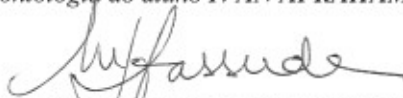


**IVAN APRAHAMIAN**

*Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Gerontologia do aluno IVAN APRAHAMIAN.*



*Prof. Dra. MÔNICA SANCHES YASSUDA  
Orientadora*

**O TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO NO RASTREIO  
DIAGNÓSTICO DA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER EM  
IDOSOS NO BRASIL**

**CAMPINAS**

**Unicamp**

**2008**

**IVAN APRAHAMIAN**

**O TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO NO RASTREIO  
DIAGNÓSTICO DA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER EM  
IDOSOS NO BRASIL**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual  
de Campinas, para obtenção do título de Mestre em  
Gerontologia.

**ORIENTADORA: PROFA. DRA. MÔNICA YASSUDA**

**CAMPINAS**

**Unicamp**

**2008**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Ap68t Aprahaimian, Ivan  
O teste do desenho do relógio no rastreio diagnóstico da doença de Alzheimer em idosos no Brasil / Ivan Aprahamian. Campinas, SP : [s.n.], 2008.

Orientador : Mônica Sanches Yassuda  
Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Testes neuropsicológicos - avaliação. 2. Alzheimer, Doença de. 3. Idosos. I. Yassuda, Mônica Sanches. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : The clock drawing test in diagnostic screening of Alzheimer's disease in Brazilian elderly**

**Keywords:** • Neuropsychological Tests, evaluation  
• Alzheimer's disease  
• Elderly

**Titulação: Mestre em Gerontologia**

**Banca examinadora:**

**Profa. Dra. Mônica Sanches Yassuda  
Prof. Dr. Orestes Forlenza  
Prof. Dr. Paulo Dalgolarrondo**

**Data da defesa: 24 - 10 - 2008**

---

## Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

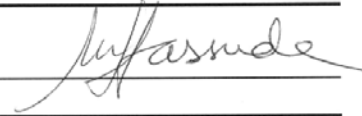
Ivan Aprahamian

---

---

Orientadora: Profa. Dra. Mônica Sanches Yassuda

---



---

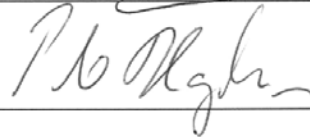
### Membros:

---

1. Prof. Dr. Orestes Vicente Forlenza -



2. Prof. Dr. Paulo Dalgalarrodo -



Curso de pós-graduação em Gerontologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 24/10/2008

---

## ***DEDICATÓRIA***

*Aos meus amados e eternos pais, Sarkis Arakel Aprahamian e Deise Donadio Aprahamian, pelo constante apoio, amizade, crença, dedicação e principalmente por seu amor incondicional...*

## ***AGRADECIMENTO MUITO ESPECIAL***

*Ao Prof. Dr. José Eduardo Martinelli, eterno mestre, pai adotivo na medicina, exemplo como homem e pai de família, agradeço a convivência, a amizade, a confiança, o apoio a todo instante, os conselhos e sobretudo, ao amor de pai durante os últimos 10 anos.*

## AGRADECIMENTOS

---

À Profa. Dra. Mônica Sanches Yassuda, minha orientadora, pela dedicação, sabedoria, carinho e pela grande amizade que floresceu através desta tese.

À Profa. Dra. Anita Liberalesso Neri, símbolo da pós-graduação em gerontologia, pelo entusiasmo e competência contagiantes.

Aos demais membros de minha banca examinadora, Prof. Dr. Orestes Forlenza, Prof. Dr. Paulo Dalgalarondo e Profa. Dra. Paula Nunes, pelos sábios conselhos, por acreditarem no projeto e pela amizade preciosa.

Aos colegas do programa de pós-graduação, professores do curso e funcionários, muito obrigado pelo companheirismo e pelos ensinamentos ao longo desses dois anos.

	<b>PÁG.</b>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xvii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xxi</i>
<b>1- EPIDEMIOLOGIA DA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER</b> .....	25
<b>2- DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER</b> .....	31
<b>3-RASTREIO COGNITIVO</b> .....	41
<b>4- O TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO</b> .....	49
<b>4.1- Histórico</b> .....	51
<b>4.2- Aplicação do teste</b> .....	52
<b>4.3- Interpretação do teste</b> .....	61
<b>4.4- Aspectos culturais e educacionais na aplicação do teste</b> .....	66
<b>4.5- Comparação entre o Teste do Desenho do Relógio e outros instrumentos e baterias de triagem cognitiva</b> .....	68
<b>5- OBJETIVOS</b> .....	75
<b>5.1- Objetivo Geral</b> .....	77
<b>5.2- Objetivos Específicos</b> .....	77
<b>6- METODOLOGIA</b> .....	79
<b>Critérios de inclusão</b> .....	81
<b>Critérios de exclusão</b> .....	81
<b>Aspectos éticos</b> .....	81
<b>Participantes</b> .....	82
<b>Procedimentos</b> .....	82



<b>Instrumentos.....</b>	<b>83</b>
<b>Análise dos dados.....</b>	<b>84</b>
<b>7- RESULTADOS.....</b>	<b>87</b>
<b>8- DISCUSSÃO.....</b>	<b>101</b>
<b>9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>111</b>
<b>10- ANEXOS.....</b>	<b>139</b>
<b>Anexo 1- Critérios diagnósticos do NINCDS-ADRDA.....</b>	<b>141</b>
<b>Anexo 2- Critérios diagnósticos do DSM-IV.....</b>	<b>143</b>
<b>Anexo 3- Pontuação do Mini-Exame do Estado Mental.....</b>	<b>145</b>
<b>Anexo 4- Escala de Shulman et al.....</b>	<b>146</b>
<b>Anexo 5- Escala de Sunderland et al.....</b>	<b>147</b>
<b>Anexo 6- Escala de Mendez et al.....</b>	<b>148</b>
<b>Anexo 7- Pontuação do CAMCOG.....</b>	<b>150</b>
<b>Anexo 8- Escala de Depressão Geriátrica.....</b>	<b>151</b>

## **RESUMO**

O Teste do Desenho do Relógio (TDR) é o segundo teste mais utilizado no mundo para o rastreamento das demências. Contudo, há ainda dúvida sobre seu papel no processo diagnóstico da demência em termos de sensibilidade, especificidade, forma de aplicação e análise.

**OBJETIVOS:** avaliar o desempenho do TDR no processo diagnóstico de uma amostra de idosos brasileiros portadores e não portadores da doença de Alzheimer (DA). Avaliar a sensibilidade (S) e a especificidade (E) do TDR, segundo as escalas de Shulman, Mendez e Sunderland, com as do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e do Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG), a bateria neuropsicométrica do Cambridge Examination for Mental Disorder of the Elderly (CAMDEX).

**METODOLOGIA:** Estudo retrospectivo no qual foram analisados prontuários de pacientes idosos, 121 com DA e 99 controles normais, submetidos ao CAMDEX entre os anos de 2002 e 2007 dentro do Instituto de Geriatria e Gerontologia de Jundiaí seguindo protocolo padronizado. Todos os pacientes avaliados neste estudo passaram por avaliação médica detalhada anterior à realização do CAMDEX, incluindo exames laboratoriais e de neuroimagem. O CAMDEX apresenta duração média de duas horas, incluindo o CAMCOG, a bateria neuropsicométrica, que possui o MEEM e o TDR em sua avaliação. O TDR foi analisado separadamente utilizando-se três escalas comumente utilizadas na literatura (Shulman, Mendez e Sunderland). Os resultados do TDR foram comparados com os do CAMCOG e do MEEM.

**RESULTADOS:** Encontrou-se correlação significativa entre os resultados do TDR com os do MEEM (0,700 – 0,730;  $p < 0,001$ ) e do CAMCOG (0,753 – 0,779;  $p < 0,001$ ). As três escalas de TDR utilizadas apresentam resultados semelhantes, sendo a melhor a escala de Shulman (S = 74,2 - 84,8%; E = 66,7 - 89,9%). A utilização conjunta do TDR com o MEEM melhora a sensibilidade e especificidade no rastreamento cognitivo dos pacientes (S = 89,2 - 90%; E = 71,7 - 79,8%). Houve aumento da S e E do TDR com a baixa escolaridade.

**CONCLUSÃO:** O TDR é um bom teste de rastreamento quando comparado com o MEEM e o CAMCOG, independente da escala de interpretação utilizada. A combinação do TDR com o MEEM melhora seu rendimento. A influência da escolaridade merece estudo posterior.

**Palavras-chave:** Teste do Desenho do Relógio, doença de Alzheimer, idosos.

**ABSTRACT**

The Clock Drawing test (CDT) is the second most used test in the world for the screening of dementia. Although, there is still doubt over its paper in the diagnostic process of dementia in terms of sensitivity, specificity, application and interpretation.

**OBJECTIVES:** evaluate the performance of the CDT in diagnostic process of a Brazilian elderly sample with and without Alzheimer's disease (AD). Evaluate the sensitivity (SE) and specificity (SP) of CDT, according to Shulman, Mendez and Sunderland, with the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG), the neuropsychiatric battery of the Cambridge Examination for Mental Disorder of the Elderly (CAMDEX).

**METHODS:** Retrospective study of 121 AD and 99 elderly controls medical charts that were submitted to the CAMDEX following a standardized protocol between 2002 and 2007 at the Jundiaí's Geriatric and Gerontology Institute. All subjects were clinically evaluated and submitted to laboratory and neuroimaging studies. The CAMDEX has a mean time of two hours, including the CAMCOG, a neuropsychiatric battery that has the MMSE and the CDT in its evaluation. The CDT were analyzed separately using three common scales ((Shulman, Mendez and Sunderland). The results of the CDT were compared with the CAMCOG and the MMSE.

**RESULTS:** There were significant correlation between the results of the CDT and the MMSE (0,700 – 0,730;  $p < 0,001$ ) and between the CDT and the CAMCOG (0,753 – 0,779;  $p < 0,001$ ). The three CDT scales showed similar results, but the Shulman's scales was slightly better (SE = 74,2 - 84,8%; SP = 66,7 - 89,9%). The combination between the CDT and the MMSE improved sensitivity and specificity in the cognitive screening of the subjects (SE = 89,2 - 90%; SP = 71,7 - 79,8%). There was improvement of sensitivity and specificity in patients with low level of formal education.

**CONCLUSION:** The CDT is a good screening test when compared with the MMSE or the CAMCOG, independently of the scale used for its interpretation. The combination with the MMSE improves its performance significantly. The influence of education in the CDT deserves further studies.

**Key words:** Clock Drawing Test; Alzheimer's disease; elderly

**1- EPIDEMIOLOGIA DA DEMÊNCIA DE  
ALZHEIMER**

A pirâmide etária no Brasil vem sofrendo mudanças notáveis nas últimas décadas. A população acima dos 60 anos cresce a cada ano, chegando aos dias atuais a aproximadamente 15 milhões de pessoas e com projeção para 15% da população brasileira no ano de 2.020 (IBGE online, julho de 2007). Juntamente com o envelhecimento populacional, aumenta a prevalência de doenças intimamente relacionadas à senescência como as coronariopatias, as neoplasias, a osteoporose e as demências. As síndromes demenciais são morbidades geralmente degenerativas e progressivas que implicam grande transtorno mental, físico e psicológico. A demência é uma síndrome adquirida com declínio de memória juntamente com outro déficit em domínio cognitivo como linguagem, visuoespacial ou executivo, suficiente para interferir socialmente com o indivíduo (American Psychiatric Association, 1994). A demência ocasiona um grande sofrimento para os pacientes, produzindo incapacidade e dependência, e para familiares, gerando ansiedade, depressão e grande tempo gasto com cuidados (Brodaty et al., 1998; Ernst & Hay, 1994; Dunkin & Anderson-Hanley, 1998; Grafström et al., 1992; Schulz et al., 1995; Hoyert et al., 1999; Gold et al., 1995).

Diversas condições podem causar uma síndrome demencial (aqui tratada simplesmente por demência) sendo a DA e a isquemia cerebrovascular (demência vascular) as duas causas mais importantes (Nitrini et al., 2005). Apesar de algumas demências poderem ser reversíveis, como as ocasionadas por hipotireoidismo ou deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, não mais de 1,5% dos casos leves a moderados podem ser revertidos (Boustani et al., 2002). Nos países desenvolvidos, a prevalência da doença é aproximadamente 1,5% em torno dos 65 anos até alcançar 30%, em média, ao redor dos 80 anos (Ritchie & Lovestone, 2002). Nos Estados Unidos, 3 a 11% das pessoas com 65 anos ou mais e 25 a 47% daquelas com mais de 85 anos têm demência (Canadian study of health and aging, 1994; Evans et al., 1989; Evans et al., 1991; U.S. Office of Technology Assessment, 1987; U.S. General Accounting Office, 1998; Patterson et al., 1999). Ainda neste país, em 1997, a prevalência da doença de Alzheimer atingiu 2,3 milhões de pessoas, passando para 4,5 milhões em 2000 (Brookmeyer et al., 1998), com um gasto anual aproximando-se de 100 bilhões de dólares, gerando alto impacto social (Evans et al., 1991; Ernst et al., 1994).

No Brasil, a estatística é muito semelhante à mundial. Num estudo populacional realizado em Catanduva, município com 100 mil habitantes, no Estado de São Paulo, 25% dos idosos foram avaliados, encontrando prevalência de demência semelhante à literatura (Herrera et al., 1998). Herrera et al. (2002) observaram prevalência de 7,1% de casos de demência (118 habitantes) em população de 1.656 indivíduos com idade igual ou maior que 65 anos. A taxa de incidência anual foi de 7,7 casos por 100.000 habitantes (Nitrini et al., 2002). Os estudos brasileiros apresentam prevalência e incidência próximas aos estudos estrangeiros (Lopes & Bottino, 2002). A etiologia mais freqüente da síndrome demencial foi a DA. Em Catanduva, 55,1% dos casos de demência receberam este diagnóstico (Herrera et al., 2002).

A prevalência da demência aumenta progressivamente com o envelhecimento, sendo a idade o maior fator de risco para a doença. A partir dos 65 anos, sua prevalência dobra a cada cinco anos. Entre 60 e 64 anos apresenta prevalência de 0,7%, passando por 5,6% entre 70 a 79 anos, e chegando a 38,6% nos nonagenários (Jorm et al., 1987). A incidência parece não diminuir mesmo na faixa etária dos muito idosos, acima dos 95 anos (Ott et al., 1997; Jorm et al., 1998). O envelhecimento cerebral está associado a uma diminuição de grupamentos neuronais de áreas do córtex e subcórtex, contribuindo para os sintomas da demência (Cummings et al., 1998).

Alterações genéticas também podem ser responsáveis por aumentar o risco da demência de Alzheimer, mesmo que em menor incidência (Slooter et al., 2001; Nilsson et al., 2006). As mutações do gene da proteína precursora do amilóide (cromossomo 21), dos genes das pré-senilinas 1 e 2 (cromossomos 14 e 1, respectivamente), assim como o polimorfismo da apolipoproteína E (cromossomo 19) são exemplos de alterações genéticas que podem aumentar o risco para DA.

A apolipoproteína E, codificada no cromossomo 19, participa do transporte de colesterol para os neurônios contribuindo para a manutenção de membranas e mielina. Há três alelos da proteína sendo o  $\epsilon_4$ , presente em 15% da população, muito elevado nos portadores de Alzheimer (Farrer et al., 1997; Souza et al., 2003). O alelo  $\epsilon_4$  produz uma apoproteína E menos eficaz e contribui com aumento da freqüência de placas neuríticas e



deficiência colinérgica (Cummings et al., 1998). A importância do alelo  $\epsilon 4$  varia dependendo do grupo étnico em questão (Farrer et al., 1997; Souza et al., 2003).

A importância da influência genética na expressão fisiopatológica e fenotípica da doença de Alzheimer pode ser identificada em outros exemplos além das mutações genéticas e polimorfismos. A história familiar é um fator de risco para a demência. Gêmeos idênticos apresentam concordância para Alzheimer entre 31 e 83% segundo a literatura (Nee et al., 1987). E ainda, na síndrome de Down, seus portadores apresentam expressão elevada do gene da proteína precursora do amilóide localizado no cromossomo 21 (Visser et al., 2000).

Existem outros fatores associados ao maior risco para demência de Alzheimer, apesar de sua evidência na literatura ainda ser questionável. Podemos citar o trauma cranioencefálico, o sexo feminino, a etnia caucasiana, o alumínio e aterosclerose (Green et al., 2002).

Assim como os fatores de risco para a doença, existem fatores protetores. A escolaridade é identificada em inúmeros estudos provavelmente pelo conseqüente aumento da densidade sináptica de regiões corticais e pela maior capacidade de compensação de deficiências intelectuais dos indivíduos com maior escolaridade (Cummings et al., 1998). Os sujeitos com alta escolaridade apresentam melhor rendimento em testes neuropsicométricos mais simples como o Mini-Exame do Estado Mental (Butler et al., 1996). No estudo de Catanduva, observou-se relação inversamente proporcional entre prevalência de demência e escolaridade. Nos indivíduos com oito anos ou mais de escolaridade a prevalência foi de 3,5%, enquanto que nos analfabetos foi de 12,2% (Herrera et al., 2002).

Diversas substâncias potencialmente protetoras contra a doença de Alzheimer, como antiinflamatórios, hormônios, estatinas e antioxidantes, foram avaliadas em estudos observacionais e prospectivos.

Os antiinflamatórios não hormonais (AINES) podem ter associação com maior proteção contra a doença de Alzheimer segundo estudos observacionais (McGeer et al., 1996; Zandi et al., 2002; Etminan et al., 2003; Szekely et al., 2004). Em metanálise da

literatura (McGeer et al., 2006) foi demonstrada pequena, mas significativa proteção contra a demência em usuários crônicos destas drogas. A relação pode advir da observação de inúmeras substâncias pró-inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da doença e diretamente presentes em placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, assim como pela ação direta de certos antiinflamatórios sobre a clivagem de proteína precursora do amilóide. Recente análise de 3.229 pacientes do Cardiovascular Health Cognitive Study, usuários de AINES sem demência, demonstrou menor risco para DA nos pacientes portadores APOE  $\epsilon$ 4 (Szekely et al., 2008).

O estrogênio pode ter efeito neurotrófico e aumentar a síntese de acetilcolina através do aumento da colinoacetiltransferase (Cummings et al., 1998). Apesar de estudos retrospectivos demonstrarem benefício sintomático ou redução de risco de DA em mulheres pós-menopausadas em uso de estrógenos, trabalhos prospectivos e randomizados não comprovaram alteração cognitiva ou quaisquer outros benefícios (Wang et al., 2000; Henderson et al., 2000; Mulnard et al., 2000; Thal et al., 2003). Uma metanálise concluiu que o uso de estrogênios não é indicado para melhora cognitiva em mulheres com DA (Hogervorst et al., 2002). Dados do Women's Health Initiative Memory Study mostraram aumento significativo do risco para demência após quatro anos de seguimento de pacientes em uso de terapia de reposição hormonal (Shumaker et al., 2003). Em recente estudo, não foi observada relação entre uso de estrógeno e DA (Roberts et al., 2006).

A vitamina E, um antioxidante, fornecida em dose alta num estudo randomizado, placebo-controlado, envolvendo pacientes com DA moderada demonstrou melhora clínica e menor institucionalização (Sano et al., 1997). Uma metanálise encontrou maior mortalidade entre usuários de vitamina E em altas doses (Miller et al., 2005).

As estatinas são drogas promissoras dentro do tratamento da DA. Estudos epidemiológicos demonstraram efeito protetor contra demência e, em especial, DA (Jick et al., 2000; Wolozin et al., 2000; Rockwood et al., 2002). Recente estudo demonstrou que autópsia de 110 pacientes normais que utilizaram regularmente a droga apresentaram menos placas amilóides do que os não usuários (Li et al., 2007). Ainda é precoce afirmar seu real benefício terapêutico ou até mesmo na prevenção da DA.

## **2- DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

O diagnóstico da DA é feito fundamentalmente através de critérios clínicos preestabelecidos juntamente com a exclusão de outras possíveis causas para a demência (Bertolucci, 2000, Knopman et al., 2001; Nitrini et al., 2005; Caramelli & Areza-Fegyveres, 2007; Waldemar et al., 2007). A exclusão de outras causas é feita através de um conjunto composto pelo exame clínico, por exames laboratoriais e pela neuroimagem cerebral (Knopman et al., 2001; Nitrini et al., 2005; Waldemar et al., 2007). No exame clínico deve-se abordar a história prévia do paciente como doenças pré-existentes, traumas, cirurgias, uso de álcool ou outras substâncias, uso de medicações, exposições ambientais a tóxicos, entre outros fatores que podem ocasionar prejuízo cognitivo e até mesmo uma síndrome demencial propriamente dita (Bertolucci, 2000). A história deve contar com a presença de um familiar ou cuidador para auxiliar nas informações obtidas através do paciente (Bertolucci, 2000). O exame físico visa identificar déficits neurológicos focais, como paresias e parestesias, sinais de hidrocefalia, como alteração de marcha e incontinência urinária, alterações na motricidade, lentificação e tremores, sugestivos de parkinsonismo, sinais de hipotireoidismo, entre outras alterações consistentes com os diagnósticos diferenciais mais comuns com a demência do tipo Alzheimer, assim como um criterioso exame psíquico (Caramelli & Areza-Fegyveres, 2007). Dentre os diagnósticos diferenciais destaca-se a depressão grave, encontrada em até 12% dos pacientes com demência (Forsell & Winblad, 1998), a deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, comum entre idosos (Pennypacker et al., 1992), e o hipotireoidismo (Pedersen et al., 2002).

A avaliação cognitiva desde o rastreio de demência até testes neuropsicológicos específicos já são recomendados em consenso (Waldemar et al., 2007). Os testes de rastreio cognitivo como o Mini-Exame do Estado Mental (Folstein et al., 1975), o Teste do Desenho do Relógio (Critchley, 1953), o Teste de Fluência Verbal para categorias (Brucki et al., 1997) e a Escala de Demência de Blessed (Blessed et al., 1968) são exemplos de testes utilizados para a avaliação inicial de pacientes com suspeita de comprometimento cognitivo (Caramelli & Areza-Fegyveres, 2007). Além de testes mais simples como os mencionados para triagem inicial e avaliação mais breve, há baterias neuropsicométricas mais abrangentes como o Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD; Bertolucci et al., 1998; Bertolucci et al., 2001), a Mattis Dementia Rating Scale

(Porto et al., 2001) e o CAMDEX (Roth et al., 1986), traduzido para o português (Bottino et al., 2001).

Os critérios preestabelecidos mais utilizados no diagnóstico de Alzheimer são o do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais da Associação de Psiquiatria Americana versões III-R e IV (American Psychiatric Association, 1987 e 1994) e os critérios propostos pelo National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) em conjunto com o Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (McKhann et al., 1984; Knopman et al., 2001; Nitrini et al., 2005). Ambos DSM III-R e IV são equivalentes para utilização no diagnóstico de demência (Knopman et al., 2001). Segundo o consenso brasileiro de diagnóstico de DA no Brasil, os critérios diagnósticos do NINCDS-ADRDA (anexo 1) foram citados em 71% dos estudos brasileiros até 2003, seguidos pelos critérios do DSM-III-R e DSM-IV (anexo 2) utilizados em, respectivamente, 21% e 29% dos artigos (Nitrini et al., 2005). Os critérios da Organização Mundial de Saúde (CID-10) (World Health Organization, 1993) foram citados em 17% dos artigos e aparecendo, com uma citação cada, os critérios do CAMDEX e um trabalho que utilizou como critério o “diagnóstico clínico” sem definições padronizadas específicas (Nitrini et al., 2005). Os critérios NINCDS-ADRDA são recomendados especialmente para o diagnóstico de DA (Knopman et al., 2001; Nitrini et al., 2005).

Com relação aos exames laboratoriais, o último consenso americano sobre diagnóstico de demência recomenda apenas os exames de dosagem de hormônio tireo-estimulante (TSH) e nível sérico de vitamina B<sub>12</sub> (Knopman et al., 2001). Segundo o consenso brasileiro, deveríamos solicitar um hemograma completo, concentrações séricas de uréia, creatinina, tiroxina (T<sub>4</sub>) livre, hormônio tireo-estimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (transaminases e gama-GT), vitamina B12 e cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia para HIV (Nitrini et al., 2005). Justifica-se o maior número de exames laboratoriais em razão de diferente perfil populacional se comparado à população americana (Nitrini et al., 2005).

A análise do líquido céfalo-raquidiano (LCR) através de níveis de A $\beta$ 42 e proteína tau, por exemplo, não deve ser realizada como rotina, estando indicada nas seguintes situações: demência de início pré-senil (antes dos 65 anos), apresentação ou curso

clínico atípicos, hidrocefalia comunicante, e ainda qualquer evidência ou suspeita de doença inflamatória ou infecciosa do SNC (Nitrini et al., 2005). No entanto, recente metanálise demonstra que baixos níveis de A $\beta$ 42 e altos de proteína tau total parecem auxiliar na predileção da conversão de pacientes com comprometimento cognitivo leve para DA (Diniz et al., 2007).

Os exames de neuroimagem, como a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) de crânio, são necessários primordialmente para afastar outras causas de demência ou lesões estruturais não detectáveis (Kopman et al., 2001; Nitrini et al., 2005). Uma lesão estrutural pode estar presente em 5% dos pacientes sem exame clínico de demência (Chui & Zhang, 1997). Pode-se utilizar tanto a tomografia computadorizada como a ressonância magnética de crânio dependendo de custo, do protocolo de determinado serviço médico ou de suas eventuais contra-indicações para um exame ou outro (Nitrini et al., 2005).

Nas fases iniciais da DA, tendo a amnésia como manifestação mais importante, a RM de alta resolução pode mostrar atrofia hipocampal, principalmente do córtex entorrinal, onde se têm observado as alterações neuropatológicas mais precoces da doença (Juottonen et al., 1998; Wahlund et al., 1999; Bottino et al., 2002). Na diferenciação entre idosos normais e idosos com diagnóstico clínico de demência, segundo os critérios do NINCDS-ADRDA, utilizando a medida de atrofia temporal em tomografia e ressonância de crânio, obteve-se variação entre 77 a 92% para sensibilidade e de 49 a 95% para especificidade (Mattman et al., 1997; Laakso et al., 1998; Pucci et al., 1998; Jack et al., 1997; O'Brien et al., 1997). Outras técnicas com valor para o diagnóstico que ainda não são aplicadas rotineiramente incluem a espectroscopia por RM e a técnica de subtração de imagens (Nitrini et al., 2005). Os estudos metabólicos por meio de RM com espectroscopia de hidrogênio têm mostrado uma diminuição da concentração de N-acetilaspártato e aumento da concentração de mio-inositol na formação hipocampal (Doraiswamy et al., 1998; Engelhardt et al., 2001). A relação NAA/MI é robusta na diferenciação entre casos de possível DA e indivíduos controles pareados por idade, com valor preditivo (VP) positivo de 74% e VP negativo de 80% na discriminação entre DA e outras demências (Rose et al., 1999; Valenzuela & Sachdev, 2001). Os pacientes com

outras demências apresentam níveis significativamente reduzidos de NAA, porém com níveis normais de MI (Shonk et al., 1995). A técnica de registro e subtração de imagens seriadas utilizada no acompanhamento longitudinal de sujeitos em risco de desenvolver DA ou com suspeita de DA incipiente, consiste em subtrair a imagem mais recente da imagem prévia, a fim de avaliar as taxas anuais de atrofia do cérebro e das regiões temporais mediais (Fox et al., 1999).

A maioria dos estudos de PET (“positron emission tomography”) e SPECT (“single-photon emission computed tomography”) em pacientes com DA mostram uma redução bilateral e freqüentemente assimétrica do fluxo sanguíneo e do metabolismo em regiões temporais ou têmporo-parietais (Nitrini et al., 2005). Estas alterações podem estar ausentes nas fases iniciais da doença e não são específicas de DA, podendo ocorrer na demência vascular e na doença de Parkinson (Holman et al., 1992). O PET e o SPECT podem diferenciar sujeitos idosos normais (ou com comprometimento cognitivo leve) de pacientes com DA incipiente (Nitrini et al., 2005). Pacientes com DA apresentam hipoperfusão amígdalo-hipocampal (Johnson et al., 1998). Tanto o SPECT quanto o PET não são recomendados para uso rotineiro segundo os consensos americano e brasileiro, no entanto podem facilitar o diagnóstico precoce e aumentar sua acurácia (Knopman et al., 2001; Nitrini et al., 2005).

O diagnóstico de DA provável, baseado apenas em critérios clínicos (conforme o NINCDS-ADRDA), confere uma probabilidade de 84% para o diagnóstico da doença, podendo esta probabilidade subir para 92% se o SPECT cerebral for positivo (ou cair para 70% se este exame for negativo) (Jagust et al., 2001). Em estudo prospectivo com especificidade estabelecida em 89%, a sensibilidade foi de 43% para o diagnóstico de DA utilizando o SPECT (Van Gool et al., 1995). O método de análise quantitativa demonstra melhora da sensibilidade (de 77 para 86%) e da especificidade (de 90 para 94%) do exame (Bartenstein et al., 1997).

O PET possui boa correlação entre examinadores (Hoffman et al., 1996), apresentando sensibilidade de 93% e especificidade de 63% (Hoffman et al., 2000). Numa comparação entre exames, a acurácia diagnóstica do SPECT foi de 62,9% para pacientes com MEEM maior que 20 pontos e 81,2% para MEEM menor que 20, enquanto PET

conseguiu 87,2% de acurácia para MEEM maior que 20 e 100% naqueles com menos de 20 pontos (Mielke & Heiss, 1998). O PET demonstra superioridade frente a medidas de atrofia hipocampal pela ressonância magnética, uma vez que as alterações do metabolismo cerebral da glicose antecedem as alterações de memória subseqüentes às alterações do hipocampo (Reiman et al., 1998). Em recente estudo, o exame apresentou sensibilidade maior que a avaliação clínica inicialmente, 76% versus 84%, em seguimento de até 5 anos e contando com diagnóstico patológico em alguns casos (Jagust et al., 2007).

O eletroencefalograma (EEG) de rotina e o EEG quantitativo têm uso estabelecido como auxiliar na avaliação de demências e encefalopatias, especialmente quando o diagnóstico permanece aberto após as avaliações clínicas iniciais (Nitrini et al., 2005).

Um retardo na latência do potencial evocado (P300) é considerado o parâmetro mais sensível para o diagnóstico eletrofisiológico de alterações cognitivas e demência, entretanto, a grande variação interindividual (cerca de 50 milissegundos) limita sua confiabilidade nas fases iniciais da DA, podendo ocorrer também na depressão, esquizofrenia e em outras demências, sendo assim recomendado somente para pesquisa clínica (Nitrini et al., 2005).

Numa coorte de pacientes com demência, confirmados através de exame anátomo-patológico, o uso da apolipoproteína E4 (APOE4) aumentou discretamente (4%) o valor preditivo positivo para o diagnóstico de DA (Mayeux et al., 1998). A presença de um alelo para APOE4 conferiu sensibilidade de 65% para o diagnóstico de DA de forma isolada (Mayeux et al., 1998). A presença da homozigose para APOE4 confere maior risco para o desenvolvimento de comprometimento cognitivo leve e DA (Devanand et al., 2005; Caselli et al., 2007). Segundo recente estudo com 100 pacientes, o fenótipo amnésico da DA parece ser promovido pela APOE4, ao contrário da forma não amnésica (van der Flier et al., 2006).

Há crescente interesse na aplicação da pesquisa de neurofilamentos relacionadas à DA no líquido cefalorraquidiano (LCR) (Sunderland et al., 2003). A utilização da pesquisa do  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> no LCR para o diagnóstico de DA apresenta sensibilidade variando entre 78 e 92% e especificidades entre 81 e 83%



(Galasko et al., 1998; Andreasen et al., 1999; Hulstaert et al., 1999). Schoonenboom e colaboradores (2004) demonstraram a utilidade da pesquisa de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> e proteína tau no diagnóstico de DA precoce (antes de 65 anos). A baixa concentração de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> e alta de proteína tau permitiram diferenciar pacientes com DA e demência fronto-temporal (DFT) com sensibilidade de 72% e especificidade de 93% (Schoonenboom et al., 2004). Ainda, a análise conjunta da  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> e da proteína tau com neurofilamentos de cadeia leve permitem aumentar a sensibilidade para 83% e a especificidade para 100% na diferenciação entre DFT e DA precoce (de Jong et al., 2007). Huey e colaboradores (2006) avaliaram as concentrações de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> e proteína tau em 20 pacientes com DA leve e moderada ao longo de 4 anos. Os níveis de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> permaneceram progressivamente baixos enquanto que os de proteína tau permaneceram estáveis (Huey et al., 2006). No estudo de Stefani e colaboradores (2006) não foi encontrada relação entre os níveis de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> e a progressão clínica da DA. As concentrações de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> foram menores em pacientes com APOE4 (Huey et al., 2006). A proteína tau, isoladamente, também foi útil no diagnóstico diferencial entre pacientes com DA e outras demências, além de controles normais, com sensibilidade de 85% e especificidade de 75% (Hampel et al., 2004).

Recentemente, Nielsen e colaboradores (2007) avaliaram a presença de neuroserpina (da superfamília de inibidores de protease derivados da serina) em 258 pacientes com DA comparados com portadores de demência por corpúsculos de Lewy e controles normais. Foram analisados os níveis séricos e líquóricos de alfa-1-antitripsina e alfa-1-antiquimotripsina (inibidores de proteases da mesma família das serpinas) e líquóricos de neuroserpina,  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> e proteína tau. Pacientes com DA apresentaram altas concentrações no LCR de alfa-1-antiquimotripsina e de neuroserpina comparados com os dois outros grupos. A combinação de baixos níveis de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> com altos de alfa-1-antiquimotripsina e de neuroserpina resultou em sensibilidade de 94,7% e especificidade de 77,8% para o diagnóstico de DA.

Diversos exames laboratoriais e variadas formas de neuroimagem estão disponíveis para a investigação das demências, em especial a DA. Exames mais sofisticados como avaliação genética para pesquisa de APOE4 e análise de neurofilamentos

presentes no LCR também são disponíveis especialmente para diferenciação da DA de outras demências em grandes centros de pesquisa no Brasil. Contudo, devido ao limitado acesso da população geral a estes exames mais avançados, o maior desafio ainda é o diagnóstico precoce, destacando-se a importância da investigação clínica conjuntamente com o rastreio cognitivo de pacientes sob maior suspeita. Provas rápidas e de fácil aplicação como o TDR e o MEEM podem contribuir para a identificação de pacientes com declínio cognitivo, a serem encaminhados para investigações mais detalhadas, favorecendo o aproveitamento máximo de recursos humanos e econômicos no sistema de saúde. No entanto, não há exame isolado ou combinado, de forma consensual, para triagem cognitiva com sensibilidade alta o suficiente para rastrear efetivamente os pacientes com quadro muito inicial de demência ou mesmo de comprometimento cognitivo leve.

### **3- RASTREIO COGNITIVO**

O rastreio cognitivo pode ser considerado o primeiro passo para o diagnóstico de demência (Shulman et al., 2006). Pessoas identificadas através de um rastreio cognitivo como tendo suspeita de demência inicial poderiam ter a oportunidade de discutir o problema com seus familiares, expressar seus desejos futuros frente ao curso da doença e seu prognóstico, estabeleceriam um planejamento com relação à saúde, segurança e economia. Essas pessoas poderiam escolher seu representante legal no futuro para representar suas vontades e exercer controle sobre suas finanças (Boustani et al., 2003).

O rastreio ou triagem não é isento de possível malefício. Riscos potenciais da triagem cognitiva seriam a depressão e ansiedade geradas pelo diagnóstico, o tempo e custo empregados nesse rastreio e possível estigma do diagnóstico precoce (Boustani et al., 2003). Em razão de 50% das pessoas com resultado positivo na triagem não terem a doença, todo serviço realizando rastreio cognitivo deveria estar vinculado ou ter fácil acesso a um local em que ocorra a avaliação mais ampla do paciente para confirmação ou não do diagnóstico de forma definitiva (Boustani et al., 2003). Apesar dos riscos, estudos com pacientes com Alzheimer e seus familiares mostram que a maioria das pessoas gostaria de receber a notícia do diagnóstico da doença o quanto antes (Drickamer & Lachs, 1992; Jha et al., 2001).

Com a possibilidade do tratamento da demência, em especial a DA, o diagnóstico precoce da doença tornou-se ainda mais importante. O clínico geral, somente através da história e exame físico, não parece ser capaz de fazer o diagnóstico de demência em inúmeras vezes. Mais de 50% dos pacientes com a doença nunca receberam o diagnóstico ao longo de meses ou anos de acompanhamento clínico (O'Connor et al., 1988; Lagaay et al., 1992; Cooper et al., 1996; Olafsdottir et al., 2000; Valcour et al., 2000). Os clínicos fazem pouca triagem de demência em sua prática, mesmo quando sabem do seu impacto (Somerfield et al., 1991; Glasser M, 1993). Apesar de 82,7% dos clínicos gerais acreditarem que o rastreio cognitivo é necessário, somente 25,7% fazem uma triagem utilizando o MEEM, por exemplo (Bush et al., 1997). Dessa forma, parece fundamental a triagem dos indivíduos em risco para a doença, ou seja, aqueles com 60 anos ou mais, para que se possa organizar um plano terapêutico quando possível e orientar o próprio paciente e seus familiares quanto à evolução e implicações da síndrome. Após a triagem positiva, o

paciente poderia ser submetido a uma entrevista e exames seguindo os critérios do DSM-IV ou a uma bateria neuropsicométrica completa para o diagnóstico da doença (Boustani et al., 2003).

Três estudos avaliaram o diagnóstico de demência através de testes padronizados ou de diagnóstico clínico através da história em pacientes com 65 anos ou mais (Olafsdottir et al., 2000; Valcour et al., 2000; Eefsting et al., 1996). Nesse grupo de idosos, a prevalência de demência não diagnosticada clinicamente variou entre 3,2 a 12%. Um estudo populacional encontrou uma prevalência de 1,8% de casos não diagnosticados (Sternberg et al., 2000). Outro trabalho demonstrou que metade dos familiares de homens com demência leve nunca perceberam problemas de memória ou pensamento nesses indivíduos (Ross et al., 1997). Pacientes que não receberam o diagnóstico correto estão entre 50 a 66% de todos os casos de demência em estudos de atenção primária (Boustani et al., 2003). A maioria dos casos sub-diagnosticados são leves ou moderados. Em um estudo pequeno, 78,6% dos pacientes com demência leve, 71,4% daqueles moderados e 20% dos graves não tiveram o diagnóstico referido no prontuário médico (Valcour et al., 2000). Adicionar um teste neuropsicométrico à prática clínica poderia potencialmente aumentar as chances de se diagnosticar as demências precocemente, principalmente os casos leves e moderados.

Para tanto, seria fundamental um instrumento de triagem de déficit cognitivo próximo do ideal, fornecendo a maior segurança possível para o rastreamento da demência: (a) rápido na sua administração (poucos minutos) para ter adesão entre os profissionais de diversas áreas; (b) ser bem tolerado e aceitável pelos pacientes; (c) ser facilmente interpretado; (d) ter independência cultural, de linguagem e de escolaridade; (e) poder ser bem reproduzido em outros estudos e ter desempenho similar entre examinadores; (f) ter valores elevados de sensibilidade e especificidade; (g) apresentar correlação com outros testes tradicionais e bem validados na literatura, além de correlação com escalas de avaliação e diagnóstico clínico de demência; e (h) ter bom valor preditivo (Boustani et al., 2003).

A maioria dos testes de rastreio para demência podem ser divididos em testes cognitivos feitos com pacientes e avaliação funcional que utiliza tanto os pacientes quanto outras pessoas relacionadas, familiares ou cuidadores, como informantes. A melhor evidência da importância da triagem em demência viria de um ensaio clínico randomizado e controlado relacionando a triagem diretamente com desfechos primários envolvendo a saúde (Boustani et al., 2003).

O *Guide to Clinical Preventive Services* de 1996 do U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), após revisão da literatura, não encontrou evidência contra ou a favor da triagem de demência (U.S. Preventive Services Task Force, 1996). Em 1996, a Agency for Health Care Policy and Research (agora Agency for Healthcare Research and Quality) publicou uma revisão sistemática e metanálise de estudos sobre triagem de demência (Costa et al., 1996). A revisão encontrou um instrumento para avaliar estado funcional baseado na informação de cuidador e quatro testes cognitivos baseados em pacientes que tiveram acurácia razoável (Blessed Information Memory Concentration, Blessed Orientation Memory Concentration, Functional Activities Questionnaire, Short Test of Mental Status e o MEEM, o teste mais utilizado e estudado).

Diversos outros testes neuropsicométricos foram avaliados em estudos isolados ou pequenos com populações específicas (pacientes psiquiátricos, institucionalizados, em ambulatórios de neurologia, psiquiatria, geriatria ou de memória) e não puderam ser incluídos em revisões sistemáticas sobre testes para triagem de demência por não se encaixarem nos critérios de inclusão dos estudos que abrangeram avaliações realizadas por não especialistas e em populações não específicas (U.S. Preventive Services Task Force, 1996; Costa et al., 1996; Boustani et al., 2003). Podemos citar os estudos com Questionário de Estado Mental Abreviado (Pfeiffer, 1975; Callahan et al., 1995), o Teste do Desenho do Relógio (Shulman, 2000; Kirby et al., 2001; Scalan et al., 2002; Schramm et al., 2002; Powlishta et al., 2002), o Mini-Exame do Estado Mental modificado (Teng & Chui, 1987), o Mini-Cog (Sacalan & Borson, 2001), o Teste de Aprendizagem Verbal de Hopkins (Frank & Byrne, 2000; Hogervorst et al., 2002), e o Screening de 7 minutos (Jarvenpaa et al., 2002; Lawrence et al., 2001).

Desde aquela revisão, oito novos estudos avaliaram o MEEM e apresentaram resultados semelhantes (Wilder et al., 1995; Braekhus et al., 1995; Law & Wolfson, 1995; Lindeboom et al., 1996; Jitapunkul et al., 1996; McDowell et al., 1997; Heun et al., 1998; Solomon et al., 2000). A sensibilidade dos cinco testes avaliados pela Agency for Health Care Policy and Research variou de 69% a 90% e a especificidade dependeu da nota de corte utilizada como resultado anormal (Costa et al., 1996). Utilizando um corte alto para aumentar a sensibilidade conseqüentemente diminui a especificidade. O valor preditivo positivo dos cinco testes numa amostra com 10% de prevalência de demência foi aproximadamente 40% a 50% (Costa et al., 1996).

Após esta revisão, diversos estudos acerca de instrumentos de triagem e intervenções terapêuticas foram feitos. A RTI International e a University of North Carolina Evidence-based Practice Center juntamente com membros da USPSTF conduziram uma recente revisão sistemática da literatura (Boustani et al., 2003). O MEEM continua a ser o instrumento mais utilizado por clínicos gerais. Dentre os trabalhos que puderam ser selecionados, nenhum estudo foi randomizado e controlado envolvendo a triagem de pacientes com possível declínio cognitivo (Boustani et al., 2003).

Há três problemas metodológicos que tornam difícil a avaliação da acurácia dos testes de rastreio cognitivo para demência. Primeiro, a acurácia dos instrumentos foi testada até certo limite, permanecendo dúvida acerca da extensão de sua capacidade. Poucos testes foram avaliados em mais de dois ou três pequenos ensaios clínicos (Knopman et al., 2001). Em segundo lugar, os estudos estabeleceram pontos de corte fixos para o diagnóstico de demência, mas a mesma possui alterações cognitivas variáveis e progressivas, necessitando-se adequar os valores aos estágios da doença (Knopman et al., 2001). Ainda nesse aspecto, diversas amostras antes de 2000 possuíam pacientes com comprometimento cognitivo leve. Terceiro, os sujeitos avaliados nos estudos variam muito quanto ao nível educacional e estado clínico da demência, sendo que este muitas vezes não é referido (Knopman et al., 2001). Poderíamos citar um quarto ponto crítico no qual grande parte dos pesquisadores não se preocuparam em avaliar os casos leves, iniciais da doença, em que o diagnóstico precoce resultaria num maior impacto sócio-econômico e terapêutico (Boustani et al., 2003).

Diversos estudos clínicos acerca da utilização de testes de rastreio envolveram idosos em ambulatórios ou instituições específicas ou profissionais especializados em idosos, neurologia ou psiquiatria. Um recente estudo promovido por Reilly e colaboradores (2004) na Inglaterra e Irlanda avaliou a utilização de instrumentos psicométricos por médicos especialistas na região. Entre os 331 respondedores, 95% utilizavam o MEEM, 50% o TDR, 6% o Exame do Estado Mental de Middlesex e 6% o Cambridge Mental Disorders of Elderly Examination (CAMDEX). Em 2006, Shulman e colaboradores publicaram uma pesquisa acerca da utilização de testes de rastreio cognitivo entre membros da International Psychogeriatric Association (IPA), da American Academy of Geriatric Psychiatry e da Canadian Academy of Geriatric Psychiatry. Esse estudo tentou reunir a opinião de psiquiatras, geriatras e outros profissionais acerca da realização de triagem cognitiva, da frequência de utilização dos instrumentos, dos resultados em termos de praticidade, e de diversas outras variáveis de impacto acerca dos testes (Shulman et al., 2006).

Um total de 20 instrumentos foi selecionado pela IPA como os mais significantes no rastreio cognitivo. Destes, os 334 entrevistados identificaram o MEEM, o TDR, o Delayed Word Recall, o Teste de Fluência Verbal, o Similarity e o Trail Making Test como os mais relevantes e utilizados. Particularmente, o MEEM foi apontado como o instrumento universal para triagem, apesar de limitações como a influência de linguagem, cultura, educação, tempo de administração (seis a dez minutos para execução, enquanto no restante dos testes foram apontados dois minutos, em média) sendo utilizado por todos os entrevistados. O TDR foi eleito como o segundo mais utilizado após o MEEM. Apesar da popularidade, foi apontado como de difícil pontuação. Além do uso isolado do MEEM, diversos clínicos apontaram o uso combinado deste com o TDR como teste inicial de triagem ou do TDR com a memória evocada de três palavras (Delayed Word Recall), apesar de vários entrevistados não identificarem tal combinação como o Mini-Cog de Borson et al., 1999 (Shulman et al., 2006). Tanto a avaliação quantitativa quanto a qualitativa obtiveram a mesma importância nos questionários, sendo o TDR apontado como o mais qualitativo e, neste caso, com algum problema para a pontuação (Shulman et al., 2006).



Dois pontos de conflito foram identificados entre os entrevistados. Primeiro, houve questionamento a respeito do benefício do uso de testes simples como o MEEM juntamente com o contexto clínico versus a aplicação de instrumentos mais detalhados como Alzheimer's Disease Assessment Scales Cognitive Subscale (ADAScog) e o CAMCOG. Segundo, a disfunção frontal ou executiva foi apontada como problema específico para rastreio, sendo necessário teste objetivo. Muitos entrevistados utilizam o TDR e o teste de fluência verbal para tal (Shulman et al., 2006).

De forma geral, sem considerar o tipo de profissional que irá aplicar o teste de rastreio (especializado na área ou não), há evidência a favor da utilização do MEEM como instrumento único para a triagem, usando-o de forma isolada ou em combinação com outro teste. Este poderia ser o TDR ou a fluência verbal, pois atenderiam a avaliação da função executiva de maneira simples. Naqueles pacientes em que há suspeita de declínio cognitivo leve, seja demência ou comprometimento cognitivo leve, o uso combinado de testes é recomendado (Holsinger et al., 2007). Deve-se levar em conta a população sendo avaliada, assim como o nível educacional e faixa etária que são fatores influenciadores no resultado do rastreio.

## **4- O TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO**

#### 4.1- Histórico

O Teste do Desenho do Relógio (TDR) é um instrumento neuropsicométrico simples, de fácil execução, para avaliação de diversas funções neuropsiquiátricas (Shulman, 2000). O TDR foi introduzido no início do século XX como um indicador de apraxia construcional (Crichtley, 1953). Os estudos iniciais foram feitos durante a II Guerra Mundial com soldados que sofreram trauma de crânio e apresentaram anormalidades atribuídas a lesões focais dos lobos occipital e parietal (Crichtley, 1953). De 1953 até meados de 1986, o TDR foi utilizado principalmente para a verificação de distúrbios visuoestrucionais como a apraxia construcional, alteração ligada à função da região parietal do cérebro (Freedman et al., 1994). A apraxia construcional ocorre em diversas doenças neurológicas como em pacientes seqüelados de acidente vascular cerebral e, muitas vezes, precocemente nas demências (Goodglass & Kaplan, 1983; Moore & Wyke, 1984; Villa et al., 1986). O TDR foi originalmente parte do Boston Aphasia Battery (Goodglass & Kaplan, 1983), sendo também utilizado em diversas doenças neurológicas e psiquiátricas de forma complementar, fornecendo alguma evidência que pudesse auxiliar no diagnóstico clínico (Crichtley, 1953; Freedman et al., 1994).

O emprego do teste ainda é muito versátil na prática clínica (Shulman, 2000) e configurou grande interesse nos últimos 20 anos acerca do seu papel no rastreio precoce de declínio cognitivo, em especial a demência de Alzheimer (Henderson, Mack & Williams, 1989; Libon et al., 1993; Rouleau et al., 1992; Sunderland et al., 1989; Tuokko et al., 1992; Wolf-Klein et al., 1989; Shulman et al., 1993; Borson et al., 1999; Fuzikawa et al., 2003a; Heinik et al., 2004; Juby et al., 2004; Royall et al., 1999; Shulman, 2000; Scalan et al., 2002).

Muitos autores propuseram o TDR para avaliar funções visuoestrucionais (Villa et al., 1986; Shulman et al., 1986; Watson et al., 1993). Outros pesquisadores enfatizaram a leitura e indicação de horário como avaliação da representação simbólica (Freedman et al., 1994), enquanto outros usam o teste como verificação da função executiva (Luria, 1980; Royall et al., 1998).

Estudos que avaliaram o TDR para a função da praxia construcional em pacientes com lesões focais no lobo parietal demonstraram que pacientes constroem diferentes relógios para comprometimento no lobo direito ou esquerdo (Freedman et al., 1994). Nos pacientes com doença de Alzheimer o teste sugere presença de comprometimento bilateral (Kirk & Kertesz, 1991).

Em agosto de 1986, Shulman et al. publicaram o primeiro trabalho associando o TDR à triagem de pacientes idosos com distúrbios cognitivos, especialmente no rastreamento e acompanhamento dos quadros demenciais e delirantes agudos (*delirium*). As demências, em especial a doença de Alzheimer, se apresentam com declínio cognitivo progressivo envolvendo déficit de memória, linguagem, praxia e cognição (American Psychiatric Association, 1994), não necessariamente nessa ordem, sendo que estas funções envolvem os lobos frontal, parietal e temporal, num sentido amplo. Dessa forma, o TDR poderia rastrear ou acompanhar os indivíduos com tais alterações funcionais, uma vez que se iniciam discretamente e evoluem com gravidade e comprometimento progressivos (Shulman et al., 1986).

Desde o artigo original de Shulman, passados quase vinte anos, inúmeros trabalhos foram realizados na tentativa de estabelecer critérios para a aplicação e interpretação do TDR e avaliar seu verdadeiro papel como instrumento de triagem em pacientes com declínio cognitivo, destacando-se aqueles portadores de demência, com especial enfoque para a doença de Alzheimer (Shulman, 2000). Também pode ser utilizado como no rastreamento diagnóstico e acompanhamento de *delirium*, lesão cerebral focal, doença de Huntington, esquizofrenia, hemi-negligência unilateral, esclerose múltipla, entre outros (Shulman, 2000).

#### **4.2- Aplicação do teste**

De maneira ampla, o teste avalia várias capacidades cognitivas assim como o MEEM (Shulman, 2006). Diversas habilidades corticais, subcorticais, anteriores, posteriores, direita e esquerda dos hemisférios cerebrais, devem operar simultaneamente

para realizar o desenho de um relógio envolvendo algumas funções da região frontal, parietal e temporal, tornando-se extremamente interessante como instrumento para detecção e acompanhamento de pacientes com possível demência (Freedman et al, 1994). O teste envolve diversas capacidades cognitivas que podem estar envolvidas desde inicialmente na DA como memória, compreensão verbal, orientação espacial, pensamento abstrato, planejamento, concentração, habilidades executivas e visuoespaciais (Freedman et al., 1994).

O teste pode ser executado de maneira rápida e objetiva através da solicitação, pelo examinador, para que o paciente desenhe um relógio numa folha de papel e, em seguida, desenhe os ponteiros indicando um determinado horário (Freedman et al., 1994). O resultado do teste pode ser obtido através de escalas validadas na literatura corrente (Shulman, 2000). As escalas elaboradas para a interpretação do TDR possuem diferentes metodologias entre si, assim como a seleção de pacientes que foi utilizada em cada estudo (Shulman, 2000). Em poucos estudos longitudinais bem delineados, verificou-se que os pacientes muitas vezes não apresentavam critérios bem definidos para a suspeita de demência, dificultando a avaliação de valores preditivos do TDR e impossibilitando uma estimativa da real eficácia do instrumento (Shulman, 2000).

O TDR não exige profissional habilitado ou recurso diagnóstico específico para ser realizado. É um teste de simples execução, podendo ser aplicado através de comando verbal para desenhar um relógio, copiar um desenho de relógio previamente feito, ou somente ler os horários indicados nos desenhos do relógio, não havendo limite de tempo para que o paciente realize a tarefa (Freedman et al., 1994).

Na primeira forma de executar o teste, o examinador solicita ao paciente que desenhe, numa folha em branco, um relógio circular devidamente numerado de 1 a 12, indicando um determinado horário, obrigando-o a desenhar os dois ponteiros do relógio. Este método é largamente utilizado na literatura (Shulman et al., 1986; Wolf-Klein et al., 1986; Sunderland et al., 1989; Freedman et al., 1994; Shulman, 2000). Ele acessa principalmente a compreensão verbal, a memória de curto-prazo e a noção abstrata de tempo (a pessoa examinada ouve a mensagem para desenhar o relógio e posteriormente realiza o que lhe foi dito, indicando o horário que foi pedido), a memória de longo-prazo

(recobra a figura de um relógio para poder desenhar algo semelhante) e a função executiva e visuoespacial (planejar o desenho e executá-lo de forma a desenhar primeiramente um círculo, e depois os números ordenados e distribuídos corretamente em termos proporcionais dentro do relógio) (Freedman et al., 1994). Alguns autores (Shulman et al., 1986; Wolf-Klein et al., 1989) utilizam uma folha com um círculo pré-desenhado ao invés da folha em branco para evitar um círculo mal desenhado pelo paciente, muitas vezes relacionado a problema motor ou de coordenação, prejudicando todo o teste e podendo falsear o diagnóstico final.

Outra forma de se realizar o teste consiste no modo de cópia, no qual o paciente deverá copiar um desenho de um relógio para uma folha em branco (Freedman et al., 1994). É um ato mais simples em termos cognitivos uma vez que utiliza somente a praxia. A indicação do horário já está desenhada previamente e também é copiada. É um método pouco utilizado na literatura. Sua vantagem seria a maior exigência da função visuoespacial dos lobos parietais, responsável em grande parte pelo ato de cópia. O lobo frontal também é utilizado de maneira importante, pois a cópia requer um planejamento executivo bem detalhado (Freedman et al., 1994).

Alguns estudos (Tuokko et al., 1992; Herrmann et al., 1998; Lam et al., 1998) apresentam vantagens na avaliação cognitiva dos pacientes quando três formas de avaliação do teste do relógio são aplicadas (desenhar o relógio, copiar um relógio pré-construído e ler diversos horários indicados nos relógios), melhorando o rendimento do teste.

De 1986 até o ano 2000, a etapa mais discutida na aplicação do TDR foi a instrução para a indicação de um determinado horário (Shulman, 2000). Há grande divergência na literatura quanto ao horário ideal, para a indicação no relógio. Inicialmente, algumas escalas utilizavam o horário “três horas” (3:00), mas esta opção limita o desenho do paciente somente ao lado direito do relógio, o qual não avaliaria os indivíduos portadores de hemi-negligência (aqueles que não reconhecem determinado lado de seu corpo, geralmente vítimas de acidente vascular cerebral), e praticamente não trabalha com o ponteiro dos minutos, freqüentemente afetado nas demências (Watson et al., 1993; Kosora & Cullum, 1994; Esteban-Santillan et al., 1998). Já neurologistas utilizam comumente a indicação de horário “oito e vinte” (8:20). Apesar da possibilidade dos

ponteiros envolverem ambos os hemisférios do relógio, a inexistência do número vinte no relógio impossibilita a identificação de erros comuns como posicionar o ponteiro dos minutos em 10 quando sugerido “oito e dez”, por exemplo, mas avalia a abstração necessária para interpretar o número vinte como quatro dentro do relógio (Freedman et al., 1994). A indicação de horário mais utilizada na literatura é “onze e dez” (11:10) (Shulman, 2000). Esta envolve os dois hemisférios do relógio e obriga o paciente a abstrair o “dez” e indicar os minutos no número dois do relógio. A vantagem consiste na existência do número dez dentro do relógio, ao contrário do número vinte, expressando cinquenta minutos. Uma pessoa com integridade do lobo frontal, consegue transcrever automaticamente a informação “onze e dez”, indicando no relógio o ponteiro menor em onze e o maior no número dois (Freedman et al., 1994).

Convém frisar que existem ainda outras formas de se realizar o TDR. Alguns autores fazem opção para que o paciente não desenhe os ponteiros do relógio (Watson et al., 1993), enquanto outros preconizam somente o desenho destes indicando determinado horário (Freedman et al., 1994). A leitura do relógio após o desenho também é referida na literatura no intuito de auxiliar na diferenciação entre idosos normais e aqueles portadores de doença de Alzheimer, uma vez que a linguagem faz parte dos critérios diagnósticos para essa demência (McKhann et al., 1984; American Psychiatric Association, 1994; Shulman, 2000).

Independente do método para aplicar o TDR, os valores de sensibilidade e especificidade dependem mais da interpretação do teste segundo escalas validadas do que da forma como o paciente realiza a tarefa (Shulman, 2000). O TDR apresenta curta duração, com média de 3,5 minutos, independente do método utilizado dentre os já percorridos. O MEEM, teste clássico e mundialmente difundido na triagem de demências, tem média de dez minutos para sua aplicação (Shulman et al., 2006). Apesar das referências serem estrangeiras em sua grande maioria, com níveis educacionais diferentes, o tempo de execução do teste varia muito pouco, dependendo da severidade do déficit cognitivo apresentado pelo paciente e seu nível educacional (Shulman, 2000). Caso haja necessidade de teste mais rápido, pode-se optar por realizar o desenho sem indicação de horário, analisando dessa forma a habilidade visuoespacial e executiva (Watson et al., 1993).

A habilidade visuoespacial ou visuoespacial pode ser analisada através da aparência geral do desenho, sua harmonia e simetria, envolvendo a relação entre os números e destes com o círculo. Um relógio com erros de espaçamento entre os números, assimetrias entre as posições dos números e o círculo desenhado, Algarismos com dimensões variadas e desproporções entre os elementos do desenho traduzem um possível comprometimento visuoespacial (Tuokko et al., 1992; Freedman et al., 1994). Esta habilidade está ligada aos lobos parietais e é influenciada pela função executiva e motora, razão pela qual não podemos atribuir às alterações citadas exclusivamente a esse distúrbio, merecendo investigação posterior. Em pacientes com demência, tal alteração muitas vezes pode ser evidenciada mais precocemente do que o declínio da memória (Freedman et al., 1994). O declínio da habilidade visuoespacial é relacionado com dificuldades nas atividades instrumentais da vida diária (p.ex. banhar-se, fazer compras, tomar medicação, dirigir um veículo, vestir-se, etc.). Tal fato tem importância devido a maioria dos testes de rastreio cognitivo avaliarem a memória, linguagem e orientação tempo-espacial, sem verificar a função visuoespacial, possibilitando um atraso na detecção da doença (Royall et al., 1998).

O planejamento executivo é fundamental para a construção do relógio. A função é relacionada ao lobo frontal e é responsável pela organização da sequência com que realizamos o desenho. Esta habilidade envolve como selecionamos determinado objetivo, planejamos o ato, realizamos a sequência motora para sua elaboração, desenvolvemos atenção seletiva para aquela ação e mantemos nossa própria atenção contínua até a conclusão do ato (Royall et al., 1998). Ilustrando a função com o TDR, primeiramente desenhamos um círculo para, em seguida, escrevermos os algarismos de 1 a 12, em sentido horário, com espaçamento proporcional entre eles, para por fim, desenhar dois ponteiros no intuito de indicação de determinado horário (Freedman et al., 1994). No entanto, a etapa mais marcante do planejamento executivo é a indicação de horário (Shulman, 2000). Nos pacientes com disfunção frontal (possível na doença de Alzheimer, demência fronto-temporal e demência vascular entre outras), encontramos erro na posição dos ponteiros na indicação do horário (Watson et al., 1993; Esteban-Santillan et al., 1998). O paciente não consegue indicar o horário nos números corretos ou realiza a tarefa de forma errada como posicionando os ponteiros fora do círculo ou ainda, em posição fora do centro



(Kozora & Cullum, 1994). Não é infreqüente verificarmos alteração na forma dos ponteiros: extremamente pequenos ou prolongados a ponto de excederem o contorno do círculo, sinuosos de forma a impossibilitar qualquer interpretação, invadindo números, com deterioração da leitura do horário, demonstrando formato incoerente com qualquer lembrança razoável de um ponteiro (Freedman et al., 1994; Kozora & Cullum, 1994; Esteban-Santillan et al., 1998; Shulman, 2000). O erro torna-se mais evidente se solicitarmos ao paciente que indique um horário que requeira abstração como “onze e dez” (11:10). O sujeito precisa abstrair para indicar o ponteiro dos minutos no número dois e não no algarismo dez, que também existe no relógio. Esse fenômeno (*stimulus-bound errors*) é automático em pessoas normais e é relacionado ao lobo frontal como uma função básica, estando prejudicado muitas vezes em fases iniciais das demências (Freedman et al., 1994).

A função motora pode ser avaliada pela capacidade com que o paciente realiza o desenho de modo geral. A escrita pode ser levada em conta, mas deve-se ter o cuidado de não interpretar uma grafia peculiar ou disgrafia como sendo diretamente relacionada a um déficit motor. É analisada em meio ao contexto global do teste. A habilidade motora não é ligada diretamente aos critérios diagnósticos das demências, mas participa da função praxia que freqüentemente é afetada nesses processos (Freedman et al., 1994).

Pacientes com distúrbios na coordenação ou alteração da atenção podem comprometer todo o teste ou mimetizar erros visualizados em distúrbios no planejamento executivo e na habilidade visuoespacial (Freedman et al., 1994). Distúrbios de atenção são comuns em fases iniciais da demência, presentes na depressão e característicos no *delirium* (Shulman et al., 1986).

Uma vez solicitado para desenhar os ponteiros indicando determinado horário como “onze e dez”, alguns pacientes com alterações neurológicas poderão escrever “11:10” dentro ou fora do relógio ao invés de desenhar os ponteiros indicando este horário. Certas ações que realizamos podem ser expressas de diversas maneiras, incluindo símbolos, letras, números ou representação esquemática compreensível da ação solicitada. O que impede uma pessoa de escrever “11:10” frente à solicitação da indicação do horário são reflexos inibitórios automáticos e a própria abstração da solicitação, que não nos permite de, instantaneamente, representar algo através da escrita num momento em que esta habilidade

não deve ocorrer, pois outra forma de representação está sendo solicitada (Freedman et al., 1994).

O declínio da memória operacional é uma característica marcante nas fases iniciais das demências, em especial na doença de Alzheimer (Cummings, 2004). No momento em que solicitamos ao sujeito para que desenhe um relógio, tal informação será armazenada nesta memória. Seu déficit poderia impossibilitar que o paciente realizasse a tarefa, fato que geralmente se evidencia quando o mesmo vai indicar o horário. Alguns pacientes não se recordam mais qual o horário solicitado pelo examinador. Já memória a longo-prazo é responsável por armazenar a imagem do relógio em nosso intelecto. Através dela, retomamos essa imagem para expressarmos graficamente um relógio. O comprometimento dessa função poderia distorcer ou não permitir o desenho. A memória de longo-prazo tem declínio em fase evolutiva mais tardia na demência (Cummings, 2004). O fato do paciente não conseguir simplesmente representar a figura de um relógio deve-se mais comumente a uma disfunção global da doença e não a um distúrbio de memória isoladamente (Freedman et al., 1994).

As lesões focais do hemisfério direito do cérebro podem ocasionar alterações visuoespaciais, enquanto que lesões do hemisfério esquerdo podem alterar essa mesma função através de declínio nas funções motora, executiva e na compreensão da linguagem, normalmente em pessoas destros. Os relógios de pacientes com demência podem incluir algumas ou todas essas alterações. Seus desenhos podem expressar uma perda de orientação espacial como visto em lesões de hemisfério direito, uma simplificação da imagem como nas lesões à esquerda, distúrbios executivos ligados ao lobo frontal, e uma associação dessas alterações, envolvendo diversas regiões cerebrais (Mendez et al., 1992).

Num estudo normativo do TDR observou-se que os erros mais frequentes eram: erro na indicação do horário, perseveração dos números (o paciente não interrompe a escrita no número 12, continuando a seqüência dos algarismos) ou do círculo (não forma a figura, continuando a desenhar em círculo), adições, substituições, distorções ou ausência de determinados números, rotação anti-horária na colocação dos números, erro no espaçamento dos algarismos, inserção de figuras ou escrita em meio ao desenho e a anarquia completa da figura (Freedman et al., 1994).

Segundo Esteban-Santillan et al. (1998), é possível identificar casos de demência através de características particulares na interpretação do teste do relógio. Em seu estudo, o autor encontrou valor preditivo positivo variando entre 94 e 100% quando se analisou o erro do posicionamento dos ponteiros no relógio, particularmente o ponteiro dos minutos.

O desenho dos ponteiros é a função mais abstrata do TDR (Freedman et al., 1994). A deficiência na indicação de determinado horário é visto entre 10 a 18% das pessoas com 70 anos ou mais (Kozora & Cullum, 1994). Tal erro em indivíduos com mais de 60 anos parece fornecer suspeita quanto a possível início de declínio cognitivo e, em pacientes com demência, o fato é visualizado em mais de 50% dos sujeitos, tornando-se mais importante do que pequenas e até moderadas alterações visuoespaciais (Kozora & Cullum, 1994). Outros autores referem como sendo erro muito freqüente o espaçamento, geralmente excessivo, entre os números do relógio (Tuokko et al., 1992).

A adição de números ou sua omissão no desenho do relógio tem apresentado sensibilidade na relação com demência, sendo as omissões relacionadas com menores escores no MEEM (Tuokko et al., 1992; Watson et al., 1993).

Em razão dos diferentes erros encontrados em pacientes com demência submetidos ao teste do relógio, alguns estudos comparando o TDR e exames de neuroimagem como tomografia computadorizada e ressonância magnética de crânio tentaram correlacionar os erros observados no teste com achados estruturais nos exames de imagem. No estudo de Heinik et al. (2000) tentou-se relacionar os resultados no teste do relógio com achados em tomografia de crânio em pacientes com demência do tipo Alzheimer, vascular e mista. Diversas medidas tomográficas do cérebro foram realizadas, mas somente o índice cérebro-ventricular 2 (medida do índice bi-caudado) foi significativa com o TDR nos pacientes com demência e no subgrupo de Alzheimer. Os autores concluíram que talvez haja alguma relação entre o comprometimento do caudado com o processo demencial. Em outro estudo utilizando a ressonância magnética (Cahn-Wiener et al., 1999) em pacientes com doença de Alzheimer submetidos ao TDR, evidenciou-se alterações proporcionais entre os achados do teste do relógio e neuroimagem somente na substância cinzenta da região ântero-superior do lobo temporal direito. Não

foram encontradas alterações nos lobos parietais. Achados semelhantes foram encontrados no estudo *post mortem* de Forstl et al. (1993) em que os resultados do TDR se correlacionaram com o número de neurônios nas regiões do hipocampo e giro para-hipocampal, mas não nos lobos parietais.

A interpretação feita sem critério previamente estipulado, como uma escala padronizada, produz um falso-negativo ou falso-positivo muito elevado para um exame de triagem (Shulman et al., 2006). Torna-se preferível optar por métodos bem estabelecidos como o MEEM de Folstein e colaboradores (1975). O ideal para o TDR é utilizar uma escala ou protocolo para análise do teste (Shulman et al., 2006).

Há referência à influência do humor sobre o desempenho dos pacientes no TDR (Shulman et al., 1986). Idosos com depressão de início tardio podem apresentar alterações cognitivas semelhantes a pacientes com doença de Alzheimer inicial e sua diferenciação pode ser difícil (Visser et al., 2000). Dois estudos relatam que a depressão não prejudica o teste do relógio (Wolf-Klein et al., 1989; Herrmann et al., 1998), enquanto outros dois mostram o contrário (Lee & Lawlor, 1995; Gruber et al., 1997). Os quatro estudos foram realizados em centros especializados no tratamento da depressão e podem não refletir os idosos da comunidade ou a depressão de início tardio. De qualquer forma, recomenda-se a exclusão dessa morbidade para a correta interpretação do teste. O estudo mais recente analisando o desempenho no TDR em idosos normais, com depressão e com demência de uma clínica de memória (Bodner et al., 2004) submeteu todos os 90 pacientes à leitura do relógio, indicação de determinado horário no desenho e julgamento destas indicações se estavam corretas ou não. Os idosos com demência e depressão demonstraram pior desempenho em todas as tarefas, especialmente na indicação do horário quando comparados aos controles normais. No entanto, o primeiro grupo foi muito pior do que naqueles com depressão, que tiveram resultados piores, mas próximos aos dos controles.

Alguns sujeitos podem ser excluídos do teste em razão inerente a sua doença, resultando em limitações de seu desempenho no TDR. Podemos citar: pacientes com importante declínio cognitivo, portadores de paresias ou plegias que impedem a execução motora do desenho, tremor acentuado de extremidades, defeitos funcionais da mão e defeito visual grave (Shulman, 2000).

### 4.3- Interpretação do teste

Existem mais de quinze escalas bem validadas na literatura, cujo número aumenta a cada ano, fornecendo métodos qualitativos (Shulman et al., 1986; Shulman et al., 1993; Wolf-Klein et al., 1989) ou quantitativos (Sunderland et al., 1989; Mendez et al., 1992; Tuokko et al., 1992; Watson et al., 1993;) de complexidade variável. A escala CLOX se dedica especificamente a analisar a função visuoespacial e executiva em etapas separadas (Royall et al., 1998), tendo bom rendimento na literatura. Essas escalas são elaboradas a partir de (1) protocolos rígidos e bem estruturados, (2) baseadas nos achados mais frequentes após a aplicação do teste (retrospectivo) e (3) da opinião de especialistas acostumados com o teste (Shulman, 2000).

Na literatura não encontramos referência de qual escala seria a mais adequada para a interpretação do teste. Segundo Shulman (2000), após revisão entre os anos de 1983 e 1998, envolvendo várias escalas com grande variação de sensibilidade (42-97%) e especificidade (48-94%), pode-se utilizar qualquer escala validada na análise do relógio, de preferência a que o examinador tenha mais prática e afinidade. Ao utilizar instrumento estatístico de forma a agrupar todas as escalas segundo metodologia científica semelhante, o autor conseguiu índices de sensibilidade e especificidade médios de 85% em qualquer uma daquelas estudadas. Numa revisão brasileira, Fuzikawa et al. (2003a) encontraram medianas de 79% de sensibilidade e 80% de especificidade. Mesmo após este estudo de Shulman (2000) há certa oposição conceitual na literatura pela impossibilidade de replicação dos achados (Scalan et al., 2002; Tuokko et al., 2000; Kirby et al., 2001; Storey et al., 2001; Schramm et al., 2002).

Anteriormente, já era questionada a comparação entre as escalas, uma vez que os estudos apresentam diferenças metodológicas importantes frente à seleção de pacientes, ao ambiente em que o estudo foi realizado (triagem populacional, pacientes com demência já diagnosticada, pacientes dentro de clínicas especializadas em memória, neurologia ou psiquiatria), controles extremamente bem selecionados em alguns estudos, presença ou ausência de comparação com instrumentos de maior acurácia diagnóstica, resultados discordantes em estudos utilizando as mesmas escalas em pacientes normais (Brodaty & Moore, 1997).

As escalas de Shulman (1986 e modificada em 1993) são as mais utilizadas segundo a literatura (Shulman et al., 2006). O autor solicita que o entrevistado desenhe um relógio, com indicação de horário a partir de um círculo pré-construído. Na versão inicial, o autor atribui cinco pontos ao teste em que o paciente não foi capaz de expressar a idéia de um relógio, com erros visuoespaciais importantes, enquanto que atribui um ponto a erros mínimos no desenho, possibilitando a indicação da hora no relógio (Shulman et al., 1986). Em trabalho posterior (1993), o autor inverte a ordem do escore, fornecendo cinco pontos ao relógio perfeito, sem erros; um escore de quatro é dado para erros visuoespaciais mínimos; três, para representação inadequada do horário “11:10”, sem grande alteração visuoespacial; dois, para erro visuoespacial moderado, impossibilitando a indicação com os ponteiros; um, nos relógios com grande desorganização visuoespacial; e zero, para aqueles com incapacidade para representar qualquer imagem que lembre um relógio (Shulman et al., 1993). A reprodutividade entre examinadores é em torno de 96%, segundo o autor. A sensibilidade e especificidade do estudo original, de 1986, foram de 86 e 72%, respectivamente (Shulman et al., 1986).

As escalas de Sunderland et al. (1989) e Mendez et al. (1992) são formas mais elaboradas de análise, com critérios de erro específicos, também muito utilizadas na literatura. Na primeira, o autor se baseou em critérios pré-definidos, desenvolvendo escala de dez pontos (dez para o melhor relógio e um para o pior). Cinco pontos para o desenho correto do círculo e dos números, e seis a dez pontos atribuídos para a tarefa de indicar o horário “2:45”. O valor de corte é de seis pontos do total. Três dos 83 controles (3.6%) pontuaram menos de 6, enquanto que 15 de 67 pacientes com Alzheimer (22.4%) pontuaram acima de 6 ( $p < 0.001$ ) (Sunderland et al., 1989). O método de Mendez et al. (1992) inclui diversos itens específicos na interpretação do desenho como: a não pontuação na vigência de substituição ou duplicação de números, a alteração do sentido horário do relógio, se o ponteiro dos minutos é maior do que o das horas, entre outros. O escore total é de 20 pontos com corte para demência abaixo de 18. No estudo, 8.7% dos pacientes com Alzheimer conseguiram escore de 18 ou maior (Mendez et al., 1992). Recentemente, o teste do relógio de Mendez (Mendez *et al.*, 1992) foi identificado como o de maior acurácia por Storey *et al.* (2001) e Scanlan *et al.* (2002).

Apesar das inúmeras escalas disponíveis para interpretação do teste do relógio, diversos estudos na literatura apontam que as escalas de Shulman et al. (1993), Mendez et al. (1992) e Sunderland et al (1989) são as que possuem maior acurácia diagnóstica e que mais demonstram resultados semelhantes frente a comparações com baterias neuropsiquiátricas e populações de diferentes culturas e níveis educacionais (Brodaty e Moore, 1997; Royall et al., 1999; Shulman, 2000; Storey et al., 2001; Richardson e Glass, 2002).

A interpretação do teste pode ser simplificada ou dificultada dependendo do método. Numa abordagem mais simples, Watson et al. (1993) apresenta um círculo pré-desenhado ao paciente, solicitando que seja apenas desenhado os números em posição que lembre um relógio, sem indicação de horário. A autora divide o relógio em quatro quadrantes simétricos, de um a quatro, em sentido horário. Qualquer erro nos quadrantes de um a três recebe o escore de um, enquanto que erros no quarto quadrante, independente da quantidade, recebem nota quatro. O normal é cada quadrante ter três números e a pontuação de uma pessoa sem alteração cognitiva variar entre zero e três. A escala apresenta 87% de sensibilidade e 82% de especificidade segundo o estudo.

Além do estudo de Shulman (2000) que analisou retrospectivamente diversas escalas de interpretação do TDR, demonstrando boa correlação entre diversas escalas (média de 0.62), alguns estudos foram desenhados para comparar seus desempenhos na triagem da demência. Dentre os estudos mais recentes após a revisão de Shulman (2000), podemos destacar o conduzido por Storey et al. (2001) que compararam as escalas de Shulman et al. (1993), Mendez et al. (1992), Sunderland et al. (1989), Wolf-Klein et al. (1989) e Watson et al. (1993) em idosos com diagnóstico clínico de demência pelo DSM-IV (American Psychiatry Association, 1994). A confiabilidade entre os examinadores foi boa nas cinco escalas (0.81-0.93), apesar de todas apresentarem rendimento inferior aos seus trabalhos originais. Os métodos de Shulman et al. (1993) e Mendez et al. (1992) apresentaram as melhores precisões diagnósticas. Richardson e Glass (2002) com 63 pacientes com doença de Alzheimer, vascular e mista, analisaram cinco escalas de TDR (Shulman et al., 1993; Mendez et al., 1992; Sunderland et al., 1989; Wolf-Klein et al., 1989; uma escala prática desenvolvida por um dos autores). Os autores

encontraram boa correlação entre o MEEM e o TDR nas cinco escalas. Interessante ressaltar que as duas escalas que obtiveram melhores correlações com o diagnóstico dos pacientes foram as de Shulman et al. (1993) e a escala prática e simples dos autores. Schramm et al. (2002) também evidenciou correlações significantes entre cinco métodos semelhantes de análise de TDR, com o MEEM e com o Short Performance Test (SKT). No Brasil, um estudo também obteve forte correlação entre o MEEM, o TDR e o SKT adaptado para o português (Flaks et al., 2006). No estudo de Seigerschmidt et al. (2002) a relação foi fraca entre os TDR e MEEM, SKT e fluência verbal, apesar da boa confiabilidade entre os métodos de Manos e Wu (1994), Wolf-Klein et al. (1989), Shulman et al. (1989) e Watson et al. (1993). Scalan et al. (2002) compararam seis escalas (Shulman et al., 1986; Mendez et al., 1992; Sunderland et al., 1989; Wolf-Klein et al., 1989; Manos e Wu, 1994, Lam et al., 1998) de TDR frente à bateria do CERAD (Morris et al., 1989) avaliando a pontuação feita por profissionais, utilizando as escalas, e indivíduos inexperientes, que julgavam o teste do relógio como normal ou anormal. Surpreendentemente três das escalas (Sunderland et al., 1989; Wolf-Klein et al., 1989; Lam et al., 1998) demonstraram rendimento inferior ao dos relógios avaliados por examinadores inexperientes. Por fim, Connor et al. (2005) utilizou as escalas de Wolf-Klein et al. (1989), Rouleau et al. (1992), Watson et al. (1993) com boa confiabilidade entre examinadores.

O TDR foi reproduzido em diversos estudos envolvendo diferente número, perfil cognitivo e educacional de pacientes, assim como diferentes escalas para avaliação do teste (Brodaty & Moore, 1997; Richardson & Glass, 2002). Torna-se difícil a comparação entre as escalas em razão de metodologias diferentes e resultados conflitantes (Shulman et al., 2006).

Apesar da ausência de um padrão de avaliação do teste do relógio e do grande número de escalas para interpretação, o TDR apresenta alta correlação entre examinadores em sua aplicação (Kukull et al., 1994; Agrell e Dehlin, 1998; Royall et al., 1999; Tuokko et al., 2000; Schramm et al., 2002).



O valor preditivo do teste é difícil de ser estabelecido em decorrência de poucos estudos longitudinais na literatura. O'Rourke et al. (1997) acompanharam pacientes por vinte e dois meses, em uma amostra pequena (59 sujeitos) e com critérios de inclusão questionáveis. Lee et al. (1996) estudaram casos de demência muito leve, leve e moderada, Clinical Dementia Rating (CDR) 0,5, 1,0 e 2,0, respectivamente, demonstrando sensibilidade do TDR na detecção da demência em estágio leve, mas não muito leve. Shulman et al. (1993) deram enfoque ao acompanhamento por 18 meses de 183 indivíduos com diagnóstico de demência, relatando boa correlação entre os resultados do TDR e a evolução clínica destes sujeitos. Num estudo semelhante, Rouleau et al. (1996) avaliaram 33 idosos com demência durante dois anos conseguindo correlacionar as alterações no desenho do relógio com a evolução da doença. Ferrucci et al. (1996) seguiram 427 homens (idade média de 78 anos) por quatro anos e encontraram que um TDR alterado indica aqueles idosos com maior risco de demência.

Os estudos envolvendo pacientes com fases iniciais de demência ainda são poucos comparados com o total de trabalhos já realizados com o TDR (Shulman, 2000). Lee et al. (1996) conduziram estudo com trinta pacientes em fase inicial de doença de Alzheimer provável pelos critérios de McKhan et al. (1984) e trinta pacientes normais. Aplicou-se o TDR analisado pelas escalas de Sunderland et al. (1989) e Mendez et al. (1992). Os pacientes com Alzheimer foram classificados dentro do estágio evolutivo da doença em CDR 0,5 (muito leve), 1,0 (leve) e 2,0 (moderado). A sensibilidade do teste do relógio caiu para CDR 0,5 em ambas as escalas (Sunderland et al., média de 67%; 33% para CDR 0,5, 77% para CDR 1,0 e 100% para CDR 2,0; Mendez et al., média de 73%; 44% para CDR 0,5, 82% para CDR 1,0 e 100% para CDR 2,0). Todos os relógios foram comparados com a bateria do CAMCOG para avaliação de seu rendimento.

Em estudo longitudinal, Powlishta et al. (2002) avaliaram pacientes com Alzheimer inicial a avançado. Foram selecionados 75 pacientes, sendo 15 controles normais, 25 com demência muito leve (CDR = 0,5), 21 com leve (CDR = 1,0), 14 com moderada e grave (CDR = 2,0 ou 3,0). Cada TDR era julgado cegamente por dois examinadores utilizando seis escalas padronizadas. Utilizaram para o acompanhamento as mesmas seis escalas para interpretação do TDR. Todas as escalas apresentaram baixa

sensibilidade na tentativa de identificar indivíduos em estágios iniciais do processo demencial, possibilitando falso-negativos. Ainda, à medida que os pacientes declinavam cognitivamente, o TDR tornou-se menos sensível e específico.

#### **4.4- Aspectos culturais e educacionais na aplicação do teste**

O TDR tem a vantagem de não ser afetado por cultura ou linguagem, ao contrário de outros testes, incluindo o MEEM (Shulman et al., 2006). Estudos de validação do TDR foram feitos em diversos países incluindo a Itália (Ravaglia et al., 2003), populações que não falavam a língua inglesa vivendo nos Estados Unidos (Borson *et al.*, 1999), Tailândia (Jitapunkul *et al.*, 2000), Brasil (Fuzikawa *et al.*, 2003b), México (Royall *et al.*, 2003) e Hong Kong (Lam *et al.*, 1998). Contudo, Storey *et al.* (2002) encontraram modesta sensibilidade e baixa especificidade num grupo estrangeiro vivendo na Austrália.

Silverstone et al. (1993) relataram sobre o uso do TDR em dezoito imigrantes russos que não falavam inglês. O teste foi positivo para declínio cognitivo em quatro indivíduos que, após acompanhamento, revelaram quadro demencial progressivo. Os autores sugeriram que o teste do relógio seria um bom instrumento para analisar sujeitos nos quais a linguagem fosse uma barreira para testes tradicionais de triagem cognitiva. Borson et al. (1999) e Lam et al. (1998) em estudos posteriores demonstraram resultados semelhantes. No trabalho de Lam et al. (1998), realizado na China, a autora faz referência à independência da linguagem e cultura dos pacientes frente ao TDR. Recentemente, Chan et al. (2005) também encontraram facilidade na administração do TDR utilizando a escala de Lam et al. (1998) num estudo prospectivo chinês. Contudo, o TDR foi inferior ao MEEM neste estudo, na detecção das demências.

Com relação à escolaridade, Ainslie e Murden (1993) compararam três escalas em 187 idosos sem demência: Shulman et al. (1986), Sunderland et al. (1989) e Wolf-Klein et al. (1989). Os autores conseguiram demonstrar o impacto dos baixos níveis educacionais reduzindo a especificidade nas duas primeiras escalas. Contudo, a escala de

Wolf-Klein et al. (1989) apresentou baixa sensibilidade (48%) em sua amostra. Eles concluíram que a avaliação do TDR deve ser cautelosa frente a indivíduos com baixa escolaridade. Poucos estudos relacionaram ou mesmo avaliaram os sujeitos entrevistados com relação à escolaridade. Diversos instrumentos de triagem cognitiva demonstraram franca influência educacional em seu escore final (McKhann et al., 1984; Murden et al., 1991). As habilidades de indicar determinada hora no relógio e mesmo realizar a cópia do desenho estão intimamente influenciadas com a escolaridade da população analisada (Murden et al., 1991). O trabalho de Tuokko et al. (1992) demonstrou resultados semelhantes aos relatados por Ainslie e Murden (1993), envolvendo 58 idosos com doença de Alzheimer e 62 controles normais.

Um recente estudo espanhol (García-Caballero et al., 2006) analisando oito escalas de pontuação do relógio muito utilizadas na literatura, em uma população com baixa escolaridade, demonstrou os diferentes rendimentos das escalas no rastreamento cognitivo dos pacientes com demência. O estudo evidenciou que as escalas de Shulman et al. (1993), Mendez et al. (1992) e Sunderland et al. (1989) apresentaram melhores resultados que as demais.

Um estudo brasileiro conduzido por Fuzikawa et al. (2007) avaliou pacientes com baixa escolaridade frente ao TDR. O objetivo do estudo foi determinar a correlação entre o MEEM e o TDR em 1118 idosos utilizando a escala de Shulman modificada (Shulman et al., 1993). A pontuação média do MEEM foi de 27 (variando entre cinco e trinta) e 81,5% dos testes apresentaram escore acima de 23. A pontuação média do TDR foi baixa (três pontos, variando de zero a cinco), sendo que notas entre dois e cinco representaram aproximadamente 20% dos testes cada uma. A proporção de zeros e um foram 16,9% e 2,9%, respectivamente. A correlação entre os testes (TDR e MEEM) foi moderada (0.64), um pouco mais alta do que na literatura (Shulman et 2000). Um escore baixo no relógio teve uma correlação variável com a nota do MEEM. A baixa pontuação do TDR foi mais freqüente entre pacientes com mais baixa escolaridade (zero a três anos). Neste estudo, não foi feita nenhuma bateria elaborada para diagnóstico de demência.

Existem poucos trabalhos com relógio e pacientes com baixa escolaridade. Segundo a literatura, somente quatro estudos antes de 2007 abordaram sujeitos com menos de seis anos de escolaridade (Lam *et al.*, 1998; Royall *et al.*, 2003; Wong *et al.*, 2004; Chan *et al.*, 2005). Somente os estudos chineses (Lam *et al.*, 1998; Chan *et al.*, 2005) utilizaram a mesma escala de interpretação do TDR. Ainda faltam estudos na literatura que comparem o teste em indivíduos com baixa escolaridade e que sejam submetidos a baterias de rastreio cognitivo mais detalhadas para excluir a possibilidade de demência nesta população e dessa forma avaliar o impacto da baixa escolaridade no TDR.

Além da escolaridade, alguns estudos indicam que o aumento progressivo da idade também prejudica a aplicação do TDR (Freedman *et al.*, 1994; Brodaty e Moore, 1997; Gruber *et al.*, 1997), enquanto outros não mostram a mesma evidência (Sunderland *et al.*, 1989). Paganini-Hill *et al.* (2001) avaliaram uma coorte de 4843 idosos normais numa comunidade com alta escolaridade, enviando o TDR pelo correio. Mais de 90% desses idosos não apresentaram adições ou omissões nos números de um a doze, mas somente 35% do total conseguiram desenhar o relógio corretamente. A cada cinco anos havia um decréscimo notável no desempenho do teste por esses idosos, o que justifica a baixa porcentagem de indivíduos que conseguiram realizar o teste corretamente. Deve-se atentar para um problema metodológico importante neste estudo que consiste no fato da avaliação cognitiva ser indireta (via correio ou telefone), que de alguma forma pode selecionar os respondentes.

#### **4.5- Comparação entre o Teste do Desenho do Relógio e outros instrumentos ou baterias de triagem cognitiva**

A sensibilidade e especificidade do TDR variam de 42-97% e 48%-94%, respectivamente, conforme a escala utilizada para avaliação. O estudo de Shulman (2000) demonstrou média de 85% em ambos os fatores. Segundo esse valor, o TDR seria um instrumento de triagem com valores próximos aos do MEEM (87% e 86%, respectivamente) encontrados após revisão da literatura (Tombauch & McIntyre, 1992). A correlação entre TDR e MEEM varia de moderada (0.30) a alta (0.77), com média de 0.61

(Shulman, 2000). As maiores correlações encontradas foram com a escala de Shulman et al. (1993), Mendez et al. (1992) e CLOX (Royall et al., 1998). A comparação entre o MEEM e outros testes de rastreio cognitivo variam de 0.60-0.90, mais altos que o TDR (Tombauch & McIntyre, 1992).

Cinco estudos conduzidos em países desenvolvidos avaliaram a relação entre o TDR e o MEEM em idosos (Shulman *et al.*, 1986; Death *et al.*, 1993; Manos, 1999; Juby *et al.*, 2002; Nishiwaki, 2004). O valor da correlação médio foi de 0.73 (variando entre 0.60 e 0.84).

Brody e Moore (1997) demonstraram que o teste do relógio pode ser superior ao MEEM dentro de uma clínica de memória. Há ainda uma potencial vantagem na aplicação conjunta de ambos os testes (Ferrucci et al., 1996). O MEEM não avalia a função visuoespacial e executiva de forma adequada, ao contrário do TDR. Alguns pacientes com demência podem ter essas funções alteradas no início do quadro muito mais proeminente do que a linguagem e memória (Moore & Wyke, 1994).

Um estudo envolvendo pacientes normais, com demência ou depressão entre idosos da comunidade de Dublin, Irlanda, comparou os dois exames (Kirby et al., 2001). No caso de um resultado anormal em um dos testes quando o TDR e o MEEM são utilizados em conjunto, 39 dos 41 casos de demência foram identificados produzindo uma sensibilidade de 95%. Entretanto, 26% dos pacientes sem demência ou depressão e 30% daqueles com depressão apresentaram pontuação abaixo do normal em um dos testes provocando uma especificidade de 74% e 70% respectivamente. O TDR apresentou sensibilidade de 76% e especificidade de 81%, menores do que nos estudos prévios em que os pacientes foram selecionados a partir de clínicas especializadas em neurologia, memória e psiquiatria (Wolf-Klein et al., 1989; Tuokko et al., 1992; Mendez et al., 1992; Brodaty e Moore, 1997; Esteban-Santillan et al., 1998).

Outro estudo populacional foi realizado por Nishiwaki et al. (2004) na Inglaterra. Foi um grande estudo envolvendo 13.557 idosos, os quais foram submetidos ao TDR e ao MEEM por enfermeiras. Foi utilizada a escala de pontuação da bateria cognitiva do CAMDEX, o CAMCOG, para pontuar o TDR (um ponto para cada item completo:

construir o círculo, colocar os números nos quadrantes corretos de forma organizada e indicar os ponteiros no horário; com algumas modificações: caso o desenho estivesse muito desorganizado o avaliador daria nota zero, enquanto que se estivesse minimamente recobrando a figura do relógio, daria um ponto. Somavam-se a isso os três pontos típicos do TDR pelo CAMCOG. Dessa maneira, as notas poderiam ser de zero (o pior relógio) até quatro (o melhor). Os autores evidenciaram uma sensibilidade de 76.5% e especificidade de 87.1% para casos moderados e graves de declínio cognitivo com nota de corte do relógio igual ou menor que dois pontos, correspondendo ao MEEM menor que 17. Não foi possível encontrar relação nos casos de demência leve. Ainda nesse estudo houve ausência de diferença na aplicação do teste do relógio por enfermeiras treinadas e pessoas leigas (cuidadores ou acompanhantes) que consistiam um dos braços do estudo durante a aplicação do TDR.

Juby (1999) realizou estudo com 150 idosos americanos de um ambulatório de clínica geral comparando o MEEM e três métodos de interpretação do TDR com achados pertinentes. A pesquisadora utilizou as escalas de Sunderland et al. (1989), Wolf-Klein et al. (1989) e de Watson et al. (1993) O método de Sunderland et al. é influenciado principalmente pela posição dos ponteiros do relógio, o de Wolf-Klein et al. concentra-se na distribuição dos números, e o de Watson et al. é extremamente objetivo acerca dos números em cada quadrante com maior valor para o quarto quadrante do relógio. Todos os relógios se associaram bem aos resultados do MEEM de forma significativa ( $p = 0.01$ ). O escore médio do MEEM foi 27,18 com desvio-padrão de 4,26. Os valores médios dos relógios de Sunderland et al., Wolf-Klein et al. e Watson et al. foram 9.04 (DP = 1.84), 9.22 (DP = 1.48) e 1.93 (DP = 2.86), respectivamente, também dentro da normalidade, assim como o MEEM.

O TDR já foi incluído em instrumentos compostos por mais de um teste. Solomon et al. (1998) combina o teste do relógio com testes de memória episódica, orientação e fluência verbal com duração de sete minutos e sensibilidade e especificidade de 100% na diferenciação entre provável Alzheimer e controles saudáveis. Scanlan e Borson (2001) associaram o TDR com três itens de memória evocada formando o teste Mini-Cog, conseguindo alta sensibilidade (97%) e especificidade (95%) no rastreio

cognitivo de demência. Schramm et al. (2002) combinaram o MEEM ou o SKT com cinco relógios diferentes. A sensibilidade de cada relógio pode ser melhorada até 92% com o SKT e o TDR avaliado segundo Shulman et al. (1986).

Existem poucos trabalhos envolvendo o TDR e baterias neuropsicométricas de maior acurácia diagnóstica em demência (Shulman, 2000). Bourke et al. (1995) compararam o TDR com o CAMCOG em 77 pacientes que preenchiam critérios do NINCDS-ADRDA para doença de Alzheimer. As escalas utilizadas para interpretação do relógio foram as de Shulman et al. (1993) e Mendez et al. (1992). Aproximadamente 30% dos idosos avaliados apresentaram erro na indicação do horário, desenhando os ponteiros em “10:50”, ao invés de “11:10”. Com a escala de Shulman, 17% dos pacientes foram identificados como normais, enquanto que na escala de Mendez, 43% possuíam escore compatível com a normalidade. Houve boa correlação entre as escalas de Shulman et al., 1993 ( $r = 0.70$ ) e Mendez et al., 1992 ( $r = 0.67$ ) com o CAMCOG.

No estudo de Heinik et al. (2002) tentou-se comparar as escalas de Shulman et al. (1993) e Freedman et al. (1994) em 49 idosos com doença de Alzheimer em estágio leve e moderado utilizando o MEEM e o CAMCOG. Ambas as escalas apresentaram alta correlação com o CAMCOG nos dois estágios da demência e somente com o MEEM no estágio leve. A escala de Shulman et al. (1993) teve mesmo desempenho nos casos leve e moderado, enquanto que a de Freedman et al. (1994) demonstrou pior performance dos pacientes em estágio moderado.

Posteriormente, os mesmo autores (Heinik et al., 2003) selecionaram 56 pacientes com Alzheimer, 36 com demência vascular e 26 controles com transtorno de humor segundo o DSM-IV de um ambulatório israelense de psicogeriatría. Foi aplicado o CAMCOG em todos os pacientes para comparação entre a bateria, o MEEM e o TDR segundo a escala de Freedman et al. (1994). O TDR apresentou alta correlação com o MEEM (0.73) e com o CAMCOG (0.80), de forma significativa ( $p < .0001$ ). A relação entre o MEEM e o CAMCOG foi alta 0.93 ( $p < .0001$ ).

Em outro estudo, Heinik et al. (2004) analisaram três escalas de interpretação do TDR no mesmo grupo de pacientes do estudo prévio. Na verdade, a única diferença neste estudo foi a aplicação de outras duas escalas para o relógio, a de

Shulman et al. (1993) e a do CAMCOG. Os autores encontraram uma boa correlação entre as três escalas (CAMCOG, Shulman, Freedman) com o CAMCOG, assim como com o MEEM, de forma significativa. Os resultados dos estudos de Heinik et al. derivados da mesma população são superiores ao do estudo prévio realizado por Bourke et al. (1995).

No mesmo ano de 2004, van der Burg et al. conduziram estudo envolvendo 473 controles normais e pacientes com demência sem etiologia especificada vindos da comunidade. O CAMDEX foi realizado em todos os pacientes, sendo o teste padrão-ouro. Duas escalas de relógio foram aplicadas: Shulman et al. (1993) e a do CAMCOG. Foi avaliada a confiabilidade entre examinadores com resultado fraco na escala de Shulman (0.47) e boa para a do CAMCOG (0.75). Quando foi analisada a concordância diagnóstica entre examinadores, os resultados foram muito melhores para as duas escalas (0.88 e 0.91, respectivamente). A sensibilidade e especificidade foram semelhantes entre as escalas: 97% e 32%, respectivamente, para a escala do TDR do CAMCOG e 96% e 42% para a escala de Shulman et al. (1993).

Um estudo brasileiro comparou o TDR e o CAMDEX envolvendo uma população composta de 53 pacientes com suspeita clínica para demência. Todos os pacientes foram submetidos ao CAMDEX e ao TDR. Os diagnósticos de demência seguiram os critérios operacionais do CAMDEX, similares ao DSM-IV e ao NINCDS-ADRDA. Os desenhos do relógio foram analisados e classificados utilizando a escala *Clock Drawing Interpretation Scale* (CDIS) (Mendez et al., 1992). Trinta e cinco pacientes receberam o diagnóstico de demência de Alzheimer pelo CAMDEX. O TDR incluiu 43 pacientes como demência ( $p = 0,01$ ) com sensibilidade de 92% e especificidade de 42%. Destes, oito foram diagnosticados como normais pelo CAMDEX e seis foram classificados como normais por ambos os testes. A comparação do TDR utilizando essa escala revelou boa significância em relação ao CAMDEX, com ótima sensibilidade, mas com menor especificidade (Martinelli et al., 2002).

Em outro estudo posterior, comparou-se o TDR com o CAMCOG em 90 pacientes com provável doença de Alzheimer segundo o NINCDS-ADRDA. Todos os pacientes foram submetidos ao CAMCOG, TDR e MEEM. Utilizou-se a escala de Shulman modificada (1993) na análise do TDR. A concordância entre o TDR e o CAMCOG foi



fraca a moderada ( $k = 0.36$ ), com alta sensibilidade (91.18%), mas baixa especificidade (40.91%), apesar de boa acurácia do teste do relógio (78.89%). A concordância entre o TDR e o MEEM neste estudo também foi fraca ( $k = 0.103$ ). A comparação entre o MEEM e o CAMCOG revelou concordância intermediária ( $k = 0.445$ ), com boa sensibilidade (77.94%), especificidade (72.73%) e acurácia (76.67%) (Martinelli et al., 2003).

A literatura nacional apresenta poucos estudos comparativos entre o TDR e instrumentos ou baterias neuropsicométricas de maior complexidade na contribuição para o diagnóstico de DA. Faltam estudos com número adequado de pacientes com DA, comparação com controles e inclusão de casos muito leves (CDR 0,5), utilizando mais de uma escala validada para avaliação do TDR. A literatura internacional apresenta alguns estudos sobre este tema, entretanto incluindo pacientes de alta escolaridade, gerando dados talvez menos representativos de nossa realidade. O presente estudo objetiva trazer dados sobre a contribuição do TDR para o diagnóstico da DA em idosos brasileiros.

## **5- OBJETIVOS**

### **5.1- Objetivo Geral:**

Avaliar o desempenho do TDR no processo diagnóstico de uma amostra de idosos brasileiros portadores e não portadores de DA.

### **5.2- Objetivos Específicos:**

- Comparar a sensibilidade e especificidade do TDR segundo as escalas de Shulman, Mendez e Sunderland com as do CAMCOG;
- Comparar a sensibilidade e especificidade do TDR segundo as escalas de Shulman, Mendez e Sunderland com as do MEEM;
- Comparar a sensibilidade e especificidade das escalas de Shulman, Mendez e Sunderland combinadas com o MEEM;
- Avaliar a confiabilidade entre examinadores nas escalas de Shulman, Mendez e Sunderland;
- Avaliar a influência da escolaridade no desempenho do TDR.

## **6- METODOLOGIA**

Estudo retrospectivo no qual foram analisados prontuários de pacientes idosos com demência de Alzheimer e controles normais submetidos ao CAMDEX, segundo protocolo elaborado, entre os anos 2.002 e 2.007 dentro do Instituto de Geriatria e Gerontologia de Jundiaí. O Instituto de Geriatria e Gerontologia de Jundiaí é uma entidade privada composta por unidade ambulatorial e asilar, vinculado com a Faculdade de Medicina de Jundiaí através da disciplina de Geriatria e Gerontologia. O Instituto atende pacientes particulares com custo de R\$200,00 por avaliação, pacientes do Sistema Único de Saúde, através de convênio com a Prefeitura Municipal de Jundiaí e pacientes sem fins lucrativos, através de programa beneficente da instituição. O Prof. Dr. José Eduardo Martinelli é diretor do instituto e autorizou a realização do estudo. O autor da tese é um dos três médicos assistentes da instituição. Os exames neuropsicométricos, assim como as notas dos desenhos do relógio através de escalas padronizadas para este estudo, foram realizados por dois médicos (Dr. Martinelli e Dr. Aprahamian).

*Crítérios de inclusão:* foram incluídos indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, de ambos os sexos, alfabetizados, sem demência e com diagnóstico de demência de Alzheimer, obtidos através dos critérios do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994; anexo 2) e NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984; anexo 1), sendo todos submetidos ao CAMDEX.

*Crítérios de exclusão:* idade menor do que 60 anos, pacientes com importante declínio cognitivo ou com depressão maior, portadores de paresias ou plegias que impedissem a execução motora do desenho, tremor acentuado de extremidades, defeitos funcionais da mão, defeito visual ou auditivo grave e pacientes que se negaram a realizar qualquer parte do CAMDEX durante a entrevista.

*Aspectos éticos:* O estudo foi submetido para avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa, Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP (FCM-UNICAMP). Por se tratar de um estudo retrospectivo não há um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os exames neuropsicométricos realizados pelos pacientes foram indicados por razão médica para avaliação de queixa de memória ou suspeita de demência. Os pacientes foram submetidos aos exames por livre e espontânea vontade após serem instruídos a respeito dos mesmos, respeitando-se as Diretrizes e Normas Regulamentadoras do Conselho Nacional

de Saúde (Resolução nº 196/96). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FCM-UNICAMP sob parecer nº 169/2008.

*Participantes:* Os participantes que foram selecionados para as análises do presente estudo fazem parte de um banco de dados que contém aproximadamente 600 idosos submetidos ao CAMDEX. A amostra contém 121 pacientes com diagnóstico de DA (55%) e 99 controles normais (Controle), totalizando 45% da amostra.

*Procedimentos:* Todos os sujeitos foram submetidos ao protocolo utilizado dentro da Instituição que consta de (a) anamnese clínica detalhada e exame físico geral e neurológico; (b) discriminação do grau de escolaridade dos pacientes através de anos freqüentados em escola divididos em menos de 4 anos, entre 4 anos completos e 8 anos incompletos e acima de 8 anos completos; (c) exames complementares como hemograma completo, dosagem de vitamina B<sub>12</sub> e folato, dosagem de hormônios tíreo-estimulante, triiodotironina, tetraiodotironina (TSH, T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, respectivamente); uréia, creatinina e eletrólitos; testes de função e lesão hepática; VDRL; (d) exames de neuroimagem estrutural incluindo tomografia computadorizada de crânio (TC) e ressonância nuclear magnética de crânio (RM) e funcional com tomografia computadorizada de crânio por emissão de fóton único (SPECT), eletroencefalograma e análise do líquido céfalo-raquidiano nos casos indicados; (e) avaliação neuropsicométrica utilizando o CAMDEX e realizando análise separadamente de alguns itens do exame como o MEEM (Folstein et al., 1975; anexo 3), o TDR segundo as escalas de Shulman modificado (Shulman et al., 1993; anexo 4), Sunderland (Sunderland et al., 1989; anexo 5) e Mendez (Mendez et al., 1992; anexo 6), a bateria do Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination, denominada *Cambridge Cognitive Examination* (CAMCOG – anexo 7; Roth et al., 1986), e a Escala de Depressão Geriátrica abreviada (EDG – anexo 8; Yesavage et al., 1983); (f) avaliação do estágio clínico do processo demencial pelos critérios da Clinical Dementia Rating abreviada (CDR; Hughes et al., 1982). Vale frisar que a ordem para o desenho do relógio foi diferente do protocolo estipulado pelo CAMDEX. A ordem dada ao paciente foi: “desenhe um relógio fazendo um círculo redondo, desenhe os números do relógio e coloque os ponteiros indicando 11:10”.

Todos os pacientes avaliados neste estudo passaram por avaliação médica detalhada anterior à realização do CAMDEX. Este exame apresenta duração média de duas horas e inclui o MEEM e o TDR. O TDR foi analisado separadamente utilizando-se três escalas comumente utilizadas na literatura sem interferir com os três pontos que ele gera na pontuação do CAMCOG que foram mantidos. O TDR foi avaliado segundo as três escalas por dois examinadores independentes (Dr. Martinelli e Dr. Aprahamian) para verificar a confiabilidade entre eles.

*Instrumentos:* O CAMDEX (Roth et al, 1978) é uma entrevista estruturada para auxiliar o diagnóstico dos transtornos mentais em idosos, utilizada em vários países e mundialmente reconhecida. Baseia-se inicialmente no exame clínico detalhado, envolvendo história do paciente e informações complementares do acompanhante, assim como exame físico geral e neurológico. Possui uma bateria neuropsicométrica, o CAMCOG, que apresentou sensibilidade de 92% e especificidade de 96% no estudo original de Roth et al. (1986), 100% em ambos no estudo de Hendrie et al. (1988), e 97,2% e 87%, respectivamente, no estudo de Neri et al. (1994) para o diagnóstico de demência. O CAMCOG permite discriminar comprometimentos em diversas esferas da cognição como memória, linguagem, praxia, atenção, pensamento abstrato, percepção, cálculo, aprendizado, expressão, entre outros. O CAMDEX, através do CAMCOG, engloba num instrumento único e padronizado todos os componentes necessários para uma avaliação cognitiva global para complementar o diagnóstico clínico das formas mais comuns de demência. O CAMDEX foi traduzido para o português em 2001, sendo testada sua validade e confiabilidade com bons resultados (Bottino et al., 2001; Nunes et al., 2008).

O MEEM (Folstein *et al.*, 1975) é um instrumento bem estudado internacionalmente, sendo o mais utilizado na triagem de demências (Shulman *et al.*, 2006). O exame consiste num questionário de vinte itens divididos em sete categorias com pontuação máxima de 30 pontos que avalia diversas funções neurológicas como orientação temporo-espacial, registro de palavras, atenção, cálculo, memória de evocação das palavras, linguagem, praxia e execução visuoespacial. O instrumento demora cerca de 10 minutos, em média, para ser aplicado. A sensibilidade média para detecção de demência, avaliada em dezenove estudos, foi de 89% (Nitrini et al., 2005). A especificidade média

para demência, avaliada em quatorze estudos, foi de 84% (Nitrini et al., 2005). A confiabilidade teste e re-teste para intervalos de dois meses ou menos variou entre 0.80 e 0.95. Numa revisão prévia do exame, evidenciou-se que o mesmo é afetado pelo aumento da idade e pelo baixo nível educacional (Tombaugh & McIntyre, 1992). Outro fato importante é que a sensibilidade do MEEM é bastante reduzida para pacientes com demência leve (valor médio do MEEM de 20) comparado àqueles com quadros mais graves, com valor médio do exame de 15 ou menos, para países desenvolvidos (Tombaugh & McIntyre, 1992). Alguma dúvida acerca de sua utilização ampla para rastreamento na comunidade foi levantada (Kirby et al., 2001). No Brasil, o MEEM foi amplamente avaliado acerca de sua pontuação para nossa população, sendo propostas adaptações para nota de corte do exame segundo a escolaridade (Bertolucci et al., 1994; Brucki et al., 2003; Lourenço & Veras, 2006; Laks et al., 2007).

*Análise dos dados:* Os dados da pesquisa foram obtidos através das informações coletadas nos prontuários e através da análise dos exames neuropsicométricos realizados pelos pacientes. O CAMDEX foi considerado como o exame padrão-ouro no diagnóstico de demência para comparação com os resultados obtidos através do TDR e do MEEM.

A análise dos dados foi feita com o pacote estatístico *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows* versão 14.0. Todos os testes foram realizados considerando hipóteses bilaterais e assumindo um nível de significância  $\alpha=5\%$ .

Inicialmente foi utilizada a estatística descritiva para avaliar a frequência, média, desvio-padrão, mediana e intervalo inter-quartil das variáveis de interesse. Os dados quantitativos foram apresentados na forma de média  $\pm$  desvio-padrão ou mediana e intervalo-interquartil. As comparações das médias da variável 'Idade' foram realizadas através do teste-t para amostras independentes. Todos os requisitos necessários para a aplicação do teste-t foram satisfeitas, garantindo assim a confiabilidade dos resultados obtidos. Com relação às variáveis 'MEEM', 'CAMCOG', 'Desenho do Relógio Mendez', 'Desenho do Relógio Shulman' e 'Desenho do Relógio Sunderland' foram avaliadas as diferenças entre as medianas dos grupos (Controle e DA) através do teste de Mann-Whitney. Neste caso optou-se pela utilização de um teste não-paramétrico, pois os requisitos necessários para a aplicação do teste paramétrico não foram satisfeitos.



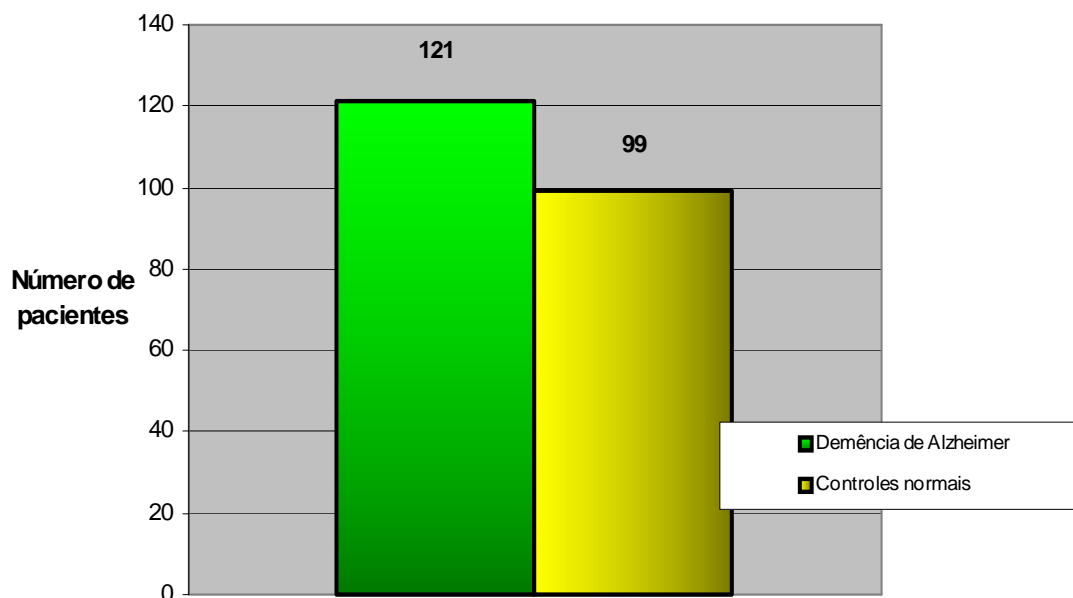
O teste de Qui-quadrado foi utilizado para verificar se as proporções de homens e mulheres e os níveis de escolaridade nos grupos Controle e DA eram homogêneas.

Para verificar uma possível correlação entre as três versões do TDR e os instrumentos 'MEEM' e 'CAMCOG' utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman, dado que as variáveis em questão não possuíam distribuição normal.

Utilizou-se as áreas sob a curva ROC para a obtenção das sensibilidades e especificidades dos instrumentos utilizados, considerando os grupos Controle e DA. A Regressão Logística foi utilizada para a obtenção de escores compostos pelo MEEM e cada uma das versões do Teste do Desenho do Relógio. Os escores também foram avaliados através da sensibilidade e especificidade obtidas pela curva ROC. O coeficiente de correlação intra-classe foi utilizado para verificar a correlação entre avaliadores.

## **7- RESULTADOS**

O estudo envolveu 220 pacientes, entre portadores de DA e controles normais (Gráfico 1). Na Tabela 1 e no Gráfico 1 encontram-se os percentuais de pacientes nos grupos Controle e DA participantes do estudo.

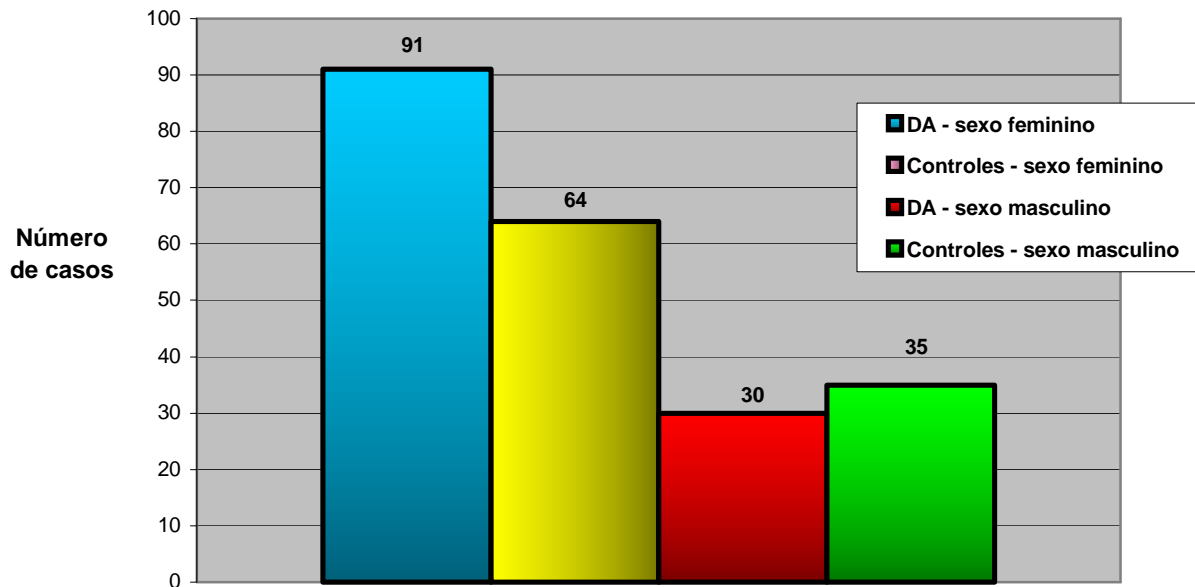


**Gráfico 1-** Distribuição dos 220 pacientes segundo o diagnóstico

**Tabela 1-** Frequência e percentual de pacientes nos grupos Controle e DA.

Grupos	Frequência	(%)
Controle	99	45,0
DA	121	55,0

No Gráfico 2, pode-se observar a distribuição dos pacientes por sexo. Houve maior número absoluto de mulheres em ambos os grupos, especialmente no grupo DA. O grupo DA envolveu 91 mulheres e 30 homens, enquanto no grupo Controle foram 64 mulheres e 35 homens.



**Gráfico 2-** Distribuição por sexo dos 220 pacientes

Na Tabela 2, nota-se uma ligeira superioridade de mulheres dentro do grupo DA (58,70%) e de homens no grupo Controle (53,80%). Esta diferença não é estatisticamente significativa, mas mostra uma tendência ( $p=0,088$ ) de que os grupos não são homogêneos quanto ao gênero.

Ao analisar a variável ‘Escolaridade’ na tabela 2, nota-se que os pacientes do grupo DA são menos escolarizados que os pacientes do grupo Controle ( $p=0,001$ ).

**Tabela 2-** Frequência e percentual de pacientes nos grupos Controle e DA, segundo gênero e escolaridade.

		Controle	DA	p-valor*
		N (%)	N (%)	
Gênero	Feminino	64 (41,3)	91 (58,7)	0,088
	Masculino	35 (53,8)	30 (46,2)	
Escolaridade	1 – 4 anos	40 (40,4)	78 (64,5)	0,001
	5 – 8 anos	26 (26,3)	14 (11,6)	
	> 8 anos	33 (33,3)	29 (24,0)	

\*Qui-quadrado de Pearson

A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos para o teste de diferença das médias da variável ‘Idade’ nos grupos Controle e DA.

**Tabela 3-** Média, Desvio-Padrão e *p*-valor da comparação das médias da variável Idade nos grupos Controle e DA.

	Controle	DA	p-valor*
	Média (d.p.)	Média (d.p.)	
Idade	77,30 (7,52)	77,90 (7,30)	0,553

\*teste-t para amostras independentes

A Tabela 3 indica que não existe diferença estatisticamente significativa entre as médias da variável ‘Idade’ entre os grupos Controle e DA ( $p=0,553$ ).

Na Tabela 4, encontra-se o percentual de pacientes DA segundo seu estágio clínico, utilizando o Clinical Dementia Rating (CDR). Nota-se que a maior parte dos pacientes DA possui CDR igual a 1 (43%), enquanto apenas 0,8% possui CDR igual a 3.

**Tabela 4-** Frequência e percentual de pacientes do grupo DA segundo o Clinical Dementia Rating

CDR	Frequência	(%)
0,5	34	28,1
1	52	43,0
2	34	28,1
3	1	0,8

A Tabela 5 indica que a correlação entre os dois avaliadores para as três escalas de TDR utilizadas no estudo foram satisfatórias, pois as correlações foram superiores a 85%. A escala de Shulman apresentou a pior correlação (0,865).

**Tabela 5-** Coeficiente de Correlação Intra-Classe entre examinadores para as três versões do Teste do Desenho do Relógio.

Variáveis	CCI	IC(CCI, 95%)	p-valor*
Mendez	0,935	(0,871 – 0,968)	<0,001
Shulman	0,865	(0,743 – 0,932)	<0,001
Sunderland	0,904	(0,812 – 0,952)	<0,001

\*Coeficiente de Correlação Intraclasse.

A Tabela 6 apresenta os resultados obtidos para o teste de diferença das medianas das variáveis ‘MEEM’, ‘CAMCOG’, ‘Desenho do Relógio Mendez’, ‘Desenho do Relógio Shulman’ e ‘Desenho do Relógio Sunderland’ nos grupos Controle e DA.

**Tabela 6-** Mediana, Intervalo Inter-quartilico e *p*-valor da comparação das medianas das variáveis MEEM, CAMCOG e Desenho do relógio (Mendez, Shulman e Sunderland) nos grupos Controle e DA.

		Controle	DA	p-valor*
		Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
Teste do Desenho do Relógio	MEEM	28 (27 – 29)	21 (17 – 24)	<0,001
	CAMCOG	93 (88 – 97)	69 (54 – 79)	<0,001
	Mendez	20 (18 – 20)	15 (8 - 18)	<0,001
	Shulman	5 (4 – 5)	3 (2 – 4)	<0,001
	Sunderland	10 (10 - 10)	6 (4 – 10)	<0,001

\*Mann-Whitney

A Tabela 6 indica que existe diferença estatisticamente significativa entre as medianas das variáveis ‘MEEM’, ‘CAMCOG’, ‘Desenho do Relógio Mendez’, ‘Desenho do Relógio Shulman’ e ‘Desenho do Relógio Sunderland’ entre os grupos Controle e DA.

Para todas as variáveis foi observado que a mediana do grupo DA é menor que a do grupo Controle.

A Tabela 7 fornece as correlações entre as três versões do Teste do Desenho do Relógio, consideradas nesse trabalho, com as variáveis MEEM e CAMCOG. Nota-se que todas as correlações são positivas, indicando que pacientes com pontuação alta no MEEM e CAMCOG também possuem pontuação alta nas três versões do Teste do Desenho do Relógio. Todas as correlações são fortes, ou seja, maiores que 0.70, sendo que a versão de Shulman apresentou uma correlação com as variáveis MEEM e CAMCOG levemente superior, quando comparado as outras duas versões.

**Tabela 7-** Correlação entre MEEM e CAMCOG com as três versões do Teste do Desenho do Relógio (Mendez, Shulman e Sunderland)

		Mendez	Shulman	Sunderland
MEEM	$\rho$	0,700	0,730	0,725
	p-valor*	<0,001	<0,001	<0,001
CAMCOG	$\rho$	0,753	0,779	0,765
	p-valor*	<0,001	<0,001	<0,001

\*Correlação de Spearman

Foram obtidas as sensibilidades e especificidades de cada instrumento isoladamente e posteriormente do MEEM combinado com as três versões do Teste do Desenho do Relógio (Mendez, Shulman e Sunderland) através das curvas ROC para os grupos Controle e DA. As áreas abaixo da curva para os instrumentos utilizados, os pontos de corte, as sensibilidades e as especificidades estão representados na Tabela 8. As curvas ROC estão representadas nas Figuras 1 e 2.

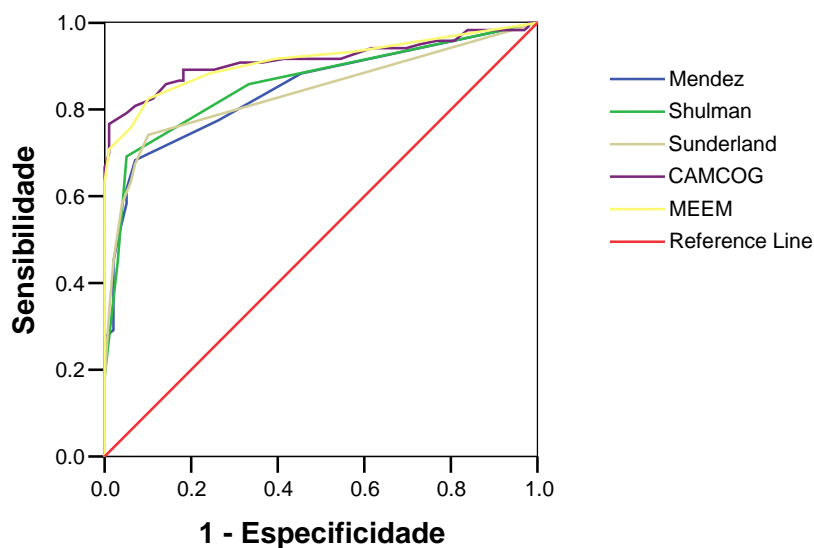
**Tabela 8-** Áreas sob a curva (ROC), sensibilidades e especificidades dos instrumentos isolados e combinados utilizados considerando os grupos Controle e DA

	Área	IC(área, 95%)	p-valor	Escore de corte	S (%)	E (%)
MEEM	0,911	0,871 – 0,951	<0,001	26,50	88,30	75,80
CAMCOG	0,914	0,874 – 0,955	<0,001	86,50	89,20	81,80
Relógio Mendez	0,847	0,796 – 0,899	<0,001	18,50	77,50	73,70
Relógio Sulman	0,860	0,810 – 0,910	<0,001	4,50	85,80	66,70
Relógio Sunderland	0,840	0,786 – 0,894	<0,001	9,50	74,20	89,90
MEEM + Mendez	0,917	0,877 – 0,956	<0,001	-0,64	89,20	79,80
MEEM + Shulman	0,920	0,881 – 0,959	<0,001	-0,93	90,00	71,70
MEEM + Sunderland	0,917	0,878 – 0,957	<0,001	-0,72	90,00	72,70

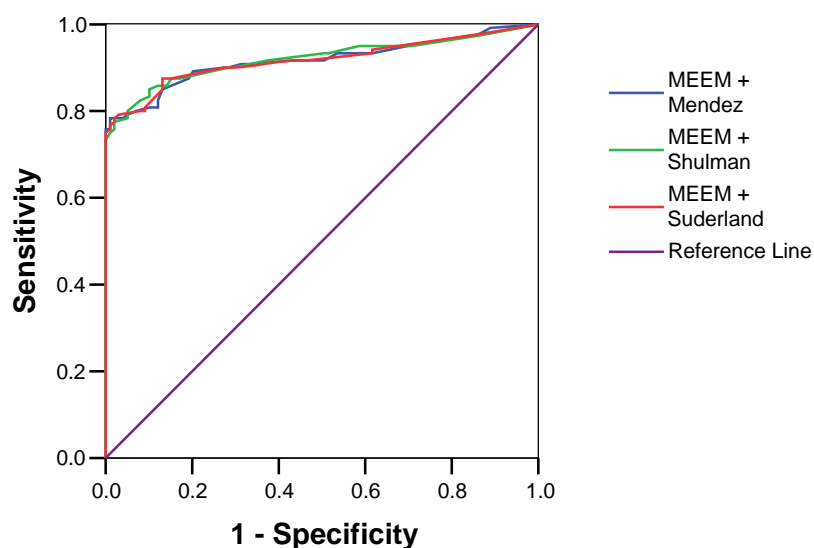
S: sensibilidade, E: especificidade, IC: Intervalo de Confiança



Nota-se que o CAMCOG e o MEEM apresentam as maiores áreas sobre a curva quando analisou-se cada teste isoladamente, indicando que, dentre os instrumentos, foram os melhores para identificar pacientes com DA. Isso pode ser constatado quando se avalia as sensibilidades e especificidades dos pontos de corte sugeridos na Tabela 8. Com uma sensibilidade de 89,20% e 88,30 % e uma especificidade de 81,80% e 75,80% o CAMCOG e o MEEM, respectivamente, foram testes mais sensíveis e mais específicos que as três versões do Teste do Desenho do Relógio. O CAMCOG apresentou uma leve superioridade ao MEEM. Entretanto, quando se combinou cada uma das versões do Teste do Desenho do Relógio com o MEEM obteve-se áreas tão boas quanto à do CAMCOG. Vale ressaltar que as três versões do Teste do Desenho do Relógio em combinação com o MEEM são instrumentos mais curtos que o CAMCOG. Os pontos de corte sugeridos são mais sensíveis que os do CAMCOG e possuem uma boa especificidade (maior que 70%). Dado o interesse em encontrar um bom teste de rastreio, a combinação parece ser satisfatória.



**Figura 1-** Curva ROC – MEEM, CAMCOG, Mendez, Shulman e Sunderland para os grupos Controle e DA



**Figura 2-** Curva ROC – As versões do Teste do Desenho do Relógio combinadas com o MEEM para os grupos Controle e DA

A Tabela 9 apresenta as correlações entre os resultados do MEEM e do CAMCOG com as três escalas de TDR (Mendez, Shulman e Sunderland) para os pacientes do grupo Controle. Podemos notar a ausência ou fraca correlação entre o MEEM e o CAMCOG com as três escalas.

**Tabela 9-** Correlação das variáveis MEEM e CAMCOG com as três versões do Teste do Desenho do Relógio (Mendez, Shulman e Sunderland) para o grupo Controle.

		Mendez	Shulman	Sunderland
MEEM	$\rho$	0,130	0,075	-0,022
	p-valor*	0,199	0,461	0,831
CAMCOG	$\rho$	0,376	0,343	0,200
	p-valor*	<0,001	0,001	0,047

\*Correlação de Spearman

A Tabela 10 apresenta as correlações dos resultados do MEEM e do CAMCOG com as três escalas de TDR (Mendez, Shulman e Sunderland) para os pacientes do grupo DA. Podemos notar que houve boa correlação entre o MEEM e o CAMCOG com as três escalas.

**Tabela 10-** Correlação das variáveis MEEM e CAMCOG com as três versões do Teste do Desenho do Relógio (Mendez, Shulman e Sunderland) para o grupo DA.

		Mendez	Shulman	Sunderland
MEEM	$\rho$	0,673	0,671	0,688
	p-valor*	<0,001	<0,001	<0,001
CAMCOG	$\rho$	0,683	0,689	0,707
	p-valor*	<0,001	<0,001	<0,001

\*Correlação de Spearman

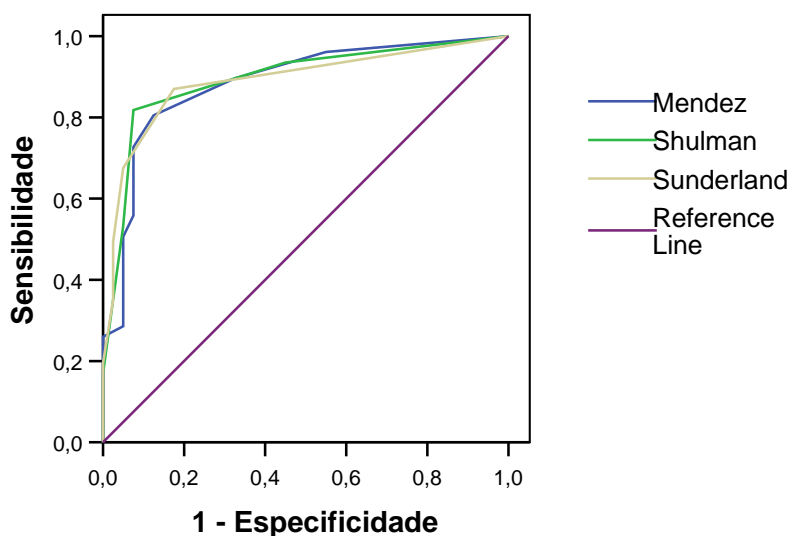
Para gerar pontos de corte para diferentes faixas de escolaridade, optou-se por analisar os resultados do TDR segundo dois grupos de escolaridade: menor ou igual a 4 anos e maior que 4 anos, devido a restrições geradas pelo número de cada sub-grupo (Tabela 11).

Observou-se boa sensibilidade e especificidade nas três escalas de TDR nesse grupo de pacientes de forma significativa (Tabela 11 e Figura 3). A escala de Shulman obteve maior área sob a curva discretamente, conseqüentemente com melhor desempenho.

**Tabela 11-** Áreas sob a curva (ROC), sensibilidades, especificidades dos instrumentos isolados utilizados considerando os grupos Controle e DA com escolaridade menor ou igual a 4 anos.

	Área	IC(área, 95%)	p-valor	Escore de corte	S (%)	E (%)
Relógio Mendez	0,886	0,820 – 0,951	<0,001	17,50	80,50	87,50
Relógio Sulman	0,895	0,834 – 0,957	<0,001	3,50	81,80	92,50
Relógio Sunderland	0,889	0,828 – 0,951	<0,001	9,50	87,00	82,50

S: sensibilidade, E: especificidade, IC: Intervalo de Confiança



**Figura 3-** Curva ROC – Mendez, Shulman e Sunderland para os grupos Controle e DA com escolaridade menor ou igual a 4 anos

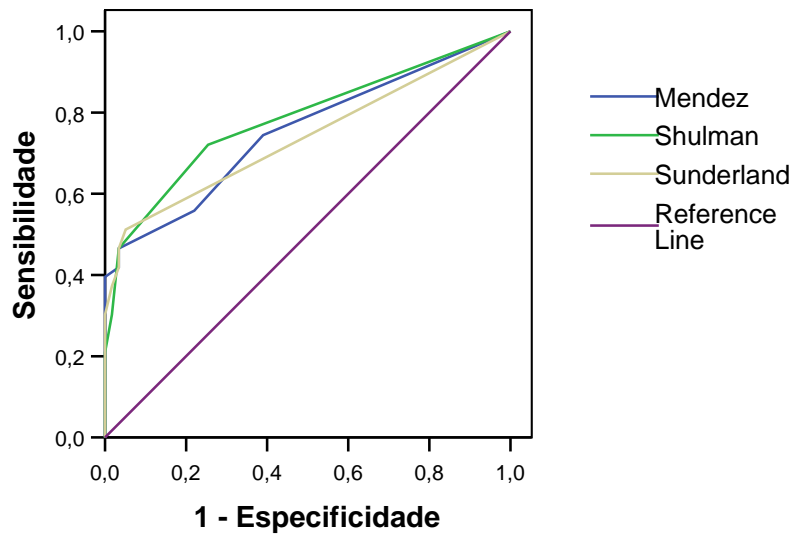
No grupo com maior escolaridade observou-se menor sensibilidade e especificidade do que no grupo com menor escolaridade nas três escalas de TDR de forma significativa (Tabela 12 e Figura 4).

A escala de Shulman também obteve maior área sob a curva nesse grupo, conseqüentemente com melhor desempenho.

**Tabela 12-** Áreas sob a curva (ROC), sensibilidades, especificidades dos instrumentos isolados utilizados considerando os grupos Controle e DA com escolaridade maior que 4 anos.

	Área	IC(área, 95%)	p-valor	Escore de corte	S (%)	E (%)
Relógio Mendez	0,752	0,652 – 0,852	<0,001	19,50	74,40	61,00
Relógio Sulman	0,783	0,688 – 0,879	<0,001	4,50	72,10	74,60
Relógio Sunderland	0,738	0,634 – 0,843	<0,001	9,50	51,20	94,90

S: sensibilidade, E: especificidade, IC: Intervalo de Confiança



**Figura 4-** Curva ROC – Mendez, Shulman e Sunderland para os grupos Controle e DA com escolaridade maior que 4 anos

## **8- DISCUSSÃO**

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar o desempenho do TDR no processo diagnóstico de uma amostra de idosos brasileiros portadores e não portadores de DA. Analisando os resultados obtidos, pôde-se observar que o TDR, utilizando qualquer uma das três escalas de interpretação, é um bom instrumento no rastreio diagnóstico da demência de Alzheimer apresentando correlação alta e significativa com instrumentos consagrados na literatura como o MEEM e o CAMCOG ( $p < 0,001$ ).

No entanto, o TDR apresenta menor sensibilidade e especificidade quando comparado diretamente com o CAMCOG e com o MEEM em todas as escalas de interpretação do relógio ( $p < 0,001$ ). A associação entre TDR e o MEEM apresenta incremento significativo na sensibilidade para o rastreio da DA ( $p < 0,001$ ), comparável à sensibilidade do CAMCOG, uma bateria neuropsicométrica com maior complexidade e duração em sua aplicação.

Os pacientes alocados nesse estudo foram avaliados por dois profissionais ao longo de cinco anos, com ótima inter-confiabilidade, acima de 85% na avaliação dos TDR. A escala de Mendez apresentou o melhor coeficiente de correlação intra-classe, provavelmente por ser a mais quantitativa, com menor margem para interpretação subjetiva (Mendez et al., 1992; Lessing et al., 2008). Conseqüentemente, a escala de Shulman obteve o menor coeficiente entre as três escalas por ser a mais qualitativa com maior incremento de subjetividade (Shulman, 2000). Optou-se pela utilização das escalas de Shulman (Shulman et al., 1993), Mendez (Mendez et al., 1992) e Sunderland et al., 1989) por três razões: 1) são as escalas mais utilizadas na literatura em meio a inúmeros protocolos de análise do TDR (Shulman, 2000; Storey et al., 2001; Richardson & Glass, 2002; Scalan et al., 2002); 2) são as que apresentam melhores resultados com pacientes com baixa escolaridade, presentes em número significativo em nosso estudo (García-Caballero et al., 2006); e 3) as escalas de Shulman e Mendez são as que apresentam as melhores correlações com instrumentos de rastreio para demência, como o MEEM (Shulman, 2000).

Nesta casuística houve predomínio do sexo feminino tanto no grupo de DA (91 mulheres versus 30 homens) como nos controles (64 mulheres versus 35 homens). No grupo de DA, esse predomínio excedeu o esperado pela literatura, geralmente 1.5 vezes a

favor do sexo feminino (Fratiglioni et al., 2002). O maior número de mulheres pode ser atribuído a diversos fatores como: maior longevidade, maior sobrevivência frente a doenças, menor nível educacional, deficiência de estrogênio na terceira idade e exposição a fatores ambientais (Katzman et al., 1993; Heyman et al., 1997). As mulheres também procuram assistência médica com maior frequência do que os homens.

Com relação à escolaridade, os pacientes do grupo DA são menos escolarizados que os pacientes do grupo controle. Nota-se que 64,5% dos pacientes com baixa escolaridade pertencem ao grupo de DA, o que vai de encontro com a literatura (Snowdon et al., 1996). A presença de menores habilidades lingüísticas e intelectuais na infância, a baixa escolaridade e a menor ocupação intelectual ao longo da vida aumentam o risco para DA (Snowdon et al., 2000; Munoz et al., 2000; Anttila et al., 2002). Um idoso de 75 anos com baixa escolaridade tem duas vezes mais risco para DA do que outro com oito anos de escolaridade com a mesma idade (Stern et al., 1994). Pacientes com grande reserva neuronal requerem maior efeito patofisiológico da DA para manifestá-la clinicamente. Sujeitos com maior escolaridade e atividade intelectual pré-mórbida apresentam menor perda metabólica em regiões associativas cerebrais ao longo do curso da DA (Stern et al., 1995; Alexander et al., 1997).

Com relação aos instrumentos utilizados, as medianas do CAMCOG, MEEM e das três versões do TDR no grupo de DA foram menores do que no grupo controle de forma significativa, correspondendo ao esperado segundo a literatura para cada um dos testes utilizados (Sunderland et al., 1989; Mendez et al., 1989; Shulman et al., 1993; Neri et al., 1998; Brucki et al., 2003; Nunes et al., 2008). A correlação é forte, acima de 0,70, entre os resultados das três escalas de TDR com aqueles do MEEM de forma significativa, especialmente para a escala de Shulman, discretamente. Obtivemos boa correlação entre as três escalas de TDR e o MEEM para o grupo com DA isoladamente, com índices entre 0,671 e 0,688, acima da literatura. Tanto a literatura internacional quanto a nacional demonstram correlação moderada entre o TDR e o MEEM. Tombaugh e McIntyre (1992) encontraram coeficiente de 0,61 em sua revisão, enquanto Fuzikawa e colaboradores (2007), em trabalho nacional, apresentaram correlação de 0,64 entre os dois testes. A revisão internacional data de 1992, época na qual existiam poucos estudos



envolvendo o TDR no rastreamento de pacientes com demência. Conseqüentemente, poucas escalas haviam sido avaliadas além de seus estudos originais. É importante frisar que a literatura internacional envolveu trabalhos com pacientes de alta escolaridade e diferentes etiologias de demência (Tombaugh & McIntyre, 1992). No estudo de Fuzikawa, o MEEM foi comparado ao TDR utilizando a escala de Shulman em idosos com baixa escolaridade. Os escores altos do MEEM foram bem correlacionados com a pontuação mais alta do TDR, enquanto que os valores baixos do TDR apresentaram ampla variação de resultados do MEEM. Dois pontos devem ser enfatizados: primeiro, nesse estudo foram avaliados somente sujeitos de baixa escolaridade e segundo, o diagnóstico de demência não foi estabelecido por nenhum critério, podendo contaminar a amostra e falsear os resultados, principalmente do grupo com menor pontuação. A correlação entre o TDR e o MEEM se manteve alta dentro do grupo DA isoladamente.

A correlação entre o TDR e o CAMCOG também foi alta, acima de 0,70, entre os resultados das três escalas de relógio de forma significativa mesmo quando se analisou somente o grupo de DA, especialmente para a escala de Shulman de forma discreta. Existem poucos estudos publicados comparando diretamente o TDR com o CAMCOG (Bourke et al., 1995; Shulman, 2000; Heinik et al., 2002; Heinik et al., 2003; Heinik et al., 2004; van der Burg et al., 2004). Somente um estudo prévio demonstrou fraca correlação entre o TDR de Shulman e o CAMCOG, o único estudo que envolveu controles (van der Burg et al., 2004). O presente estudo teve como objetivo direto essa comparação, utilizando controles cognitivamente normais e envolveu três escalas de TDR. A comparação entre um teste simples de triagem cognitiva como TDR com uma bateria neuropsicométrica mais complexa seria importante para avaliar a capacidade de rastreamento do primeiro instrumento. A maioria destes estudos utilizou amostras mistas de demência e não houve comparação com controles normais. Por essa razão, o presente achado é original e pertinente demonstrando não somente uma boa correlação entre os dois instrumentos, mas de forma homogênea entre as três escalas utilizadas.

No entanto, a correlação foi fraca entre os testes quando se analisou o grupo controle isoladamente. A comparação entre o TDR e o MEEM não apresentou correlação significativa, enquanto que a comparação entre o TDR e CAMCOG encontrou correlação

fraca. Ao contrário do estudo de Fuzikawa e colaboradores (2007), houve grande variação entre as pontuações mais altas do TDR e do MEEM, talvez devido ao fato da amostra atual apresentar escolaridade variada dentro deste grupo. Esse achado merece ser reavaliado em estudo posterior. É possível também que em amostras cognitivamente mais preservadas haja maior variabilidade de desempenho em diferentes provas.

Isoladamente o CAMCOG e o MEEM foram melhores para detecção de DA do que o TDR. O escore de corte do CAMCOG foi um pouco menor do que referido na literatura, provavelmente por nossa amostra envolver idosos com baixa escolaridade. Somente 62 idosos tinham mais de oito anos de escolaridade. A sensibilidade e especificidade do CAMCOG foram menores do que as referidas na literatura (Roth et al., 1986; Hendrie et al., 1988; Neri et al., 1994). Entretanto, apesar da baixa escolaridade, o escore de corte do MEEM, assim como seus valores de sensibilidade e especificidade, se manteve alto, ao contrário do esperado pela literatura nacional (Brucki et al., 2003; Laks et al., 2007).

As notas de corte do TDR obtidas no estudo atual utilizando as três escalas foram superiores às referidas em seus estudos originais, principalmente para a escala de Sunderland. Entretanto, a sensibilidade e especificidade do teste foram menores do que as apresentadas na literatura, variando de 79% de sensibilidade e 80% de especificidade encontrados por Fuzikawa em avaliação da literatura entre 1988 e 2001, e de 85% de sensibilidade e especificidade, encontrados por Shulman entre 1986 e 2000. Somente a sensibilidade da escala de Shulman e a especificidade da escala de Sunderland estão de acordo com esses estudos. Devemos atentar novamente para a composição da amostra atual, constituída por grande número de idosos com baixa escolaridade, e para o desenho do estudo, utilizando um teste mais rigoroso como padrão-ouro para a avaliação do TDR, o que provavelmente justifica esses achados.

Quando combinamos o MEEM com as três escalas de TDR obtivemos aumento da área sob a curva (análise pela ROC) maiores do que as apresentadas pelo MEEM e pelo CAMCOG. Houve aumento da sensibilidade e especificidade na associação dos testes, e a sensibilidade do instrumento combinado foi notável. Esse achado é compatível com a literatura, envolvendo trabalhos com o MEEM e o SKT, também demonstrando

incrementos de até 15%, principalmente na sensibilidade do instrumento combinado (Kirby et al., 2001; Schramm et al., 2002; Flaks et al., 2006).

A escolaridade é identificada como um dos fatores mais influentes no desempenho do TDR em sua função no auxílio diagnóstico das demências (Ainslie & Murden, 1993). Existem evidências que o TDR teria menor rendimento frente a sujeitos com menor escolaridade (Shulman, 2000). Entretanto, a maioria desses estudos envolveu populações de países desenvolvidos e poucos estudos avaliaram pacientes com menos de seis anos de escolaridade (Lam et al., 1998; Royall & Espino, 2002; Wong et al., 2004; Chan et al., 2005; Fuzikawa et al., 2007), sendo a baixa escolaridade apontada como fator negativo para o desempenho do TDR. Realizamos análises para as três escalas de TDR entre sujeitos com quatro anos ou menos de escolaridade e com mais de quatro anos. No grupo menos escolarizado, as três escalas tiveram rendimento superior às médias obtidas com a amostra total do estudo sem alterar seu ponto de corte. Ao contrário, as notas de corte de Shulman e Sunderland foram superiores às referidas em seus estudos originais. O teste apresentou piores resultados de sensibilidade e especificidade de forma significativa no grupo de pacientes com mais de quatro anos de escolaridade, quando comparado ao grupo menos escolarizado. Esses achados são contrários aos encontrados na literatura (Ainslie & Murden, 1993; Shulman, 2000; Shulman et al., 2006).

Atribuímos algumas razões para esse fato. O grupo com menos de quatro anos de escolaridade era constituído de 40 sujeitos normais e 78 com DA. Os pacientes controle apresentaram ótimas pontuações no TDR mesmo com baixa escolaridade, o que pode ter falseado o rendimento do teste do relógio neste grupo, melhorando a sensibilidade e especificidade do teste. O grupo de maior escolaridade foi constituído de 59 sujeitos normais e 43 com DA. Provavelmente, ocorreu o mesmo erro, mas de forma inversa nesse grupo. Os pacientes com DA, em número substancial, diminuíram a sensibilidade e especificidade do teste. Diversos pacientes com DA neste grupo tinham CDR 0,5, ou seja, estágio muito leve do quadro e associado a um pior rendimento do TDR (Powlishta et al., 2002). Estes resultados merecem investigação em estudo posterior, incluindo a análise do rendimento do TDR em diferentes níveis de escolaridade dentro do mesmo grupo de pacientes. Os estudos presentes na literatura avaliando escolaridade e

TDR envolveram pacientes com escolaridade maior do que é encontrada em nosso meio, poucos estudos utilizaram controles normais ou teste padrão-ouro para comparação de resultados, e nenhum comparou o rendimento do teste do relógio com mesmo padrão estatístico englobando sujeitos normais e com DA (Shulman, 2000; García-Caballero et al., 2006; Fuzikawa et al., 2007)

O presente estudo apresenta algumas limitações. É um estudo retrospectivo com análise transversal dos resultados dos testes. Há um predomínio do sexo feminino acima do referido pela literatura. Não foi possível estabelecer uma relação clara entre a influência da escolaridade e o desempenho do TDR. Por outro lado, o estudo é um dos poucos trabalhos envolvendo o TDR que compara pacientes portadores de DA com controles normais, utilizando uma bateria estruturada para diagnóstico, o CAMCOG, como padrão-ouro para referencial na análise comparativa do rendimento do TDR (Shulman, 2000; Schramm et al., 2002; van der Burg et al., 2004). Comparou-se ainda o desempenho do teste do relógio com o teste de rastreio cognitivo mais utilizado no mundo, o MEEM. A maioria dos trabalhos envolvendo TDR e demência, incluindo DA, utilizou somente a análise dos relógios de pacientes com demência sem comparação com controles saudáveis (Bourke et al., 1995; Shulman, 2000; Storey et al., 2001; Richardson & Glass, 2002; Heinik et al., 2002; Scalan et al., 2002; Powlishta et al., 2002; Connor et al., 2005). A amostra atual apresentou número proporcional de portadores de DA e controles, com idade equivalente entre os grupos, assim como um grande número de pacientes, acima de 70%, em estado inicial da doença, com CDR 0,5 ou 1,0. Poucos estudos na literatura revelam o estágio clínico da demência de sua amostra (Powlishta et al., 2002). O estudo também objetivou a comparação do TDR em pacientes com DA utilizando três escalas muito comuns na literatura, uma vez que não há consenso sobre qual seria o melhor método para analisar o TDR. Os resultados atuais apoiam evidências anteriores sobre a não influência do método utilizado para a análise do TDR.

Apesar das limitações apresentadas, este estudo envolve um conjunto de características dificilmente encontradas na literatura sobre TDR. Os resultados gerados que o TDR é um bom teste de rastreio, quando comparado ao MEEM e ao CAMCOG, podendo ser utilizada a escala de interpretação com a qual o examinador possua mais afinidade.

Quando utilizado em associação ao MEEM, sua capacidade de rastreamento cognitivo é equivalente à apresentada por instrumentos mais complexos como o CAMCOG. Não foi possível responder com clareza a dúvida sobre a influência da escolaridade, havendo a necessidade de novos estudos.

## **9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Agrell B, Dehlin O. The clock-drawing test. *Age Ageing*. 1998;27:399–403.
- Ainslie NK, Murden RA. Effect of education on the clock drawing dementia screen in non-demented elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:249-52.
- Alexander GE, Furey ML, Grady CL, et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 1997;154:165-172.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1987.
- American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4<sup>th</sup> ed. Washington, D.C.: American Psychiatry Association, 1994.
- Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1–42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. *Arch Neurol*. 1999;56:673–80.
- Antilla T, Helkala EL, Kivipelto, et al. Midlife income, occupation, APOE status, and dementia: a population-based study. *Neurology* 2002;59:887-893.
- Bartenstein P, Minoshima S, Hirsch C, et al. Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT. *J Nucl Med*. 1997;38:1095–1101.
- Bertolucci P. Instrumentos para o rastreio das demências. In: Forlenza OV, Caramelli P. *Neuropsiquiatria geriátrica*. São Paulo, SP: Atheneu, 2000.
- Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52:1-7.
- Bertolucci PHF, Okamoto IH, Brucki SMD, Siveiro MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:532-6.

Bertolucci PHF, Okamoto IH, Neto JT, Ramos LR, Brucki SMD. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Rev Psiq Clin*. 1998;25:80-3.

Blacker D, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: current status and future prospects. *Arch Neurol*. 1998;55:294-6.

Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral gray matter of elderly subjects. *Br J Psychiat*. 1968;114:797-811.

Bodner T, Delazer M, Kemmler G, et al. Clock drawing, clock reading, clock setting, and judgment of clock faces in elderly people with dementia and depression. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1146-50.

Borson S, Brush M, Gil E, et al. The clock drawing test: utility for dementia detection in multiethnic elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54:534-40.

Bottino CMC, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Neto MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr*. 2002;14:59-72.

Bottino CMC, Stoppe Jr A, Scalco AZ, Ferreira RCR, Hototian S, Scalco MZ Validade e Confiabilidade da Versão brasileira do CAMDEX. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:20.

Bourke J, Castleden CM, Stephen R, Dennis M. A comparison of clock and pentagon drawing in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1995;10:703-5.

Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Krasnov C. Screening for dementia. A systematic evidence review. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2002. Acesso no site [www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm).

Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. Screening for Dementia in Primary Care: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2003;138:927-37.



Braekhus A, Laake K, Engedal K. A low, 'normal' score on the Mini-Mental State Examination predicts development of dementia after three years. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:656-61.

Brodaty H, Clarke J, Ganguli M, et al. Screening for cognitive impairment in general practice: toward a consensus. *Alzheimer Dis Assoc Dis.* 1998;12:1-13.

Brodaty H, Moore CM. The clock drawing test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1997;12:619-27.

Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health.* 1998;88:1337-42.

Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiat.* 1997;55:56-61.

Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61:777-81.

Bush C, Kozak J, Elmslie T. Screening for cognitive impairment in the elderly. *Can Fam Physician.* 1997;43:1763-68.

Butler SM, Ashford JW, Snowdon DA. Age, education, and changes in the Mini-Mental State Exam scores of older women: findings from the Nun Study. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:675-81.

Cahn-Weiner DA, Sullivan EV, Shear PK. Brain structural and cognitive correlates of clock drawing performance in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychological Soc.* 1999;5:502-9.

Callahan CM, Hendrie HC, Tierney WM. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med.* 1995;122:422-9.

Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ*. 1994;150:899-913.

Caramelli P, Areza-Fegyveres R. Doença de Alzheimer. In: Forlenza OV. *Psiquiatria geriátrica*. São Paulo, SP: Atheneu, 2007.

Caselli RJ, Reiman EM, Locke DE, et al. Cognitive domain decline in healthy apolipoprotein E epsilon4 homozygotes before the diagnosis of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64:1306-11.

Chan CC, Yung CY, Pan PC. Screening of dementia in Chinese elderly adults by the clock drawing test and the time and change test. *Hong Kong Med. J* 2005;11:13-19.

Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shanke R, Katsman R. Criteria for diagnostic of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers. *Neurology*. 1992;42:473-80.

Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's practice parameters. *Neurology*. 1997;49:925-35.

Cooper B, Bickel H, Schaufele M. Early development and progression of dementing illness in the elderly: a general-practice based study. *Psychol Med*. 1996;26:411-9.

Costa PT Jr, Williams TF, Somerfield M, et al. recognition and Initial Assessment of Alzheimer's Disease and Related Dementias. Clinical Practice Guideline no. 19. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research; 1996. AHCPR publication no. 97-0702.

Critchley M. *The parietal lobes*. New York, NY: Hafner Publishing Company, 1953.

Cummings JL. Drug therapy: Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:56-67.

Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*. 1998;51 (1 Suppl 1):S2-17.

Death J, Douglas A and Kenny RA. Comparison of clock drawing with mini-mental state examination as a screening test in elderly acute hospital admissions. *Postgraduate Medical Journal*. 1993;69:696–700.

de Jong W, Jansen RW, Pijnenburg YA, et al. CSF neurofilament proteins in the differential diagnosis of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:936-38.

Devanand DP, Pelton GH, Zamora D, et al. Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2005;62:975-80.

Diniz BS, Pinto JA Jr J, Forlenza OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and beta-amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *World J Biol Psychiatry*. 2007;13:1-11.

Doraiswamy PM, Charles HC, Krishnan KRR. Prediction of cognitive decline in early Alzheimer's disease. *Lancet*. 1998;352:1678.

Drickamer MA, Lachs MS. Should patients with Alzheimer's disease be told their diagnosis? *N Engl J Med*. 1992;326:947-51.

Dunkin JJ, Anderson-Hanley C. Dementia caregiver burden: a review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology*. 1998;51:S53-60.

Eefsting JA, Boersma F, Van den Brink W, Van Tilburg W. Differences in prevalence of dementia based on community survey and general practitioner recognition. *Psychol Med*. 1996;26:1223-30.

Engelhardt E, Moreira DM, Laks J. Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:865-70.

Ernst RL, Hay JW. The US economic and social costs of Alzheimer's disease revisited. *Am J Public Health*. 1994;84:1261-64.

Esteban-Santillan C, Praditsuwan R, Ueda H, et al.. Clock drawing test in very mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46:1266-69.

Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2003;327:128–32.

Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA.* 1989;262:2551-6.

Evans DA, Smith LA, Scherr PA, Albert MS, Funkenstein HH, Hebert LE. Risk of death from Alzheimer's disease in a community population of older persons. *Am J Epidemiol.* 1991;134:403-12.

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA.* 1997;278:1349-56.

Ferrucci L, Cecchi F, Guralnik JM, et al. for the FINE Study Group. Does the clock drawing predict cognitive decline in older persons independent of the Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:1326-31.

Flaks MK, Yassuda MS, Regina AC, Cid CG, Camargo CH, Gattaz WF, Forlenza OV. The Short Cognitive Performance Test (SKT): a preliminary study of its psychometric properties in Brazil. *Int Psychogeriatr.* 2006;18:121-33.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" - a practical method for grading the mental state of patients for clinician. *J Psychiat Res.* 1975;12:189-98.

Forsell Y, Winblad B. Major depression in a population of demented and nondemented older people: prevalence and correlates. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46:27–30.

Forstl H, Burns A, Levy R, Cairns N. Neuropathological basis for drawing disability (constructional apraxia) in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*. 1993;23:623–29.

Fox NC, Warrington EK, Rossor MN. Serial magnetic resonance imaging of cerebral atrophy in preclinical Alzheimer's disease. *Lancet*. 1999;353:2125.

Frank RM, Byrne GJ. The clinical utility of the Hopkins Verbal Learning Test as a screening test for mild dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:317-24.

Freedman M, Leach L, Kaplan E, et al. *Clock-drawing: a neuropsychological analysis*. New York, NY: Oxford University Press, 1994.

Fuzikawa C, Uchoa E, Lima-Costa MF. Teste do relógio: uma revisão da literatura sobre este teste para rastreamento de déficit cognitivo. *J Bras Psiquiatr*. 2003a;52(3):223-35.

Fuzikawa C, Lima-Costa MF, Uchoa E, Barreto SM, Shulman KI. A population-based study on the intra- and inter-rater reliability of the Clock-Drawing Test in Brazil: the Bambuí Health and Ageing Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003b;18:450–56.

Fuzikawa C, Lima-Costa MF, Uchoa E, Barreto SM, Shulman KI. Correlation and agreement between the Mini-mental State Examination and the Clock Drawing Test in older adults with low levels of schooling: the Bambuí Health Aging Study (BHAS). *Int Psychogeriatr*. 2007;19:657-67.

Galasko D, Chang L, Motter R, et al. High cerebrospinal fluid tau and low amyloid beta42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol*. 1998;55:937–45.

García-Caballero A, Recimil MJ, García-Lado I, et al. ACE clock scoring: a comparison with eight standard correction methods in a population of low educational level. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2006;19:216-19.

Glasser M. Alzheimers disease and dementing disorders: practices and experiences of rural physicians. *Am J Alzheimers Care Rel Disord Res*. 1993;8(4):28-35.

Gold DP, Reis MF, Markiewicz D, Andres D. When home caregiving ends: a longitudinal study of outcomes for caregivers of relatives with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:10-6.

Goodglass H, Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1983.

Grafström M, Fratiglioni L, Sandman PO, Winblad B. Health and social consequences for relatives of demented and non-demented elderly. A population based study. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:861-70.

Green RC, Cupples LA, Go R, et al. Risk of dementia among White and African American relatives of Alzheimer disease patients. *JAMA.* 2002;287:329–36.

Gruber NP, Varner RV, Chen YW, Lesser JM. A comparison of the clock drawing test and the Pfeiffer short portable mental status questionnaire in a geropsychiatry clinic. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1997;12:526-32.

Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:95-102.

Heinik J, Reider-Groswasser II, Solomesh I, et al. Clock drawing test: correlation with linear measurements of CT studies in demented patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15:1130-37.

Heinik J, Solomesh I, Berkman P. Correlation between the CAMCOG, the MMSE, and three clock drawing tests in a specialized outpatient psychogeriatric service. *Arch Gerontol Geriatr.* 2004;38:77–84.

Heinik J, Solomesh I, Shein V, Becker D. Clock drawing test in mild and moderate dementia of the Alzheimer's type: a comparative and correlation study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002 May;17(5):480-5.

Heinik J, Solomesh I, Bleich A, Berkman P. Are the Clock-Drawing Test and the MMSE Combined Interchangeable with CAMCOG as a Dementia Evaluation Instrument in a Specialized Outpatient Setting? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003;16:74-79.

Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2000;54: 295-301.

Hendrie HC, Hall KS, Brittain HM, et al. The CAMDEX: replication with a US sample. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36:402-8.

Herrmann N, Kidron D, Shulman KI, et al. Clock tests in depression, Alzheimer's disease, and elderly controls. *Int J Psychiatry Med.* 1998; 28(4):437-47.

Herrera Jr. E, Caramelli P, Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, estado de São Paulo. *Rev Psiquiatr Clin.* 1998;25:70-73.

Herrera Jr. E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16:103-8.

Heun R, Papassotiropoulos A, Jennessen F. The validity of psychometric instruments for detection of dementia in the elderly general population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13:368-80.

Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, Piper C. Predictors of time to institutionalization of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XVII. *Neurology* 1997;48:1304-1309.

Hoffman JM, Hanson MW, Welsh KA, et al. Interpretation variability of 18FDG-positron emission tomography studies in dementia. *Invest Radiol.* 1996;31:316-22.

Hoffman JM, Welsh-Bohmer K, Hanson M, et al. FDG-PET imaging in pathologically verified dementia. *J Nucl Med.* 2000;41:1920-28.

Hofman A, Ott A, Breteler MM, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet.* 1997;349:151-4.

Hogervorst E, Combrinck M, Lapuerta P, Rue J, Swales K, Budge M. The Hopkins Verbal Learning Test and screening for dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13:13-20.

Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, issue 3. art. no.: CD003799.

Holman BL, Johnson KA, Gerada B, Carvalho PA, Satlin A. The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: a prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med*. 1992;33:181-5.

Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams JW Jr. Does this patient have dementia? *JAMA*. 2007;297:2391-404.

Hoyert DL, Kochanek KD, Murphy SL. Deaths: final data for 1997. *Natl Vital Stat Rep*. 1999;47:1-104.

Huey ED, Mirza N, Putnam KT, Soares H, Csako G, Levy JA, Copenhaver B, Cohen RM, Sunderland T. Stability of CSF beta-amyloid(1-42) and tau levels by APOE genotype in Alzheimer patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22:48-53.

Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, Coben LA, Martin RL. A new scale for the staging of dementia. *Brit J Psychiatry*. 1982;140:566-72.

Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology*. 1999;52:1555-62.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br). Consultado em julho 2007.

Jack Jr CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997;49:786-94.

Jagust W, Thisted R, Devous MD, et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology*. 2001;56:950-56.



Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology*. 2007;69:871-79.

Jarvenpaa T, Rinne JO, Raiha I, et al. Characteristics of two telephone screens for cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13:149-55.

Jha A, Tabet N, Orrell M. To tell or not to tell—comparison of older patients' reaction to their diagnosis of dementia and depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:879-85.

Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000;356:1627–31.

Jitapunkul S, Lailert C, Worakul P, Srikiatkachorn A, Ebrahim S. Chula Mental Test: a screening test for elderly people in less developed countries. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1996;11:714-20.

Jitapunkul S, Worakul P, Kiatprakoth J. Validity of clinical use of the Clockdrawing Test in Thai elderly patients with memory problems. *J Med Assoc Thai*. 2000;83:342–47.

Johnson KA, Jones K, Holman BL, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*. 1998;50:1563-71.

Jorm AF, Jacomb PA. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): socio-demographic correlates. *Psychol Med*. 1989;19:1015–22.

Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. 1998;51:728-33.

Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;76:465-79.

Juby A. Correlation between the Folstein Mini-Mental State Examination and Three Methods of Clock Drawing Scoring. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12:87-91.

Juby A, Tench S, Baker V. The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-mental State Examination score. *CMAJ*. 2002;167:859–64.

Juottonen K, Lehtovirta M, Helisalml S, Riekkinen PJ, Soininen H. Major decrease in the volume of the entorrhinal cortex in patients with Alzheimer's disease carrying the apolipoprotein E E-4 allele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65:322-27.

Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:13-20.

Kirby M, Denihan A, Bruce I, Coakley D, Lawlor BA. The clock drawing test in primary care: sensitivity in dementia detection and specificity against normal and depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:935-40.

Kirk A, Kertesz A. On drawing impairment in Alzheimer's disease. *Arch Neurology*. 1991;48:73-77.

Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1143-53.

Kozora E, Cullum CM. Qualitative features of clock drawing in normal aging and Alzheimer's disease. *Psychol Assess*. 1994;1:179-87.

Kukull WA, Larson EB, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1061–67.

Laakso MP, Soininen H, Partanen K, et al. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging*. 1998;19:23–31.

Lagaay AM, van der Meij JC, Hijmans W. Validation of medical history taking as part of a population based survey in subjects aged 85 and over. *BMJ*. 1992;304:1091-2.

Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol*. 1989;46:849-53.

Laks J, Baptista EM, Contino AL, de Paula EO, Engelhardt E. Mini-Mental State Examination norms in a community-dwelling sample of elderly with low schooling in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23:315-19.

Lam LWC, Chiu HFK, Ng KO, et al. Clock-face drawing, reading and setting tests in the screening of dementia in Chinese elderly adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1998;53B:353-57.

Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*. 1996;46:641-50.

Law S, Wolfson C. Validation of a French version of an informant-based questionnaire as a screening test for Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1995;167:541-4.

Lawrence J, Davidoff D, Katt-Lloyd D, Auerbach M, Hennen J. A pilot program of improved methods for community-based screening for dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:205-11.

Lee H, Lawton BA. State-dependent nature of the clock drawing task in geriatric depression. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:796-98.

Lee H, Swanwick GRJ, Cohen RF, Lawlor BA. Use of the clock drawing test in the diagnosis of mild and very mild Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 1996;8:469-76.

Lessig M, Scanlan JM, Nazemi H, Borson S. Time that tells: critical clock-drawing errors for dementia screening. *Int Psychogeriatr* 2008;20:459-470.

Li G, Larson EB, Sonnen JA, et al. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:878-85.

Lindeboom J, Launer LJ, Schmand BA, Hooyer C, Jonker C. Effects of adjustment on the case-finding potential of cognitive tests. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:691-5.

Lopes MA, Bottino CMC. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo. Análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60:61-69.

Lourenço RA, Veras RP. Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients. *Rev Saude Publica*. 2006;40:712-19.

Machado JCB. Doença de Alzheimer. In: Freitas EV, Py L, Neri AL, Cançado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2002.

Manos PJ. Ten-point clock test sensitivity for Alzheimer's disease in patients with MMSE scores greater than 23. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14:454-58.

Manos PJ, Wu R. The ten point clock test: a quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients. *Int J Psychiatry Med*. 1994;24:229-44.

Martinelli JE, Aprahamian I, Regazzini RV. Diagnóstico de demência de Alzheimer: comparação entre o CAMDEX e o Teste do Desenho do Relógio. VI Fórum Brasileiro de Neuropsiquiatria Geriátrica / IV Reunião Regional da Latin American Initiative – International Psychogeriatric Association 2002. Apresentação oral.

Martinelli JE, Aprahamian I, Regazzini RV, Damasceno BP. The Clock Drawing Test can be a single screening test? Results correlation with the The Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) for dementia. 11<sup>th</sup> Congress of The International Psychogeriatric Association 2003. Poster presentation.

Mattman A, Feldman H, Forster B, et al. Regional HmPAO SPECT and CT measurements in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci*. 1997;24:22-28.

Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 1998;338:506-11.

McDowell I, Kristjansson B, Hill GB, Hebert R. Community screening for dementia: the Mini Mental State Exam (MMSE) and Modified Mini-Mental State Exam (3MS) compared. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:377-83.

McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology.* 1996;47:425-32.

McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(3 Suppl):271-6.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. *Neurology.* 1984;34:939-44.

Mendez MF, Ala T, Underwood K. Development of scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:1095-99.

Mielke R, Heiss WD. Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neural Transm.* 1998;53(suppl):237-50.

Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142:37-46.

Moore V, Wyke MA. Drawing disability in patients with senile dementia. *Psychol Med.* 1984;14:97-105.

Morris JC, Berg L, Coben LA, et al. Clinical Dementia Rating (CDR). In: Bergener M, Finkel SI, eds. *Treating Alzheimer's and other dementias: clinical applications of recent research advances.* New York, NY: Springer, 1995.

Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39:1159-65.

Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA*. 2000;283:1007-15.

Mundt JC, Ferber KL, Rizzo M, Greist JH. Computer-automated dementia screening using a touch-tone telephone. *Arch Intern Med*. 2001;161:2481-7.

Murden RA, McRae TD, Kaner S, et al. Mini-mental state exam scores vary with education in blacks and whites. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:149-55.

Nee LE, Eldridge R, Sunderland T, Thomas CB, Katz D, Thompson KE, Weingartner H, Weiss H, Julian C, Cohen R. Dementia of the Alzheimer type: clinical and family study of 22 twin pairs. *Neurology*. 1987;37:359-63.

Neri M, Roth M, Mountjoy CQ, et al. Validation of the full and short forms of the CAMDEX interview for diagnosing dementia. Cambridge Examination for Mental Disorders in the Elderly. *Dementia*. 1994;5:257-65.

Neri M, Rubichi S, DeVreese LP, Roth M, Cipolli C. Validation of the full and short forms of the CAMDEX interview for diagnosing dementia: evidence from a one-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9:339-46.

Neilsen HM, Minthon L, Londos E, et al. Plasma and CSF serpins in Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2007;69:1569-79.

Nilsson LG, Adolfsson R, Bäckman L, Cruts M, Nyberg L, Small BJ, Van Broeckoven C. The influence of APOE status on episodic and semantic memory: data from a population-based study. *Neuropsychology*. 2006;20:645-57.

Nishiwaki Y, Breeze E, Smeeth L, Bulpitt CJ, Peters R, Fletcher AE. Validity of the Clock-Drawing Test as a screening tool for cognitive impairment in the elderly. *Am J Epidemiology*. 2004;160:797–807.

Nitrini R, Caramelli P, Herrera Jr. E, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;18:241-46.

Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3-A).

Nunes PV, Diniz BS, Radanovic M, Abreu ID, Borelli DT, Yassuda MS, Forlenza OV. CAMCOG as a screening tool for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia in a Brazilian clinical sample of moderate to high education. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; publicação online em 8 de maio.

O'Brien JT, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Chiu E, Tress B. Temporal lobe magnetic resonance imaging can differentiate Alzheimer's disease from normal aging, depression, vascular dementia and other causes of cognitive impairment. *Psychol Med*. 1997;27:1267–75.

O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB, Brook CP, Reiss BB, Roth M. Do general practitioners miss dementia in elderly patients? *BMJ*. 1988;297:1107-10.

Olafsdottir M, Skoog I, Marcusson J. Detection of dementia in primary care: the Linköping study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000;11:223-9.

O'Rourke N, Tuokko H, Hayden S, Beattie BL. Early identification of dementia: predictive validity of the clock test. *Arch Clin Neuropsychol*. 1997;12:257-67.

Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1998;147:574-80.

Paganini-Hill A, Clark LJ, Henderson VW, Birge SJ. Clock drawing: analysis in a retirement community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:941-47.

Patterson CJ, Gauthier S, Bergman H, et al. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ*. 1999;160:S1-15.

Pedersen IB, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4462-69.

Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:1197-1204.

Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23:433-41.

Powlishta KK, Von Dras DD, Stanford A, et al. The clock drawing test is a poor screen for very mild dementia. *Neurology*. 2002;59:898-903.

Philpot M. Critique of the clock-drawing test. *Int Psychogeriatrics*. 2004;16(3):251-56.

Porto CS, Charchat-Fishman H, Caramelli P, Bahia VS, Nitrini R. Brazilian version of the Mattis Dementia Rating Scale. Diagnosis of dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiat*. 2003;61:339-45.

Pucci E, Belardinelli N, Regnicolo L, et al. Hippocampus and parahippocampal gyrus linear measurements based on magnetic resonance in Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 1998;39:16-25.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. The clockdrawing test in elderly Italian community dwellers: associations with socio-demographic status and risk factors for vascular cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16:287-95.

Reiman EM, Uecker A, Caselli RJ, et al. Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1998;44:288-91.



Richardson HE, Glass JN. A comparison of scoring protocols on the clock drawing test in relation to ease of use, diagnostic group, and correlations with Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:169-73.

Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet.* 2002;360:1759–66.

Roberts RO, Cha RH, Knopman DS, Petersen RC, Rocca WA. Postmenopausal estrogen therapy and Alzheimer disease: overall negative findings. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20:141-6.

Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol.* 2002;59:223–27.

Rose S, de Zubicaray G, Wang D, et al. A 1H-MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression. *Magn Reson Imaging.* 1999;17:291-99.

Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Frequency and characteristics of silent dementia among elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA.* 1997;277:800-5.

Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, et al. CAMDEX. A standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry.* 1986;149:698–709.

Rouleau I, Salmon DP, Butters N, et al. Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's Disease. *Brain Cogn.* 1992;18:70–87.

Rouleau I, Salmon DP, Butters N. Longitudinal analysis of clock drawing in Alzheimer's disease patients. *Brain Cogn.* 1996;31:17-34.

Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:588-94.

Royall DR, Mulroy AR, Chiodo LK, Polk MJ. Clock drawing is sensitive to executive control: a comparison of six methods. *J Gerontol Psychol Sci Soc Sci.* 1999;54:P328–33.

Royall DR, Espino DV, Polk MJ, et al. Validation of a Spanish translation of the CLOX for use in Hispanic samples: the Hispanic EPESE study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18:135–41.

Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1997;336:1216–22.

Scanlan J, Borson S. The Mini-Cog: receiver operating characteristics with expert and naive raters. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16:216-22.

Scanlan JM, Brush M, Quijano C, Borson S. Comparing clock tests for dementia screening: naive judgments vs formal systems—what is optimal? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17:14-21.

Schoonenboom NS, Pijnenburg YA, Mulder C, et al. Amyloid beta(1-42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;62:1580-84.

Schramm U, Berger G, Muller R, Kratzsch T, Peters J, Frolich L. Psychometric properties of Clock Drawing Test and MMSE or Short Performance Test (SKT) in dementia screening in a memory clinic population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17:254-60.

Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, Fleissner K. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes. *Gerontologist.* 1995;35:771-91.

Seigerschmidt E, Mosch E, Siemen M, Förstl H, Bickel H. The clock drawing test and questionable dementia: reliability and validity. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17:1048–54.

Shonk T, Moats R, Gifford P, et al. Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology.* 1995;195:65-72.

Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:548-61.

Shulman KI, Feinstein A. *Quick cognitive screening for clinicians*. London: Martin Dunitz, 2003.

Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock-drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1993;8:487-96.

Shulman KI, Herrmann N, Brodaty H, et al. IPA survey of brief cognitive screening instruments. *Int Psychogeriatr*. 2006;18:281-94.

Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1986;1:135-40.

Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2651-62.

Silverstone FA, Duke WM, Wolf-Klein GP. Clock drawing helps when communication fails (letter). *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:1155.

Slooter AJ, Cruts M, Van Broeckhoven C, Hofman A, van Duijn CM. Apolipoprotein E and longevity: the Rotterdam Study. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1258-9.

Small GW, Rabins PV, Barry PP, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus Statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association and the American Geriatrics Society. *JAMA*. 1997;278:1363-70.

Snowdon DA, Greiner LH, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and the neuropathology of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease: findings from the Nun Study. *Ann NY Acad Sci* 2000;903:34-38.

Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, et al. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: findings from the Nun Study. *JAMA* 1996;275:528-532.

Solomon PR, Brush M, Calvo V, et al. Identifying dementia in the primary care practice. *Int Psychogeriatr*. 2000;12:483-93.

Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1998;55:349-55.

Somerfield MR, Weisman CS, Ury W, Chase GA, Folstein MF. Physician practises in the diagnosis of dementing disorders. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:172-75.

Souza DR, de Godoy MR, Hotta J, Tajara EH, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism in late-onset Alzheimer's disease and vascular dementia in Brazilians. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36:919-23.

Stefani A, Martorana A, Bernardini S, et al. CSF markers in Alzheimer disease patients are not related to the different degree of cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2006;251:124-8.

Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:1004-1010.

Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, et al. Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reseve against Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45: 55-60.

Sternberg SA, Wolfson C, Baumgarten M. Undetected dementia in community-dwelling older people: the Canadian Study of Health and Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:1430-4.

Storey JE, Rowland JTJ, Basic D, Conforti DA. A comparison of five clock scoring methods using ROC (receiver operating characteristic) curve analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:394-9.

Storey JE, Rowland JT, Basic D, Conforti DA. Accuracy of the clock drawing test for detecting dementia in a multicultural sample of elderly Australian patients. *Int Psychogeriatrics*. 2002;14:259–71.

Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37:725-9.

Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA*. 2003;289:2094-103.

Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2004;23:159–69.

Szekely CA, Breitner JC, Fitzpatrick AL, Rea TD, Psaty BM, Kuller LH, Zandi PP. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type. *Neurology*. 2008;70:17-24.

Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry*. 1987;48:314-8.

Thal LJ, Thomas RG, Mulnard R, Sano M, Grundman M, Schneider L. Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition. *Arch Neurol*. 2003;60:209–12.

Tombaugh TN, McIntyre NT. The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:922-35.

Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Miller JA, Beattie BL. The clock test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:579-84.

Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Rae S, O'Rourke N. A comparison of alternative approaches to the scoring of clock drawing. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000;15:137-48.

U.S. General Accounting Office. Alzheimer's Disease: Estimates of Prevalence in the United States. Washington, DC: U.S. General Accounting Office, 1998. Publication HEHS 98-16.

U.S. Office of Technology Assessment. Losing a Million Minds: Confronting the Tragedy of AD and Other Dementias. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1987.

U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Alexandria, VA: International Medical Publishing; 1996:531-40.

Valcour VG, Masaki KH, Curb JD, Blanchette PL. The detection of dementia in the primary care setting. *Arch Intern Med.* 2000;160:2964-8.

Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology.* 2001;56:592-8.

Van der Burg M, Bouwen A, Stessens J, et al. Scoring clock tests for dementia screening: a comparison of two scoring methods. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19:685-9.

Van Gool WA, Walstra GJ, Teunisse S, et al. Diagnosing Alzheimer's disease in elderly, mildly demented patients: the impact of routine single photon emission computed tomography. *J Neurol.* 1995;242:401-5.

Van der Flier WM, Schoonenboom SN, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. The effect of APOE genotype on clinical phenotype in Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;67:526-7.

Villa G, Gainotti G, De Bonis C. Constructional disabilities in focal brain damaged patients: Influence of hemispheric side, locus of lesion and coexistent mental deterioration. *Neuropsychologia.* 1986;24:497-510.

Visser PJ, Verhey FR, Ponds RW, et al. Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:479-84.

Wahlund LO, Julin P, Lannfelt L., et al. Inheritance of the ApoE epsilon-4 allele increases the rate of brain atrophy in dementia patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999;10:262-8.

Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. 2007;14:e1-26.

Wang PN, Liao SQ, Liu RS, et al. Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology*. 2000; 54: 2061–6.

Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. Clock completion: an objective screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:1235-40.

Wilder D, Cross P, Chen J, et al. Operating characteristics of brief screens for dementia in a multicultural population. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1995;3:96-107.

Wolf-Klein GP, Silverstone FA, Levy AP, Brod M. Screening of Alzheimer's disease by clock drawing. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37:730-4.

Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*. 2000;57:1439–43.

World Health Organization (WHO). The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993.

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatric Res*. 1983;17:37-49.

Zandi PP, Anthony JC, Hayden KM, Mehta K, Mayer L, Breitner JC. Reduced incidence of AD with NSAID but not H2 receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology*. 2002;59:880–6.

## **10- ANEXOS**



## ANEXO 1

**Critérios diagnósticos para demência de Alzheimer do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (McKhann et al., 1984).**

*Demência de Alzheimer provável*

### I. Critério

1. Demência estabelecida por exame clínico
  - a. documentado pelo Mini-Exame do Estado Mental ou similar
  - b. confirmado por avaliação neuropsicológica
2. Déficit em duas ou mais áreas da cognição
3. Piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas
4. Sem distúrbio da consciência
5. Início entre 40 e 90 anos de idade
6. Ausência de doenças sistemáticas ou cerebrais que poderiam provocar déficit progressivo da memória e cognição

### II. Dados de suporte

1. Deterioração progressiva de funções cognitivas específicas como linguagem, habilidades motoras e perceptuais
2. Atividades de vida diária comprometida
3. História familiar de desordem semelhante
4. Análise de LCR normal, alterações não-específicas no EEG e evidência de atrofia cerebral em TC

### III. Compatível com:

1. Ocorrência de platôs no curso da doença
2. Sintomas associados como alteração do comportamento, distúrbio do sono e perda de peso
3. Outras anormalidades neurológicas em alguns como sinais motores (hipertonia, mioclonias, alteração da marcha na fase avançada da doença)
4. Crises convulsivas na fase avançada da doença
5. Tomografia computadorizada normal para a idade

### IV. Quadros que tornam o diagnóstico improvável

1. Início súbito, apoplético
2. Sinais neurológicos focais
3. Distúrbio de marcha ou crises convulsivas no início ou precocemente no curso da doença

### *Demência de Alzheimer possível*

### V. Critério

1. Síndrome demencial com início, apresentação e evolução atípicas
2. Permitida uma segunda desordem sistêmica ou cerebral suficiente para produzir demência, mas não considerada como causa da demência
3. Para fins de pesquisa, um único déficit progressivo é suficiente

## ANEXO 2

### **Critérios diagnósticos para demência de Alzheimer do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais da Associação de Psiquiatria Americana versão IV (American Psychiatric Association, 1994)**

A. Desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos manifestados tanto por (1) quanto por (2):

- (1) comprometimento da memória (capacidade prejudicada de aprender novas informações ou recordar informações anteriormente aprendidas)
- (2) uma (ou mais) das seguintes perturbações cognitivas:
  - (a) afasia (perturbação da linguagem)
  - (b) apraxia (capacidade prejudicada de executar atividades motoras, apesar de um funcionamento motor intacto)
  - (c) agnosia (incapacidade de reconhecer ou identificar objetos, apesar de um funcionamento sensorial intacto)
  - (d) perturbação do funcionamento executivo (isto é, planejamento, organização, seqüenciamento, abstração)

B. Os déficits cognitivos nos Critérios A1 e A2 causam, cada qual, prejuízo significativo no funcionamento social ou ocupacional e representam um declínio significativo em relação a um nível anteriormente superior de funcionamento.

C. O curso caracteriza-se por um início gradual e um declínio cognitivo contínuo.

D. Os déficits cognitivos nos Critérios A1 e A2 não se devem a quaisquer dos seguintes fatores:

- (1) outras condições do sistema nervoso central que causam déficits progressivos na memória e cognição (por ex., doença cerebrovascular, doença de Parkinson, doença de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal, tumor cerebral)

- (2) condições sistêmicas que comprovadamente causam demência (por ex., hipotireoidismo, deficiência de vitamina B<sub>12</sub> ou ácido fólico, deficiência de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infecção com HIV)
- (3) condições induzidas por substâncias

E. Os déficits não ocorrem exclusivamente durante o curso de um *delirium*

F. A perturbação não é melhor explicada por um outro transtorno do Eixo I (por ex., Transtorno Depressivo Maior, Esquizofrenia).

### ANEXO 3

#### Pontuação dos Sub-itens do Mini Exame do Estado Mental (Folstein et al., 1975).

**Orientação** - temporal = 5 pontos  
- espacial = 5 pontos

**Memória imediata** = 3 pontos

**Atenção e cálculo** = 5 pontos

**Evocação** = 3 pontos

**Linguagem** - nomeação = 2 pontos  
- repetição = 1 ponto  
- comando = 3 pontos  
- ler e obedecer = 1 ponto  
- escrever uma frase = 1 ponto  
- copiar um desenho = 1 ponto

**Total de pontos = 30**

## ANEXO 4

### Adaptação da pontuação do TDR pela escala de Shulman et al., 1993.

5 pontos = desenho do relógio perfeito.

4 pontos = mínimo erro visuoespacial.

3 pontos = representação inadequada do horário “11:10”, sem grande alteração visuoespacial.

2 pontos = erro visuoespacial moderado, impossibilitando a indicação com os ponteiros.

1 ponto = desenhos de relógio com grande desorganização visuoespacial.

0 ponto = incapacidade para representar qualquer imagem que lembre um relógio.

**Total de pontos: 5 ( ponto de corte: 3)**

## ANEXO 5

### Adaptação da pontuação do TDR pela escala de Sunderland et al., 1989.

10 pontos = Ponteiros na posição correta.

9 pontos = Erro discreto no posicionamento dos ponteiros.

8 pontos = Erro notável no posicionamento dos ponteiros.

7 pontos = Ponteiros fora da posição solicitada.

6 pontos = Uso inadequado dos ponteiros ou forma alternativa para indicar horário.

5 pontos = Acúmulo de números no primeiro ou último quadrante; ou ordem anti-horária no posicionamento dos números dentro do relógio.

4 pontos = Distorção na seqüência numérica do relógio. Integridade do relógio está perdida (números fora do relógio, ausência de números).

3 pontos = Ausência de ponteiros. Relação entre números e círculo do relógio desordenada.

2 pontos = Vaga impressão de um desenho de relógio.

1 ponto = Ausência do desenho ou esboço de uma imagem gráfica.

**Total de pontos: 10 (ponto de corte: 6)**

## ANEXO 6

### Adaptação da pontuação do TDR pelo Clock Drawing Interpretation Scale (Mendez et al., 1992).

(1 ponto por item correto)

1. Tentativa de indicar horário de qualquer forma.
2. Todos os elementos fazem parte da figura do “relógio”.
3. Há uma figura fechada sem falhas.

*Pontuar somente se houver os números do relógio.*

4. Um “2” está presente e é apontado de alguma forma para um horário.
5. A maioria dos símbolos está distribuída no círculo sem maiores falhas.
6. Três ou mais quadrantes do relógio tem um ou mais números apropriados  
(12-3; 3-6; 6-9; 9-12)
7. A maioria dos símbolos está ordenada numa distribuição normal de relógio  
ou estão em distribuição horário.
8. Todos os símbolos estão dentro da figura.
9. Um “11” está presente e é devidamente apontado para horário.
10. Todos os números 1-12 estão indicados.
11. Não há duplicação ou repetição de números.
12. Não há substituição de algarismos arábicos ou romanos.
13. Os números não costumam ultrapassar o 12.
14. Todos os símbolos circundam igualmente o canto do relógio.
15. Sete ou mais símbolos do mesmo tipo são ordenados sequencialmente.



*Pontuar somente se houver ponteiros.*

16. Os ponteiros saem do canto.
17. Um ponteiro é visivelmente maior que o outro.
18. Há dois ponteiros claramente separados.
19. Os ponteiros estão totalmente dentro do relógio.
20. Há uma tentativa de indicar horário com um ou dois ponteiros

**Total de pontos: 20 ( ponto de corte: 18)**

## ANEXO 7

### *Pontuação dos sub-ítem do CAMCOG*

<b>Orientação</b>	- temporal = 5 pontos - espacial = 5 pontos
<b>Linguagem</b>	- compreensão- resposta motora = 4 pontos - resposta verbal = 3 pontos - leitura = 2 pontos  - expressão - definições = 6 pontos - nomes de figuras = 6 pontos - fluência verbal = 6 pontos - repetição + endereço = 3 pontos
<b>Memória</b>	- remota = 6 pontos - recente = 4 pontos - aprendido - evocação = 6 pontos - reconhecimento = 6 pontos - fixação (endereço) = 5 pontos
<b>Atenção</b>	- contagem regressiva = 2 pontos - subtração dos sete = 5 pontos
<b>Praxia</b>	= 12 pontos
<b>Cálculo</b>	= 2 pontos
<b>Pensamento abstrato</b>	= 8 pontos
<b>Percepção</b>	= 11 pontos
<b>Total de pontos = 107</b>	

## ANEXO 8

### *Escala de Depressão Geriátrica (Geriatric Depression Scale – Yesavage et al., 1983).*

Questões	Respostas
(1) Em geral, você está satisfeito com sua vida?	sim/não
(2) Você abandonou várias de suas atividades ou interesses?	sim/não
(3) Você sente que sua vida está vazia?	sim/não
(4) Você se sente aborrecido com frequência?	sim/não
(5) Você está de bom humor durante a maior parte do tempo?	sim/não
(6) Você teme que algo de ruim aconteça com você?	sim/não
(7) Você se sente feliz durante a maior parte do tempo?	sim/não
(8) Você se sente desamparado a maior parte do tempo?	sim/não
(9) Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	sim/não
(10) Você acha que apresenta mais problemas com a memória do que antes?	sim/não
(11) Atualmente, você acha maravilhoso estar vivo? sim/não	
(12) Você considera inútil a forma em que se encontra agora?	sim/não
(13) Você se sente cheio de energia?	sim/não
(14) Você considera sem esperança a situação em que se encontra?	sim/não
(15) Você considera que a maioria das pessoas está melhor do que você?	sim/não

As seguintes respostas valem um ponto:

(1) não	(2) sim	(3) sim	(4) sim	(5) não
(6) sim	(7) não	(8) sim	(9) sim	(10) sim
(11) não	(12) sim	(13) não	(14) sim	(15) sim

*Os escores inferiores a 5 são normais; entre 5 e 10 indicam depressão leve a moderada; escores maiores que 10 indicam depressão grave.*