UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

FLÁVIA ANDRÉA PRADO PATROCÍNIO

O *binding* da memória visual de curto-prazo em pacientes com CCL e DA

Ribeirão Preto

2017

FLÁVIA ANDRÉA PRADO PATROCÍNIO

O *binding* da memória visual de curto-prazo em pacientes com CCL e DA

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Ciências – Programa de Pós-Graduação em Neurologia.

Orientador: Prof. Dr. Vitor Tumas

Ribeirão Preto

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Patrocínio, Flávia Andréa Prado

O *binding* da memória visual de curto-prazo em pacientes com CCL e DA. Ribeirão Preto, 2017.

88 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Tumas, Vitor

1. Doença de Alzheimer 2. Comprometimento cognitivo leve
3. Envelhecimento 4. Memória

Nome: PATROCINIO, Flávia Andréa Prado Patrocinio

Título: O *binding* da memória visual de curto-prazo em pacientes com CCL e DA

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Vitor Tumas, por ter acreditado que eu conseguiria cumprir essa tarefa, pelos ensinamentos e apoio.

À Maria Paula Foss, grande inspiração profissional, que esteve ao meu lado em todos os momentos, compartilhando sua sabedoria e amor pela neuropsicologia.

Aos participantes desse estudo que permitiram minha entrada, mesmo que breve, em suas vidas.

À equipe da NCP, em especial Ângela, Nathália e Manuelina, por toda contribuição na captação da amostra.

Aos psicólogos Bruna, Nyanne, Rafael e Tâmara que colaboraram na coleta de dados.

À professora Mônica Yassuda e ao Mário Amore pela parceria e grande auxílio prestado.

Aos pesquisadores Mário Parra e Sérgio Della Sala por disponibilizarem a versão da tarefa das habilidades de *memory binding* que utilizamos nesse estudo.

Ao professor César Galera e seu orientando Rafael pelas orientações e ajuda em assuntos tecnológicos.

Ao Cássio por ter realizado a análise estatística e esclarecido minhas dúvidas com paciência.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela concessão da bolsa de mestrado e apoio financeiro para realização desta pesquisa.

Aos meus pais Maria e Devaír, por terem me ensinado o valor da educação e da família, e por compreenderem a minha ausência nos momentos difíceis pelos quais passamos.

Ao meu marido Édipo por sempre apoiar minhas escolhas e confiar em meu julgamento, pela serenidade, leveza e amor que traz aos meus dias.

À memória dos meus avós Andréa e José, meus maiores incentivadores, fonte de inspiração eterna e responsáveis por despertarem em mim o interesse pelos estudos.

Aos meus irmãos (Fabrício e Fábio), sobrinhas (Maria Eduarda, Isabela e Gabriela), sogra (Edivanda), vó de coração (Leonilda) e cunhado (Viktor) por dividirem suas vidas comigo.

Aos meus companheiros de quatro patas (alguns em memória) Thor, Brutus, Laika, Chérie, Marie, Luna, Ozzy, Hórus e Whisky por tornarem minha vida mais leve,

Às minhas amigas Camila, Iara, Érica e Bruna pelo tempo que compartilhamos, por me ouvirem nos momentos de desespero e pelos conselhos.

Finalmente, agradeço à Deus por ter colocado todas essas pessoas especiais em minha vida, por sua generosidade e por me dar forças diariamente para continuar.

RESUMO

PATROCINIO, Flávia Andréa Prado. **O *binding* da memória visual de curto-prazo em pacientes com CCL e DA.** 2017. 100 f. Dissertação (Mestrado em Neurologia e Neurociências) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

O fenômeno de *binding* consiste na integração de diversas características individuais (como formas e cores) para formação de uma representação única (exemplo: formas coloridas). Estudos demonstraram que o *binding* na memória visual de curto-prazo se mostrou sensível às alterações precoces da doença de Alzheimer (DA). Entretanto, ainda não foi comparado o desempenho de indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL), que se constitui em uma situação de risco para demência, e DA. O Objetivo desse trabalho foi caracterizar o desempenho de 3 grupos (controles saudáveis, CCL e DA) em diferentes condições da tarefa de *binding* da memória visual de curto-prazo, além de compará-los visando verificar se a mesma é capaz de discriminar os indivíduos com CCL de idosos saudáveis e com DA. Avaliou-se 21 controles saudáveis, 26 CCL e 19 DA nessa tarefa e numa bateria de testes neuropsicológicos de memória, atenção, funções executivas, linguagem e *praxia* construtiva. A performance cognitiva dos três grupos foi comparada pela análise de covariância (ANCOVA). Todas as condições da tarefa de binding foram capazes de diferenciar significativamente o grupo controle do CCL, bem como do DA. Entretanto, apenas a evocação livre *binding* conseguiu discriminar também CCL de DA. Esses resultados corroboram a utilização da tarefa de binding na memória visual de curto-prazo como uma ferramenta de detecção precoce de DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Comprometimento cognitivo leve, Memória visual de curto-prazo

ABSTRACT

PATROCINIO, Flávia Andréa Prado. **Visual short-term memory binding in patients with MCI and AD**. 2017. 100 f. Dissertação (Mestrado em Neurologia e Neurociências) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017

Binding consists in the integration of individual characteristics (such as color and shapes) to create a single representation (exemplo: colored forms). Studies demonstrated that binding in short-term visual memory is sensitive to early changes in Alzheimer's disease (AD). However, it has not yet been compared the performance of individuals with mild cognitive impairment (MCI), which constitutes a risk situation for dementia, and AD. The objective of the study was to characterize the performance of three groups (healthy controls, MCI and AD) in different conditions of this short-term visual memory task, in addition to comparing them to verify if it is able to discriminate individuals with MCI from healthy elderly and AD. Were assessment 21 healthy controls, 26 MCI and 19 AD in this task and in a battery of neuropsychological tests of memory, attention, executive functions, language and constructive práxis. The cognitive performance of the three groups was compared by analysis of covariance (ANCOVA). All conditions of the binding task were able to significantly differentiate the control group from CCL as well as from AD. However, only an free recall binding was able to discriminate also CCL from DA. These results corroborate the use of the short-term visual memory binding task as an early detection tool for AD.

Keywords: Alzheimer's disease, Mild cognitive impairment, Short-term visual memory

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1 O fenômeno de envelhecimento populacional.....	9
1.2 Cognição em idosos.....	10
1.3 Memória.....	13
1.4 As habilidades de <i>memory binding</i>	16
2. OBJETIVO.....	20
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
3.1 Participantes.....	23
3.2 Instrumentos.....	25
3.3 Procedimento de coleta de dados.....	42
3.4 Aspectos éticos.....	43
3.5 Análise estatística.....	43
4. RESULTADOS.....	45
4.1 Dados demográficos.....	46
4.2 Avaliação neuropsicológica.....	47
4.3 Tarefa de memória de curto-prazo <i>binding</i>	53
5. DISCUSSÃO.....	68
Referências.....	74
Anexos.....	81

1. INTRODUÇÃO

1.1 O Fenômeno de Envelhecimento Populacional:

A diminuição da taxa de natalidade e o aumento da taxa de mortalidade levam a um fenômeno de envelhecimento populacional que tem sido observado em diversas partes do mundo (FERRI, 2012). O Brasil, nas últimas décadas, tem vivenciado mudanças socioeconômicas, tais como a inserção da mulher no mercado de trabalho e o advento de métodos contraceptivos, que contribuíram para que sua caracterização populacional sofresse uma transformação drástica.

Durante todo o Século XX e início do Século XXI a população Brasileira teve um aumento substancial em números gerais. A taxa de mortalidade começou a cair bruscamente entre as décadas de 40 e 60, já a taxa de fecundidade sofreu uma diminuição a partir da década de 70 (WONG; CARVALHO, 2012). Essa conjuntura fez com que o Brasil na década de 90 tivesse pela primeira vez um número maior de idosos do que de jovens, realidade essa que vem se consolidando

O último censo realizado pelo IBGE em 2010 quando comparado ao de 2000, mostrou que o número de crianças e adolescentes entre 0 e 14 era de 46 milhões, 4,6 milhões a menos do que o anterior (RIGOTTI, 2012). Já as populações de pessoas em idade ativa e de idosos apresentaram aumento significativo, sendo que a última chegou a marca de mais de 20 milhões, representando assim 10,8% da população total (KUCHEMANN, 2012)

Acredita-se que essa tendência deva ser mantida nos próximos anos, a estimativa é de que em 2030 o número de pessoas com mais de 65 anos chegue a 30 milhões no Brasil (FERRI, 2012).

Esse movimento de envelhecimento populacional traz repercussões e exige adequações em diversas áreas, sendo o âmbito da saúde um dos mais influenciados por tal processo, o que se deve em grande parte a maior carga de doenças nessa população, além do aumento de incapacidades e incremento da utilização dos serviços de saúde. Entretanto, deve-se pontuar que tais fatos podem ser, se não totalmente evitados, ao menos diminuídos caso haja uma mudança de práticas curativas para outras que visem a prevenção (VERA, 2009)

1.2 Cognição em Idosos:

Sabe-se que o processo de envelhecimento acarreta em diversas mudanças, não apenas físicas, mas também cognitivas. Há um intenso debate acerca do que pode ser considerado normal ou não. Nessa discussão dois conceitos se mostram importantes: autonomia e independência. O primeiro diz respeito a habilidade do indivíduo entender e decidir de acordo com sua própria vontade, já o segundo se refere a capacidade de executar atividades de vida diária sem nenhuma ou pouca ajuda externa.

O envelhecimento cerebral normal é um processo biológico e universal em que, apesar da diminuição da capacidade de adaptação mediante condições de sobrecarga funcional, não há deterioração da autonomia e independência do sujeito. (FARFEL, 2014)

Contudo, estudos demonstram que mesmo idosos saudáveis apresentam desempenho menor em uma variedade de testes cognitivos quando comparados a grupos mais jovens. Pode-se dizer, portanto que existe uma relação significativa entre capacidade cognitiva e idade, uma vez que com o aumento do segundo há uma diminuição no primeiro (SALTHOUSE; CZAJA, 2000).

Foss, Formigheri e Speciali (2009) realizaram uma pesquisa com o objetivo de caracterizar o funcionamento cognitivo de idosos brasileiros saudáveis. Para tanto utilizou-se uma bateria de testes neuropsicológicos. Os resultados evidenciaram uma grande variabilidade de performance dos sujeitos avaliados, sugerindo que o envelhecimento cognitivo, mesmo entre indivíduos normais, é um processo heterogêneo, dependente de diversas variáveis, entre as quais está a escolaridade.

Dentro do *continuum* de envelhecimento cerebral, a outra extremidade é associada à doenças cerebrais, em geral neurodegenerativas e considerada patológica, pois embora também se relacione a redução de manutenção da homeostase e sobrecarga funcional, desencadeia o surgimento de sintomas neurológicos que prejudicam a autonomia e independência do idoso (FARFEL, 2014).

De modo geral, pode-se dizer que o envelhecimento cerebral e as funções cognitivas que dele derivam, apresentam uma expressão heterogênea na população, que vai desde uma condição de relativa preservação, denominada normal, até outra

de maior declínio funcional ou degeneração, a síndrome demencial, e entre as quais se encontram diversos estágios intermediários, como a queixa subjetiva de memória (QSM) e o comprometimento cognitivo leve (CCL) (APRAHAMIAN; RADANOVIC; FORLENZA, 2014).

A QSM é relativamente comum entre os idosos, com taxas de prevalência entre 25% e 56%, e que pode representar um prenúncio de declínio adicional ao longo do tempo, elevando o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) (REISBERG et al., 2013). Dada sua importância clínica e visando a uniformização de pesquisas, Jessen et al. (2014) propuseram os seguintes critérios diagnósticos: (1) percepção subjetiva de declínio persistente na capacidade cognitiva quando comparado ao padrão pregresso e não relacionado a um evento agudo, (2) desempenho normal em testes neuropsicológicos padronizados para classificação de CCL e DA. Os critérios de exclusão são: (1) CCL, DA prodrômica e demência, (2) pode ser explicado por doença psiquiátrica ou neurológica (exceto DA), desordem médica, uso de medicação ou substâncias.

O termo CCL tem sido utilizado para denominar indivíduos que apresentam algum tipo de alteração em suas funções cognitivas mas permanecem relativamente funcionais, o que os impede de serem classificados como portadores de demência. A sistematização da definição e dos parâmetros operacionais de CCL foi realizada por Petersen et. al (2001). Dez anos depois, um grupo de trabalho do The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association revisou essas proposições, apresentando como critérios diagnósticos: (1) Percepção de declínio na cognição em relação ao padrão pregresso, (2) Comprometimento em um ou mais domínios cognitivos, (3) Preservação da independência funcional e (4) não ser demência. Além disso, foram abordados os prováveis mecanismos etiológicos dessa condição, visando o diagnóstico precoce da DA por meio de biomarcadores. (ALBERT et al., 2011).

O CCL pode ser classificado quanto à quantidade de domínios cognitivos afetados (único domínio e múltiplos domínios) e quanto ao comprometimento ou não da memória (amnésico e não amnésico).

A identificação do CCL vem ganhando destaque, tanto no contexto clínico quanto no ambiente de pesquisa, e isto deve-se ao fato de que estes pacientes

apresentam risco aumentado de progressão para DA. Constituindo-se em um grupo estratégico tanto na prevenção quanto na busca pelo tratamento precoce das demências (APRAHAMIAN; RADANOVIC; FORLENZA, 2014).

Leis, Taragano e Aleggri (2013) acompanharam durante um ano controles saudáveis e pacientes com diferentes classificações de CCL (amnéstico, não-amnéstico e múltiplos domínios) através de avaliações realizadas por meio de baterias neurológicas e neuropsicológicas. Os resultados evidenciaram que nesse período nenhum indivíduo saudável desenvolveu demência. 35% dos CCL amnéstico evoluíram para DA, entre os CCL de múltiplos domínios essa taxa foi de 31,6%, e entre não-amnéstico encontrou-se 11,1%.

Em outro estudo, que seguiu idosos com idade média de 75 anos por 30 meses, encontrou-se números ainda maiores. A taxa de conversão para DA foi de 48,7% entre os sujeitos com CCL amnéstico e de 26,8% para o CCL não-amnéstico. Com relação aos normais, apenas 12,6% desenvolveram a doença no mesmo intervalo de tempo. Os autores concluíram que pacientes com CCL apresentam maior probabilidade de progressão para DA (FISCHER et al., 2007)

No contexto brasileiro os resultados apontam na mesma direção, uma cohort conduzida no sul do país observou que entre os participantes com CCL a taxa anual de conversão para DA foi de 8,5% (GODINHO et al., 2012).

O diagnóstico das demências ainda é essencialmente clínico e assim, a avaliação das alterações cognitivas torna-se necessária para a identificação dos casos. Nesse contexto a avaliação neuropsicológica poderá fornecer um perfil mais apurado das alterações cognitivas dos pacientes, dentro de um embasamento teórico que correlaciona os dados comportamentais ou cognitivos com alterações cerebrais presumidas ou verificadas.

Para que seja feito o diagnóstico de demência é necessário que haja declínio na memória associado a um déficit de pelo menos uma outra função cognitiva, são elas: linguagem, gnosias, praxias e funções executivas. Além disso, essas alterações devem impactar sobre as atividades de vida diária do sujeito, especialmente as relacionadas ao trabalho, sociais e de relacionamento (CARAMELLI; BARBOSA, 2002).

Em uma pesquisa realizada numa cidade do Interior de São Paulo, Nitrini (2002) evidenciou que a taxa de prevalência de demência apresenta um aumento exponencial com a idade, dobrando a cada cinco anos o que corrobora outros estudos na área.

Burla et al. (2013) em recente estudo de revisão sobre o panorama atual das demências no Brasil analisou 13 artigos e mostrou que a taxa bruta de prevalência de demência na população idosa varia de 2,03% a 12,10%. Com bases nesses dados, estima-se que a taxa média seja de 7,6%. Em 2010 o número de idosos com demência foi de aproximadamente 1069 mil. Caso a taxa de crescimento dessa população se mantenha constante em 2020 esse número será 53% maior e a taxa de incidência chegará a 2,7 novos idosos com demência para cada 1000 idosos por ano.

A investigação, portanto, das funções cognitivas afetadas pelo envelhecimento deve fazer parte das políticas públicas de saúde, pois, a compreensão das alterações típicas dessa faixa etária provê os fundamentos para identificação precoce das manifestações associadas à processos patológicos como nas demências. A identificação precoce de quadros demenciais poderá favorecer uma melhor qualidade de vida para idosos (MOTA; AGUIAR, 2007).

1.3 Memória

As funções cognitivas em sua grande maioria dependem da capacidade humana de armazenar informações provenientes da experiência e evocar grande parte desses conteúdos de forma intencional. O processo pelo qual o ser humano adquire uma nova informação recebe o nome de aprendizagem, já o mecanismo que envolve a codificação, o armazenamento e a evocação dessa informação aprendida é chamado memória. (PURVES et al., 2008)

Ao longo dos anos muitos modelos que visam explicar a memória humana têm sido propostos e revisados, (ABREU et al., 2014). Lezak (2004) indicou que já haviam sido listados na literatura 134 tipos de memória. Kandel et al. (2014) propõe que a memória pode ser classificada em relação à duas dimensões: curso temporal do armazenamento e a natureza da informação armazenada.

O eixo de estudos que diz respeito a inscrição da memória no tempo é chamado de diacrônico ou sequencial. A divisão que é comumente empregada a categoriza em três tipos: memória de curto prazo, memória de longo prazo e memória operacional (SANTOS et al., 2013).

Figura 1 - Divisão temporal da memória:

Fonte: Purves (2010)

Os conceitos de memória de curto e de longo prazo derivam do sistema proposto por Atkinson e Shiffrin em 1968 (ABREU; MATOS, 2010). A memória de longo prazo é relacionada a conteúdos previamente armazenados, permitindo uma conservação durável das informações. Baddeley, Anderson e Eysenck (2011) apresentam a classificação de Squire (1992), que a distingue em dois tipos: memória explícita ou declarativa e memória implícita ou não declarativa. A primeira tem como característica principal a evocação intencional, e se subdivide em semântica, quando diz respeito a fatos de conhecimento geral, e episódica, quando se refere a eventos pessoais. Já a segunda está relacionada a ocorrência de aprendizado que se reflete em desempenho, como por exemplo andar de bicicleta.

Figura 2 - Componentes da memória de longa duração

Fonte: Baddeley, Anderson e Eysenck (2011)

A memória de curto prazo tem como característica principal sua limitação em relação a quantidade de informação que consegue manter, além de possuir um tempo de permanência muito breve e de requerer uma reprodução imediata, ela também é bastante sensível a estimulação externa, sendo facilmente anulada devido à interferências. (SANTOS et al., 2013).

Posteriormente foi incorporado ao eixo diacrônico o conceito de memória operacional, ou de trabalho, que foi descrito pela primeira vez por Baddeley & Hitch em 1974 (ABREU et al, 2014). Ela é formada em parte pela memória de curta duração (BADDELEY; ANDERSON; EYSENCK, 2011), e de maneira geral, pode ser compreendida como um sistema de armazenamento temporário de informações que também permite que esses dados sejam monitorados e manipulados, além de ser considerado atualmente como um componente das funções executivas que serve de base para outros processos cognitivos complexos e que têm um papel importante em atividades do dia-a-dia tais como resolução mental de contas matemáticas (MALLOY-DINIZ et al., 2014).

Desde a sua descoberta até os dias atuais, o modelo de memória de trabalho têm sido alvo de discussões o que implica em novos estudos e modificações constantes. (LOGIE, 2003). Do ponto de vista funcional, o conceito de memória de trabalho foi associado a memória de curto prazo (ABREU et al, 2014).

O Sistema mais aceito atualmente concebe a existência de um processador que teria uma capacidade de atenção limitada, o executivo central, e que seria responsável pelo controle de três subsistemas subservientes: o laço fonológico, o esboço visuoespacial e o buffer episódico.

Figura 3 – Modelo memória de trabalho

Fonte: Baddeley, Anderson e Eysenck (2011)

O laço fonológico é o responsável por guardar as informações de conteúdo verbal, e seria composto por dois componentes, um armazenador passivo (*phonological store*) e um sistema ativo de recitação (*inner speech*). Os conteúdos referentes a objetos e suas relações espaciais são armazenadas pelo rascunho visuoespacial, que é igualmente composto de um armazenador passivo (*visual cache*) e um recitador ativo (*inner scribe*). Finalmente, as informações contidas nos armazenadores verbais e visuais seriam integradas pelo buffer episódico, que pode também recorrer a memória de longo prazo para compor e armazenar uma representação complexa desses conteúdos (GALERA, GARCIA & VASQUES, 2013).

1.4 As habilidades de *memory binding*

Dentro do constructo de memória existe uma função denominada *binding*, que integra múltiplos elementos de eventos complexos numa representação unificada. Na memória de longo prazo, *binding* é o mediador da aprendizagem por meio de associação entre eventos significativos. Já na memória de curto prazo, é o responsável pela retenção temporária de associações ou conjunções de

características, tais como forma e cor de uma maçã vermelha (BADDELEY, 2000). Acredita-se que essas integrações sejam realizadas pelo buffer episódico. (BADDELEY, ALLEN & HITCH, 2011).

Atualmente têm-se feito um esforço no sentido de compreender melhor as habilidades de *memory binding*. Diversas pesquisas estão sendo realizadas para entender seus mecanismos, como se dá sua evolução ao longo da vida humana, verificar se existem diferenças em sua atuação na memória de longo e de curto prazo e até a busca por uma possível aplicabilidade clínica.

Um estudo realizado através de uma plataforma online e que contou com a participação de 55753 indivíduos de 138 países, teve como objetivo avaliar pequenas mudanças na memória de trabalho visual possivelmente relacionadas à idade. Os resultados mostraram que dos 8 aos 20 anos há um aumento na capacidade de memória de trabalho visual, e que posteriormente, a partir dos 21 anos, a mesma sofre um declínio linear, sendo que participantes entre 42 e 55 tiveram um desempenho comparável ao de 8-9 anos, o que piorou ainda mais após os 56 anos de idade. Quando analisado o desempenho dos mesmos indivíduos, mas dessa vez com a condição de *binding*, achou-se resultados semelhantes, com aumento nessa capacidade ao longo da infância que tendia a reversão na vida adulta e posteriormente permanecia relativamente estável até a velhice (BROCKMOLE; LOGIE, 2013)

Esse achado vai de encontro a um estudo anterior realizado por Brockmole et al. (2008) que mostrou desempenho semelhante entre grupos de idosos e jovens adultos na condição de *binding*.

A partir desses resultados, que culminaram na constatação de que há uma relativa preservação no envelhecimento normal das habilidades de *memory binding*, outras pesquisas foram realizadas buscando verificar essa condição em pacientes com alterações patológicas.

Parra (2009) observou que em pacientes com a forma esporádica da doença de Alzheimer as habilidades de *binding na memória de curto-prazo* relacionada ao domínio verbal estavam comprometidas.

Em 2010, investigou-se o *binding* para memória de curto prazo em pacientes com a forma familiar de doença de Alzheimer. Buscou-se verificar a existência de um

comprometimento no domínio visual dessa função e se esse prejuízo poderia ou não ser utilizado na detecção precoce desse tipo de patologia. Participaram no total 22 pacientes com doença de Alzheimer familiar causado pela mutação no gene E280A, 30 portadores assintomáticos dessa mesma alteração genética e 30 controles parentes saudáveis, sem a mutação. Todos foram avaliados através de uma tarefa de memória de curto prazo e uma bateria neuropsicológica, que compreendia testes de memória associativa e não-associativa, atenção, linguagem e funções executivas e viso espaciais. A tarefa era realizada no computador e avaliava a memória de curto prazo para um conjunto de estímulos, que podiam ser formas (polígonos de 6 lados), cores, ou combinações de formas e cores (condição de *binding*). Os resultados mostraram que os pacientes com Alzheimer e os portadores assintomáticos foram significativamente pior na condição de *binding* da tarefa do que os participantes controle. Além disso, quando comparado a avaliação neuropsicológica não houve diferenças entre portadores e normais. Conclui-se que a tarefa de *binding* tem mais sensibilidade e especificidade para pacientes com Alzheimer e portadores assintomáticos do que outras medidas neuropsicológicas, o que sugere que déficits no *binding* em memória de trabalho pode ser um marcador pré-clínico do Alzheimer familiar (PARRA et al., 2010).

Ainda nos dias atuais o diagnóstico diferencial entre doença de Alzheimer e depressão maior em idosos pode gerar dúvidas, uma vez que o perfil cognitivo dessas duas condições é parecido. Baseado na premissa de que o *binding* para memória de curto prazo não sofre alterações significativas em idosos normais, e que existem evidências que essa condição é prejudicada em pacientes com DA, pensou-se em investigar também pacientes depressivos e comparar esses dois grupos com um grupo controle para verificar se as diferenças permaneciam. Participaram do estudo 14 indivíduos com Alzheimer, 14 com depressão maior e 14 idosos saudáveis. Quando comparado a performance na memória de curto-prazo para formas e cores todos os grupos tiveram resultados equivalentes. Já para a condição de *binding* os pacientes com Alzheimer foram significativamente piores do que os demais, o que pode indicar que comprometimentos específicos nessa função podem contribuir para o diagnóstico diferencial dessas duas patologias (PARRA et al., 2010).

Com tantos resultados contundentes sobre o *binding* no diagnóstico de DA buscou-se verificar se essa alteração seria aplicável para outros tipos de síndromes

demenciais. Foram avaliados 15 participantes com doença de Alzheimer, 17 com demência frontotemporal, 14 com síndrome demencial associada a doença de Parkinson, 14 com demência do tipo vascular, 10 com demência de corpos de Lewy e 20 indivíduos saudáveis. E mais uma vez foram observados déficits na capacidade de *binding* em pacientes com DA que não foram encontrados nas outras condições patológicas nem nos participantes controle, sugerindo que o *binding* pode estar relacionado a funções executivas e mecanismos de memória que são comprometidos na condição da doença de Alzheimer e não em outros tipos de demência.

Koppara et. al (2015) aplicou a tarefa de *binding* visual e uma bateria de testes neuropsicológicos em três grupos compostos por: 23 idosos saudáveis, 19 idosos com queixa subjetiva de memória (QSM) e 23 idosos com comprometimento cognitivo leve (CCL). Os resultados evidenciaram que, quando comparados, houve uma diferença significativa de desempenho no *binding*, tanto entre os grupos de saudáveis e o QSM quanto entre o QSM e o CCL. Em nenhum teste neuropsicológico a performance dos pacientes com QSM diferiu significativamente dos saudáveis. Os autores concluíram que o *binding* é capaz de detectar comprometimentos cognitivos sutis que ainda não são observáveis pela testagem neuropsicológica convencional.

Desse modo, tendo em vista que o *binding* já mostrou indícios de aplicabilidade no diagnóstico diferencial e pré-clínico da DA e que o CCL constitui um grupo de risco para desenvolvimento de demência, faz-se necessário o desenvolvimento de pesquisas que visem a aplicação e comparação desta tarefa nos dois grupos.

2. OBJETIVO

1. Caracterizar a aplicação da tarefa de *binding* em idosos saudáveis, CCL e DA
2. Comparar os resultados dos três grupos avaliados (DA, CCL e Controles) na tarefa de *binding*
3. Verificar se existe correlação entre o teste de *binding* e os resultados da avaliação neuropsicológica.

3.MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Participantes

Participaram deste estudo 66 pessoas idosas divididas em 3 grupos: 21 controles saudáveis (CS), 26 com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e 19 com doença de Alzheimer (DA) em estágio inicial.

Todos eram provenientes da região de Ribeirão Preto, estado de São Paulo e foram selecionados no período de abril de 2014 à novembro de 2016 nos seguintes lugares: Ambulatórios de neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCRP) e do Centro de Saúde Escola (CSE – Cuiabá). Também foram incluídos voluntários que se apresentaram após anúncio em meios de comunicação e indicados por outros participantes.

Critérios de inclusão grupo de idosos saudáveis:

- Idade a partir de 60 anos;
- Escolaridade igual ou superior a 2 anos;
- Preservação da independência funcional;
- Visão normal ou corrigida pra normal e sem problemas para detectar cores;
- Sem demência e sem CCL;
- Ausência de déficit motor que comprometa o uso de lápis e papel;
- Ausência de doenças neurológicas e psiquiátricas que comprometam o Sistema Nervoso Central;
- Ausência de Doenças cardiovasculares e outras doenças sistêmicas que comprometam o Sistema Nervoso Central;

Critérios de Inclusão grupo de idosos com CCL:

- Idade a partir de 60 anos;
- Escolaridade igual ou superior a 2 anos;
- Diagnóstico de CCL de acordo com as recomendações do National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic guidelines for MCI (ALBERT et al. 2011);
- Visão normal ou corrigida pra normal e sem problemas para detectar cores;
- Ausência de déficit motor que comprometa o uso de lápis e papel;
- Não apresentar causas vasculares, traumáticas ou condições médicas gerais que sejam identificadas como causas para o déficit cognitivo;

Critérios de Inclusão grupo de idosos com DA inicial:

- Idade a partir de 60 anos;
- Escolaridade igual ou superior a 2 anos;
- Diagnóstico de DA provável de acordo com as recomendações do National Institute on Aging- Alzheimer's Association diagnostic guidelines for Alzheimer's disease (MCKHANN et al. 2011);
- Visão e habilidades físicas adequadas para realização da avaliação;
- Ausência de déficit motor que comprometa o uso de lápis e papel;
- Não apresentar causas vasculares, traumáticas ou condições médicas gerais que sejam identificadas como causas para o déficit cognitivo;

3.2 Instrumentos

3.2.1 Triagem médica

A princípio foram colhidos dados demográficos básicos (nome, sexo, data de nascimento, idade, escolaridade, anos de estudo e dominância manual) e complementares (cor do paciente, estado civil e atividade profissional). Havia então a primeira parte, que consistia no preenchimento de um *ckecklist* visando o diagnóstico e verificação dos critérios de inclusão

Posteriormente o médico investigava os aspectos clínicos referentes aos sintomas iniciais, história clínica atual e história familiar. Além de perguntas abertas, foram também utilizados os seguintes instrumentos:

3.2.1.1 Cumulative illness rating scale

De rápida aplicação, foi desenvolvida por Linn et al. (1968) com o objetivo de aferir o comprometimento físico. Posteriormente modificada Miller et al. (1991), uma nova versão para a população idosa foi adaptada e validada. A partir do critério clínico, o médico avalia cada sistema do corpo (vascular, respiratório, nervoso, etc.) atribuindo uma nota que varia entre 0 e 4 pontos de acordo com a gravidade. A pontuação total consiste na soma de todas as notas atribuídas a cada sistema. Considera-se que altas pontuações correspondem a pior condição de saúde.

3.2.1.2 Escore isquêmico de Hachinski

Concebido para utilização no diagnóstico diferencial entre Doença de Alzheimer e Demência Vascular. Sua pontuação máxima é 18. Escores de 4 ou menos apontam para causas degenerativas, já acima de 7 há maior probabilidade de estarem relacionadas à etiologia vascular (ROSEN et al, 1980).

3.2.1.3 Questionário de queixas subjetivas de memória (MAC-Q)

É um questionário desenvolvido com o objetivo de quantificar possíveis declínios de memória associados à idade. Sua versão reduzida é composta por 6 questões em que o avaliando é solicitado a comparar suas habilidades mnésticas atuais com as que possuía no passado escolhendo sua resposta entre 5 afirmações que variam entre muito melhor agora a muito pior agora. A menor pontuação possível é 7, e a maior 35, quanto maior o score pior o indivíduo avalia sua memória atual. (CROOK; FEHER; LARRABEE, 1992).

3.2.1.4 Escala geriátrica de depressão (15 itens)

Instrumento desenvolvido como forma de rastreio de depressão em idosos por Yesavage et al. (1983). De início contava com 30 questões, posteriormente foi reduzida à uma versão de 15 itens, a partir dos itens que mais fortemente se relacionavam com o diagnóstico de depressão. Suas perguntas são de fácil compreensão, possui respostas do tipo dicotômica: sim ou não, além de demandar baixo tempo de aplicação (PARADELA; LOURENÇO; VERAS, 2005). Diversos estudos foram conduzidos no contexto brasileiro, Almeida e Almeida (1999) sugeriram que a melhor nota de corte seria 5/6.

3.2.1.5 Avaliação clínica da demência (Clinical Dementia Rating – CDR)

Desenvolvida por pesquisadores da Universidade de Washington, para verificar a presença e estagiar a demência na Doença de Alzheimer. Possui um roteiro de entrevista semiestruturada a ser aplicada no indivíduo e em seu cuidador, com o objetivo de avaliar a performance do paciente em seis domínios: memória, orientação, julgamento e solução de problemas, atividades comunitárias, lar e passatempo e

cuidados pessoais. Cada domínio é classificado em cinco níveis de comprometimento: 0= nenhum, 0,5= questionável, 1=leve, 2= moderado e 3= avançado. Em seguida, é atribuída uma pontuação global de acordo com as normas propostas por Morris em 1993: 0=sem demência, 0,5= demência questionável, 1=demência leve, 2=demência moderada e 3=demência avançada (MORRIS, 1997)

3.2.1.6 Questionário de atividades funcionais de Pfeffer

Criado por Pfeffer et al. em 1982, apresenta 10 questões que investigam atividades de vida diária instrumentais sobre as quais deve-se atribuir notas de 0 a 4. A pontuação total varia entre 0 e 30, e quanto mais elevada menor a autonomia do indivíduo. No contexto brasileiro, a nota de corte mais comumente utilizada para indicar comprometimento da capacidade funcional é cinco (ASSIS et al., 2015).

3.2.1.7 Mini-exame do estado mental:

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) inicialmente foi concebido com o intuito de realizar um rastreamento cognitivo. Sua aplicação rápida, de baixo custo e que não requer grandes treinamentos permitiu que fosse amplamente disseminado para detecção de perdas cognitivas, seguimento evolutivo de doenças e na monitorização do tratamento administrado. É composto de itens para avaliação de orientação temporal, orientação espacial, atenção, cálculo, memória imediata, evocação de palavras, nomeação, repetição, resposta a comando, leitura, escrita e cópia de desenho. Sua pontuação máxima é de 30. Caramelli e Nitrini (2000) sugeriram as seguintes nota de corte: 18 pontos para analfabetos, 21 para sujeitos entre 1 e 3 anos de estudo, 24 entre 4 e 7 anos, 26 para escolaridade acima de 7 anos.

3.2.2 Avaliação neuropsicológica

Visando a avaliação do funcionamento cognitivo global, aprendizagem e memória, atenção, funções executivas e linguagem os seguintes testes e tarefas neuropsicológicas foram aplicados:

3.2.2.1 Tarefa de memória de curto-prazo *binding*

Consiste em uma tarefa que avalia memória de curta-duração. A versão utilizada neste estudo foi desenvolvida por Parra e Della Sala (2014). Sua aplicação foi dividida em duas partes principais: reconhecimento visual (RV) e evocação livre (EL), que possuem outras duas subdivisões cada: *binding* (são apresentados figuras coloridas) e *unbound* (*figuras e cores são apresentadas separadamente porém na mesma tela*).

3.2.2.1.1 Reconhecimento Visual

A tarefa de reconhecimento visual inicia-se com a avaliação da percepção de forma e cores. Em seguida há o reconhecimento visual *binding*, em que se testa o reconhecimento de formas coloridas, e o reconhecimento visual *unbound*, no qual cor e forma são apresentados como entidades separadas mas numa mesma tela.

Figura 4 - Diagrama sobre as etapas do reconhecimento visual

Fonte: Patrocínio, 2017.

Os estímulos foram apresentados em um notebook com tela de 14 polegadas sob fundo cinza, e consistiam em características únicas (formas e cores) ou combinações de características (formas coloridas). Um conjunto de 8 formas e 8 cores foram utilizados para construir os estímulos visuais (figura 5).

Figura 5 - Cores e Formas utilizadas na construção dos estímulos visuais da tarefa de RV.

Fonte: Parra e Dela Salla, 2014.

Percepção

Cinco figuras de Ishihara (figura 6) são exibidas e o indivíduo é solicitado a dizer o número que se encontrava nelas. O objetivo consiste em garantir boa capacidade de discriminação de cores.

Figura 6 - Figura de Ishihara

Fonte: Parra e Dela Salla, 2014.

Posteriormente apresenta-se 16 telas com 2 formas coloridas acima de uma linha e duas abaixo, deve-se compará-las e responder verbalmente se as formas coloridas de cima são iguais as de baixo (figura 7). As tentativas que possuem como resposta correta “igual” estão presentes em 50% das vezes. Com esta etapa espera-se garantir que os participantes não apresentem dificuldade na percepção do *binding*.

Figura 7 - Tarefa de Percepção

Fonte: Parra e Dela Salla, 2014.

Reconhecimento visual *binding*

Inicialmente exibe-se uma tela pedindo ao participante que preste atenção, há então a apresentação de uma tela com duas formas coloridas, depois uma tela em branco e finalmente uma tela com mais 2 formas coloridas. O participante deve comparar as formas coloridas e dizer se as que apareceram na segunda tela são iguais ou diferentes as que apareceram na primeira. Realiza-se um treino com 6 tentativas seguido do teste com 16 tentativas. As tentativas que possuem como resposta correta “igual” estão presentes em 50% das vezes.

Figura 8 - Tarefa de reconhecimento visual *binding*

Fonte: Parra e Dela Salla, 2014.

Reconhecimento visual *unbound*

Exibe-se uma tela pedindo atenção, há então a apresentação de uma tela com duas cores e duas formas, depois uma tela em branco e finalmente uma tela com mais duas cores e duas formas. O participante é solicitado a dizer se as cores e formas da segunda tela são iguais ou diferentes as que foram apresentadas inicialmente. Realiza-se um treino com 6 tentativas seguido do teste com 16 tentativas. As tentativas que possuem como resposta correta "igual" estão presentes em 50% das vezes.

Figura 9 – Tarefa de reconhecimento visual *unbound*

Fonte: Parra e Dela Salla, 2014.

3.2.2.1.2 Evocação Livre

A tarefa de evocação livre inicia-se com a avaliação da capacidade de nomeação de objetos e cores, denominada instruções. Em seguida há a evocação livre binding, em que se testa a capacidade de memorizar objetos coloridos, e a evocação livre *unbound*, no qual objetos e figuras são apresentados separadamente mas na mesma tela.

Figura 10 - Diagrama sobre as etapas da evocação livre

Fonte: Patrocínio, 2017.

Os estímulos foram apresentados em um notebook com tela de 14 polegadas e consistiam em objetos e cores nomeáveis apresentados individualmente ou integrados (objetos coloridos). Um conjunto de 11 objetos (cama, maçã, banana, sino, sapato, carro, livro, cadeira, xícara, violão e botão) e 11 cores (vermelho, azul, verde, marrom, laranja, amarelo, roxo, cinza, turquesa, rosa e preto) foram utilizados para construir os estímulos visuais.

Instruções

São apresentadas duas telas, uma contendo 20 cores e a outra 20 objetos (figura 11), entre os quais estão os que serão utilizados nas tarefas de evocação livre seguintes. O indivíduo é solicitado a nomeá-los.

Figura 11 - Cores utilizadas na instrução

Fonte: Parra e Dela Salla, 2014.

Figura 12: Objetos utilizados na instrução

Fonte: Parra e Dela Salla, 2014.

Evocação livre *binding*

São apresentados 3 objetos coloridos por um curto período de tempo. O participante é solicitado a recordar a combinação de cores e objetos imediatamente após seu desaparecimento. Realiza-se 6 tentativas.

Figura 13 - Tarefa de evocação livre *binding*

Fonte: Parra e Dela Salla, 2014.

Evocação livre *unbound*

São apresentados 3 objetos e 3 cores por um curto período de tempo. O participante é solicitado a recordar as cores e objetos imediatamente após seu desaparecimento. Realiza-se 6 tentativas.

Figura 14 - tarefa de evocação livre *binding*

Fonte: Parra e Dela Salla, 2014.

3.2.2.2 Escala de Mattis para avaliação de demência (MDRS)

A Escala de Mattis para Avaliação de Demência (MDRS) foi criada com o objetivo de fornecer uma medida rápida no diagnóstico da Doença de Alzheimer, sendo também útil no estagiamento dessa patologia, bem como no diagnóstico diferencial de outras formas de demência (FOSS et al., 2013). Além de fornecer uma medida total, indicativa do grau de comprometimento cognitivo e/ou gravidade do quadro demencial, também oferece o escore individual de 5 subescalas: Atenção, Iniciação e Perseveração, Construção, Conceitualização e Memória, num total de 144 pontos.

Um estudo de Porto et al. (2003) no qual foram comparados dois grupos: pacientes com Doença de Alzheimer e controles, demonstrou que a nota corte de 122 possuía boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de demência. Em 2013, Foss et al. publicaram os dados normativos, tanto da pontuação total quanto das subescalas, para a população brasileira de meia-idade e idosa.

3.2.2.3 Figura complexa de Rey (FCR)

A Figura Complexa foi desenvolvida por André Rey em 1941 e padronizada por Osterrieth em 1944, sua aplicação consiste na cópia e posterior evocação incidental desse material. Por meio deste instrumento é possível avaliar diversos processos cognitivos, tais como: planejamento, criação de estratégias para a resolução de problemas, funções de percepção, motoras e de memória (SPREEN; STRAUSS, 1998, LEZAK et al., 2012).

No contexto brasileiro, o estudo de adaptação mais recente foi realizado por Oliveira e Rigoni (2014) e apresenta normas para aplicação e correção tanto da cópia quanto da reprodução de memória após 3 minutos. Está aprovado pelo Conselho Federal de Psicologia.

3.2.2.4 Teste da aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT)

O Teste da Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey é considerado um método rápido e fácil para aferir: span de memória imediata, aprendizagem, suscetibilidade à interferência cognitiva e memória de reconhecimento (SPREEN; STRAUSS, 1998).

Desenvolvido por André Rey (1958), foi adaptado para diversos idiomas. Em 2000 Diniz et al. realizou um estudo de normatização para a população brasileira. Mais recentemente foi desenvolvida e avaliada a aplicabilidade de uma versão para idosos brasileiros (DINIZ et al., 2007).

3.2.5 Teste de Stroop

O teste de Stroop é dividido em três partes, inicialmente o avaliando é solicitado a nomear o mais rapidamente possível as cores dos quadrados, depois deve nomear as cores em que palavras escritas foram impressas e finalmente fornecerá o nome

das cores das palavras, só que dessa vez, escritas com nomes de cores diferentes. É utilizado como uma medida de atenção e de flexibilidade cognitiva (SPREEN; STRAUSS, 1998). A versão Victória possui dados normativos para a população adulta brasileira (CAMPANHOLO, 2014).

3.2.6 Teste das trilhas coloridas (TTC)

O Teste de Trilhas coloridas é uma variante do teste de trilhas, utilizada para medir perseverança, controle inibitório para interferência e suscetibilidade à interferência cognitiva com a vantagem de ter pouca influência da linguagem, uma vez que as letras do alfabeto foram substituídas por cores. O CTT é dividido em duas partes, na primeira delas, CTT1, é pedido ao indivíduo que associe os números corretamente em ordem crescente sem tirar o lápis do papel, sendo que os números ímpares estão sob fundo rosa e os pares em um fundo amarelo. Na segunda parte, CTT2, também deve-se ligar os números em ordem crescente, porém alternando as cores de fundo ignorando os outros números de mesma cor. (LEZAK et al., 2012). Possui estudo de normatização com parecer favorável do Conselho Federal de Psicologia (RABELO et al. 2010).

3.2.7 Fluência verbal semântica (FAS)

O teste de fluência verbal avalia a produção espontânea de palavras em um limite de tempo pré-estabelecido. Existem diversas variações, sendo que uma das mais disseminadas na literatura internacional é a fluência verbal fonêmica com as letras F, A e S. A tarefa consiste em pedir ao indivíduo que diga o maior número possível de palavras que comecem com uma determinada letra, com exceção de nomes próprios e derivações, dentro de um minuto (SPREEN; STRAUSS, 1998).

Machado et al. (2009) e Esteves et al. (2015) conduziram uma pesquisas com o objetivo de estabelecer dados normativos para fluência verbal fonêmica (FAS) para a população idosa brasileira.

3.2.9 Teste de nomeação de Boston reduzido - CERAD

O teste de Nomeação de Boston consiste na apresentação de diversos desenhos de objetos comuns ao avaliando, o qual é solicitado a dizer o nome destes. O nível de dificuldade do teste vai aumentando progressivamente, inicialmente são palavras de alta frequência na língua, depois média e finalmente baixa.

Atualmente diversas variantes são conhecidas, sendo que uma das diferenças mais marcantes entre elas é o número de estímulos exibido. Dentre as versões reduzidas, a desenvolvida pelo *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD), conta com 15 itens e apresenta a vantagem de ser de rápida aplicação e ter sido elaborada especificamente para avaliação de quadros demenciais (SPREEN; STRAUSS, 1998).

Tabela 1 – Síntese das técnicas neuropsicológicas empregadas nesse estudo.

Testes cognitivos	Habilidade cognitiva estimada	Intervalo de pontos
Tarefa de memória de curto-prazo <i>binding</i>	Avalia a memória de curta-duração visual.	Reconhecimento visual <i>binding</i> e reconhecimento visual <i>unbound</i> : 0-16 Evocação livre <i>binding</i> : 0-18 Evocação livre <i>unbound</i> : 0-36
Escala de Mattis para avaliação de demência (MDRS)	Avalia a função cognitiva de pessoas com suspeita ou confirmação de demência.	Atenção: 0-37 Iniciativa e Perseveração: 0-37 Construção: 0-6 Conceituação 0-39 Memória: 0-19 Total: 0-144
Figura complexa de Rey (FCR)	Habilidade visuoespaciais, planejamento e retenção para conteúdo visuoespaciais	Cópia, evocação após 3' e evocação após 30': 0-36
Teste da aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT)	Aprendizagem, retenção e reconhecimento para conteúdos verbais	A7 e Reconhecimento: 0-15 Total (A1 a A5): 75
Teste de Stroop	Controle inibitório para interferência	Tempo: em segundos, sem limite, o suficiente para completar a tarefa
Teste de trilhas coloridas (TTC):	Avalia perseverança, controle inibitório para interferência e suscetibilidade a interferência.	Tempo: em segundos, sem limite, o suficiente para completar a tarefa Erros: sem limite
Fluência verbal fonética (FAS)	Produção verbal e flexibilidade mental espontânea	Número máximo de palavras produzidas num espaço limitado de tempo
Teste de nomeação de Boston - CERAD	Avalia capacidade de nomeação de figuras.	Total: 0-15

3.3 Procedimento de coleta de dados:

Para cada indivíduo selecionado foi apresentado a proposta do estudo, bem como o termo de consentimento. Realizava-se então uma triagem com médico neurologista, afim de verificar o preenchimento dos requisitos. Alguns participantes foram avaliados por médico psiquiatra, com o objetivo de excluir a presença quadros psiquiátricos maiores que pudessem interferir na cognição.

Posteriormente era agendado a avaliação neuropsicológica, feita por um psicólogo treinado, na qual os instrumentos foram aplicados de acordo com as recomendações propostas por seus autores.

Os CS foram assim classificados pelo MEEM (>24), Pfeffer (<5), Score Isquêmico de Hachinski (≤ 4), GDS (≤ 5) e pela entrevista de anamnese, que não deveria ser indicativa de nenhuma condição atual que pudesse afetar o funcionamento do SNC.

Já os participantes com CCL, deveriam ter MEEM (>24), Pfeffer (<5) Score Isquêmico de Hachinski (≤ 4), entrevista de anamnese que indicasse mudança na cognição em relação ao padrão pregresso, comprometimento em um ou mais domínios cognitivos testados pela avaliação neuropsicológica ($-1,5$ dp quando comparado aos dados normativos).

Finalmente, os indivíduos com DA foram classificados pelo MEEM (≥ 16), Pfeffer (≥ 5), Score Isquêmico de Hachinski (≤ 4), CDR ($=0,5$ ou 1), comprometimento em ao menos dois domínios cognitivos testados pela avaliação neuropsicológica ($-1,5$ dp quando comparado aos dados normativos nos seguintes testes: MDRS, RAVLT, FCR, Stroop, TTC, FAS e Boston), e entrevista de anamnese, que não deveria ser indicativa de nenhuma condição atual que pudesse afetar o funcionamento do SNC.

3.4 Aspectos Éticos

Alguns procedimentos éticos foram adotados para a inclusão dos sujeitos no presente estudo. Em primeiro lugar, teve-se como princípio básico o respeito aos voluntários e à instituição, de acordo com as normas definidas pelo Conselho Nacional de Saúde, na Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos (Brasil, Ministério da Saúde, 1996). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Tomou-se o cuidado de esclarecer antecipadamente os objetivos do trabalho e as condições de sigilo profissional para cada participante, sendo que a pesquisa só foi realizada com aqueles que concordarem abertamente com o trabalho e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a sua realização. Foi também explicitado que a não aceitação de participação no trabalho não traria nenhum prejuízo no seu atendimento institucional.

3.5 Análise Estatística:

Cotou-se os resultados de cada participante individualmente com base nas preconizações dos autores. Os dados então foram tabelados e submetidos a análise estatística.

Para tanto, utilizou-se a análise de variância (ANOVA) e do teste X^2 para verificar se, dentro de cada grupo diagnóstico (CS, CCL e DA), havia diferença estatística significativa entre as variáveis demográficas: gênero, idade e anos de educação.

Em seguida realizamos análise de covariância (ANCOVA two-way) para comparar o desempenho intergrupos nas variáveis da avaliação neuropsicológica. Em seguida foi conduzida uma análise post hoc.

Finalmente empregou-se a curva ROC nas diferentes condições da tarefa de *binding* visando avaliar a sensibilidade e especificidade das mesmas.

Em todas essas análises foi utilizado o software SPSS. O nível de significância estatística adotado foi um $p=0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

A casuística foi composta por 66 participantes, distribuídos em três grupos de acordo com seu diagnóstico: Saudáveis (CS), CCL e DA. Os dados referentes as variáveis demográficas sexo, idade e anos de escolaridade estão sistematizados nas tabelas abaixo:

. Tabela 2 - Distribuição das variáveis demográficas idade, escolaridade e gênero entre os grupos: CS, CCL e DA

	CS (n=21)	CCL (n=26)	DA (n=19)	p-value
Idade (anos) (média±DP)	68,1±6,6	71,6±7,5	70,2±5,8	0,218#
Escolaridade (anos) (média±DP)	12,6±5,0*	8,0±5,3	10,2±6,2	0,016#
Sexo feminino n(%)	17 (81%)*	13 (50%)	9 (47,4%)	0,016**

CS=controles saudáveis, CCL= pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve, DA=pacientes com doença de Alzheimer inicial

*diferente dos demais grupos

ANOVA

** teste X²

Significante se p>0.05

Pode-se observar que no grupo CS predominou mulheres, na faixa dos 68 anos, com escolaridade média de aproximadamente 13 anos. O grupo CCL contou com a mesma quantidade de participantes do sexo feminino e masculino, na faixa etária dos 71.62 anos e escolaridade média de 8 anos. Finalmente, nos participantes com DA foi possível observar adequada distribuição de sexo, 9 mulheres e 10 homens, na casa dos 70 anos de idade e escolaridade média de 10 anos;

A seguir, comparou-se os dados demográficos dos 3 grupos (CS, CCL, DA) pela análise de variância (ANOVA) e teste X^2 . Encontrou-se que a variável idade não exibiu diferença significativa entre os grupos ($p=0.218$). Com relação ao gênero, o grupo de idosos saudáveis apresenta mais mulheres do que os demais ($p=0.016$). Ao compararmos escolaridade foi observado que os idosos saudáveis tem significativamente mais anos de estudo do que os CCL ($p=0,016$).

4.2 Avaliação Neuropsicológica

Como verificamos que havia diferença entre os grupos para as variáveis demográficas sexo e anos de estudo, realizamos uma análise de covariância (ANCOVA two-way) afim de corrigirmos a comparação por essas variações. A variável dependente foi o resultado dos testes neuropsicológicos (incluindo a tarefa de memória de curto-prazo *Binding*), os fatores foram diagnóstico (CS, CCL e DA) e anos de estudo e a covariável sexo. Em seguida conduziu-se uma análise post hoc.

Na tabela 3, a seguir estão apresentados os resultados referentes ao diagnóstico, vale ressaltar que os mesmos estão corrigidos para sexo e anos de escolaridade.

Tabela 3 - Média e desvio Padrão das Variáveis neuropsicológicas distribuídas pelos grupos (CS, CCL e DA), p-value da ANCOVA e resultado do teste post hoc.

	CS (n=21) M;±DP	CCL(n=26) M;±DP	DA (n=19) M;±DP	p-value	Teste post hoc
MEEM	28.10±1.67	26.46±2.30	23.24±3.78	0.00*	β γ
MDRS – Atenção	35,67±1,32	33,96±3,76	32,21±5,91	0,11	
MDRS – I/P	36,29±1,38	33,19±3,38	28,58±5,64	0,00*	Aβγ
MDRS-Construção	5,90±0,30	5,69±0,74	5,26±1,41	0,12	
MDRS-Conceituação	36,71±2,12	35,35±2,65	33,42±4,05	0,00*	β
MDRS – Memória	24,81±3,47	21,38±2,74	16,47±4,81	0,00*	Aβγ
MDRS – Total	138,67±3,45	130,31±6,07	117.53±10,05	0,00*	Aβγ
Dígitos Direto-MDRS	5,81±1,17	5,04±1,15	4,63±1,21	0,83	
Dígito Inverso-MDRS	3,76±1,30	3,19±1,17	3,16±1,12	0,68	
Stroop I	16,43±3,88	21,04±5,84	30,74±25,07	0,04*	β
Stroop II	21,71±7,91	28,27±7,25	45,26±34,14	0,00*	Bγ
Stroop III	32,29±11,22	44,73±17,64	66,53± 38,32	0,00*	Bγ
CTT 1 – Tempo	66,43±35,30	106,00±72,50	119,74±51,22	0,05*	β
CTT1 – Erros	0,05±0,22	0,15±0,46	0,32±0,58	0,39	
CTT 2 – Tempo	139,40±44,73	224,81±110,15	283,00±117,74	0,00*	Aβ
CTT2 – Erros	0,48±0,81	0,65±1,06	2,47±3,81	0,02*	βγ
RAVLT – Total	52,10±8,48	33,77±10,01	24,21±7,45	0,00*	Aβγ
RAVLT – Tardia	10,62±2,92	4,77±2,76	1,53±1,95	0,00*	Aβγ
RAVLT – Rec.	13,24±2,26	4,08±4,66	-0,37±6,09	0,00*	Aβγ
FCR – Cópia	30,70±5,96	27,37±6,97	23,29±8,59	0,03*	β
FCR – 3 min.	14,83±5,70	8,42±5,08	4,03±4,80	0,00*	Aβγ
FCR – 30 min.	15,24±4,93	7,80±4,96	3,29±4,12	0,00*	Aβγ
Boston	12,81±3,14	12,92±1,74	11,74±2,82	0,20	
FAS	34,55±10,55	26,96±7,87	19,42±7,60	0,00*	Aβγ

CS=controles saudáveis, CCL= pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve, DA=pacientes com doença de Alzheimer inicial.

A=CS>CCL

β=CS>DA

γ=CCL>DA

* p>0.05

Figura 15 – Apresentação em Box-Plot do desempenho no Mini-Exame do Estado Mental entre os grupos grupos (CS, CCL e DA)

Fonte: Patrocínio, 2017

Com relação ao MEEM, teste de rastreio, verificamos que não há diferença significativa entre as médias dos grupos CS e CCL ($p=0,12$). Contudo é possível distinguir o grupo DA do CS ($p=0,00$) e também do CCL ($p=0,00$)

Figura 16– Apresentação em Box-Plot do desempenho na escala total da MDRS entre os grupos grupos (CS, CCL e DA)

Fonte: Patrocínio, 2017

Sobre uma medida global de avaliação cognitiva estimada pela pontuação total da MDRS,, o grupo CS obteve maior pontuação que o CCL ($p=0.00$) que foi maior do que nos portadores de DA ($p=0.00$). No que concerne às subescalas, não houve diferenças entre os grupos na subescala de atenção da MDRS ($p=0.11$), por outro lado na de Iniciativa e Perseveração mais uma vez CS teve melhor desempenho que CCL(0.02) que também, foi melhor do que o grupo DA ($p=0.00$). Ainda na subescala de Memória as mesmas diferenças foram encontradas entre os grupos, de modo que $CS > CCL$ ($p=0.00$) $CCL > DA$ ($p=0.00$), enquanto que na de Conceituação a diferença apenas se apresentou entre o grupo CS e DA, sendo que CS teve maior pontuação que o DA ($p=0.00$). Não houve diferença significativa entre os grupos na subescala de

construção da MDRS ($p=0.12$). Deve-se considerar que as variáveis anos de estudo e gênero foram controladas entre os grupos e não parecem explicar os resultados.

Quanto aos processos mnésticos, na tarefa de dígitos da MDRS que avalia a memória de curto-prazo, não houveram diferenças significativas entre os grupos na ordem direta ($p=0.08$) e indireta (0.68). A Memória verbal foi aferida pelo RAVLT, com relação à aprendizagem (total de A1 a A5), encontrou-se: CS>CCL ($p=0.00$), CS>DA ($p=0.00$) e CCL>DA ($p=0.00$), resultado semelhante foi encontrado na evocação tardia: CS>CCL ($p=0.00$), CS>DA ($p=0.00$) e CCL>DA ($p=0.00$) e no reconhecimento: CS>CCL ($p=0.00$), CS>DA ($p=0.00$) e CCL>DA ($p=0.00$). Com relação à memória visual, na evocação após três minutos da FCR obteve-se CS>CCL ($p=0.00$), CS>DA ($p=0.00$) e CCL>DA ($p=0.02$), já na evocação deste mesmo material após 30 minutos: CS>CCL ($p=0.00$), CS>DA ($p=0.00$). De modo geral, com exceção as tarefas de dígitos, todas as demais medidas de memória utilizadas foram capazes de discriminar os três grupos entre si.

As funções executivas e processos atencionais foram avaliados pelos testes Stroop e TTC. Sobre o tempo de execução, nenhuma medida foi capaz de diferenciar significativamente os três grupos, no Stroop I e TTC 1 o grupo CS foi mais rápido que o DA (respectivamente $p=0.00$ e $p=0.01$), no Stroop II houve diferença entre CS e DA ($p=0.00$) e entre CCL e DA (0.01), assim como no Stroop III em que CS e DA apresentaram um $p=0,00$ e CCL e DA $p=0.01$, no tempo do TTC 2 o grupo CS foi mais rápido que CCL ($p=0.01$) e DA ($p=0.00$). Sobre os erros na execução do TCC, não houve diferença significativa na parte 1 ($p=0,39$) já na segunda parte foi possível distinguir o grupo DA do CS ($p=0.01$) e do CCL ($p=0.02$)

Os resultados da cópia da Figura Complexa de Rey, demonstraram que o CS tem habilidades viso construtivas e planejamento mais eficientes quando comparado ao grupo DA ($p=0.00$)

Finalmente, com relação a linguagem, houve proximidade de performance nos grupos no teste de Boston reduzido, que não foi capaz de discrimina-los ($p=0.2$). Já sobre a fluência fonêmica, houve diferença significativa na comparação de todos os grupos, CS e CCL ($p=0.01$), CS e DA ($p=0.00$) e CCL e DA (0.01)

De modo geral, em todas as variáveis neuropsicológicas avaliadas, ao observarmos as médias o CS esteve mais eficaz, o CCL ficou na posição intermediária

e o DA foi o pior. Entretanto, a análise da covariância evidenciou que apenas a pontuação total da MDRS, as subescalas de Iniciativa e Perseveração e Memória, a fluência verbal fonêmica e os testes de memória (RAVLT e evocação após 3 e 30 minutos da FCR) foram capazes de diferenciar significativamente os grupos CS do CCL, CS do DA e CCL do DA. As subescalas de Atenção e Construção da MDRS, as tarefas de dígitos direto e inverso da MDRS, a variável erros CTT 1 e o teste reduzido de Boston não apontaram diferenças significativas entre os grupos. As demais diferenças se apresentaram entre o CS e DA na subescala Conceituação da MDRS, Stroop I, Stroop II e cópia da FCR, e entre CCL e DA em Stroop I e Stroop II.

4.3 Tarefa de memória de curto-prazo *Binding*

A seguir segue-se a representação em box-plot do desempenho nas tarefas de habilidades memory binding de acordo com os grupos diagnósticos: controles saudáveis (CS), comprometimento cognitivo leve (CCL) e doença de Alzheimer inicial (DA).

Figura 17 – Apresentação em Box-Plot do desempenho na tarefa de reconhecimento visual *unbound* entre os grupos grupos (CS, CCL e DA).

Fonte: Patrocinio, 2017

Figura 18 – Apresentação em Box-Plot do desempenho na tarefa de reconhecimento visual *binding* entre os grupos grupos (CS, CCL e DA).

Fonte: Patrocínio, 2017

Figura 19 – Apresentação em Box-Plot do desempenho na tarefa de evocação livre *unbound* entre os grupos grupos (CS, CCL e DA).

Fonte: Patrocínio, 2017

Figura 20 – Apresentação em Box-Plot do desempenho na tarefa de evocação livre *binding* entre os grupos grupos (CS, CCL e DA).

Fonte: Patrocínio, 2017

Como o número máximo de acertos é diferente para cada condição da tarefa (reconhecimento visual *binding* e reconhecimento visual *unbound*=16, evocação livre *binding*=18 e evocação livre *unbound*=36), realizamos um gráfico com a porcentagem de acertos de cada grupo para melhor visualização dos resultados.

Figura 21 - Gráfico da porcentagem de acertos de cada grupo diagnóstico (CS, CCL e DA) nas diferentes condições da tarefa de memória de curto-prazo *Binding*.

CS=controles saudáveis, CCL= pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve, DA=pacientes com doença de Alzheimer inicial, RV=Reconhecimento visual, EL=evocação livre.

Fonte: Patrocínio, 2017

A porcentagem de acertos do grupo CS foi maior do que o CCL e DA em todas as condições, contudo seu melhor desempenho foi no reconhecimento visual *binding*, condição em que CCL e DA também demonstraram performance mais eficaz.

Todos os grupos apresentaram menor porcentagem de respostas corretas na evocação livre *binding*. Pode-se observar que também nessa condição houveram diferenças intergrupos mais pronunciadas.

Assim como nos demais testes utilizados para avaliação neuropsicológica, uma análise de covariância (ANCOVA two-way) foi conduzida para as diferentes categorias

da tarefa de memória de curto-prazo visual: reconhecimento visual *unbound*, reconhecimento visual *binding*, evocação *unbound* e evocação livre *binding*. Os fatores foram: diagnóstico (CS, CCL e DA) e sexo, e a covariável anos de estudo. Os resultados a seguir enfatizam o diagnóstico, vale ressaltar que os mesmos estão corrigidos para sexo e anos de escolaridade.

Tabela 4 - Média e desvio Padrão das condições da tarefa de Binding distribuídas pelos grupos (CS, CCL e DA), p-value da ANCOVA e resultado do teste post Hoc.

	CS (n=21)	CCL (n=26)	DA (n=19)	p-value	Teste Post Hoc
RV <i>Unbound</i> (M;±DP)	13,23±1,89	11,30±1,71	10,16±1,95	0,00*	Aβ
RV <i>Binding</i> (M;±DP)	14,14±2,41	12±2,61	10,84±2,33	0,01*	Aβ
EL <i>Unbound</i> (M;±DP)	29,48±3,82	21,73±4,31	1,47±5,64	0,00*	Aβ
EL <i>Binding</i> (M;±DP)	13,28±3,68	9,54±3,17	6,32±3,50	0,00*	Aβγ

CS=controles saudáveis, CCL= pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve, DA=pacientes com doença de Alzheimer inicial.

A=CS>CCL

β=CS>DA

γ=CCL>DA

* p>0.05

A análise de covariância evidenciou que em todas as condições da tarefa de *binding* houve diferença estatística significativa ao compararmos os grupos diagnósticos. O teste Post Hoc demonstrou que no reconhecimento visual *unbound* houve melhor desempenho de CS quando comparado à CCL (p=0.00) e DA (p=0.00), resultado semelhante foi encontrado no reconhecimento visual *binding* (CS>CCL p=0.01 e CS>DA p=0.00) e na evocação livre *unbound* (CS>CCL p=0.00 e CS>DA p=0.00). A evocação livre *binding* foi a única categoria capaz de discriminar todos os grupos entre si: CS e CCL (p=0.00), CS e DA (p=0.00) e CCL e DA (p=0.00).

Com o objetivo de aprofundar a análise realizamos a curva ROC afim de obter para cada condição da tarefa a pontuação que apresenta melhor sensibilidade e especificidade. Os dados estão expressos a seguir:

Tabela 5 –. Nota corte, sensibilidade, especificidade e área sob a curva (CS versus CCL)

	X	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Área sob a curva
RV <i>Unbound</i>	12,5	71,4	76,9	78,1
RV <i>Binding</i>	13,0	76,2	69,2	73,3
EL <i>Unbound</i>	24,5	95,2	76,9	91,3
EL <i>Binding</i>	13,5	66,7	92,3	79,9

É possível verificar que para distinção entre controles saudáveis (CS) e comprometimento cognitivo leve (CCL) todas as condições da tarefa apresentam desempenho satisfatório, com área sob a curva acima de 70. A condição com maior sensibilidade foi a evocação livre *unbound* (95,2%). Já a maior especificidade encontrou-se na evocação livre *binding* (92,3%)

Figura 22 : Curva ROC reconhecimento visual *binding* CS x CCL

Fonte: Patrocínio, 2017

Figura 23: Curva ROC reconhecimento visual *unbound* CS x CCL

Fonte: Patrocínio, 2017

Figura 24: Curva ROC evocação livre *unbound* CS x CCL

Fonte: Patrocínio, 2017

Figura 25: Curva ROC evocação livre *binding* CS x CCL

Fonte: Patrocínio, 2017

Tabela 6 –. Nota corte, sensibilidade, especificidade e área sob a curva
(CS versus DA)

	X	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Área sob a curva
RV <i>Unbound</i>	12,5	71,4	89,5	87,5
RV <i>Binding</i>	13,0	76,2	84,2	83,2
EL <i>Unbound</i>	24,5	95,2	84,2	95,00
EL <i>Binding</i>	8,5	90,5	78,9	90,9

Semelhante aos resultados anteriores, todas as condições da tarefa apresentaram desempenho satisfatório na distinção de controles saudáveis (CS) e pacientes com doença de Alzheimer inicial (DA), com área sob a curva acima de 70. A maior sensibilidade encontrada foi 95,2% na evocação livre *unbound*, já a maior especificidade observou-se no reconhecimento visual *unbound* (89,5%).

Figura 26: Curva ROC reconhecimento visual *unbound* CS x DA

Fonte: Patrocínio, 2017

Figura 27: Curva ROC reconhecimento visual *binding* CS x DA

Fonte: Patrocínio, 2017

Figura 28: Curva ROC evocação livre *unbound* CS x DA

Fonte: Patrocínio, 2017

Figura 29 : Curva ROC evocação livre *binding* CS x DA

Fonte: Patrocínio, 2017

Tabela 6 –. Nota corte, sensibilidade, especificidade e área sob a curva (CCL versus DA)

	X	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Área sob a curva
RV <i>Unbound</i>	10,5	73,1	52,6	65,7
RV <i>Binding</i>	10,5	80,8	52,6	65,0
EL <i>Unbound</i>	19,5	73,1	57,9	67,6
EL <i>Binding</i>	5,5	96,2	52,6	75,3

Com relação a distinção entre pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e doença de Alzheimer inicial (DA), a única condição que obteve área sob a curva acima de 70, e desse modo possui desempenho satisfatório, foi a evocação livre *binding*, com sensibilidade de 96,2% e especificidade de 52,6%.

Figura 30: Curva ROC reconhecimento visual *unbound* CCL x DA
ROC Curve

Fonte: Patrocínio, 2017

Figura 31: Curva ROC reconhecimento visual *binding* CCL x DA
ROC Curve

Fonte: Patrocínio, 2017

Figura 32: Curva ROC evocação livre *unbound* CCL x DA
ROC Curve

Fonte: Patrocínio, 2017

Figura 33: Curva ROC evocação livre *binding* CCL x DA
ROC Curve

Fonte: Patrocínio, 2017

5.DISSCUSSÃO

Com o aumento da expectativa de vida, diversas condições de saúde associadas à idade têm sido alvo de atenção da comunidade científica no sentido de tornar seu tratamento mais eficaz e possibilitar a detecção precoce visando a prevenção.

A doença de Alzheimer, tipo mais frequente de demência, possui grande prevalência na população, não apenas em países desenvolvidos, mas também emergentes como o Brasil. O Comprometimento Cognitivo Leve, considerado por muitos autores um estágio intermediário entre o normal e o patológico, constitui-se em um fator de risco para desenvolvimento de demência, com altas taxas de conversão. (APRAHAMIAN, RADANOVIC & FORLENZA, 2014)

Alterações de memória são comuns à pacientes com DA. Entre as quais, nos quadros iniciais, podem envolver disfunções na memória de trabalho, sintoma de difícil detecção que implica em desorientação e dificuldade para focar a atenção (IZQUIERDO, 2011).

Para auxiliar no processo de detecção e prevenção da DA diversos estudos que se utilizam da avaliação neuropsicológica têm sido realizados. A pesquisa de Parra et al. (2010) ganhou destaque ao evidenciar o fato de pacientes assintomáticos portadores da mutação E280A (causadora de um tipo de DA familiar), apesar de possuírem performance normal em testes neuropsicológicos convencionais, apresentam déficit em uma tarefa de *binding* de memória visual de curto-prazo, o que a caracterizaria como um indicador pré-clínico de DA. Tais achados foram corroborados por Koparra et al. (2015) que se utilizaram da mesma tarefa para avaliar idosos com queixa subjetiva de memória e CCL.

Visando contribuir para essa discussão, o presente estudo teve como objetivo aplicar quatro condições que avaliam memória de curto-prazo visual (reconhecimento visual *binding*, reconhecimento visual *unbound*, evocação livre *binding* e evocação livre *unbound*) a três grupos: CS, CCL e DA. Como resultado obtivemos que os participantes com CCL e DA, quando comparados ao CS, apresentaram um desempenho significativamente inferior em todas as tarefas citadas anteriormente.

Reconhecimento *Binding*

Com relação à performance dos grupos na condição de reconhecimento de formas coloridas *binding*, estudos anteriores haviam aplicado tarefa idêntica à que utilizamos. No entanto, esse é a primeira vez em que é feita comparação entre CCL e DA, concluímos que não há diferença estatística significativa entre ambos.

Parra et al. (2010) analisou 22 pacientes com DA causada por mutação no gene E280A, 30 pacientes assintomáticos da mesma mutação e 30 controles saudáveis por meio do reconhecimento de formas coloridas *binding*. Foi possível distinguir os indivíduos controles daqueles com DA e também dos portadores assintomáticos. Todavia não houve diferença entre DA e portadores assintomáticos.

Koparra et al. (2010) avaliou 3 grupos de idosos: 23 controles saudáveis, 19 pacientes com queixa subjetiva de memória e 23 pacientes com comprometimento cognitivo leve. Evidenciou-se diferenças significativas entre CCL e controles no reconhecimento de formas coloridas *binding*. A tarefa também foi capaz de discriminar o grupo controle da queixa subjetiva de memória. Contudo o mesmo não foi possível com CCL e queixa subjetiva de memória.

De modo geral, as pesquisas citadas acima corroboram nossos achados, uma vez que também encontraram diferenças entre o desempenho de CS e CCL e CS e DA. O fato de não haver discrepância entre CCL e DA pode sugerir que o padrão de alterações no *binding* da memória de curto-prazo visual é o mesmo em ambos, o que daria suporte a hipótese de que o CCL é um estágio pré-clínico da DA.

No entanto, outros testes neuropsicológicos mostraram que o CCL foi diferente do DA em medidas globais, na memória episódica verbal e visual, no controle inibitório para interferência, na flexibilidade mental espontânea e nas habilidades visoconstrutivas. Dessa forma, a tarefa de reconhecimento do *binding* diferenciou controles de CCL, mas não CCL de DA. Conclui-se que essa tarefa de *binding* de memória de curto-prazo poderia ser útil para identificar o CCL, com a vantagem de ser rápida, de mais fácil aplicação e livre de questões sócio-educacionais quando comparado à outros testes neuropsicológicos. Contudo, a diferença do grupo com CCL do DA requer uma investigação mais detalhada, com outros testes neuropsicológicos, além de escalas e entrevista com familiares.

Evocação Livre *Binding* e *Unbound*

Parra (2009b) comparou pacientes controles e com DA à outros tipos de demência: frontotemporal, vascular, demência por corpúsculo de Lewy e demência associada ao Parkinson, em uma tarefa de evocação livre de figuras coloridas *binding*. O resultado evidenciou a especificidade dessa tarefa na discriminação do grupo DA dos demais.

Os resultados apresentados nesse estudo evidenciaram diferenças entre CS e CCL e CS e DA em todas as tarefas de reconhecimento e evocação *livre binding* e *unbound*. Apenas a tarefa evocação livre *binding* diferenciou o CCL do DA.

O desempenho de idosos controles e pacientes com DA também foi avaliado num experimento de evocação de figuras coloridas *binding*, cores e formas *unbound*. A comparação intergrupo mostrou que o DA teve um desempenho significativamente pior do que o controle em ambas condições (PARRA et al., 2009a) Indo de encontro ao constatado na presente pesquisa, na qual também verificamos diferenças na performance de CS e DA nas duas tarefas de evocação livre.

Portanto, a inclusão da tarefa de evocação livre, possivelmente aumentou a dificuldade do teste que diferenciou o grupo CCL do DA. Estudos futuros com uma casuística maior pode confirmar ou trazer novos achados para tal investigação. Contudo, pode-se dizer que o *binding* de memória visual de curto-prazo, com a inclusão da tarefa de evocação, foi mais eficaz em diferenciar um grupo mais predisposto a quadros demencias do que o formato do teste anterior que tinha apenas o reconhecimento. Esse teste de *binding* de memória parece ser útil para o diagnóstico de CCL, ainda mais por ter todas as vantagens apresentadas anteriormente. Estudos futuros com uma maior casuística são necessários para explicitar tais diferenças.

Reconhecimento versus evocação livre

Ao compararmos a porcentagem de acertos dos grupos avaliados na tarefas de reconhecimento visual de formas coloridas *binding* e evocação livre de formas coloridas *binding*, verificamos que apesar de ambas terem detectado diferença significativamente entre CS e CCL e entre CS e DA, a porcentagem de acertos de

todos os grupos foi expressivamente menor na segunda de evocação livre. Adicionalmente, a evocação livre foi a única capaz de também distinguir o grupo CCL do DA dentre as 4 condições avaliadas do teste.

Isso poderia ser explicado de duas maneiras, primeiro pela própria diferença entre a memória de evocação livre e de reconhecimento. Na evocação livre o sujeito necessita recordar sem a ajuda de dicas, enquanto que na memória de reconhecimento um estímulo é apresentado e o indivíduo deve julgar se este já foi apresentado anteriormente (Baddeley, 2011). Um estudo longitudinal comparou o desempenho de dois grupos (idosos saudáveis e DA) em testes de evocação livre e reconhecimento de uma lista de palavras. Os dois tiveram um pior desempenho na evocação espontânea em relação ao reconhecimento. O autor sugere que pacientes em fases iniciais de DA podem se beneficiar da *recordação com pistas*, inferindo que o reconhecimento seria mais fácil do que a evocação livre. (GOMAR et al., 2011).

Além disso, o número de estímulos apresentados em cada condição foi diferente, no reconhecimento de formas coloridas *binding* foram apresentados 2 estímulos, sendo que na evocação livre de formas coloridas *binding* foram 3 estímulos. Assim, a segunda tarefa possivelmente é mais difícil do que a primeira porque a quantidade dos estímulos avalia o *spam* de memória imediata que diminui em razão do maior comprometimento cognitivo (WIECHMANN; HALL; O'BRYANT, 2010).

Desta forma, no presente estudo podemos partir da premissa de que o nível da dificuldade na tarefa de evocação livre de formas coloridas *binding* foi maior, tanto por não ter o suporte de mecanismos adicionais presentes no reconhecimento, quanto pelo maior número de estímulos na tela, o que favoreceu a discriminação entre todos os grupos, o que não aconteceu nas outras condições avaliadas.

Conclui-se que a inclusão da tarefa de evocação livre parece aumentar a discriminação entre os grupos CCL e DA. Possivelmente, o aumento da casuística poderá evidenciar melhor as diferenças entre os grupos. O maior número de participantes poderá propiciar ainda classificação do CCL nos seus subtipos, procurando verificar se o *binding* de memória visual de curto-prazo discriminaria melhor o padrão amnésico que é mais propenso a DA dentre os demais. Ainda, a inclusão de marcadores biológicos poderá classificar melhor os subtipos de CCL mais propensos à DA e o perfil de desempenho no *binding*.

Considerações Finais

As pesquisas citadas nessa discussão, ou se utilizaram das condições de evocação livre *binding* e *unbound*, ou do reconhecimento *binding*. Até então, nenhum estudo avaliou as condições de reconhecimento junto com evocação livre *unbound* e *binding*.

Esse estudo contribuiu, portanto, para avaliar o *binding* de memória visual de curto-prazo em tarefas de reconhecimento e evocação livre num grupo predisposto ao desenvolvimento de quadros demenciais. No entanto, uma limitação deste estudo foi tamanho da amostra que se deve a particularidades na seleção dos pacientes. Isso ocorreu pelo fato desse estudo ter sido desenvolvido num hospital-escola de nível terciário, em que a maioria dos pacientes atendidos apresentam comorbidades, o que levou a exclusão de muitos participantes. O aumento dessa casuística poderá facilitar o uso de outros procedimentos estatísticos.

Sugere-se a realização de pesquisas longitudinais para analisar a relação entre perda cognitiva ao longo do tempo e déficits na capacidade de *binding*. Também seria interessante a inclusão de biomarcadores para DA na comparação entre alterações na memória de curto-prazo visual nesses diferentes grupos diagnósticos.

Finalmente, ressalta-se as vantagens da utilização das técnicas computadorizadas apresentadas na avaliação neuropsicológica, pois, além de se constituírem em ferramentas úteis de triagem do envelhecimento patológico, também garantem aplicação mais uniforme e fornecem resultados mais rápidos.

REFERÊNCIAS

ABREU, N.; Matos, P. Memória. In: MALLOY-DINIZ, L. F. et al. (Org.). **Avaliação Neuropsicológica** Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 76- 85.

ABREU, N. et al. Neuropsicologia da Aprendizagem e Memória. In: FUENTES, D. et al. (Org.). **Neuropsicologia: Teoria e Prática**. São Paulo: Artmed, 2014.

ALBERT, M. S. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia**, v. 7, n. 3, p. 270-279, 2011.

ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 14, n. 10, p. 858-865, 1999.

APRAHAMIAN, I.; RADANOVIC, M.; FORFENZA, O. V. Comprometimento cognitivo leve. In: FORLENZA, O.V.; RADANOVIC, M.; APRAHAMIAN, I. (Ed.). **Neuropsiquiatria Geriátrica**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2014. p. 245-254.

BADDELEY, A. The episodic buffer: a new component of working memory?. **Trends in cognitive sciences**, v. 4, n. 11, p. 417-423, 2000.

BADDELEY, A. D.; ALLEN, R. J.; HITCH, G. J. Binding in visual working memory: The role of the episodic buffer. **Neuropsychologia**, v. 49, n. 6, p. 1393-1400, 2011.

BROCKMOLE, J. R.; LOGIE, R. H. Age-related change in visual working memory: a study of 55,753 participants aged 8–75. **Frontiers in psychology**, v. 4, p. 12, 2013.

BROCKMOLE, J. R. et al. Do binding deficits account for age-related decline in visual working memory?. **Psychonomic Bulletin & Review**, v. 15, n. 3, p. 543-547, 2008.

BRUCKI, S. M. D. et al. Normative data: category verbal fluency. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 55, n. 1, p. 56-61, 1997.

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

BURLÁ, C. et al. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 10, p. 2949-2956, 2013.

CAMPANHOLO, K. R. et al. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 8, n. 1, p. 26-31, 2014.

CARAMELLI, P.; BARBOSA, M, T. Como diagnosticar as quatro causas mais freqüentes de demência? How to diagnose the four most frequent causes of dementia?. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 24, n. Supl I, p. 7-10, 2002.

CARAMELLI, P.; NITRINI, R. Como avaliar de forma breve e objetiva o estado mental de um paciente?. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 4, p. 301-301, 2000.

CROOK, T. H.; FEHER, E. P.; LARRABEE, G. J. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. **International psychogeriatrics**, v. 4, n. 2, p. 165-176, 1992.

DELLA SALA, S. et al. Short-term memory binding is impaired in AD but not in non-AD dementias. **Neuropsychologia**, v. 50, n. 5, p. 833-840, 2012.

D'ESPOSITO, M. Cognitive aging: New answers to old questions. **Current Biology**, v. 9, n. 24, p. R939-R941, 1999.

DE OLIVEIRA ASSIS, L. et al. O questionário de atividades funcionais de Pfeffer: revisão integrativa da literatura brasileira. **Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, v. 20, n. 1, 2015

ESTEVES, C. S. et al. Phonemic and semantic verbal fluency tasks: normative data for elderly Brazilians. **Psicologia Reflexão e Crítica**, Porto Alegre, v. 28, n. 2, p. 350-355, 2015.

FARFEL, M. J. Envelhecimento cerebral normal e patológico. In: In: FORLENZA, O.V.; RADANOVIC, M.; APRAHAMIAN, I. (Ed.). **Neuropsiquiatria Geriátrica**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2014. p. 15-20.

FERRI, C. P. Population ageing in Latin America: dementia and related disorders. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, n. 4, p. 371-372, 2012.

FISCHER, P. et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. **Neurology**, v. 68, n. 4, p. 288-291, 2007.

FOSS, M. P. et al. Mattis Dementia Rating Scale (DRS): Normative data for the Brazilian middle-age and elderly populations. **Dementia & neuropsychologia**, São Paulo, v. 7, n. 4, p. 374-379, 2013.

FOSS, M. P.; FORMIGHERI, P.; SPECIALI, J. G. Heterogeneity of cognitive aging in Brazilian normal elders. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 3, n. 4, p. 344-351, 2009.

GALERA, C.; GARCIA, R. B.; VASQUES, R. Componentes funcionais da memória visuoespacial. **Estudos avançados**, v. 27, n. 77, p. 29-44, 2013.

GODINHO, C. et al. Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of Alzheimer type to Alzheimer's disease in a south Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. **International psychogeriatrics**, v. 24, n. 4, p. 674, 2012

GOMAR, J. J. et al. Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. **Archives of general psychiatry**, v. 68, n. 9, p. 961-969, 2011.

JESSEN, Frank et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 10, n. 6, p. 844-852, 2014.

KANDEL, E. et al. **Princípios de Neurociências-5**. AMGH Editora, 2014.

KÜCHEMANN, B. A. Envelhecimento populacional, cuidado e cidadania: velhos dilemas e novos desafios. **Sociedade e Estado**, v. 27, n. 1, p. 165-180, 2012.

LANSKA, D. J.; SCHOENBERG, B. S. The epidemiology of dementia: methodologic issues and approaches. **CONTEMPORARY NEUROLOGY SERIES**, v. 40, p. 3-3, 1993.

LEIS, A.; TARAGANO, F. E.; ALLEGRI, R. F. Mild cognitive impairment: risk of dementia according to subtypes. **Actas Esp Psiquiatr**, v. 41, n. 6, p. 330-9, 2013.

LEZAK, M. D. **Neuropsychological assessment**. Oxford University Press, USA, 2004.

LOGIE, R. H. Spatial and visual working memory: A mental workspace. **Psychology of learning and motivation**, v. 42, p. 37-78, 2003.

MACHADO, J. C. et al. Avaliação do declínio cognitivo e sua relação com as características socioeconômicas dos idosos em Viçosa-MG. **Rev Bras Epidemiol**, p. 592-605, 2007.

MACHADO, T. H. et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task-FAS. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 3, n. 1, p. 55-60, 2009.

MCKHANN, G. M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia**, v. 7, n. 3, p. 263-269, 2011.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. Neuropsicologia das Funções Executivas e da Atenção. In: FUENTES, D. et al. (Org.). **Neuropsicologia: Teoria e Prática**. São Paulo: Artmed, 2014. P. 103-114.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: normas para uma população brasileira. *Revista brasileira de neurologia*, v. 36, n.3, p.79-83, 2000.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 324-329, 2007.

MILLER, M. D. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. **Psychiatry research**, v. 41, n. 3, p. 237-248, 1992.

MOTTA, L. B. et al. Novas competências profissionais em saúde e o envelhecimento populacional brasileiro: integralidade, interdisciplinaridade e intersetorialidade. **Ciênc saúde coletiva**, v. 12, n. 2, p. 363-72, 2007.

MORRIS, J. C. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. **International psychogeriatrics**, v. 9, n. S1, p. 173-176, 1997.

NITRINI, R. Demência e doença de Alzheimer no Brasil. **Jornal Brasileiro de Neuropsiquiatria Geriátrica**, v. 3, n. 1, p. 6-7, 2002.

OLIVEIRA, M. S.; RIGONI, M. S. Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas. **São Paulo: Casa do Psicólogo**, 2010.

PARADELA, E. M. P.; LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Validação da escala de depressão geriátrica em um ambulatório geral. **Revista de saúde pública**, v. 39, n. 6, p. 918-923, 2005.

PARRA, M. A. et al. Age and binding within-dimension features in visual short-term memory. **Neuroscience letters**, v. 449, n. 1, p. 1-5, 2009.

PARRA, M. A. et al. Short-term memory binding deficits in Alzheimer's disease. **Brain**, p. awp036, 2009.

PARRA, M. A. et al. Visual short-term memory binding in Alzheimer's disease and depression. **Journal of neurology**, v. 257, n. 7, p. 1160-1169, 2010.

PARRA, M. A. et al. Visual short-term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease. **Brain**, v. 133, n. 9, p. 2702-2713, 2010.

PARRA, M. A. et al. Specific deficit of colour–colour short-term memory binding in sporadic and familial Alzheimer's disease. **Neuropsychologia**, v. 49, n. 7, p. 1943-1952, 2011.

PARRA, Mario A. et al. Neural correlates of shape–color binding in visual working memory. **Neuropsychologia**, v. 52, p. 27-36, 2014.

PARRA, M. A.; DELLA SALA, S. **Short-term memory binding in mild cognitive impairment, behavioral variant frontotemporal dementia, sporadic alzheimer's disease and healthy aging**. University of Edinburgh, 2014.

PETERSEN, R. C. et al. Current concepts in mild cognitive impairment. **Archives of neurology**, v. 58, n. 12, p. 1985-1992, 2001.

PORTO, C. S. et al. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 61, n. 2B, p. 339-345, 2003.

PURVES, D., AUGUSTINE, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A. S., McNamara, J. O., & White, L. E. (2010). *Neurociências*. São Paulo: Artmed.

REISBERG, B. et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. **Alzheimer's & Dementia**, v. 6, n. 1, p. 11-24, 2010.

RIGOTTI, J. I. R. Transição demográfica. **Educação & Realidade**, v. 37, n. 2, 2012.

ROSEN, W. G. et al. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. **Annals of neurology**, v. 7, n. 5, p. 486-488, 1980.

SALTHOUSE, T. A.; CZAJA, S. J. Structural constraints on process explanations in cognitive aging. **Psychology and Aging**, v. 15, n. 1, p. 44, 2000.

SANTOS, F. S. et al. Estimulação cognitiva para idosos: ênfase em memória. **Rio de Janeiro: Editora Atheneu**, 2013.

STRAUSS, E.; SHERMAN, E. M. S; SPREEN, O. **A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary**. American Chemical Society, 2006.

VERAS, R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. **Rev Saúde Pública**, v. 43, n. 3, p. 548-54, 2009.

WIECHMANN, A.; HALL, J. R.; O'BRYANT, S. E. The utility of the spatial span in a clinical geriatric population. **Aging, Neuropsychology, and Cognition**, v. 18, n. 1, p. 56-63, 2010.

WONG, L. L. R.; CARVALHO, J. A. O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. **Rev Bras Estud Popul**, v. 23, n. 1, p. 5-26, 2006.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMRP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. Nome: _____
 Documento de Identidade nº _____ Sexo M ☐ F ☐
 Data de Nascimento: ____/____/____
 Endereço: _____ nº _____ Apto _____
 Bairro: _____ Cidade: _____
 CEP: _____ Telefone DDD (____) _____

 2. Responsável Legal _____
 Natureza (Grau de parentesco, tutor, curador, etc) _____
 Documento de Identidade nº _____ Sexo M ☐ F ☐
 Endereço: _____ nº _____ Apto _____
 Bairro: _____ Cidade: _____
 CEP: _____ Telefone DDD (____) _____
-

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **NEUROCIÊNCIA TRANSLACIONAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER : ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS DO PEPTÍDEO AMILÓIDE E OUTROS BIOMARCADORES**
2. PESQUISADOS: Antonio Carlos dos Santos
 CARGO/FUNÇÃO: Professor titular Depto de Clínica Médica Insc CRM-SP: nº 48688
 UNIDADE DO HCRP-USP : Centro de Imagens
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA

RISCO MÍNIMO	☐	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 4 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMRP

1. Justificativa e objetivos da pesquisa

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesse estudo que pretende avaliar sintomas iniciais dos quadros demenciais que é um problema de pessoa idosas. Conhecendo s sintomas iniciais poderemos colaborar para tratamentos precoces e melhora de vida dessas pessoas.

2. Procedimentos que serão realizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

Você fará um exame que avalia o cérebro chamado Ressonância Magnética estrutural. Nesse exame você deitará numa espécie de cama que se move lentamente dentro de um tubo largo, que faz parte do equipamento. Após iniciado o exame para registrar as imagens do cérebro que você deverá manter a cabeça imóvel dentro do tubo. Durante o exame você ouvirá em alguns momentos barulhos fortes que indicam que o equipamento está funcionando. Enquanto você estiver deitada dentro da máquina, poderá se comunicar conosco e, se for necessário, interromperemos o exame para que possa sair do equipamento. Este é um exame bastante comum e é muito usado por médicos que tratam de pacientes com demência. Não serão usados remédios ou drogas durante o exame.

Pode ser que você também seja convidado a fazer um segundo exame que vê o funcionamento do cérebro chamado SPECT (Tomografia por Emissão de Fóton Único). Para realizar esse exame será preciso injetar na sua veia uma medicação que é radioativa. É também preciso que você esteja de jejum de 8 horas. Você receberá a injeção da medicação na veia e permanecerá deitado em repouso numa sala sem muita luz ou barulho até a hora do exame, ficando também deitado num equipamento parecido com a Ressonância. É preciso sua colaboração para não mexer a cabeça durante o exame. Apesar da medicação ser radioativa, ela é segura e não causa malefícios para a sua saúde. A quantidade de radiação que você receberá é pequena e menor que a radiação de um exame de Radiografia com contraste. A ocorrência de qualquer alergia ou reação pela medicação é muito rara.

Se você concordar em participar deste estudo serão coletadas amostras de seu sangue (10 mililitros, ou o correspondente a uma colher de sobremesa) para ser submetido a exames laboratoriais. A partir destas amostras serão realizados testes (exames de sangue) para determinação níveis circulantes de substâncias envolvidas com a Doença de Alzheimer.

Pode ser também que você seja convidado a realizar um teste chamado de líquor. Para realizar este exame você deverá ficar sentado imóvel e será feita uma picada nas suas costas (região lombar) com uma agulha fina que será jogada fora depois. Será retirado o líquor para exames laboratoriais. Você também poderá ser convidado a realizar alguns exames visuais que tem por objetivo investigar possíveis alterações. No exame de Eletroretinografia dois colírios serão pingados para dilatação da sua pupila e você ficará no escuro por 30 minutos. Será colocado um eletrodo perto do seu olho que

não causa dor para fazer o exame. Durante o exame você ficará sentado e verá luzes brilhantes ou imagens . No exame de Potencia Visual Evocado eletrodos serão posicionados na superfície da cabeça de forma totalmente indolor. Será realizada limpeza do local com um gel abrasivo para posicionar os cinco eletrodos. Neste exame você também verá luzes brilhantes ou imagens. Nos exames psicofísicos algumas imagens (colorida ou preta e branca) serão apresentadas num local escuro e você responderá as perguntas feitas. Não haverá dilatação da pupila e nem contato com seu olho para realizar esses exames.

3. Desconfortos e riscos esperados nos procedimentos

Durante o exame de Ressonância, o desconforto é o do tempo em que é preciso ficar no aparelho. Algumas pessoas podem se sentir incomodadas com o barulho forte que o aparelho faz . Geralmente, no entanto, as pessoas conseguem relaxar e completar o exame sem grandes dificuldades. Não há outros riscos esperados neste tipo de exame. Caso você se sinta desconfortável, o exame será interrompido imediatamente e re-iniciado um pouco mais tarde, se você assim desejar. Nos casos em que for também realizado o exame de PET ou SPECT, você sentirá o desconforto de uma picada de injeção para que seja injetado o material do exame.

Durante estes exames, você deverá se esforçar para não mexer a cabeça. As imagens do cérebro obtidas não serão utilizadas para outro fim, senão o de estudar o tamanho, a forma e o funcionamento m de várias regiões do seu cérebro, pelos pesquisadores responsáveis pelo estudo.

A coleta de sangue será obtida através de uma picada no braço, através de uma punção venosa. Estes exames são muito comuns e os únicos que podem ocorrer são dores no local da punção ou manchas roxas transitórias chamadas de equimoses. A coleta de líquido apresenta riscos inerentes ao próprio procedimento, tais como: acidentes derivados da punção (que costumam ser raros), podem ocorrer dormências transitórias, cefaleia pós punção, dor local e, muito raramente infecção.

Os exames que investigam as funções visuais não são invasivos e não oferecem qualquer riscos de danos físico e/ou psicológico ao participante. No exame de Eletroretinografia para evitar desconforto durante o exame será feita anestesia prévia da córnea com uso de colírio anestésico

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Esta pesquisa pode trazer novos conhecimentos importantes para ajudar a identificar de forma precoce pessoas com a Doença de Alzheimer. Os dados obtidos nos exames de ressonância magnética e de PET poderão mostrar com mais precisão quais as áreas no cérebro com algum tipo de funcionamento diferente nas pessoas com a Doença de Alzheimer. Através dos exames de sangue e coleta do líquido poderemos identificar algumas substâncias que estão associadas com a Doença de Alzheimer e ao ampliar o nosso conhecimento sobre estas substâncias podemos identificar com mais facilidade os indivíduos que desenvolverão esta doença.

Estas informações poderão auxiliar no conhecimento maior sobre as causas desta doença e contribuir para a busca de tratamentos mais eficazes para a mesma.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Estas avaliações são muito específicas, não existindo alternativas no mesmo nível.

6. Acesso a qualquer tempo às informações sobre procedimentos , riscos e benefícios relacionados a pesquisa para diminuir eventuais dúvidas

Os pacientes sempre que quiserem poderão conversar com os profissionais envolvidos no estudo. O principal investigador é o Dr. Antonio Carlos dos Santos, que pode ser encontrado no endereço da Seção de Ressonância Magnética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da USP localizado na Avenida Bandeirantes, 3900 – Monte Alegre – Telefone (16)3602-2643. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCRP-FMRP-USP.

7. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

A participação no estudo é livre e você poderá sair a qualquer momento sem que isso interfira em sua assistência no Hospital.

É dado a liberdade de recusa de realizar qualquer procedimento sem prejuízo no seu tratamento.

8. Direito de confidencialidade, sigilo e privacidade.

A sua identidade não será divulgada. Caso isto seja importante, só será feita com o seu consentimento ou de seus responsáveis.

9. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Caso seja do seu interesse, você será informado dos resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores em fase parcial e final do estudo.

10. Despesas e compensações

Não há quaisquer despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

O material biológico coletado neste estudo poderá ser armazenado para a realização de pesquisas futuras. Está previsto que este material seja armazenado por um período de até 10 anos. O tempo de armazenamento do material será autorizado pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas.

Há necessidade de consulta-lo para autorizar o uso deste material doado em outras pesquisas científicas?

() SIM . Eu quero ser consultado para autorizar ou não cada pesquisa futura com o meu material.

() NÃO. Eu dispenso a autorização para cada pesquisa e estou informado(a) que a Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPP esq) irá examinar a nova pesquisa e decidir sobre a utilização ou não do material que eu estou doando.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo " NEUROCIÊNCIA TRANSLACIONAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER : ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS DO PEPTÍDEO AMILÓIDE E OUTROS BIOMARCADORES". Eu discuti com o Dr Antonio Carlos dos Santos sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu

consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data: ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data: ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: ____/____/____

ANEXO B – Aprovação Comitê de Ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 07 de julho de 2015.

Ofício nº 2425/2015
CEP/LVG

PROCESSO HCRP nº 15668/2014

Prezado Pesquisador,

O trabalho intitulado **"NEUROCIÊNCIA TRANSLACIONAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER: ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS DO PEPTÍDEO AMILÓIDE E OUTROS BIOMARCADORES"** - Projeto de Pesquisa versão maio de 2015, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 411ª Reunião Ordinária realizada em 06/07/2015, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão abril de 2015; Biorrepositório e Termo de Guarda de Material Biológico.

Atenciosamente,

PROF. DR. LUÍS VICENTE GARCIA
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
PROF. DR. ANTONIO CARLOS DOS SANTOS
Depto. de Clínica Médica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil /CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br