [S.l.]: American Psychiatric, 2012. Citado na página 28.

WEINTRAUB, S.; WICKLUND, A. H.; SALMON, D. P. The neuropsychological profile of alzheimer disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, Cold Spring Harbor Laboratory, v. 2, n. 4, p. a006171–a006171, jan 2012. Citado 4 vezes nas páginas [32](#), [40](#), [52](#) e [96](#).

WELSH, M.; PETERSON, E. Issues in the conceptualization and assessment of hot executive functions in childhood. **Journal of the International Neuropsychological Society**, Cambridge University Press (CUP), v. 20, n. 2, p. 152–156, jan 2014. Citado na página [38](#).

WINBLAD, B. et al. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the international working group on mild cognitive impairment. **Journal of Internal Medicine**, Wiley, v. 256, n. 3, p. 240–246, sep 2004. Citado na página [22](#).

ZHANG, S. Nearest neighbor selection for iteratively kNN imputation. **Journal of Systems and Software**, Elsevier BV, v. 85, n. 11, p. 2541–2552, nov 2012. Citado na página [70](#).

Apêndices

APÊNDICE A – Instrumentos para avaliar os domínios cognitivos

É apresentando a seguir os instrumentos utilizados no processo de avaliação dos domínios cognitivos, para a realização deste estudo.

A.1 Escala Mattis para avaliação de demências (MATTIS)

A escala Mattis para avaliação de demências (MATTIS) uma medida de cognição geral, composto por 36 itens agrupados em 5 subescalas que avaliam os domínios: FEs, visuoconstrução, linguagem/ memória semântica e memória episódica.

A pontuação máxima obtida na escala MATTIS é de 144 pontos (FOSS et al., 2013). No estudo de Foss et al. (2013) é apresentado que a escala apresenta correlação negativa com as variáveis escolaridade e idade no desempenho em todas as subescalas (FOSS et al., 2013).

A.2 Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey (RAVLT)

O Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT) é um instrumento que avalia os processos da memória episódica verbal, aprendizagem e reconhecimento da memória (PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018). O RAVLT é composto por duas listas de palavras (A e B), cada uma contendo 15 itens. Sua aplicação é composta pelo processo de evocação da lista mediante o processo de recordação livre. É solicitado este procedimento de evocação espontânea cinco vezes. Após a quinta evocação é apresentada uma lista distratora (B). É solicitado posteriormente ao sujeito que evoque a primeira lista, sem a exposição anterior, em dois momentos (evocação imediata A6 e evocação tardia A7) e por fim, são apresentadas algumas palavras, para o sujeito reconhecer as palavras presentes na primeira lista (JARDIM et al., 2012; PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018).

Para realizar este trabalho, foram selecionados para a análise, os itens mais utilizados do RAVLT: A1 (medida de memória de curto prazo, representando a retenção imediata da lista de palavras); total (a soma de palavras lembradas ao longo das cinco tentativas, uma medida que representa o aprendizado do paciente durante a tarefa); A6 e A7 (medidas de recuperação imediata e tardia, em que o paciente deve acessar e recuperar as informações armazenadas após o aprendizado) e Reconhecimento (memória de reconhecimento, quando o paciente deve julgar cada palavra

apresentada durante o RAVLT entre as palavras de distração e a lista inicial de palavras de aprendizagem) (PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018).

A.3 Cubos de corsi

Os cubos de Corsi é um instrumento que avalia a alça visuoespacial da memória de trabalho, ou seja, o processo cognitivo relacionado ao armazenamento e manipulação de informações visuais. A tarefa consiste em nove cubos montados em um tabuleiro e o sujeito deve repetir uma série de movimentos a serem realizados pelo examinador, na ordem correta (PAULA et al., 2010; PAULA; MALLOY-DINIZ; ROMANO-SILVA, 2016).

O instrumento inicia com uma sequência simples (2 movimentos) e vai aumentando a ordem de dificuldade (9 movimentos), cabe ressaltar que cada span é composto por duas sequências com o mesmo número de movimentos. O teste é interrompido quando o participante falha em repetir essas duas sequências corretamente. Durante a aplicação é realizada a sequência direta e a sequência inversa (do último movimento para o primeiro) (PAULA et al., 2010; PAULA; MALLOY-DINIZ; ROMANO-SILVA, 2016; KESSELS et al., 2000; KESSELS et al., 2008).

Kessels et al. (2000) expõe que existe duas formas de pontuar o instrumento, por sequência (as pontuações variam de 0 a 16 nas ordens direta e 0 a 14 nas ordens inversas), ou pelo escore total (incorpora o produto do valor do maior número de acertos obtidos e valor máximo da sequência atingida). Em uma pequena amostra de idosos, Guariglia (2007) apresenta que quando corrigido as pontuações pelo maior número de acerto, não existe diferença significativa entre o desempenho do grupo DA e o grupo controle. Em Adultos, Kessels et al. (2000) apresenta que o escore total é provavelmente a medida mais sensível para fins clínicos e experimentais, sendo a correção da pontuação do escore total mais utilizado pela literatura.

A.4 Span de dígitos

O Span de dígitos, é uma tarefa clássica para avaliar a alça verbal a memória de trabalho. A tarefa avalia a capacidade de armazenamento na memória de curto prazo e seu componente executivo, especialmente na tarefa de recitar os dígitos em ordem inversa (PAULA et al., 2010; KESSELS et al., 2008).

Durante a aplicação do instrumento é realizada a sequência direta quanto a sequência inversa. Para a sequência, utilizou a sequência de Span de dígitos da escala MATTIS (FOSS et al., 2013). O instrumento inicia com uma sequência simples (2 dígitos) e vai aumentando a ordem de dificuldade (8 dígitos). A correção utilizada é composta pelo escore total (incorpora o produto do

valor do maior número de acertos obtidos e valor máximo da sequência atingida) (KESSELS et al., 2000; KESSELS et al., 2008).

A.5 Construção com palitos

A Construção com Palitos é uma tarefa destinada avaliar habilidades visuoespaciais, especialmente o processo de praxia construtiva. O teste é composto pela construção de modelos geométricos bidimensionais impressos, utilizando quatro palitos de fósforos (PAULA et al., 2013). O instrumento possui quatro estímulos e sua pontuação máxima é de 12 pontos (PAULA et al., 2013). A Construção com Palitos avalia os processos de configuração global, alinhamento, ângulos e orientação das cabeças dos fósforos.

Paula et al. (2013) compara o desempenho de pacientes DA e grupo controle, nos instrumentos: construção com palitos e teste do relógio. Constata-se que o instrumento apresenta uma aplicabilidade mais eficaz em pacientes com baixa escolaridade e analfabetos, quando comparado com o teste do relógio, sendo assim alternativa mais eficaz a para avaliar a habilidade de visuoconstrução nesta amostra.

A.6 Torre de Londres (TOL)

A Torre de Londres (TOL), possui como objetivo principal avaliar as habilidades de planejamento e solução de problemas das FEs. O instrumento é composto por uma estrutura de madeira e três esferas de cores distintas (vermelha, verde e azul). Seu objetivo é mover às três esferas de cores diferentes, com o menor número de movimentos, a partir de uma posição de partida, para as posições alvo (FICHMAN et al., 2009; PAULA et al., 2012; PAULA et al., 2012).

Existem diferentes formas de aplicação, relação de problemas, forma de contagem da TOL. Neste estudo é utilizada a versão proposta por Krikorian, Bartok e Gay (1994), em que é composto por 12 estímulos e no qual o sujeito possui no máximo três alternativas para realizar o problema. Como normatização para população idosa Brasileira, foi utilizado os estudos de Paula et al. (2012), Paula et al. (2012).

A.7 Teste de nomeação do laboratório de investigações neuropsicológicas (TN-LIN)

O Teste de Nomeação do laboratório de investigações neuropsicológicas (TN-LIN) avalia o processo de nomeação do domínio da linguagem, memória semântica e percepção visual. Baseado em testes de nomeação tradicionais, o instrumento é composto por 65 desenhos que são divididas

em três principais categorias: substantivos (40 itens), verbos/ações (10 itens) e profissões (15 itens) (PAULA et al., 2013). Neste trabalho foi utilizado a pontuação total do TN-LIN.

A.8 Versão simplificada da figura complexa de Taylor (sTCFT)

A versão simplificada da Figura complexa de Taylor (sTCFT) é uma versão validada, pelo grupo de estudo Paula et al. (2016) para a população idosa brasileira. A sTCFT consiste na redução dos componentes da figura complexa de Taylor. Apesar de ainda ser influenciado pelo nível de educação formal do participante, o sTCFT se mostra menos suscetível a esse viés (PAULA et al., 2016).

A sTCFT consiste na redução dos componentes da figura original, assim, o estímulo do instrumento é composto por 12 elementos gráficos relacionados a componentes estruturais mais gerais e outros mais detalhados (PAULA et al., 2016). O instrumento é destinado na avaliação das habilidades de visuoconstrução (praxia motora), o planejamento e a memória episódica visuoespacial (ÁVILA et al., 2015; PAULA et al., 2016). Estudos anteriores vem apresentando diferenças significativas entre no processo de cópia, evocação imediata e tardia entre os grupos Controle, Demência e Comprometimento Cognitivo leve (ÁVILA et al., 2015; PAULA et al., 2016) em que é possível observar um gradiente de redução de desempenho de acordo com a gravidade do comprometimento cognitivo.

A aplicação é composta pela cópia da figura, uma evocação imediata (3 – 5 minutos) e uma evocação tardia (30 minutos). Sua correção avalia o processo de precisão e localização, em cada um dos doze elementos, ao final soma-se a pontuação de todos, produzindo um escore que varia entre 0 e 24 (PAULA et al., 2016).

A.9 Teste dos cinco dígitos (FDT)

O teste dos cinco dígitos (FDT) foi desenvolvido por Sedó (2004) para avaliar as FEs relacionadas aos processos atencionais automáticos e controlados. Suas tarefas envolvem velocidade de processamento simples e controle inibitório (PAULA et al., 2011; PAULA et al., 2012; SEDÓ; de Paula; MALLOY-DINIZ, 2015).

O FDT foi desenvolvido como uma versão alternativa ao teste de Strop Cor-Palavra. O instrumento é composto por 4 etapas: leitura, contagem, escolha e alternância. Desempenho do participante se encontra relacionada ao tempo e erros cometidos, assim quanto maior o tempo para realizar a tarefa, pior o desempenho (PAULA et al., 2011; PAULA et al., 2012; SEDÓ; de Paula; MALLOY-DINIZ, 2015). O FDT avalia os processos atencionais simples (velocidade de processamento) e processos atencionais controlados (flexibilidade e inibição) e apresenta baixa interferência da

escolaridade (PAULA et al., 2011; PAULA et al., 2012; SEDÓ; de Paula; MALLOY-DINIZ, 2015).

A.10 Bateria de avaliação frontal (FAB)

A Bateria de avaliação frontal (FAB) é um instrumento de triagem breve, para avaliar as FEs em idosos. Nos processos de conceituação, fluência, planejamento motor, atenção seletiva e controle inibitório. Sua pontuação máxima é de 18 pontos, sendo que em cada escala é de 3 pontos (PAULA et al., 2013).

O prejuízo nas tarefas da FAB, geralmente se encontra relacionados a à disfunção fronto-estriatal, como a demência Frontotemporal, Doença de Parkinson. A pontuação total da FAB é afetada pelas variáveis idade e escolaridade (PAULA et al., 2013; BEATO et al., 2007). Além disso, estudos apresentam alguns componentes específicos da bateria (mais especificamente, a tarefa *Go-No-Go*) podem estar alterados em pacientes com DA. No estudo de Paula et al. (2013) é apresentado que os subtestes fluência verbal, sequência motora e instruções conflitantes auxilia no processo de classificação dos pacientes com DA.

A.11 Fluência verbal semântica (FVS) e Fluência verbal fonêmica (FVF)

O teste de fluência verbal (FV) envolve vários aspectos cognitivos relacionados à linguagem, sistema de memória semântica, funções executivas (flexibilidade cognitiva e memória de trabalho) e velocidade de processamento (FICHMAN et al., 2009; MACHADO et al., 2009). Durante a realização do teste, é solicitado que o sujeito pronuncie o máximo de palavras de uma determinada categoria, dentro do período de um minuto. Nas tarefas de FV, podem ser avaliadas às categorias: semântica, alternada e fonêmica.

Na FV Semântica (FVS), o sujeito, pronunciar o maior número de palavras dentro de uma determinada categoria, como, por exemplo, animais (FICHMAN et al., 2009; CECATO; FIORESE; MARTINELLI, 2011), frutas (CECATO; FIORESE; MARTINELLI, 2011), itens de Supermercado, nome de peças de roupas (ambas presentes nas subescalas da Mattis). Já a FV fonêmica (FVF), o maior número de palavras possíveis, começando com uma letra específica, como, por exemplo, as letras F, A e S (MACHADO et al., 2009).

A.12 Inventário neuropsiquiátrico (NPI)

O Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) é um instrumento utilizado para quantificar a presença, intensidade e frequência dos sintomas psiquiátricos mais típicos em pacientes com demência. Sua aplicação é realizada em uma entrevista semiestruturada com o cuidador. O NPI, avalia 12 principais sintomas psiquiátricos: agitação, euforia, desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante, alucinação, delírios e distúrbios do sono, depressão, ansiedade apatia e distúrbio da alimentação (CAMOZZATO et al., 2007; STORTI et al., 2016; CAMOZZATO et al., 2015; BREMENKAMP et al., 2014).

Os escores para gravidade do comportamento altera entre intensidade leve (1 ponto) e acentuada (3 pontos). Para a frequência dos sintomas é pontuado entre ocasionalmente (1 ponto) e muito frequente (4 pontos). Por fim, é possível obter um resultado total por sintoma psiquiátrico e pela soma de todas as pontuações (entre 0 a 144 pontos) (CAMOZZATO et al., 2007; CAMOZZATO et al., 2015; STORTI et al., 2016). Para a interpretação dos resultados, os pontos de corte para alucinações e delírios na escala é > 1 , e para os demais sintomas avaliados é > 3 . Já no escore total, pontuações entre 20 e 50 indicam sintomatologia moderada e ≥ 51 grave.

APÊNDICE B – Instrumentos para funcionalidade

A seguir, é apresentado um resumo sobre o instrumento, utilizado no processo de avaliação da funcionalidade neste estudo.

B.1 Escala geral de atividades de vida diária (GADL)

A Escala geral de atividades de vida diária (GADL) é uma escala breve, que permite avaliar o grau de independência no desempenho de 13 atividades. Seus itens permitem avaliar o grau de independência do sujeito em atividades relacionadas a autocuidado (itens 1 a 5), atividades instrumentais: domésticas (itens 6 a 9) e complexas (itens 10 a 13) (PAULA et al., 2014). A GADL envolve itens baseados nos inventários propostos por Katz (1963) destinado avaliar AVDBs e Lawton e Brody (1969) para as AVDIs (PAULA et al., 2014). A escala é realizada com o cuidador principal e sua pontuação varia entre: independente (2 pontos), necessita de auxílio para realizar a tarefa, ou parcialmente independente (1 ponto) e dependente (0 pontos). Ao final, é apresentado um escore geral, no qual é somada todas as pontuações (0 a 26 pontos), sendo que quanto menor a pontuação na escala, maior o nível de dependência do sujeito em realizar as AVDs. A pontuação referente a classificação multidimensional da funcionalidade (três componentes da AVDs):

1. AVDBs:
 - habilidades avaliadas pelos itens 1 à 5,
 - pontuação máxima 10.
2. AVDIDs:
 - habilidades avaliadas pelos itens 6 à 9,
 - pontuação bruta máxima 8.
3. AVDICs:
 - habilidades avaliadas pelos itens 10 à 13,
 - pontuação bruta máxima 8.

APÊNDICE C – Linguagem de Programação: Python

Atualmente, existem diversas ferramentas para se realizar análises de dados. Algumas dessas ferramentas são pré programadas com código fechado (*Excel, Jasp, SPSS*) e alguns possuem código aberto (como as linguagens de programação: *R, Python*), oferecendo mais oportunidades ao usuário (OZGUR et al., 2017).

As linguagens de programação *R* e *Python* estão entre as linguagens mais usadas para análise de dados. Porém, no meio científico, a linguagem de programação Python, desenvolvida em 1991 por Guido van Rossum, e suas bibliotecas disponíveis para a análise de dados, tem ganhado destaque devido ao fato de ser uma linguagem de programação poderosa e de fácil aprendizagem (OZGUR et al., 2017). Seus comandos são simples, com a sintaxe escrita em inglês. O uso do Python tem muitas vantagens para os programadores. A principal vantagem é ser uma linguagem de uso livre e gratuito, ele vem com bibliotecas, listas e dicionários que ajudam o usuário a realizar seu objetivo final de uma maneira bem organizada. Outra vantagem é a possibilidade de executar outros comandos para ler conjuntos de dados em outro software estatístico (*Eg: SPSS, Excel, SAS*) (OZGUR et al., 2017).

Por ser uma linguagem interpretada, ou seja, para sua execução é necessário um interpretador (programa de computador que lê o código fonte). Para a manipulação e análise de dados utilizou como principais bibliotecas: *Pandas* (para trabalhar com estruturas e operações de manipulação de tabelas numéricas e séries temporais); *Numpy* (trabalhar com matrizes multidimensionais); *Matplotlib* (para criação de gráficos e visualizações de dados em geral).

APÊNDICE D – Aprendizado de máquina

O processo de aprendizado de máquina é uma subárea da Ciência da Computação nas quais seus conhecimentos fornecem um conjunto de ferramentas estatísticas para estimar funções por meio do aprendizado de dados (SKANSI, 2018; ALASHWAL et al., 2019). Um algoritmo de aprendizado de máquina, é composto por um modelo, uma função de custo e os dados para aprendizagem (ALASHWAL et al., 2019). Os algoritmos de aprendizado de máquina podem ser categorizados como aprendizagem supervisionada ou aprendizagem não supervisionada (SKANSI, 2018; ALASHWAL et al., 2019).

Na aprendizagem supervisionada o programa recebe tanto a entrada quanto a saída desejada, e pode ser utilizada em problemas de classificação ou de regressão, como, por exemplo, os processos de imputação de dados faltantes (SKANSI, 2018; ALASHWAL et al., 2019).

Já o objetivo da aprendizagem não supervisionada consiste em encontrar similaridades dentro dos dados fornecidos. Na aprendizagem não supervisionada as saídas desejadas durante o treinamento não são previamente expostas (SKANSI, 2018; ALASHWAL et al., 2019). O processo de aprendizagem não supervisionada pode ser utilizado para criar grupos a partir de dados semelhantes, ou seja, em problemas de agrupamento (SKANSI, 2018).

APÊNDICE E – Comparação par-a-par por meio do *Mann-Whitney*

São apresentadas a seguir as tabelas com a comparação de cada um dos fenótipos cognitivos durante a avaliação cognitiva, por meio do teste *Mann-Whitney*. Para sua realização foi utilizado o *score Z* do processo de normalização dos dados conforme as normas brasileiras.

Tabela 8 – Comparações do perfil cognitivo 1 com os demais perfis.

	Comparação 1-2			Comparação 1-3			Comparação 1-4			Comparação 1-5		
	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
sTCFT Imediata	241,00	-0,45	0,005	230,00	-0,47	0,002	26,00	-0,94	<0,001	173,50	-0,50	0,002
RAVLT A6	407,50	-0,03	0,851	53,000	-0,88	<0,001	267,50	-0,43	0,004	238,50	-0,31	0,050
sTCFT Tardia	293,50	-0,30	0,045	227,00	-0,48	0,001	49,50	-0,89	<0,001	232,50	-0,33	0,039
RAVLT A7	370,50	-0,12	0,438	73,500	-0,83	<0,001	310,00	-0,33	0,024	357,50	0,04	0,825
RAVLT Aprendizagem	404,50	-0,04	0,815	30,000	-0,93	<0,001	257,00	-0,45	0,003	112,50	-0,67	<0,001
RAVLT Reconhecimento	265,00	-0,37	0,016	195,00	-0,55	<0,001	233,00	-0,50	<0,001	251,50	-0,27	0,095
RAVLT A1	429,50	0,02	0,888	100,50	-0,77	<0,001	369,50	-0,21	0,168	145,00	-0,58	<0,001
RAVLT B1	396,00	-0,06	0,713	283,00	-0,35	0,021	228,50	-0,51	<0,001	184,50	-0,47	0,004
Span de Dígitos Direto	305,50	-0,27	0,075	298,50	-0,31	0,038	319,00	-0,31	0,035	102,50	-0,70	<0,001
Cubos de Corsi Direto	129,00	-0,69	< 0,001	234,50	-0,46	0,002	119,50	-0,74	<0,001	67,00	-0,81	<0,001
Cubos de Corsi Inverso	305,00	-0,27	0,073	227,00	-0,48	0,002	233,00	-0,50	<0,001	102,50	-0,70	<0,001
Span de Dígitos Inverso	360,50	-0,14	0,356	420,50	-0,03	0,831	330,50	-0,29	0,050	78,50	-0,77	<0,001
sTCFT Cópia	151,00	-0,64	< 0,001	156,50	-0,64	<0,001	51,50	-0,89	<0,001	17,00	-0,95	<0,001
Construção com Palitos	58,00	-0,86	< 0,001	135,00	-0,69	<0,001	28,00	-0,94	<0,001	12,50	-0,96	<0,001
TN-LIN	176,00	-0,58	< 0,001	172,50	-0,60	<0,001	118,50	-0,75	<0,001	129,00	-0,63	<0,001
FVS Animais	371,00	-0,12	0,449	157,00	-0,64	<0,001	230,50	-0,50	<0,001	111,50	-0,68	<0,001
FAB	243,00	-0,42	0,006	299,00	-0,31	0,040	309,00	-0,34	0,025	130,50	-0,62	<0,001
FVF FAS	473,50	0,13	0,409	212,00	-0,51	<0,001	304,50	-0,35	0,021	122,50	-0,65	<0,001
FDT Leitura	315,50	-0,25	0,106	177,50	-0,59	<0,001	155,00	-0,67	<0,001	23,50	-0,93	<0,001
Torre de Londres	195,50	-0,54	<0,001	146,50	-0,66	<0,001	98,00	-0,79	<0,001	103,50	-0,70	<0,001

Legenda: *U*: Mann-Whitney U test., *r*: tamanhos de efeito

Legenda: FAB: Bateria de Avaliação Frontal, FDT: Teste dos cinco dígitos, FVF: Fluência Verbal Fonêmica, FVS: Fluência Verbal Semântica, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, sTCFT: Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor

Tabela 9 – Comparações do perfil cognitivo 2 com os demais perfis.

	Comparação 2-3			Comparação 2-4			Comparação 2-5		
	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
sTCFT Imediata	331,00	-0,19	0,233	21,50	-0,95	<0,001	258,50	-0,20	0,232
RAVLT A6	53,50	-0,87	<0,001	244,00	-0,44	0,004	237,00	-0,26	0,108
sTCFT Tardia	293,00	-0,29	0,071	57,00	-0,87	<0,001	297,00	-0,08	0,639
RAVLT A7	87,00	-0,79	<0,001	342,00	-0,21	0,160	368,50	0,14	0,376
RAVLT Escore Total	31,00	-0,92	<0,001	252,00	-0,42	0,006	105,50	-0,67	<0,001
RAVLT Reconhecimento	334,00	-0,18	0,254	357,00	-0,18	0,245	367,00	0,14	0,399
RAVLT A1	109,50	-0,73	<0,001	333,50	-0,23	0,127	139,00	-0,57	<0,001
RAVLT B1	292,00	-0,28	0,069	249,50	-0,43	0,005	195,00	-0,40	0,016
Span de Dígitos Direto	389,00	-0,04	0,792	408,00	-0,06	0,697	149,50	-0,54	0,001
Cubos de Corsi Direto	572,00	0,41	0,008	356,50	-0,18	0,241	190,00	-0,41	0,013
Cubos de Corsi Inverso	353,50	-0,13	0,403	310,00	-0,29	0,059	175,50	-0,46	0,005
Span de Dígitos Inverso	463,00	0,14	0,364	380,00	-0,12	0,415	94,50	-0,71	<0,001
sTCFT Cópia	437,00	0,08	0,626	215,00	-0,51	<0,001	119,00	-0,63	<0,001
Construção com Palitos	484,50	0,19	0,203	301,50	-0,31	0,032	215,50	-0,33	0,034
TN-LIN	335,50	-0,17	0,263	214,00	-0,51	<0,001	239,50	-0,26	0,120
FVS Animais	165,00	-0,59	<0,001	251,50	-0,42	0,006	134,50	-0,58	<0,001
FAB	411,00	0,01	0,943	409,50	-0,06	0,715	186,50	-0,42	0,011
FVF FAS	145,50	-0,64	<0,001	243,00	-0,44	0,004	98,50	-0,69	<0,001
FDT Leitura	204,50	-0,50	0,001	195,50	-0,55	<0,001	32,50	-0,90	<0,001
Torre de Londres	415,50	0,89	0,023	330,50	-0,24	0,118	290,00	-0,10	0,551

Legenda: *U*: Mann-Whitney U test., *r*: tamanhos de efeito

Legenda: FAB: Bateria de Avaliação Frontal, FDT: Teste dos cinco dígitos, FVF: Fluência Verbal Fonêmica, FVS: Fluência Verbal Semântica, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, sTCFT: Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor

Tabela 10 – Comparações dos perfis cognitivos 3 e do perfil cognitivo 4 com os demais perfis.

	Comparação 3-4			Comparação 3-5			Comparação 4-5		
	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
sTCFT Imediata	106,00	-0,76	<0,001	323,00	-0,03	0,853	611,00	0,71	<0,001
RAVLT A6	726,00	0,62	<0,001	546,00	0,64	<0,001	382,00	0,07	0,660
sTCFT Tardia	112,00	-0,75	<0,001	403,50	0,21	0,196	622,00	0,75	<0,001
RAVLT A7	769,50	0,71	<0,001	600,50	0,80	<0,001	475,00	0,33	0,037
RAVLT Escore Total	758,50	0,69	<0,001	507,00	0,52	0,001	243,50	-0,32	0,049
RAVLT Reconhecimento	438,50	-0,02	0,877	461,00	0,38	0,019	476,00	0,34	0,037
RAVLT A1	678,50	0,51	<0,001	431,50	0,29	0,070	250,00	-0,30	0,063
RAVLT B1	377,00	-0,16	0,284	290,00	-0,13	0,426	361,00	0,01	0,944
Span de Dígitos Direto	450,00	0,00	1,000	175,50	-0,47	0,004	171,50	-0,52	0,001
Cubos de Corsi Direto	231,50	-0,49	0,001	123,00	-0,63	<0,001	268,00	-0,25	0,123
Cubos de Corsi Inverso	341,50	-0,24	0,110	197,00	-0,41	0,012	309,00	-0,13	0,409
Span de Dígitos Inverso	331,50	-0,26	0,080	50,00	-0,85	<0,001	142,50	-0,60	<0,001
sTCFT Cópia	167,50	-0,63	<0,001	82,00	-0,75	<0,001	314,00	-0,12	0,462
Construção com Palitos	252,50	-0,44	0,002	179,00	-0,46	0,003	358,00	0,00	0,984
TN-LIN	287,00	-0,36	0,016	316,50	-0,05	0,761	476,50	0,34	0,036
FVS Animais	570,50	0,27	0,074	363,50	0,09	0,586	286,00	-0,20	0,220
FAB	432,50	-0,04	0,807	209,00	-0,37	0,022	229,00	-0,36	0,026
FVF FAS	504,50	0,12	0,420	204,50	-0,39	0,018	202,00	-0,43	0,007
FDT Leitura	423,00	-0,06	0,700	173,00	-0,48	0,003	185,50	-0,48	0,003
Torre de Londres	336,50	-0,25	0,096	306,00	-0,08	0,619	412,00	0,16	0,336

Legenda: *U*: Mann-Whitney U test., *r*: tamanhos de efeito

Legenda: FAB: Bateria de Avaliação Frontal, FDT: Teste dos cinco dígitos, FVF: Fluência Verbal Fonêmica, FVS: Fluência Verbal Semântica, TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, sTCFT: Versão Simplificada da Figura Complexa de Taylor

APÊNDICE F – Comparação par-a-par da Escala Mattis para avaliação de demências por meio do *Mann-Whitney*

São apresentadas a seguir as tabelas com a comparação de cada um dos fenótipos cognitivos na Escala Mattis para avaliação de demências pelo teste *Mann-Whitney*. Para sua realização foi utilizado o *escore Z* do processo de normatização dos dados conforme as normas brasileiras.

Tabela 11 – Comparações do perfil cognitivo 1 com os demais perfis nas subescalas da Escala de avaliação para casos de Demência (DRS).

		Compara 1 - 2			Compara 1 - 3			Compara 1 - 4			Compara 1 - 5		
		<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
DRS	Atenção	223,50	-0,47	0,002	319,50	-0,27	0,081	253,00	-0,46	0,002	117,00	-0,66	<0,001
	Iniciação e Perseverança	322,00	-0,23	0,129	141,00	-0,68	<0,001	224,50	-0,52	<0,001	149,50	-0,57	<0,001
	Construção	186,50	-0,56	<0,001	194,50	-0,55	<0,001	103,50	-0,78	<0,001	36,50	-0,89	<0,001
	Conceituação	246,50	-0,41	0,007	267,00	-0,39	0,011	265,00	-0,43	0,004	129,00	-0,63	<0,001
	Memória	382,00	-0,09	0,559	264,50	-0,39	0,010	348,50	-0,25	0,094	327,00	-0,05	0,753

Legenda: *U*: Mann-Whitney U test., *r*: tamanhos de efeito

Legenda: DRS: Escala de avaliação para casos de Demência.

Tabela 12 – Comparações do perfil cognitivo 2 com os demais perfis nas subescalas Escala de avaliação para casos de Demência (DRS).

		Compara 2 - 3			Compara 2 - 4			Compara 2 - 5		
		<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
DRS	Atenção	491,00	0,21	0,177	412,00	-0,05	0,744	242,50	-0,25	0,134
	Iniciação e Perseverança	189,00	-0,53	<0,001	275,00	-0,37	0,016	179,50	-0,44	0,007
	Construção	377,00	-0,07	0,648	321,50	-0,26	0,088	203,50	-0,37	0,025
	Conceituação	398,50	-0,02	0,911	411,00	-0,05	0,733	243,50	-0,24	0,140
	Memória	291,50	-0,28	0,069	368,50	-0,15	0,324	340,00	0,06	0,740

Legenda: *U*: Mann-Whitney U test., *r*: tamanhos de efeito

Legenda: DRS: Escala de avaliação para casos de Demência.

Tabela 13 – Comparações dos perfis cognitivos 3 e do perfil cognitivo 4 com os demais perfis nas subescalas da Escala de avaliação para casos de Demência (DRS).

		Compara 3 - 4			Compara 3 - 5			Compara 4 - 5		
		<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
DRS	Atenção	334,00	-0,26	0,089	175,50	-0,47	0,004	291,00	-0,18	0,255
	Iniciação e Perseverança	515,00	0,15	0,336	335,50	0,01	0,978	309,00	-0,13	0,411
	Construção	387,50	-0,14	0,359	255,00	-0,24	0,145	319,50	-0,10	0,517
	Conceituação	424,00	-0,06	0,711	255,50	-0,23	0,153	289,00	-0,19	0,241
	Memória	525,50	0,17	0,264	446,00	0,34	0,039	419,00	0,18	0,278

Legenda: *U*: Mann-Whitney U test., *r*: tamanhos de efeito

Legenda: DRS: Escala de avaliação para casos de Demência.

APÊNDICE G – Comparação do perfil funcional, de acordo com o relato do cuidador dos fenótipos cognitivos

São apresentadas a seguir as tabelas com a comparação de cada um dos fenótipos cognitivos de acordo com o relato do cuidador, avaliados pela Escala Geral de Atividade de Vida Diária (GADL), por meio do teste Exato de Fisher.

Tabela 14 – Comparação do perfil funcional de acordo com o relato do cuidador, dos fenótipos cognitivos, avaliados pela Escala Geral de Atividade de Vida Diária (GADL), por meio do teste Exato de Fisher.

GADL		Perfis cognitivos					sig
Tarefas	Pontuação	Agrupamento 1	Agrupamento 2	Agrupamento 3	Agrupamento 4	Agrupamento 5	<i>p</i>
Habilidade de vestir	0	1 _a (3,4%)	0 _a (0,0%)	1 _a (3,7%)	0 _a (0,0%)	1 _a (4,3%)	0,118
	1	4 _a (13,8%)	3 _{a,b} (10,7%)	1 _{a,b} (3,7%)	0 _b (0,0%)	0 _{a,b} (0,0%)	
	2	24 _a (82,8%)	25 _{a,b} (89,3%)	25 _{a,b} (92,6%)	30 _b (100,0%)	22 _{a,b} (95,7%)	
Higiene pessoal	0	1 _a (3,4%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	1 _a (4,3%)	0,095
	1	3 _a (10,3%)	1 _a (3,6%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	
	2	25 _a (86,2%)	27 _{a,b} (96,4%)	27 _b (100,0%)	30 _b (100,0%)	22 _{a,b} (95,7%)	
Uso do chuveiro	0	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0,016
	1	7 _a (24,1%)	2 _{a,b} (7,1%)	1 _b (3,7%)	0 _b (0,0%)	2 _{a,b} (8,7%)	
	2	22 _a (75,9%)	26 _{a,b} (92,9%)	26 _b (96,3%)	30 _b (100,0%)	21 _{a,b} (91,3%)	
Mover sem auxílio	0	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0,829
	1	1 _a (3,4%)	1 _a (3,6%)	1 _a (3,7%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	
	2	28 _a (96,6%)	27 _a (96,4%)	26 _a (96,3%)	30 _a (100,0%)	23 _a (100,0%)	
Alimentar sozinho	0	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0,781
	1	1 _a (3,4%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	0 _a (0,0%)	
	2	28 _a (96,6%)	28 _a (100,0%)	27 _a (100,0%)	30 _a (100,0%)	23 _a (100,0%)	
Pequenos trabalhos domésticos	0	1 _{a,b} (3,4%)	0 _b (0,0%) _{a,b}	_{a,b} 1 (3,8%)	4 _a (13,3%)	2 (8,7%) _{a,b}	0,443
	1	8 _a (27,6%)	9 _a (32,1%)	7 _a (26,9%)	4 _a (13,3%)	4 _a (17,4%)	
	2	20 _a (69,0%)	19 _a (67,9%)	18 _a (69,2%)	22 _a (73,3%)	17 _a (73,9%)	
Uso do telefone	0	9 _a (31,0%)	5 _{a,b} (17,9%)	3 _{a,b} (12,0%)	1 _b (3,3%)	3 _{a,b} (13,0%)	0,004
	1	11 _a (37,9%)	13 _a (46,4%)	10 _a (40,0%)	14 _a (46,7%)	6 _a (26,1%)	
	2	9 _a (31,0%)	10 _{a,b} (35,7%)	12 _{a,b} (48,0%)	15 _{a,b} (50,0%)	14 _b (60,9%)	
Preparar as próprias refeições	0	8 _a (27,6%)	6 _{a,b} (21,4%)	1 _b (3,8%)	5 _{a,b} (16,7%)	5 _{a,b} (21,7%)	0,560
	1	11 _a (37,9%)	10 _a (35,7%)	11 _a (42,3%)	11 _a (36,7%)	9 _a (39,1%)	
	2	10 _a (34,5%)	12 _a (42,9%)	14 _a (53,8%)	14 _a (46,7%)	9 _a (39,1%)	
Lavar / passar a própria roupa	0	6 _a (20,7%)	4 _a (14,3%)	2 _a (7,7%)	5 _a (16,7%)	4 _a (17,4%)	0,824
	1	6 _a (20,7%)	7 _a (25,0%)	4 _a (15,4%)	9 _a (30,0%)	5 _a (21,7%)	
	2	17 _a (58,6%)	17 _a (60,7%)	20 _a (76,9%)	16 _a (53,3%)	14 _a (60,9%)	
Controle do dinheiro ou finanças	0	18 _a (62,1%)	10 _b (35,7%)	8 _b (30,8%)	9 _b (30,0%)	9 _{a,b} (39,1%)	0,055
	1	4 _a (13,8%)	13 _b (46,4%)	8 _{a,b} (30,8%)	10 _{a,b} (33,3%)	8 _{a,b} (34,8%)	
	2	7 _a (24,1%)	5 _a (17,9%)	10 _a (38,5%)	11 _a (36,7%)	6 _a (26,1%)	
Realizar compras sozinho	0	15 _a (51,7%)	6 _b (21,4%)	5 _b (19,2%)	7 _b (23,3%)	6 _{a,b} (26,1%)	0,047
	1	8 _a (27,6%)	15 _b (53,6%)	15 _b (57,7%)	14 _{a,b} (46,7%)	10 _{a,b} (43,5%)	
	2	6 _a (20,7%)	7 _a (25,0%)	6 _a (23,1%)	9 _a (30,0%)	7 _a (30,4%)	
Uso da medicação	0	17 _a (58,6%)	12 _{a,b} (42,9%)	8 _b (30,8%)	10 _{a,b} (33,3%)	9 _{a,b} (39,1%)	0,372
	1	6 _a (20,7%)	12 _{a,b} (42,9%)	12 _b (46,2%)	12 _{a,b} (40,0%)	11 _b (47,8%)	
	2	6 _a (20,7%)	4 _a (14,3%)	6 _a (23,1%)	8 _a (26,7%)	3 _a (13,0%)	
Sair de casa para locais distantes	0	16 _a (55,2%)	16 _a (57,1)	10 _a (38,5%)	13 _a (43,3%)	11 _a (47,8%)	0,760
	1	5 _a (17,2%)	7 _a (25,0)	10 _a (38,5%)	9 _a (30,0%)	5 _a (21,7%)	
	2	8 _a (27,6%)	5 _a (17,9)	6 _a (23,1%)	8 _a (26,7%)	7 _a (30,4%)	

Legenda: GADL: Escala Geral de Atividade de Vida Diária, 0: Dependente, 1: Parcialmente dependente, 2: Independente.

Legenda: Cada letra indica um subconjunto de categorias cujas proporções da coluna não se diferem significativamente umas das outras no nível 0,05.

Anexos

ANEXO A – Aceite do comitê de ética em pesquisa da UFMG (COEP)

ANEXO 1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE - 0318.0.203.000-11

**Interessado(a): Profa. Maria Aparecida Camargos Bicalho
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de agosto de 2011, o projeto de pesquisa intitulado **"Coorte prospectiva de pacientes com comprometimento cognitivo leve amnésico- determinação de fatores de risco para demência de Alzheimer no Brasil"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

**ANEXO B – Termo de Compromisso
Livre e Esclarecido (TCLE)**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº Registro COEP: ETIC 334/06 _____

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 deste 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 desta 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 Corrêa, 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-lhe 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. Antônio 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:

ANEXO C – Artigo

Episodic Memory in Normal and Pathological Aging At the RAVLT Test: Comparisons of Immediate and Delayed Recall

Bruna Fulgencio Dias^{1, 2}, Maria Aparecida Camargos Bicalho^{2, 3, 4},
Mônica Vieira Costa³, Rafaela Teixeira de Ávila³, Leandro Fernandes Malloy-Diniz^{3, 5},
Marco Aurelio Romano-Silva^{3, 5}, and Jonas Jardim de Paula^{1, 3, 6}

¹ Laboratório de Ensino e Pesquisa em Neuropsicologia (LABEP-neuro),
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

² Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Programa de Pós-Graduação em
Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais


³ Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Minas Gerais

⁴ Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

⁵ Departamento de Saúde Mental, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

⁶ Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil


Objective: The present study investigates the difference between trials A6 and A7 of the Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) test in three different groups of older adults—normal cognition (Controls), mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer’s Dementia (AD). **Method:** The study comprises 180 subjects 60 years old or more. We compared scores in trials 6 and 7 of list A (A6 and A7) using the Wilcoxon signed ranks test. Subsequently, we computed its difference (A6–A7) and used Mann–Whitney to analyze which groups’ differences were more relevant. **Results:** Comparison analysis showed a significant difference between A6 and A7 trial performance only in the AD group ($p < .01$). When we compared these differences between groups, the only significant difference occurred between controls and AD ($p < .01$). **Conclusions:** There is a significant difference in RAVLT trials A6 and A7 in the AD group, but this difference does not appear in the control and the MCI groups. The differences between A6 and A7 trials of RAVLT are restricted to comparing Controls \times AD patients. Our study corroborates the instrument’s effectiveness for the diagnosis of Alzheimer’s dementia.


Bruna Fulgencio Dias  <https://orcid.org/0000-0002-6914-2942>

Maria Aparecida Camargos Bicalho  <https://orcid.org/0000-0001-6298-9377>

Mônica Vieira Costa  <https://orcid.org/0000-0002-1346-2517>

Rafaela Teixeira de Ávila  <https://orcid.org/0000-0002-6804-8831>

Leandro Fernandes Malloy-Diniz  <https://orcid.org/0000-0002-6606-1354>

Marco Aurelio Romano-Silva  <https://orcid.org/0000-0002-6558-4639>

Jonas Jardim de Paula  <https://orcid.org/0000-0001-5530-2346>

Jonas Jardim de Paula and Leandro Fernandes Malloy-Diniz receive royalties from the RAVLT manual and response sheets commercialization in Brazil. Brunna Fulgencio Dias, Maria Aparecida Camargos Bicalho, Mônica Vieira Costa, Rafaela Teixeira de Ávila, and Marco Aurelio Romano-Silva declare no conflict of interest.

Correspondence concerning this article should be addressed to Brunna Fulgencio Dias, Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 648, Manaus Street, Belo Horizonte, MG 30150-350, Brazil. Email: brunafulgenciodias.2015@gmail.com

Public Significance Statement

The Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) has good sensitivity in detecting episodic memory deficits. The RAVLT assesses the episodic memory, and components related to recent memory, verbal learning, immediate and delayed recall, and recognition memory. This study presents the relevance of trials A6 and A7 of RAVLT, which evaluate immediate and delayed recall in older adults with normal cognition and pathological aging (MCI and AD).

Keywords: memory, episodic memory assessment, RAVLT, neuropsychological test, normal and pathological aging

Memory is one of the most studied neurocognitive domains. Its formation depends on brain plasticity and brain cells' ability to change their structure in learning processes (Dias et al., 2018). Memory is affected by the aging process (Nyberg et al., 2003). Many studies show a considerable decline in episodic memory throughout human development after young adulthood (Nyberg et al., 2003; Tromp et al., 2015). Its course may be affected by socio-environmental factors and mental disorders (Cheng, 2016), such as mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease dementia (AD).

Neurocognitive disorders are characterized by changes in cognition, behavior, and ability to perform daily living activities and these disorders are more common in older adults (American Psychiatric Association [APA], 2014). Mild neurocognitive disorder (also referred as MCI) and major neurocognitive disorder (also referred as dementia) can occur due to Alzheimer's disease neuropathology (McKhann et al., 2011; Petersen et al., 2009). A continuum between normal aging, MCI, and AD is usually seen in the presence of this neuropathology (Albert et al., 2013; Jack et al., 2018).

One of the first symptoms of Alzheimer's disease is a subjective worsening of memory functioning, followed by objective impairment in standardized neuropsychological tests (McKhann et al., 2011). In the neuropsychological assessment, different aspects of memory are investigated, including the ability to store, retain, and recall new information (de Paula et al., 2013). The Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) is a test for episodic memory assessment, with components related to recent memory, verbal learning, immediate and delayed recall, and recognition memory (de Paula & Malloy-Diniz, 2018). It is considered a quick, easy-to-administer, and efficient test to measure cognitive

abilities and detect episodic memory losses (Cotta et al., 2012). The test can differentiate normal aging, MCI and, AD with relatively high accuracy (de Paula et al., 2013).

The RAVLT test includes two free recall subtests, named trials 6 and 7 of list A (A6 and A7). The former refers to the immediate recall from a word list evoked after applying a distraction task and, the latter, a delayed recall evoked after 30 min of exposition (Malloy-Diniz et al., 2007). These two measures, along with the sum of words remembered during learning trials, are usually the most precise in identifying memory deficits in MCI and AD (de Paula et al., 2013) and can be used for differential diagnosis, between other conditions (Barulli et al., 2019; Bussè et al., 2017; Hessen, 2011). A common clinical interpretation of A6 and A7 scores is that a reduction in the number of words recalled in A7 relative to A6 suggests a storage deficit, which is expected in MCI and AD (Lezak et al., 2004). However, this difference is qualitatively analyzed (Strauss et al., 2006). Identifying a more specific difference pattern in A6 and A7 might improve the neuropsychological assessment focusing on differential diagnosis among normal aging, MCI, and AD.

In the present study, we investigated the difference between trials A6 and A7 of the RAVLT test within older adults with normal aging, MCI, and AD. We aimed to assess quantitative differences, comparing the scores between immediate and delayed recall measures.

Method**Ethical Disclosure**

This study was approved by the local Ethics Committee (CAAE 0318.0.203.000-11) and carried

out following the Helsinki declaration. All the participants (and caregivers for patients with suspected dementia) gave written consent for participation.

Participants

We evaluated 180 Brazilian participants of both sexes, aged between 60 and 95 years. Participants were outpatients from the Institute for the elderly Jenny de Andrade de Faria, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil, a public Reference Center for diagnostic and treatment of older adults. They were divided into three groups of 60 participants: normal cognition (control), MCI, and AD. They were evaluated first by a geriatrician and then, by a neuropsychologist.

Participants from the control group had neuropsychological assessment results between normal range considering age and level of schooling and, they also had a Clinical Dementia Rating (CDR) score of 0. Participants classified as amnesic MCI (both single and multiple domains) had a CDR score of 0.5, preserved daily living activities, and absence of dementia (Petersen et al., 2001). Individuals with mild AD had a loss in daily living activities and a global CDR 1.0, meeting mild probable AD criteria (McKhann et al., 2011). We excluded individuals with a previous history of neurological or psychiatric disorders, with evidence of major vascular events on the brain, severe sensory or motor impairments, or other clinical conditions that might influence the neuropsychological performance (such as hypothyroidism or B12 vitamin depletion) and history of alcohol or other substance abuse.

Procedure

A complete neuropsychological assessment was conducted on all participants. We detailed these procedures in a previous study conducted with this sample (de Paula et al., 2013). This study focused on the following instruments: the Mini-Mental State Examination (MMSE; Brucki et al., 2003) and the CDR (Maia et al., 2006), which evaluates general cognition, the 15 items version of the Geriatric Depression Scale GDS-15 (GDS-15; Paradelo et al., 2005) for depressive symptoms, the General Activities of Daily Living Scale (GADL; de Paula et al., 2014) for the assessment of daily life activity, which assesses self-care, domestic activities, and complex activities. Moreover, the RAVLT

(de Paula & Malloy-Diniz, 2018) was applied to evaluate verbal episodic memory.

We used the adapted version of the RAVLT for the elderly Brazilian population (de Paula & Malloy-Diniz, 2018). This instrument consists of two lists of words (called list A and list B), each containing 15 items. After five consecutive evocations of list A (called trials A1, A2, A3, A4, and A5), a distracting list, called trial B1, is presented. Subsequently, there is an immediate recall of the words of the first list (A6). Moreover, after a brief period (between 20 and 30 min), a delayed recall (A7) is conducted, followed by a recognition task. This study focuses on A6 and A7 RAVLT measures. Possible scores (recall words) vary between 0 and 15 points. Higher scores represent better performance.

Statistical Analysis

We used the statistical program JASP (version 0.11.1) to perform the statistical analysis. Initially, we verified data distribution through visual analysis of the $Q-Q$ plot and the Kolmogorov–Smirnov test. We found that sample data do not follow a normal distribution, and no transformation procedure successfully normalized it. We then adopted non-parametric tests for comparisons.

We compared A6 and A7 scores using the Wilcoxon signed ranks test. We performed a unilateral analysis to hypothesize that A6 scores are more significant than A7 scores. Subsequently, we calculated the difference between A6 and A7 (A6–A7), and used Mann–Whitney to analyze which groups' (Control, MCI, AD) differences were more relevant.

Results

We selected 180 subjects, *Mean* 74.72 years (± 7.64 years), 45% between 70 and 79, and 60.56% of the sample was female. The mean age of formal educational level was 4.81 years (± 3.74 years), and 58.33% of the sample had a formal education level between 1 and 4 years. Formal education ranged from illiterate to 17 years of schooling. Table 1 shows the socio-demographic characteristics of our sample.

Regarding activities of daily living (ADLs) evaluation, through the GADL, the mean performance of 24.27 (± 2.31) points on the MCI and 20.10 (± 4.16) points on the AD group. It is worth noting that the lower the score on the scale, the

Table 1
Participants Description by Group

Sociodemographic and cognitive measures	Statistics	Control (<i>n</i> = 60)	MCI (<i>n</i> = 60)	AD (<i>n</i> = 60)
Sex	Female (%)	39 (65%)	38 (63.33%)	32 (53.33%)
Age	<i>M</i> (<i>SD</i>)	74.07 (± 7.94)	74.47 (± 8.66)	75.63 (± 6.18)
	Min–max	60–88	60–95	60–88
Formal education (years)	<i>M</i> (<i>SD</i>)	5.48 (± 3.83)	4.52 (± 4.06)	4.45 (± 3.29)
	Min–max	0–15	0–17	0–13
ADL general	<i>M</i> (<i>SD</i>)	25.68 (± 0.95)	24.27 (± 2.31)	20.10 (± 4.16)
MMSE	<i>M</i> (<i>SD</i>)	26.92 (± 3.78)	23.47 (± 3.61)	19.77 (± 4.15)
GDS-15	<i>M</i> (<i>SD</i>)	1.82 (± 1.32)	2.08 (± 1.49)	2.07 (± 1.38)
RAVLT A1	<i>M</i> (<i>SD</i>)	4.87 (± 1.82)	3.42 (± 1.34)	2.74 (± 1.53)
RAVLT A6	<i>Mdn</i>	7.00	3.00	2.00
	25th percentile	5.00	1.75	0.50
	75th percentile	9.25	5.00	3.13
	Min–max	2.00–15.00	0–11.00	0–6.00
RAVLT A7	<i>Mdn</i>	8.00	3.00	1.00
	25th percentile	5.00	1.00	0
	75th percentile	10.00	5.00	3.00
	Min–max	0–15.00	0–9.00	0–6.00
A6–A7 score	<i>Mdn</i>	0	0	0.5
	25th percentile	–2	–1	0
	75th percentile	1	1	1

Note. Controls = normal aging; MCI = mild cognitive impairment; AD = Alzheimer's disease; ADL = General Activities of Daily Living Scale; MMSE = Mini-Mental State Examination; GDS-15 = Geriatric Depression Scale-15; RAVLT = Rey Auditory-Verbal Learning Test; RAVLT|A6 = trial 6 of list A; RAVLT|A7 = trial 7 of list A; RAVLT|A1 = trial 1 of list A.

greater the functional dependence level. Regarding the MMSE, on average, control, MCI, and AD groups had a gross score of 26.92 (± 3.78), 23.47 (± 3.61), and 19.77 (± 4.15) points, respectively. Finally, the average performance on the GDS-15 in control, MCI, and AD groups were 1.82, 2.08, and 2.07 points, respectively, indicating patients had no depressive symptoms (Table 1).

Table 1 shows the results of the neuropsychological assessment. Regarding RAVLT measures, as expected, there is a progressive decline in memory scores among controls, MCI, and AD patients. So, in the control group, we observed scores of 5.00 and 9.25 in trial A6 and 5.00 and 10.00 in trial A7, in 25th and 75th,

respectively. The percentiles 25th and 75th in the AD group are respectively 0.50 and 3.13 in trial A6 and 0 and 3.00 in trial A7.

We observed a significant difference between A6 and A7 RAVLT trials only for the AD group ($W = 709.50$; $p = .002$; $r = 0.50$), with immediate recall significantly better than delayed recall. These results are reported in Table 2. Figure 1 shows the median of each measure stratified by group.

In the AD group, we observed that the median of the differences between A6 and A7 is 0.5. In the control and MCI groups, the median of these differences is 0.0 (Table 1). By comparing this difference (A6–A7) between the groups, the only significant difference occurred between control and AD groups ($Z = -2.80$; $p < .01$). These results are reported in Table 3 and Figure 2.

Table 2
Differences Between A6 and A7 Inside Each Group

Diagnostic category	<i>W</i>	<i>p</i> value	<i>r</i>
Control	350.5	.900	–0.22
MCI	694.5	.289	0.09
AD	709.5	.002*	0.50

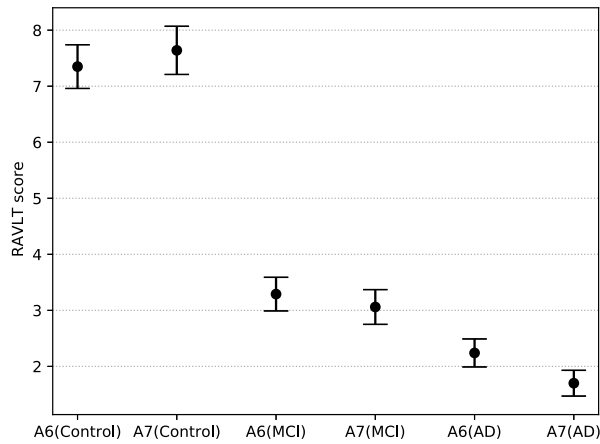
Note. A6 = trial 6 of list A; A7 = trial 7 of list A; Controls = normal aging; MCI = mild cognitive impairment; AD = Alzheimer's disease; *W* = Wilcoxon signed-rank test.

* $p < .01$.

Discussion

Several studies have shown a gradient of performance reduction according to the severity of cognitive impairment control–MCI–AD group. However, investigation of more specific memory indexes is relatively less explored (Cotta et al., 2011; Strauss et al., 2006). Our results showed differences between RAVLT immediate and

Figure 1
Comparison A6 and A7 Inside Each Group



delayed recalls on AD patients. Also, the magnitude of this difference was significant between AD patients and healthy controls.

Episodic memory loss occurs early in AD and MCI, as observed by the RAVLT results. However, during the neuropsychological assessment, traditional RAVLT measures' performance may show overlapping between MCI and AD patients, thus hampering the test accuracy and hindering diagnosis in earlier stages of Alzheimer's disease (Cotta et al., 2012; de Paula et al., 2013). More specific measures, such as A6 and A7 comparison applied in our study, might help in this context.

Current evidence shows that each memory component, usually operationalized as codification, storage, and recollection, can be circumscribed in more specific cortical regions (Dickerson & Eichenbaum, 2010). The psychometric properties of the RAVLT suggest a distinction of at least two cognitive components assessed by the test, one more related to the encoding and storage of information and a second one related to content recollection (de Paula et al., 2012). A specific change in the total words recollected between A6 and A7 may indicate a deficit in storage since information maintained during the learning trials is demanded after time. Both conditions involve memory recollection, so the difference observed between controls and AD patients in the A6, and A7 comparison might reflect a more specific impairment in information storage.

This storage phase of episodic memory is closely related to the medial temporal lobe, specifically to the hippocampus and the entorhinal cortex (Dickerson & Eichenbaum, 2010; Putcha et al., 2019). Since atrophy of the medial temporal lobe is a common occurrence in AD, this may be the anatomical correlate of the RAVLT A6/A7 dissociation. This pronounced atrophy of the hippocampus and entorhinal cortex is a prevalent feature even in AD's initial mild stages. However, it is not necessarily seen

Figure 2
A6-A7 Score by Group

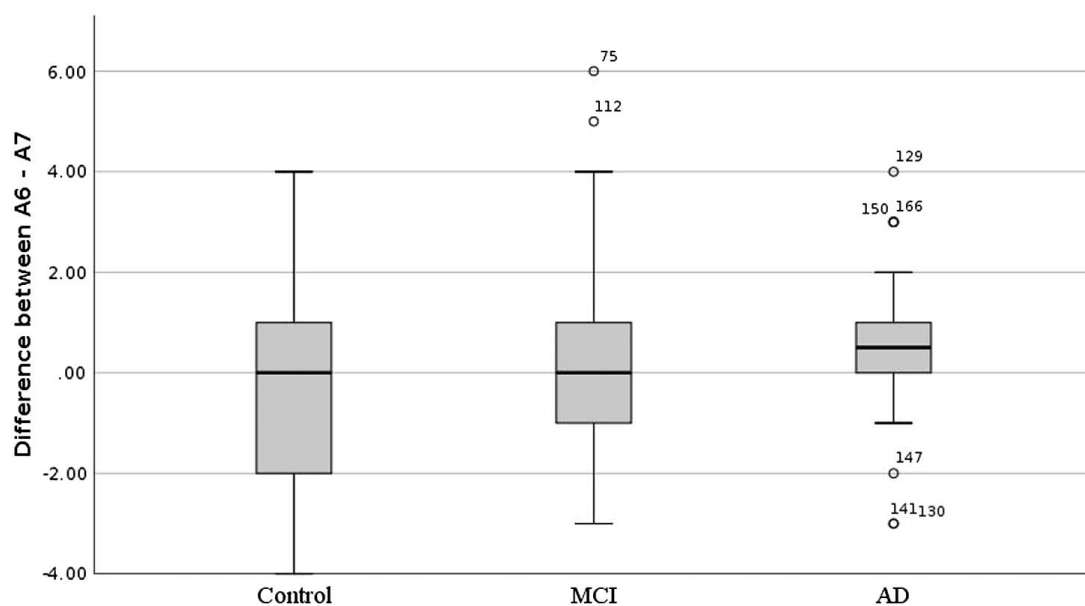


Table 3
Differences Between A6 and A7 Across Groups (Using A6–A7 Score)

Diagnostic category	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Control–MCI	1541.50	–1.38	.501	–0.14
Controls–AD	1275.00	–2.80	.015*	–0.30
MCI–AD	1534.50	–1.42	.468	–0.15

Note. Controls = normal aging; MCI = mild cognitive impairment; AD = Alzheimer’s disease; *U* = Mann–Whitney.

* $p < .01$.

in patients with MCI (Balthazar et al., 2010; Mueller et al., 2010; Putcha et al., 2019; Russo et al., 2017; Wolk & Didickerson, 2011). Therefore, we hypothesized this might be the neuroanatomical correlate of the $A6 > A7$ pattern observed in our results. Future studies using structural and functional neuroimages might test this hypothesis.

Some limitations must be acknowledged. Initially, we based the diagnosis on clinical criteria, and we did not include biomarkers. Therefore, we classified participants as probable Alzheimer’s disease dementia. Thus, future studies are needed, correlating our findings with data from biomarkers and neuroimaging. Second, we used the GDS-15 to evaluate depressive symptoms to confirm a depressive episode and exclude participants. Although being used GDS-15 in research, there are criticisms about evaluating depressive symptoms in dementias (de Paula et al., 2016). Another essential point refers to low educational levels. However, it is worth mentioning that we evaluated cognitive performance using a complete neuropsychological protocol, as presented in the methodology. Finally, another limitation of the study was the sample size and data distribution, making it necessary to use non-parametric tests to perform the statistical analysis.

In conclusion, there is a difference in RAVLT trials A6 and A7. This difference is significant in the AD group, between immediate and delayed recall, but not in control and MCI groups. The differences between A6 and A7 trials of RAVLT are restricted to comparing Controls \times AD patients ($A6 > A7$), with moderate effect sizes. Differences between Control \times MCI and MCI \times AD were not observed in our sample.

References

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gammst, A., Holtzman, D. M., Jagust, M. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2013). 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. *Focus (San Francisco, Calif.)*, *11*(1), 96–106. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.11.1.96>
- American Psychiatric Association (APA) (2014). *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Artmed Editora.
- Balthazar, M. L., Yasuda, C. L., Cendes, F., & Damasceno, B. P. (2010). Learning, retrieval, and recognition are compromised in a MCI and mild AD: are distinct episodic memory processes mediated by the same anatomical structures? *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *16*(1), 205–209. <https://doi.org/10.1017/S1355617709990956>
- Barulli, M. R., Piccininni, M., Di Dio, C., Musarò, C., Grasso, A., Tursi, M., Lurillo, A., Lozupone M., Capozzo R., Tortelli, R., Simone I. L., Panza, F., & Logroscino, G. (2019). Episodic memory and learning rates in amyotrophic lateral sclerosis without dementia. *Cortex*, *117*, 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.03.003>
- Brucki, S. M., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H., & Okamoto, I. H. (2003). Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *61*(3B), 777–781. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014>
- Bussè, C., Anselmi, P., Pompanin, S., Zorzi, G., Fragiaco, F., Camporese, G., Di Bernardo, G. A., Semenza, C., Caffarra, P., & Cagnin, A. (2017). Specific verbal memory measures may distinguish Alzheimer’s disease from dementia with Lewy bodies. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *59*(3), 1009–1015. <https://doi.org/10.3233/JAD-170154>
- Cheng, S. T. (2016). Cognitive reserve and the prevention of dementia: The role of physical and cognitive activities. *Current Psychiatry Reports*, *18*(9), Article 85. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0721-2>
- Cotta, M. F., Malloy-Diniz, L. F., Nicolato, R., de Moares, E. N., Rocha, F. L., & de Paula, J. J. (2012). O Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) no diagnóstico diferencial do envelhecimento cognitivo normal e patológico. *Contextos Clínicos*, *5*(1), 10–25. <https://doi.org/10.4013/ctc.2012.51.02>
- Cotta, M. F., Malloy-Diniz, L. F., Rocha, F. L., Bicalho, M. A. C., Nicolato, R., Moraes, E. N. D., &

- de Paula, J. J. (2011). Validade discriminante do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey: Comparação entre idosos normais e idosos na fase inicial da doença de Alzheimer. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, *60*(4), 253–258. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000400004>
- de Paula, J. J., Bertola, L., Ávila, R. T., Moreira, L., Coutinho, G., de Moraes, E. N., Bicalho, M. A. C., Nicolato, R., Diniz, B. S., & Malloy-Diniz, L. F. (2013). Clinical applicability and cutoff values for an unstructured neuropsychological assessment protocol for older adults with low formal education. *PLOS ONE*, *8*(9), Article e73167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073167>
- de Paula, J. J., Bertola, L., Ávila, R. T. D., Assis, L. O., Albuquerque, M., Bicalho, M. A., de Moraes, E. N., Nicolato, R., & 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. *The British Journal of Psychiatry*, *36*(2), 143–152. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1003>
- de Paula, J. J., Bicalho, M. A., Ávila, R. T., Cintra, M. T., Diniz, B. S., Romano-Silva, M. A., & Malloy-Diniz, L. F. (2016). A Reanalysis of Cognitive-Functional Performance in Older Adults: Investigating the Interaction Between Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, Mild Alzheimer's Disease Dementia, and Depression. *Frontiers in Psychology*, *6*, Article 2061. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.02061>
- de Paula, J. J., Malloy-Diniz, L. F. (2018). Teste de aprendizagem auditivo verbal de REY (RAVLT). *Livro de instruções* (1 ed., vol. 1, no. 1). Vetor.
- de Paula, J. J., Melo, L. P. C., Nicolato, R., Moraes, E. D., 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. *Revista de Psiquiatria Clínica (Santiago)*, *39*(1), 19–23. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832012000100004>
- Dias, B. F., Rezende, L. O., Malloy-Diniz, L. F., & Paula, J. J. (2018). Relationship between visuospatial episodic memory, processing speed and executive function: Are they stable over a lifespan? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *76*(2), 89–92. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170186>
- Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The episodic memory system: Neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 86–104. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.126>
- Hessen, E. (2011). Rehearsal significantly improves immediate and delayed recall on the Rey Auditory Verbal Learning Test. *Applied Neuropsychology*, *18*(4), 263–268. <https://doi.org/10.1080/09084282.2011.595452>
- Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeblerlein, S. B., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., & the Contributors. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). Oxford University Press.
- Maia, A. L. G., Godinho, C., Ferreira, E. D., Almeida, V., Schuh, A., Kaye, J., & Chaves, M. L. F. (2006). Aplicação da versão brasileira da escala de avaliação clínica da demência (Clinical Dementia Rating—CDR) em amostras de pacientes com demência. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *64*(2B), 485–489. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2006000300025>
- Malloy-Diniz, L. F., Lasmar, V. A. P., Gazinelli, L. S., Fuentes, D., & Salgado, J. V. (2007). The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. *The British Journal of Psychiatry*, *29*(4), 324–329. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006005000053>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. R., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (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. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mueller, S. G., Schuff, N., Yaffe, K., Madison, C., Miller, B., & Weiner, M. W. (2010). Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, *31*(9), 1339–1347. <https://doi.org/10.1002/hbm.20934>
- Nyberg, L., Maitland, S. B., Rönnlund, M., Bäckman, L., Dixon, R. A., Wahlin, A., & Nilsson, L. G. (2003). Selective adult age differences in an age-invariant multifactor model of declarative memory. *Psychology and Aging*, *18*(1), 149–160. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.1.149>
- Paradela, E. M. P., Lourenço, R. A., & Veras, R. P. (2005). Validação da escala de depressão geriátrica em um ambulatório geral. *Revista de Saude Publica*, *39*, 918–923. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102005000600008>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M.,

- Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *58*(12), 1985–1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Smith, G. E., & Jack, C. R., Jr. (2009). Mild cognitive impairment: Ten years later. *Archives of Neurology*, *66*(12), 1447–1455. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.266>
- Putchá, D., Brickhouse, M., Wolk, D. A., Dickerson, B. C., & the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). Fractionating the Rey Auditory Verbal Learning Test: Distinct roles of large-scale cortical networks in prodromal Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *129*, 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.03.015>
- Russo, M. J., Campos, J., Vázquez, S., Sevlever, G., Allegri, R. F., & the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2017). Adding recognition discriminability index to the delayed recall is useful to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, Article 46. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00046>
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests*. Oxford University Press.
- Tromp, D., Dufour, A., Lithfous, S., Pebayle, T., & Després, O. (2015). Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews*, *24*, 232–262. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.08.006>
- Wolk, D. A., Dickerson, B. C., & the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011). Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, *54*(2), 1530–1539. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.005>

Received March 12, 2020

Revision received April 2, 2021

Accepted May 4, 2021 ■

**ANEXO D – Resumo - Congress on
Brain, Behavior and Emotions**

100275

Temário: Neuropsicologia

Título: PERFIS NEUROPSICOLÓGICOS EM PACIENTES COM DEMÊNCIA POR DOENÇA DE ALZHEIMER LEVE

Autores: BRUNA FULGENCIO DIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MG, Brasil), RAFAELA TEIXEIRA DE ÁVILA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MG, Brasil), MÔNICA VIEIRA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MG, Brasil), LAURA DA SILVA KRUEGER (FACULDADE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MG, Brasil), JONAS JARDIM DE PAULA (FACULDADE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MG, Brasil), MARIA APARECIDA CAMARGOS BICALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MG, Brasil)

Introdução: Ao longo dos anos, novas tecnologias tornam o diagnóstico biológico da Demência de Alzheimer mais acurado. Entretanto, o estabelecimento de prognóstico de cada caso ainda é um grande desafio, pois existem diversos perfis cognitivos em um mesmo diagnóstico. Também, não há um padrão bem definido para um perfil cognitivo que seja capaz de prever de forma clara os prejuízos funcionais. Nesse sentido, uma melhor compreensão sobre os fenótipos cognitivos pode auxiliar no estabelecimento evolutivo provável da Demência de Alzheimer.

Objetivo: Este trabalho visa identificar perfis cognitivos com base no padrão neuropsicológico de pacientes com provável Demência de Alzheimer, considerando pacientes da variante amnésica em estágio inicial, e comparar seus desfechos funcionais.

Método: O estudo foi realizado com 134 participantes de ambulatório de referência. Foi realizado um exame neuropsicológico abrangente com a finalidade de avaliar as seguintes habilidades cognitivas: inteligência; memória; função executiva; velocidade de processamento; linguagem; habilidade visuoespacial. Além disso, foram avaliados os desfechos funcionais referente ao autocuidado e atividades instrumentais de vida diária. Para alcançar o objetivo proposto, foi realizada uma análise de agrupamento dos dados com o desempenho dos participantes durante a avaliação cognitiva, no qual, foi utilizado o método hierárquico Ward.

Resultados: A análise dos dados permitiu a classificação em cinco principais fenótipos cognitivos. A comparação geral, realizada pelo teste de Kruskal-Wallis, sugere que os agrupamentos encontrados diferem nos instrumentos da avaliação neuropsicológica. Os perfis cognitivos encontrados, variaram em relação à habilidade comprometida e/ou preservadas, assim como à gravidade do comprometimento. Posteriormente foram comparados os prejuízos funcionais dos agrupamentos por meio da Escala Geral de Atividade de Vida Diárias. Os resultados indicam que os perfis cognitivos encontrados se diferenciam em atividades básicas, mas não em atividades instrumentais.

Conclusão: Existem distintos perfis cognitivos nos pacientes com provável Demência de Alzheimer. Foram identificados cinco principais perfis que se diferenciam em relação à gravidade dos sintomas e habilidades comprometidas. Além disso, o modelo proposto sugere que o grau de comprometimento e nível de educação influencia na dependência para realização de atividades básicas, principalmente no prejuízo em tarefas que envolvem habilidades atencionais simples e visuoespaciais.

Palavras-chave: Demência de Alzheimer; Perfis Cognitivos; Avaliação Neuropsicológica

Autor correspondente: BRUNA FULGENCIO DIAS - BRUNAFULGENCIODIAS.2015@GMAIL.COM

ANEXO E – Protocolo de aplicação

PROTOCOLO DE APLICAÇÃO: PACIENTE

Perfis neuropsicológicos em pacientes com demência por Doença de Alzheimer:

análise de desfechos funcionais

<i>Nome</i>														
<i>Prontuário</i>			<i>Code</i>			<i>DDI</i>								
<i>Sexo:</i>			<i>Lateralidade:</i>			<i>Canhoto</i>		<i>Destro</i>						
<i>Idade</i>			<i>Data de nascimento</i>											
<i>Escolaridade</i>			<i>Identidade</i>											
<i>Principal ocupação</i>			<i>Aposentado</i>		<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não							
<i>Estado Civil</i>			<input type="checkbox"/> Casado		<input type="checkbox"/> Divorciado		<input type="checkbox"/> Viúvo		<input type="checkbox"/> Solteiro					
<i>Cor</i>			<input type="checkbox"/> Branca		<input type="checkbox"/> Preta		<input type="checkbox"/> Amarela		<input type="checkbox"/> Parda	<input type="checkbox"/> Indígena.				
<i>Endereço</i>			<i>Telefone</i>											
<i>Medicação?</i>			<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não		<i>Quais?</i>							
<i>Algun parente possui algum transtorno psiquiátrico ou neurológico?</i>			<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não		<i>Quais?</i>							
<i>Cuidador:</i>														
<i>Idade:</i>			<i>Escolaridade:</i>			<i>Parentesco:</i>								
<i>Profissionais que acompanham:</i>														
<i>Encaminhamento:</i>														
			<i>Mais Vida</i>		<i>Geriatría de Referência</i>		<i>Pesquisa</i>		<i>Outro</i>					
<hr/>														
Memória?			<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não		Progressão?		<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	Tempo de início:			
Orientação Temporal			<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não		Orientação espacial		<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não	Tempo de início		
Queda injustificada			<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não		Dor de cabeça		<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não	Desmaios?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Cirurgia Recente			<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não		AVC		<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não	Diabetes?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Hipertensão			<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não		Hipertiroidismo		<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não	hipotiroidismo?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Depressão			<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não		Vitaminas		<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não	Infarto?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Motor			<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não		Audição		<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não	Visão?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Uso de álcool			<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não		Tabaco		<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não	Outras drogas?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Alimentação?			<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não		Sono?		<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não	Lazer?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

Mattis					
Atenção		Iniciativa / Perseverança		Conceituação	
Dígitos A (8)		Supermercado (20)		Semelhança A (8)	
Gestos B (2)		Roupas (8)		Semelhança B (3)	
Gestos C (4)		PA-KA-LA (1)		Semelhança C (3)	
Gestos D (4)		BE - BA - BO (1)		Semelhança D (8)	
As (6)		Gestos Fluidos (A) (1)		Igual/ Diferente (16)	
As (5)		Gestos Fluidos (B) (1)		Frase (1)	
Leitura (4)		Gestos Fluidos (C) (1)		39 / ____	
Combinação (4)		Gráfico-Motor A (1)		Memória	
37/ ____		Gráfico-Motor B (1)		Evocação Frase 1 (4)	
Construção		Gráfico-Motor C (1)		Evocação Frase 2 (3)	
Desenhos	6/ ____	Gráfico-Motor D (1)		Orientação (9)	
Sincroniza mão?		37/ ____		Reconhecimento (5)	
Persevera?	Atenção: - Span, gestos, As, Leitura, Combinação I/P - FV, Repetição, Gestos Fluidos, Gráfico-Motor Conceituação: Semelhanças (1,2,3,4), Igual/Diferente, Frase Memória (Evocação, Orientação, Reconhecimento 1 e 2)			Reconhecimento desenho (4)	
25 / ____					
Total				144 / ____	

Span de Dígitos (Direto)		
Acertos	Span	Total

Span de Dígitos (Inverso)		
Acertos	Span	Total

Construção com palitos	
1	3 / ____
2	3 / ____
3	3 / ____
4	3 / ____
TOTAL	12 / ____
Configuração; Posicionamento; Detalhe	

Cubos de Corsi (Direto)		
Acertos	Span	Total

Cubos de Corsi (Inverso)		
Acertos	Span	Total

Versão Simplificada da Figura de Taylor (STCFT)				
		Cópia	Evoc. 1	Evoc. 2
1	“Retângulo”-armação da figura			
2	Triângulo à esquerda			
3	Seta na ponta de 2			
4	Linha vertical, centro do retângulo			
5	Linha Horizontal, centro do “retângulo”			
6	Triângulo Inferior			
7	Linha Pontilhada			
8	Estrela			
9	X, quadrante superior esquerdo			
10	Linha Central, quadrante superior			
11	Retângulo Superior			
12	Seta, quadrante superior direito			
		___/ 24	___/ 24	___/ 24

Token Test					
Parte 1		Parte 2	Parte 3	Parte 4	Parte 5
1)	5)	8)	12)	16)	20)
2)	6)	9)	13)	17)	21)
3)	7)	10)	14)	18)	22)
4)		11)	15)	19)	23)
Parte 6					
24)	27)	29)	31)	33)	35)
25)	28)	30)	32)	34)	36)
26)		Total			

<p>STCFT 2 = Localização boa e precisão boa 1 = Localização boa e precisão ruim 1 = Localização ruim e precisão boa 0,5 = Precisão ruim e localização reconhecível 0 = Ausente ou irreconhecível</p>	<p>Token Test Atenção (soma das partes 1, 2 e 3) Compreensão (soma das partes 4, 5 e 6) Escore total (soma de todas as partes) Interromper 5 segundos</p>
---	---

Bateria de Avaliação Frontal (FAB)		
Semelhança	Banana - Laranja	___/1
	Mesa - Cadeira	___/ 1
	Rosa- Orquídea- Girassol	___/ 1
Fluência (S)	9 (3), 9 a 6 (2), 5 a 3 (1), < 3 (0)	___/3
Sequência Punho-lado - palma	Seq 1 [] 2 [] 3 [] 4 [] 5 [] 6 []	
	6 (3), 3 (2), imitá (1), nada (0)	
Atenção seletiva	1 - 1 - 2 - 1 - 2 - 2 - 2 - 1 - 1 - 2	
	Sem erros (3), 1 a 2 erros (2), mais de 2 erros (1), imitá (0)	
Go-No-GO	1 - 1 - 2 - 1 - 2 - 2 - 2 - 1 - 1 - 2	
	Sem erros (3), 1 a 2 erros (2), mais de 2 erros (1), imitá (0)	
Preensão	Não pega (3), hesita e pergunta (2), pega (1), pega mesmo avisado (0)	
Total		

Torre de Londres							
1	2 mov	x1 x2 x3	___/2	7	x1 x2 x3	4 mov	___/4
2	2 mov	x1 x2 x3	___/2	8	x1 x2 x3	4 mov	___/4
3	3 mov	x1 x2 x3	___/3	8	x1 x2 x3	5 mov	___/5
4	3 mov	x1 x2 x3	___/3	10	x1 x2 x3	5 mov	___/5
5	4 mov	x1 x2 x3	___/4	11	x1 x2 x3	5 mov	___/5
6	4 mov	x1 x2 x3	___/4	12	x1 x2 x3	5 mov	___/5
Total							
<p>Torre de Londres 1x = 3 pontos 2x = 2 ponto 3x = 1 ponto</p>							
<p>Bateria de Avaliação Frontal Sequência 1 = punho e palma virados para baixo e lado com o dedão para cima Atenção seletiva = (Bater 1 = fazer 2) (Bater 2 = fazer 1) Go-no-go (Bater 1 = fazer 1) (BATER 2 = Não fazer)</p>							

Teste De Nomeação Do Laboratório De Investigações Neuropsicológicas (TN-LIN)

1 Chave		14 Lapis		27 Morango		40 Camisa		53 Cozinheiro	
2 Pente		15 Balão		28 Banana		41 Atirar		54 Escritor	
3 Violão		16 Coelho		29 Linguíça		42 Dançar		55 Dentista	
4 Telefone		17 Gato		30 Pipoca		43 Empurrar		56 Faxineira	
5 Cadeira		18 Galinha		31 Sanduíche		44 Escrever		57 Boiadeiro	
6 Martelo		19 Peixe		32 Carro		45 Ler		58 Professor	
7 Livro		20 Cachorro		33 Bicicleta		46 Passar roupa		59 Pintor	
8 Régua		21 Aranha		34 Ônibus		47 Pescar		60 Padre	
9 Vela		22 Borboleta		35 Trem		48 Recortar		61 Pedreiro	
10 Cama		23 Cavalo		36 Tênis		49 Tomar banho		62 Motorista	
11 Escova		24 Porco		37 Calça		50 Varrer		63 Médico	
12 Vaso		25 Rato		38 Grampo		51 bombeiro		64 Policial	
13 Garfo		26 Abacaxi		39 Cinto		52 Carteiro		65 Garço,	
Substantivo (1-40) = ____			Verbos (41-50) ____			Profissões (51-65) ____		Total (1-65) ____	