Mário Amore Cecchini

**Teste de memória integrativa: comparação de desempenho entre
demência frontotemporal variante comportamental e doença de
Alzheimer**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Mônica Sanches Yassuda

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, publicada em 01 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2017

Mário Amore Cecchini

**Teste de memória integrativa: comparação de desempenho entre
demência frontotemporal variante comportamental e doença de
Alzheimer**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Mônica Sanches Yassuda

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, publicada em 01 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cecchini, Mário Amore

Teste de memória integrativa : comparação de desempenho entre demência frontotemporal variante comportamental e doença de Alzheimer / Mário Amore Cecchini. -- São Paulo, 2017.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientadora: Mônica Sanches Yassuda.

Descritores: 1.Doença de Alzheimer 2.Demência frontotemporal/psicologia 3.Diagnóstico diferencial 4.Memória integrativa 5.Memória de curto prazo 6.Testes neuropsicológicos

USP/FM/DBD-433/17

Agradecimentos

Esta pesquisa só pôde ser realizada com a participação de muitas pessoas, de diferentes centros de pesquisa, com diferentes formações acadêmicas, e com muito tempo de dedicação. Contou com a colaboração de participantes que se disponibilizaram a realizar os testes e as entrevistas. Gostaria de expressar, de início, toda minha gratidão a todos que fizeram esta pesquisa ser possível.

À orientadora deste trabalho, Prof. Dra. Mônica Sanches Yassuda, dedico um agradecimento especial por ter depositado confiança em mim para tocar este projeto, pelo acolhimento, generosidade e por todo o aprendizado que me proporcionou. Em você encontrei o melhor exemplo de uma profissional dedicada e competente, que tudo faz com cuidado e sempre de modo muito cuidadoso. Foi uma grande honra para mim te conhecer e participar deste projeto.

Ao prof. Dr. Ricardo Nitrini, por ter possibilitado todas as condições para a realização desta pesquisa, por sempre nos incentivar a pesquisar, questionar e escrever. Muito obrigado por dividir conosco, em todas as reuniões, tanto conhecimento e de nos mostrar sempre a melhor postura que um pesquisador pode ter.

Aos idealizadores do teste utilizado nesta pesquisa, Prof. Dr. Mario A Parra e Prof. Dr. Sergio Della Sala, pesquisadores da Universidade Heriot-Watt e da Universidade de Edimburgo. Obrigado por disponibilizarem o material para nós, aceitarem realizar a pesquisa junto com a USP e por todas as discussões sempre tão interessantes.

À minha amiga Dra. Valéria Santoro Bahia, por toda a contribuição ao projeto, diagnóstico dos pacientes e organização da pesquisa. E, com seu enorme coração, sempre ajudar a mim e à minha família.

À Thaís Bento Lima-Silva, por toda a ajuda e companheirismo nestes anos de pesquisa. Muito obrigado mesmo pela ajuda em todas as etapas da pesquisa, do agendamento à análise de dados!

À Luciana Cassimiro, amiga inseparável que dedicou sábados para avaliar pacientes desta pesquisa, e ainda nos presenteava, a mim e aos pacientes, com sua simpatia e deliciosos bolos de cenoura!

À prof. Dra. Sônia Brucki, por toda a colaboração na pesquisa, no atendimento e diagnóstico dos pacientes, por dividir conhecimentos com todos em nossas reuniões, sempre com muita competência, além da simpatia.

Às minhas queridas amigas de batalha Paula Schmidt Brum, Natália Moraes, Karla Barea, Silvia Calil, Raquel Formigoni, e Danilo Faleiros. Muito obrigado por fazerem desta pesquisa algo recheado de bons encontros!

À toda equipe do Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento, Faculdade de Medicina da UFMG: Dr. Paulo Caramelli, Dr. Leonardo Cruz de Souza, Henrique Guimarães, Viviane Carvalho, Luciano Mariano e Eduarda Carreira. Obrigado pela parceria e toda a generosidade!

À equipe do grupo de neurologia da USP Ribeirão Preto: Ricardo Basso Garcia, Flávia Patrocínio, Maria Paula Fos e Vitor Tumas.

Ao pessoal da Universidade Federal do ABC, Maria Teresa Carthery-Goulart, Roberta Roque Baradel e Katarina Duarte.

À Gabriela Cipolli, Merielli Camargo e Anna Luisa Pereira por toda a ajuda na coleta de dados.

Às minhas amigas e professoras na pós-graduação em neuropsicologia: Fernanda Speggiorin Pereira Alarcão, Marina von Zuben de Arruda Camargo e Camila Batista dos Santos Cechi. Vocês que me colocaram neste caminho, e sempre terão minha gratidão!

À equipe de neuropsicologia do GNCC: Claudia Porto, Maira Okada de Oliveira, José Roberto Wajman, Lívia Spindola e Patrícia Figueirêdo Valle Britto!

À equipe médica e multidisciplinar do GNCC que auxiliaram nesta pesquisa: Niures Matioli, Jerusa Smid, Leonel Takada, Eduardo Três, Silvia Merlin e Diane Miranda.

À toda equipe de apoio: Simône Rebouças, Thais Figueira, Reiko Simomura, Mary Mazzoni e Maria Santos (Cidinha). Muito obrigado por auxiliarem a nós, aos pacientes e contribuírem conosco sempre de maneira aberta e agradável.

Às minhas queridas coordenadoras e companheiras na Universidade Paulista: Claudia Tavares dos Santos Ruggi, Cláudia Gardel Câmara, Maria Cristina Barros Maciel Pellini,

Leticia Valle Ravagnani. Obrigado pela confiança e por todo apoio nestes anos de parceria. Agradeço, também, à vice-reitora Marilia Ancona-Lopez, por nos proporcionar as condições e o ambiente que tornam o curso de Psicologia da Unip um lugar de aprendizado e dedicação ao aluno.

Agradeço a todos os meus pacientes, que, ao me procurarem em busca de auxílio, tanto me ensinaram e me fizeram acessar aspectos mais profundos da vida.

Agradeço muito aos meus alunos, que têm a paciência de me escutar e me fazer estudar cada dia mais.

Um agradecimento a toda minha família, especialmente a meus pais, Marco Augusto Cecchini e Maria Zita B. J. Cecchini, meus irmãos, Micael Amore Cecchini e David Amore Cecchini, e minhas cunhadas, Luciana Justi e Patricia Pérez. Obrigado pelo apoio em todos os momentos!

À Marúcia, minha querida companheira de sempre e para sempre.

Lista de abreviaturas

ACE-R	Exame Cognitivo de Addenbrooke, versão revisada
APP	Afasia progressiva primária
vlAPP	variante Logopênia da Afasia Progressiva primária
vnfAPP	variante não-Fluente / agramática da Afasia Progressiva Primária
vsAPP	Variante semântica da APP
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CDR	Clinical Dementia Rating Scale
DA	Doença de Alzheimer
DFTvc	variante comportamental da demência frontotemporal
DV	Demência vascular
RMf	Ressonância Magnética Funcional
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MO	Memória Operacional
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RE	Recordação espontânea
RV	Reconhecimento visual
TMI	Teste(s) de memória integrativa

Lista de Siglas

USP	Universidade de São Paulo
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
IPGG	Instituto Paulista de Geriatria e Gerontologia José Ermírio de Moraes

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas da amostra.	52
Tabela 2: Comparações entre grupos para o TMI conjuntiva na modalidade RE.....	53
Tabela 3: Acurácia diagnóstica para o teste de recordação espontânea com características não-integradas.....	56
Tabela 4. Acurácia diagnóstica para o teste de Recordação Espontânea com características integradas.....	58
Tabela 5. Acurácia diagnóstica para a variável Custo da Integração.	60
Tabela 6. Características sociodemográficas e clínicas da amostra	63
Tabela 7: Comparações entre grupos clínicos para o teste de reconhecimento visual.	63
Tabela 8. Acurácia diagnóstica da tarefa de RV com características não-integradas.	66
Tabela 9. Acurácia diagnóstica do teste de reconhecimento visual com características integradas.....	67
Tabela 10. Matriz de correlação dos testes de memória integrativa com variáveis sociodemográficas e testes de rastreio para demência.....	69
Tabela 11. Matriz de correlação dos testes de memória integrativa com testes neuropsicológicos específicos.	70
Tabela 12. Correlações das tarefas de memória integrativa com outros testes neuropsicológicos no grupo DA.	71
Tabela 13. Correlações das tarefas de memória integrativa com outros testes neuropsicológicos no grupo DFTvc.	72
Tabela 14. Comparação das curvas ROC intra-teste	73
Tabela 15. Comparação das curvas ROC inter-testes.....	74
Tabela 16. Comparação entre tarefas integradas e não integradas nas duas modalidades: RE e RV.....	75
Tabela 17. Comparações entre os grupos clínicos envolvendo Controles, DA e DFTvc amnésico.....	76
Tabela 18. Comparação de desempenho dos pacientes do estudo com pacientes da literatura.....	81

Tabela 19. Comparações entre os resultados do presente estudo e estudos anteriores.	82
Tabela 20. Resumo das correlações com as tarefas de memória integrativa em cada grupo clínico.	91
Tabela 21. Teste Shapiro-Wilk para verificar distribuição normal das variáveis.	97
Tabela 22: Teste de normalidade dos dados (Shapiro-Wilk)	98
Tabela 23. Consistência interna das tarefas de recordação espontânea através do Alfa de Cronbach.....	99
Tabela 24. Correlação entre as metades das tarefas de recordação espontânea.	100
Tabela 25. Matriz de correlação entre os testes de memória integrativa.....	101
Tabela 26. Codificação dos itens em cada tentativa no teste de RE com características integradas.....	102
Tabela 27. Comparação de desempenho entre os grupos em relação aos itens separados no teste de recordação espontânea com características integradas.....	103
Tabela 28. Análise dos itens (integrados) do teste de recordação espontânea.	104
Tabela 29. Comparação entre grupos no teste de recordação espontânea com características integradas para as cores e objetos:.....	105
Tabela 30. Comparação de desempenho entre cores e objetos nos diferentes grupos.	105

Lista de Figuras

Figura 1. Modelo de memória de Atkinson e Shiffrin (1968)	7
Figura 2. Modelo de memória operacional de Baddeley e Hitch (1974)	8
Figura 3. Modelo de memória operacional (Baddeley, 1996; Baddeley, 2012).....	9
Figura 4. Terceiro modelo de memória operacional proposto por Baddeley (2000)	11
Figura 5. Modelo geral de memória operacional (Baddeley, 2012)	12
Figura 6. Modelo de memória operacional – visão atual da proposta de Baddeley (2012) .	12
Figura 7. Experimento 3A de Wheeler e Treisman (2002).	17
Figura 8. Paradigma utilizado por Allen et al. (2012).	19
Figura 9. Experimentos do estudo de Brockmole et al., 2008.....	20
Figura 10. Imagens retiradas do estudo de Ecker et al. (2013) utilizando tarefas de memória integrativa relacional e conjuntiva.....	25
Figura 11. Resultados obtidos por Parra et al. (2014) utilizando RMf com participantes que realizaram a tarefa de reconhecimento visual.....	28
Figura 12. Primeira tarefa de nomeação: nomear cores.	43
Figura 13. Segunda tarefa de nomeação: nomear objetos.	43
Figura 14. Teste de memória integrativa de recordação espontânea nas condições com características integradas e não-integradas.....	45
Figura 15. Exemplo do teste Ishihara (2008) para percepção de cores.	46
Figura 16. Exemplo da tarefa de percepção para integração de formas e cores.....	47
Figura 17. Exemplo da tarefa de reconhecimento visual com características não-integradas.	48
Figura 18. Exemplo da tarefa de reconhecimento visual com características integradas.....	49
Figura 19. Boxplot dos resultados dos testes de RE, nas condições integradas e não-integradas nos três grupos diagnósticos.	53
Figura 20: Comparação de desempenho entre os grupos Controles x DA x DFTvc nas tarefas de recordação espontânea	54

Figura 21. Comparação de desempenho entre os grupos Controles x DA x DFTvc em relação ao custo da integração	55
Figura 22. Curvas ROC para o teste de recordação espontânea com características não-integradas.....	57
Figura 23. Curvas ROC para o teste de recordação espontânea com características integradas.....	59
Figura 24. Curvas ROC para a variável Custo da Integração.....	61
Figura 25. Boxplot dos resultados das tarefas de reconhecimento visual nas condições características integradas e não-integradas.....	64
Figura 26. Comparação entre os grupos nas tarefas de reconhecimento visual com características integradas e não-integradas.....	65
Figura 27. Curvas ROC para as tarefas de reconhecimento visual	68
Figura 28. Comparação entre os grupos nas tarefas de memória integrativa.	77

RESUMO

Cecchini MA. Teste de memória integrativa: comparação de desempenho entre demência frontotemporal variante comportamental e doença de Alzheimer [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: O teste de memória integrativa (TMI) de curto prazo, nas modalidades de recordação espontânea (RE) e reconhecimento visual (RV), tem se mostrado promissor para apoiar o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer (DA), com grande potencial para aplicação clínica. Até o momento, não foram encontrados estudos sobre o TMI junto à população idosa brasileira, nem tampouco pesquisas utilizando a tarefa de RV em pacientes com a variante comportamental da demência frontotemporal (DFTvc). **OBJETIVOS:** A presente pesquisa comparou o desempenho de pacientes com DA, pacientes com DFTvc e Controles nas duas modalidades de TMI e examinou a acurácia diagnóstica dos testes para a detecção da DA. **MÉTODOS:** Foram avaliados participantes de três centros de pesquisa, USP São Paulo, USP Ribeirão Preto e Universidade Federal de Minas Gerais, assim como do Instituto Paulista de Geriatria e Gerontologia. A amostra foi composta por 85 indivíduos, subdivididos em 32 Controles, 35 pacientes com DA e 18 pacientes com DFTvc. Foram geradas curvas ROC para calcular a acurácia diagnóstica dos testes contrastando os grupos diagnósticos. Realizou-se análises de regressão logística, de correlação e análises de interação entre diagnóstico e condição experimental (características integradas x não-integradas). **RESULTADOS:** No TMI com RE, Controles apresentaram resultados semelhantes aos pacientes com DFTvc e os pacientes com DA mostraram resultado significativamente menor em relação aos dois primeiros grupos (Controles = DFTvc > DA). No TMI com RV, Controles mostraram escores significativamente maiores que os pacientes com DFTvc e DA (Controles > DA = DFTvc). A acurácia diagnóstica do teste de RE para DA foi de 0,853, com sensibilidade e especificidade de 84,4% e 80%, respectivamente. A acurácia diagnóstica do teste de RV para DA foi de 0,809, com sensibilidade e especificidade de 65,4% e 72,2%, respectivamente. As modalidades do TMI mostraram correlação significativa com outros testes neuropsicológicos. A tarefa de RV apresentou correlação

maior com testes relacionados às funções executivas e de atenção, enquanto que a tarefa de RE mostrou correlação com testes que avaliam memória episódica e funções executivas.

CONCLUSÕES: O presente estudo demonstrou a aplicabilidade do TMI na população brasileira. As tarefas apresentaram características adequadas para a prática clínica: são fáceis e rápidas de aplicar, necessitam de pouco tempo de aplicação, e podem contribuir para o diagnóstico da DA. Especialmente a tarefa de RE, que foi capaz de diferenciar DA de DFTvc

Descritores: doença de Alzheimer; demência frontotemporal/psicologia; diagnóstico diferencial; memória integrativa; memória de curto prazo; testes neuropsicológicos.

ABSTRACT

Cecchini MA. Memory binding test: comparisons between Alzheimer's disease and behavioural variant frontotemporal dementia [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

INTRODUCTION: The free recall (FR) and visual recognition (VR) modalities of the memory binding test (MBT) are promising tools to support the early diagnosis of Alzheimer's disease (AD). Until the present moment, no studies have been conducted with these tests among the elderly population in Brazil, and there are no studies with the VR modality of the MBT involving behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) patients.

OBJECTIVES: the present research examined the diagnostic accuracy of the two modalities of the MBT for the detection of AD, and compared the performance of patients with AD, bvFTD and controls. **METHODS:** Participants of three research centres were assessed, USP São Paulo, USP Ribeirão Preto and Federal University of Minas Gerais, and from the Paulista Institute of Geriatrics and Gerontology. The sample comprised 85 participants: 32 controls, 35 AD and 18 bvFTD patients. ROC analyses were used to examine the diagnostic accuracy of the MBT contrasting the different diagnostic groups. Logistic regression analysis, correlations were calculated. ANOVA analyses tested the interaction between diagnosis and experimental condition (features bound and unbound). **RESULTS:** In the FR task, controls and bvFTD showed similar results, and AD patients showed worse performance (controls = bvFTD > AD). In the VR task, controls showed better performance than the clinical groups (controls > AD = bvFTD). The diagnostic accuracy of the FR task for AD was 0.853, with 84.4% of sensitivity and 80% of specificity. The diagnosis accuracy of the VR task for AD was 0.809, with 65.4% of sensitivity and 72.2% of specificity. The MBT showed significant correlation with other neuropsychological tests. The VR task correlated with tests associated with executive functions and attention, while the FR task correlated with episodic memory and executive functions. **CONCLUSIONS:** The present study showed the applicability of the MBT for the Brazilian population. The tasks presented adequate characteristics for clinical

use: they are quick to administer and can contribute to the diagnosis of AD. Especially the FR task, that could differentiate AD from bvFTD.

Descriptors: Alzheimer disease; frontotemporal dementia/psychology; diagnosis, differential; memory binding; memory, short-term; neuropsychological tests.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
2.1 <i>Objetivo primário.....</i>	3
2.2 <i>Objetivos secundários.....</i>	3
3. REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1 <i>Envelhecimento cognitivo saudável e patológico</i>	4
3.2 <i>Baddeley, memória operacional e memória de longo prazo</i>	7
3.3 <i>Memória Visual Integrativa de curto prazo (Visual Short-Term Memory Binding)</i>	13
3.4 <i>A memória integrativa conjuntiva: histórico e desenvolvimento</i>	15
3.5 <i>Memória integrativa, envelhecimento e educação</i>	19
3.6 <i>Memória operacional e o cérebro.....</i>	22
3.7 <i>Memória integrativa conjuntiva vs relacional</i>	25
3.8 <i>Memória integrativa conjuntiva e o cérebro</i>	27
3.9 <i>Testes de memória integrativa conjuntiva visual de curto-prazo e sua importância para o estudo das demências.....</i>	31
3.10 <i>Critérios diagnósticos de demências.....</i>	31
3.11 <i>Demência da Doença de Alzheimer</i>	32
3.12 <i>Degeneração Lobar Frontotemporal e variante comportamental da demência frontotemporal</i>	34
3.13 <i>Lacunas</i>	37
4. MÉTODOS.....	39
4.1 <i>Amostra</i>	39
4.2 <i>Instrumentos e procedimentos</i>	40
4.3 <i>Teste de Memória Integrativa Conjuntiva de Recordação Espontânea.....</i>	42
4.3.1 <i>Tarefa de RE com características não-integradas:</i>	44
4.3.2 <i>Tarefa de RE com características integradas:</i>	44
4.4 <i>Teste de Memória Integrativa Conjuntiva de Reconhecimento Visual</i>	45

4.4.1 Rastreio inicial para percepção de cores e percepção da integração entre formas e cores.....	45
4.4.2 Tarefa de Reconhecimento Visual	47
4.4.3 RV com características não-integradas:.....	47
4.4.4 RV com características integradas:	48
4.5 Análises estatísticas.....	49
5. RESULTADOS.....	52
5.1 Resultados dos Testes de Memória Integrativa de Recordação Espontânea	52
5.2 Resultados dos testes de Reconhecimento Visual.....	62
5.3 Correlações com outros testes neuropsicológicos	68
5.4 Comparação entre as duas modalidades testes	73
5.5 Comparação entre DA e DFTvc amnésico.....	75
6. DISCUSSÃO	78
6.1 Testes de Recordação Espontânea	78
6.2 Testes de Reconhecimento Visual.....	84
7. DISCUSSÃO GERAL	88
7.1 Limitações e méritos da pesquisa e apontamentos para estudos futuros.....	93
8. CONCLUSÕES.....	95
9. ANEXOS	97
9.1 ANEXO A: Análises da normalidade dos dados.....	97
9.2 ANEXO B: Propriedades psicométricas	99
9.2.1 Indicadores de Fidedignidade	99
9.2.2 Indicadores de Validade.....	100
9.2.3 Análises dos itens do teste de recordação espontânea.....	101
9.3 ANEXO C: estudos sobre memória integrativa relacional.....	106
9.3.1 Integração de um objeto e sua localização.....	106
9.3.2 Integração face-nome.....	108
9.3.3 Integração de pares associados de palavras.....	108
9.3.4 Integração de palavras com componente semântico	109
9.3.5 Integração de objetos com um contexto ou integração de objetos com outros objetos.....	109
9.3.6 Estudos com testes neuropsicológicos usuais para a identificação da DA pré-clínica.....	110
10. REFERÊNCIAS	112

1. INTRODUÇÃO

Esta investigação é fruto de uma parceria internacional do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC), do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP, com pesquisadores da Universidade de Edimburgo (Prof. Dr. Sergio Della Sala) e da Universidade de Heriot-Watt (Prof. Dr. Mario A. Parra), realizado em parceria também com a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto. Foram utilizados dois paradigmas para avaliação da memória integrativa conjuntiva visual de curto prazo comparando três grupos: idosos saudáveis (Controles), pacientes com doença de Alzheimer (DA) e pacientes com a variante comportamental da demência frontotemporal (DFTvc).

O termo “memória integrativa conjuntiva” é uma tradução do que na literatura internacional se denomina “*conjunctive memory binding*”, e refere-se à integração na memória de curto prazo de duas ou mais características que formam um único objeto. Por exemplo, ao nos recordarmos de um objeto, como uma bola de tênis, formamos uma imagem única de suas características, como sua forma arredondada e sua cor amarela. O termo será explicado de maneira mais aprofundada adiante, assim como de que maneira esta integração se diferencia de outras.

O objetivo do trabalho foi verificar a acurácia diagnóstica dos testes de memória integrativa (TMI) para a identificação da DA em duas modalidades: Recordação Espontânea (RE) e Reconhecimento Visual (RV), assim como verificar se as dificuldades nestas tarefas são específicas para detectar a DA. Verificou-se, assim, se estas tarefas podem contribuir para o diagnóstico diferencial entre DA e DFTvc.

O diagnóstico diferencial entre DA e DFTvc pode ser desafiador, na medida em que há sobreposição importante das dificuldades apresentadas nos dois grupos em tarefas cognitivas. Tarefas que auxiliem no diagnóstico diferencial destas doenças são de grande valor. Além disso, os testes neuropsicológicos usualmente utilizados para o diagnóstico de diferentes tipos de demência apresentam algumas limitações: eles são impactados pelo

envelhecimento normal, pela educação, mostram efeito importante de aprendizagem após aplicações repetidas e não são específicos para uma doença, ou seja, se um paciente mostra dificuldade em um teste, não podemos dizer que o paciente tem determinada doença, pois em diferentes doenças a mesma dificuldade cognitiva pode estar presente. Neste sentido, os TMI têm apresentado resultados muito satisfatórios, na medida em que diferentes estudos mostraram que a memória integrativa de curto prazo não é especificamente impactada pelo envelhecimento normal, tampouco pela escolaridade. Além disso, os testes têm mostrado especificidade para detecção da DA em relação a outras demências frequentes, sem apresentar efeito de aprendizagem. É muito importante investigar testes neuropsicológicos que possam melhorar a capacidade de identificação precoce das demências, com maiores níveis de sensibilidade e especialmente especificidade, superando as dificuldades supracitadas.

A pesquisa partiu da hipótese, baseada em estudos prévios, que os TMI de curto prazo (RE e RV) mostrariam maior acurácia para a DA do que para a DFTvc. Portanto, seriam capazes de diferenciar o grupo diagnosticado com DA do grupo com DFTvc e do grupo controle. Os pacientes com DA apresentariam desempenho significativamente inferior aos demais grupos investigados nas tarefas com características integradas, mas não nas tarefas não-integradas, mostrando o déficit específico de integração, tanto na RE quanto na RV. Além disso, esperava-se acurácia diagnóstica semelhante para as modalidades RE e RV do TMI.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Examinar a acurácia diagnóstica dos testes de memória integrativa conjuntiva nas modalidades de RE e RV para a identificação da DA.

2.2 Objetivos secundários

- Comparar o desempenho de pacientes com DA, DFTvc e Controles saudáveis nos testes de memória integrativa.
- Calcular a sensibilidade e a especificidade das tarefas RE e RV do TMI para o diagnóstico de DA e DFTvc comparando com os Controles.
- Calcular a sensibilidade e especificidade das tarefas de RE e RV comparando DA e DFTvc.
- Calcular a sensibilidade e especificidade das tarefas de RE e RV comparando DA e DFTvc com perfil amnésico.
- Correlacionar o TMI nas modalidades RE e RV com outros testes neuropsicológicos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Envelhecimento cognitivo saudável e patológico

O envelhecimento populacional brasileiro vem ocorrendo rapidamente. Atualmente 11% da população do Brasil é composta por idosos, e projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010) demonstram que este índice deve alcançar 13% em 2020 e 20% em 2050. Diante disso, se faz necessária uma adequação dos serviços de saúde para que possam cuidar das alterações vinculadas ao envelhecimento, como diabetes, hipertensão e doenças neurodegenerativas, entre outras.

Um problema de saúde associado ao envelhecimento populacional e que gera grande incapacidade funcional para os pacientes idosos são as demências que, junto aos transtornos depressivos, são as enfermidades neuropsiquiátricas de maior prevalência na velhice (Bottino et al., 2008). As demências apresentam prevalência entre 3% e 17,5% na população com 60 anos ou mais (Bottino et al., 2008; César et al., 2016; Prince et al., 2015), com um novo caso de demência a cada quatro segundos. O número de casos irá praticamente dobrar a cada 20 anos (Sosa-Ortiz et al., 2012). Estudos em população brasileira, realizados nas cidades de Catanduva, Ribeirão Preto e Tremembé (César et al., 2016; Herrera et al., 2002; Lopes, 2006) mostraram prevalência de 7.1%, 7.2% e 17.5%, respectivamente. Um estudo da Organização Mundial da Saúde sobre a incidência de demência em idosos, unindo estudos de diversos países, mostrou que a incidência de demência dobra a cada 5 a 9 anos de aumento na idade, de 3.1 a cada 1000 pessoas por ano de 60 a 64 anos de idade, para 175 a cada 1.000 em idades acima de 95 anos (World Health Organization, 2012).

Em 2010, estimou-se que havia 35,6 milhões de pessoas com demência, e este número praticamente dobraria a cada 20 anos: 65,7 milhões em 2030 e 115.4 milhões em 2050 (Alzheimer's Disease International, 2009). Em 2015, estimou-se que 46,5 milhões de pessoas tinham demência, chegando a 131,5 milhões em 2050 (Prince et al., 2015). Além disso, a distribuição dos casos de demência no mundo sofrerá alterações importantes. Estimou-se que aproximadamente 58% das pessoas com demência vivam em países em desenvolvimento, e

esta porcentagem aumentará para 68% em 2050 (Prince et al., 2015), impondo a necessidade destes países com menor renda se prepararem para esta quantidade de pessoas que necessitarão de serviços de saúde e auxílio dos governos.

As demências são definidas como uma síndrome clínica caracterizada pela deterioração progressiva de múltiplos domínios cognitivos que se mostra grave o suficiente para impactar as atividades de vida diárias do paciente (Qiu et al., 2007). Existem diversos tipos de demência, sendo a doença de Alzheimer (DA), a demência vascular (DV) e demência frontotemporal (DFT) as mais comuns (Herrera et al., 2002). A DFT apresenta variantes de linguagem, as afasias progressivas primárias, e a variantes comportamental (DFTvc), sendo a segunda causa de demência pré-senil, após a DA (Johnson et al., 2005).

No envelhecimento normal são esperadas algumas alterações cognitivas. Existem na literatura importantes evidências de que idosos saudáveis, quando comparados a adultos jovens, apresentam rebaixamento em algumas habilidades, como memória episódica e operacional, funções executivas, e velocidade de processamento (Baddeley et al., 2011b; Lindenberger and Ghisletta, 2009; Mattos and Jr, 2010; Nyberg et al., 2012; Park et al., 2002; Reuter-Lorenz and Park, 2010; Salthouse, 1996; SALTHOUSE, 2010). Entretanto, existem habilidades cognitivas que permanecem relativamente estáveis, com declínio observado mais tardiamente, como a memória implícita e as habilidades relacionadas ao conceito de inteligência cristalizada, como a memória semântica (Park et al., 2002; Salthouse, 2014; SALTHOUSE, 2010).

As experiências ao longo da vida também podem interferir no processo de envelhecimento cerebral, como anos e qualidade da escolaridade, tipo de ocupação, hábitos de alimentação e de realização de atividades físicas, hábitos culturais, de lazer e sociais. Estas experiências podem auxiliar o cérebro a ter uma resiliência maior às patologias, como a DA, ideia que é bastante discutida no conceito de reserva cognitiva (ver: (Katzman, 1993; Sharp and Gatz, 2011; Steffener and Stern, 2012; Stern, 2012, 2009)). Sendo assim, o envelhecimento afeta diferentemente as funções cognitivas e isto adiciona complexidade à avaliação neuropsicológica, pois faz-se necessário discriminar a dificuldade oriunda do envelhecimento natural do envelhecimento patológico. Como as experiências de vida variam muito, os idosos são um grupo bastante heterogêneo. Assim, para realizar a diferenciação do envelhecimento normal do envelhecimento patológico, os testes neuropsicológicos devem

ser ajustados para variáveis que interferem no desempenho do sujeito, sendo as mais utilizadas a idade e os anos de escolaridade.

A diferenciação entre as síndromes demenciais e o envelhecimento normal é uma prioridade em geriatria e gerontologia. Com as investigações em curso sobre o tratamento das demências, em especial da demência devido à DA, o seu diagnóstico precoce tornou-se ainda mais importante. A avaliação neuropsicológica pode contribuir para o processo diagnóstico, pois documenta as alterações nas funções cognitivas e os impactos nas atividades de vida diária.

Um interessante estudo comparou a acurácia diagnóstica do exame neuropsicológico comparado à acurácia de exames de neuroimagem (FDG-PET e Ressonância Magnética Funcional) e biomarcadores no líquido (beta-amiloide, TAU total, p-TAU), e verificou índices significativamente maiores de acurácia da avaliação neuropsicológica comparada aos demais exames (Schmand et al., 2011). Desta maneira, a avaliação neuropsicológica é um exame importante para auxiliar o diagnóstico de demência e também no diagnóstico diferencial entre os diferentes tipos de demência.

Os domínios neurocognitivos comumente avaliados no diagnóstico das demências, de acordo com o DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014), são: atenção complexa (atenção sustentada, atenção dividida, atenção seletiva, velocidade de processamento), função executiva (planejamento, tomada de decisão, memória operacional (MO), resposta a feedback / correção de erros, substituir hábitos / inibição, flexibilidade mental), aprendizagem e memória (memória imediata, memória recente [incluindo recordação livre, recordação por pistas e memória de reconhecimento], memória de muito longo prazo [semântica, autobiográfica], aprendizagem implícita), linguagem (linguagem expressiva [inclui nomeação, encontrar palavras, fluência, gramática e sintaxe] e linguagem receptiva), perceptomotor (inclui habilidades abrangidas por termos como percepção visual, visuoconstrutiva, perceptomotora, práxis e gnosia) e cognição social (reconhecimento de emoções e teoria da mente).

A presente pesquisa trata especificamente de testes de memória de curto prazo / operacional. Para podermos compreender este subtipo de memória, utilizaremos os conceitos propostos por Alan Baddeley. A seguir, nos aprofundaremos nos conceitos de Baddeley sobre

MO, para então chegarmos à discussão dos paradigmas de memória integrativa investigados no presente estudo.

3.2 Baddeley, memória operacional e memória de longo prazo

Baddeley e Hitch propuseram um modelo de MO em 1974 (Baddeley and Hitch, 1974), que posteriormente foi revisado (Baddeley, 2007, 2000, 1996, 1986, 2012). Até a proposta de Baddeley e Hitch, o modelo dominante para descrever a memória era de Atkinson e Shiffrin (1968). Neste modelo, a memória era dividida em memória sensorial, memória de curto prazo e memória de longo prazo (Atkinson and Shiffrin, 1968). A memória sensorial manteria informações muito brevemente, enquanto que a memória de curto prazo manteria por um período um pouco maior (15-30 segundos) e a de longo prazo teria uma armazenagem praticamente permanente (embora poderia sofrer modificações com o tempo). A proposta de Atkinson e Shiffrin (1968) pode ser observada na Figura 1 abaixo:

Figura 1. Modelo de memória de Atkinson e Shiffrin (1968)

As informações da memória sensorial seriam copiadas (termo utilizado pelos autores para descrever como passavam de um tipo de armazenamento para outro) para a memória de curto prazo, porém já com algumas perdas. Na memória de curto prazo, por sua vez, haveria

outra perda de informações. As informações da memória de curto prazo seriam copiadas para a memória de longo prazo, assim como informações da memória de longo prazo seriam copiadas para a de curto prazo, quando fosse conveniente. Desta maneira, há um processamento seriado das informações, da memória sensorial à memória de longo prazo. Neste modelo, ainda, a memória de longo prazo seria composta por diferentes tipos de informações, verbais, visuais, temporais, etc., cada uma armazenada de maneira específica no cérebro (Atkinson and Shiffrin, 1968).

Este modelo começou a apresentar alguns problemas diante de evidências de estudos neuropsicológicos. De acordo com Baddeley (2012), três problemas ocorreriam com este modelo: 1) O modelo assumia que apenas manter as informações na memória de curto prazo faria com que estas informações passassem para a de longo prazo; 2) A suposição de que a memória de curto prazo é essencial para acessar a memória de longo prazo; 3) Assumia-se que a MO era essencial para um adequado funcionamento cognitivo, sendo assim, os pacientes que eles avaliaram com muita dificuldade na MO deveriam apresentar graves prejuízos cognitivos e funcionais, o que às vezes não ocorria (Baddeley, 2012).

Diante das evidências clínicas acumuladas e de pesquisas realizadas pelos próprios autores, eles propuseram seu primeiro modelo de MO em um capítulo de livro (Baddeley and Hitch, 1974), ilustrado a seguir na Figura 2.

Figura 2. Modelo de memória operacional de Baddeley e Hitch (1974)

Neste modelo, foi proposta uma divisão da MO em três componentes essenciais: um armazenamento temporário para conteúdos verbais, chamado alça fonológica (“*phonological loop*”) e outro para conteúdos visuoespaciais, chamado esboço visuoespacial (“*visuo-spatial sketch pad*”), além de um modulador da atenção chamado executivo central. Foi necessário

adicionar ao modelo de MO o conceito do executivo central, após evidências sugerirem que o controle atencional era fundamental e participante da MO.

Em 1988, Baddeley et al. publicaram um artigo relatando o atendimento de uma paciente (PV) que tinha um déficit puro de MO, pois ela só conseguia repetir dois dígitos e tinha um desempenho dentro do esperado em testes de raciocínio. Neste artigo, os autores relataram que foram realizadas algumas tarefas cognitivas com a paciente PV. Observou-se que a paciente conseguia repetir sequências de palavras, caso fosse utilizada sua língua materna, enquanto mostrava muita dificuldade para repetir palavras em uma língua que ela desconhecia (russo) (Baddeley et al., 1988). Isto mostrou aos autores que a MO (aqui, no caso, a alça fonológica) está ligada ao aprendizado da linguagem, porém tem menor importância quando mantém informações provenientes da memória de longo prazo. Isto mostrou que existe uma troca de informações entre a MO e a memória de longo prazo. Esta paciente, assim como outras evidências de outras pesquisas, fez com que os autores propusessem uma revisão no modelo inicial. O novo modelo pode ser visualizado na Figura 3.

Figura 3. Modelo de memória operacional (Baddeley, 1996; Baddeley, 2012)

Este novo modelo prevê uma troca de informações entre o componente visuoespacial e o verbal da MO (sistemas fluidos – “*fluid systems*”) com a memória de longo prazo, aqui representadas pelos sistemas cristalizados (“*crystallised systems*”). Estes últimos têm relação com conteúdos aprendidos anteriormente.

O termo visuoespacial implica que as informações deste componente da MO podem ser visuais, espaciais ou ambas. Esta subdivisão do componente visuoespacial da MO foi demonstrada em algumas pesquisas (Klauer and Zhao, 2004; Logie, 1986; Smith and Jonides, 1997). Este fracionamento do componente visuoespacial pode ser ainda maior, com subdivisões em cada um dos componentes, entretanto, ainda não estaria claro se estes componentes participariam de um mesmo sistema ou não (Baddeley, 2012). Ou seja, não estaria claro se todos estes componentes participariam do mesmo sistema do esboço visuoespacial. O caso H. M., que será melhor descrito posteriormente, em conjunto com outros casos clínicos, ajudou a compreender melhor este fenômeno.

Milner (1971) demonstrou que pacientes que tiveram remoções do lobo temporal medial (LTM) esquerdo e pacientes que tiveram porções do LTM direito removido apresentavam diferentes déficits em testes de MO, como o teste de Dígitos (verbal) e o teste de Corsi (visuoespacial) (Corsi, 1972; Milner, 1971). Outras pesquisas mostraram, por exemplo, que existe uma diferenciação entre componentes visuais, ou como analisamos uma imagem visual: é possível diferenciar nossa habilidade de visualizar e reconhecer objetos e para processar componentes espaciais, como a localização dos objetos (Courtney et al., 1996; Logie and Marchetti, 1991; McCarthy et al., 1996).

É importante salientar que após evidências em pesquisas, haveria a necessidade de outro componente que, além do que controla o foco da atenção (executivo central), fosse capaz de armazenar informações (Baddeley, 2012). Foi então que Baddeley propôs um terceiro modelo (Baddeley, 2000) de MO.

Figura 4. Terceiro modelo de memória operacional proposto por Baddeley (2000)

Neste terceiro modelo, Baddeley adicionou o componente do retentor episódico (“*episodic buffer*”), que seria responsável por armazenar estes episódios integrados ou agregamentos (“*chunks*”) em códigos multidimensionais, e auxiliar a ligação entre a MO e a memória de longo prazo (Baddeley, 2000). Atuando de modo multidimensional, o retentor episódico possibilitaria que os diferentes subsistemas interajam, mesmo sendo baseados em códigos distintos, tendo como função principal armazenar integrações de diferentes fontes de informação para formar unidades com significado (Baddeley et al., 2011a).

Em um resumo, para documentar sua compreensão sobre o fenômeno da MO e sua relação com a memória de longo prazo, Baddeley (2012) criou o seguinte esquema, que pode ser observado na Figura 5:

Figura 5. Modelo geral de memória operacional (Baddeley, 2012)

Neste esquema, verifica-se a interação dos diversos subsistemas, como, por exemplo, a interação entre percepção e memória semântica dentro do sistema de memória de longo prazo. Ou, ainda, a interação dos componentes da MO com a memória de longo prazo, ambas fornecendo informações para realizarmos ações.

Especificando um pouco melhor sua visão atual do modelo de MO, Baddeley (2012) criou o esquema abaixo (Figura 6).

Figura 6. Modelo de memória operacional – visão atual da proposta de Baddeley (2012)

Neste esquema, Baddeley propôs que o armazenamento da integração de cores e formas aconteceria no componente esboço visuoespacial da MO. Portanto, compreende a memória integrativa como parte do componente visuoespacial da MO. Desta maneira, não

haveria, nesta integração, a participação de um componente atencional, como proposto anteriormente. A unidade integrada forma-cor seria transmitida ao retentor episódico, e não as partes isoladas. Esta integração depois passaria a poder ser utilizada pelo retentor episódico, que seria um componente multimodal de integração, para depois haver a participação do executivo central (componente atencional).

Do ponto de vista neuroanatômico, pesquisas com pessoas com lesões cerebrais localizadas demonstraram que diferentes regiões do cérebro estão envolvidas no funcionamento da MO e da memória de longo prazo (Baddeley and Warrington, 1970; Scoville and Milner, 1957; Shallice and Warrington, 1970). Regiões frontais, parietais e temporais estão relacionadas à MO e regiões temporais mediais (hipocampus) estão relacionadas à memória de longo prazo. Entretanto, estudos envolvendo exames de neuroimagem com pessoas saudáveis mostraram que regiões semelhantes do cérebro estão envolvidas tanto no processo de MO quanto de memória de longo prazo, com ativação de regiões frontais, parietais e temporais (Cabeza et al., 2002; Cabeza and Nyberg, 2000; Ruchkin et al., 2003). O papel de diferentes regiões cerebrais envolvidas em cada tipo de memória será aprofundado adiante.

3.3 Memória Visual Integrativa de curto prazo (*Visual Short-Term Memory Binding*)

A memória é uma habilidade complexa que é fundamental na aquisição de novos conhecimentos e, portanto, essencial para a adaptação do indivíduo ao meio. É o que mantém a nossa vida mental integrada, e sem ela nossa vida seria vazia e sem sentido (Kandel et al., 2014).

O termo memória é um termo geral, que engloba diferentes tipos de memória, que envolvem diversas regiões cerebrais. A memória pode ser classificada pelo tempo de duração do traço: memória de curtíssimo prazo (sensorial), memória de curto prazo (que engloba a MO) e de longo prazo (Brickman and Stern, 2009). A memória de curto prazo se refere à limitada quantidade de informação que é mantida na mente quando estímulos são apresentados. Quando é necessário realizar operações com estas informações, utilizando maiores recursos atencionais e executivos, passa a ser denominada MO (Baddeley, 2003; Jeneson and Squire, 2012; Squire and Wixted, 2011). A distinção entre memória de curto prazo e operacional também é apoiada por estudos de neuroimagem, comparando a ativação

de regiões cerebrais entre o teste Dígitos Ordem Direta (memória de curto prazo) e Ordem Onversa (MO), mostrando que existem regiões de ativação em comum, mas possivelmente regiões específicas para diferentes sub sistemas de memória (Gerton et al., 2004; Sun et al., 2005).

A memória de longo prazo é dividida em dois principais subsistemas: memória explícita e memória implícita. A memória explícita se refere à memorização de conteúdos e informações adquiridas de forma consciente pelo indivíduo, sobre os quais é possível recordar-se e realizar um relato. A memória explícita pode ser subdividida, por sua vez, em outros tipos de memória, como semântica, episódica, prospectiva e autobiográfica (Gazzaniga, 2009; Schacter et al., 1993; Strauss et al., 2006). A memória não-declarativa, ou implícita, é um sistema de memória que permite o aprendizado sem a participação da consciência do indivíduo (Brickman and Stern, 2009). Esta, por sua vez, se subdivide em memória de procedimento, pré-ativação (*priming*) e condicionamento.

A memória integrativa (do inglês: *memory binding*), se refere ao processo de integrar múltiplas características que compõem os estímulos complexos de nossas experiências (Della Sala et al., 2012). Esta forma de integração se refere a um processo que estabelece uma relação, ou associação, entre diferentes estímulos, como relacionar uma face a um nome, ou ao processo de integrar diferentes características em um único objeto (como integrar a cor e a forma de um objeto) (Isella et al., 2015; Mayes et al., 2007; Moses and Ryan, 2006). O primeiro processo denomina-se memória integrativa relacional e o segundo memória integrativa conjuntiva (termos do inglês: *relational and conjunctive binding*). O processo de integração de diferentes informações ocorre em paralelo no cérebro e posteriormente estas informações são percebidas como experiências unitárias (Wheeler and Treisman, 2002).

Tanto a memória relacional quanto a conjuntiva podem operar na memória de curto-prazo (Piekema et al., 2010) e de longo-prazo (Moses and Ryan, 2006) e podem se referir a processos baseados em diferentes modalidades sensoriais (Baddeley, 2012; Luck and Vogel, 1997). Grande parte das atividades mentais envolve relações e associações entre componentes complexos que variam da percepção dos objetos para proposições abstratas, e os mecanismos que subsidiam (ou possibilitam) essas associações e integrações são essenciais para um funcionamento mental eficiente (Wheeler and Treisman, 2002).

3.4 A memória integrativa conjuntiva: histórico e desenvolvimento

Luck e Vogel (1997) estão entre os primeiros a testar a MO visual integrativa conjuntiva. Nesta pesquisa, os autores demonstraram que conseguimos manter aproximadamente três ou quatro itens na MO visual. Quando lidamos com estímulos em que houve uma conjunção (integração de características, como cor e forma), o limite de informações continua sendo 4 itens, mas podendo chegar a 16 características isoladas, com a integração de 4 informações por item, já que diferentes características seriam integradas num único estímulo (Luck and Vogel, 1997). Estes achados foram replicados posteriormente (Vogel et al., 2001). De maneira geral, os estudos sobre a capacidade da MO visual parecem concordar que a capacidade de reter informações é limitada. (Cowan, 2010, 2001; Fukuda et al., 2010; Luck and Vogel, 1997).

A ideia de que a MO visual poderia manter diferentes unidades de informação integradas como um único objeto tem relação com o que foi proposto em um artigo seminal escrito por Miller (1956) em relação às informações verbais. Neste artigo, o autor propõe que os indivíduos seriam capazes de memorizar aproximadamente 7 informações (com desvio padrão de 2) na MO verbal, e que seria possível memorizar mais informações individuais quando elas eram apresentadas em grupo (“*chunk*”) (Miller, 1956), algo que foi replicado e bem demonstrado posteriormente (Dirlam, 1972; Johnson, 1970; Simon, 1974). Um agrupamento, ou *chunk*, diz respeito ao registro de material novo, em unidades maiores e mais significativas, com o armazenamento dessas unidades na MO (Nolen-Hoeksema et al., 2012). Por exemplo: se precisássemos recordar das seguintes sílabas: NHA – MI – SA – CA, seria necessário memorizar 4 unidades de informação; entretanto, se reorganizássemos as sílabas na seguinte ordem: MINHA CASA, as 4 informações poderiam ser armazenadas como apenas 2 informações (duas palavras).

Por meio de um método de dupla tarefa, Luck e Vogel (1997) demonstraram, também, que realizar uma tarefa que exige MO verbal não interferia na capacidade de reter informações visuais. A ideia que fundamenta este método é que se solicitarmos a um indivíduo que ele realize uma tarefa que demande determinada habilidade, caso solicitemos que este realize, ao mesmo tempo, uma outra tarefa que exija a mesma habilidade (portanto a mesma região cerebral), o desempenho do paciente será prejudicado. Entretanto, caso solicitemos que o indivíduo realize, ao mesmo tempo, uma tarefa que exija uma outra

habilidade, seu desempenho original não sofrerá grande impacto, caso as tarefas não sejam muito complexas. Assim, seria possível demonstrar quais tarefas estão recrutando sistemas cerebrais semelhantes, e quais teriam mecanismos diferentes.

Baseando-se nestas pesquisas sobre dupla tarefa, tornou-se possível procurar responder a algumas questões importantes, como: será que, com o passar do tempo, a memória de uma integração se degradaria às suas partes? Ou seja, seria necessário manter a atenção na informação integrada e, caso desviassemos nossa atenção, esta integração se perderia, sobrando apenas as partes que a constituíram? E especialmente a pergunta: a manutenção de informações integradas necessita de um esforço atencional adicional?

Ao longo da história, alguns autores chegaram a afirmar que o sistema visual é amnésico, ou seja, que quando a atenção é dirigida de um objeto a outro, haveria perda das informações imediatamente, como um sistema que vive num “eterno presente” (Horowitz and Wolfe, 1998; Ruz et al., 2005). Neste sentido, o sistema visual teria um funcionamento diferente do verbal, visto que este último conseguiria manter as informações na memória de curto prazo. Segundo estes autores, o sistema visual não precisaria gerar traços de memória, pois os objetos continuariam à vista e as informações visuais receberiam o apoio de outros sistemas, como da memória verbal. Ainda, outras pesquisas referiram que a integração de diferentes informações visuais, sem a atenção necessária, se perderia, remanescendo na memória as partes que constituíam esta integração (Rensink, 2001, 2000). Estas afirmações contrastam com a pesquisa de Luck e Vogel (1997). Estes últimos autores referiram que haveria um arquivo paralelo na MO para diferentes informações (por exemplo, um para cor outro para forma), cada um com um limite de 3 ou 4 informações. Ou seja, seria possível recordar 4 cores e 4 formas, entretanto, não seria possível recordar 8 cores.

Wheeler e Treisman (2002) realizaram uma série de experimentos que procuraram responder a estas questões. Replicaram, com pequenas modificações, estudos como o de Luck e Vogel e verificaram que as mesmas características (como por exemplo a cor) competem na MO, enquanto que características diferentes (cor e forma) podiam ser memorizadas em paralelo (Wheeler e Treisman, 2002, Experimento 1 e 2). Por exemplo, recordar-se de diversas cores era mais difícil do que recordar-se da mesma quantidade de itens, porém, divididos em cores e formas. As mesmas características competem, ou utilizam a mesma via cerebral. No Experimento 3 (Wheeler e Treisman, 2002), os autores testaram a

integração entre cores, apresentadas como quadrados coloridos, e a sua localização na tela. Este paradigma pode ser conferido na Figura 7 abaixo.

Figura 7. Experimento 3A de Wheeler e Treisman (2002).

Eles demonstraram, com uma tarefa de reconhecimento visual, que a manutenção de cores na MO apenas era pior do que a manutenção da localização (diferença estatisticamente significativa entre 97% de respostas corretas para localização e 90% para cores), e a manutenção da integração da cor com sua localização mostrava desempenho ainda pior que os dois anteriores (79% de acurácia). Isto ocorreu com 3 itens por tela.

Quando os pesquisadores aumentaram para 6 itens por tela, o desempenho da localização se manteve praticamente estável, enquanto que houve uma piora significativa na memorização para cores. Isto pode significar que diferentes capacidades de armazenamento são reservadas para diferentes tipos de informação, e a capacidade para mantermos a localização dos objetos na MO teria uma capacidade de manter mais itens do que a capacidade para cores. Ainda, pode-se entender que os indivíduos eram capazes de ter uma ideia da imagem geral (criavam um padrão único), não necessitando armazenar a localização de cada item na tela individualmente. Além disso, os dados obtidos no desempenho para recordar informações isoladas e para manter a integração sugeriram que manter a integração na MO exigiria maior aplicação de recursos adicionais do que manter informações isoladas.

No experimento 4 (Wheeler e Treisman, 2002), os autores realizaram a tarefa de integração com cores e formas. Os resultados foram semelhantes ao demonstrado no experimento 3, porém com uma diferença: indicaram que ao apresentar cores e formas juntos

(não integrados, mas na mesma tela), eles competiam de alguma forma, prejudicando o desempenho para identificar mudanças tanto das cores quanto das formas. Esta diferença pode ter uma explicação anatômica, já que existem diferentes vias no cérebro para lidar com informações espaciais e outra para lidar com reconhecimento de cores e formas (Smith et al., 1995; Tanaka, 1993). Portanto, não haveria uma competição entre localização e cor, ou entre localização e forma, mas haveria alguma sobreposição quando era necessário integrar cor e forma. Os experimentos de Wheeler e Treisman (2002) mostraram que há um custo quando a tarefa requer a integração de diferentes informações. Neste sentido, cada informação seria armazenada em sua própria via e quando são integradas haveria necessidade de maiores recursos atencionais.

Alguns anos depois, Baddeley et al. (2011) forneceram mais evidências sobre a questão atencional e sua relação com a memória integrativa. Os autores realizaram experimentos utilizando o paradigma da dupla tarefa, em que requisitavam aos participantes que realizassem uma tarefa que exigia atenção enquanto deviam se recordar de integrações de cores e formas. Eles verificaram que o processo de memorização da integração cor-forma não era mais impactado pela tarefa secundária do que o processo de memorização dos componentes isolados (Baddeley et al., 2011a). Estes resultados também foram encontrados em outros estudos (Allen et al., 2006; Morey and Bieler, 2013) e sugeriram em conjunto que não haveria aplicação de maiores recursos atencionais para memorizar a integração do que para memorizar componentes separados.

Procurando propor uma resolução para estes achados contraditórios sobre o papel da atenção na manutenção da memória integrativa, Allen et al. (2012) referiram que estas discrepâncias poderiam ocorrer especialmente devido a diferenças na metodologia utilizada para avaliação da memória integrativa. Por exemplo, as discrepâncias nos resultados teriam relação ao tempo de exposição aos estímulos, etapas da memorização em que foram realizadas as duplas-tarefas, a quantidade de estímulos apresentados, entre outros fatores (Allen et al., 2012). Estes autores realizaram dois experimentos, com os seguintes estímulos:

Figura 8. Paradigma utilizado por Allen et al. (2012).

Na parte a) está descrito paradigma utilizado; a parte b) apresenta como se dão os estímulos isolados, o primeiro como são apresentadas as cores e em segundo as formas; a parte c) mostra todas as formas utilizadas nos experimentos. Nestes experimentos, após o aparecimento da primeira tela com um número gerado aleatoriamente entre 20 e 99, os participantes deveriam ou contar em ordem inversa números (de 3 em 3) ou repetir um número ao longo de toda a prova. Os resultados destes experimentos demonstraram que realizar uma tarefa que requer atenção não impacta em maior grau a integração do que os itens desta integração de maneira isolada (Allen et al., 2012), e possivelmente solucionando esta questão que permaneceu em debate na literatura por diversos anos.

3.5 Memória integrativa, envelhecimento e educação

Brockmole et al. (2008) realizaram um estudo sobre o impacto do envelhecimento na habilidade de manter informações na memória de curto prazo. Neste estudo, fizeram três experimentos, comparando jovens adultos e idosos, utilizando diferentes paradigmas, que podem ser conferidos na Figura 9.

Figura 9. Experimentos do estudo de Brockmole et al., 2008.

Nos dois primeiros estudos o paciente tinha que detectar se houve mudança entre a primeira tela (tela para memorização) e a tela seguinte (tela de teste). No primeiro experimento haviam três blocos de tarefas. No primeiro, era necessário detectar se um dos itens havia mudado de forma; no segundo, se um dos itens havia mudado de cor; no terceiro, se houve mudança de forma ou de cor. No segundo experimento, foi utilizado um paradigma semelhante ao utilizado em nosso estudo, na tarefa de reconhecimento visual. Também havia três situações: uma em que apenas as cores mudavam, outra onde apenas as formas mudavam, e a terceira onde o participante deveria se recordar se a combinação / integração de cores e formas mudava. O terceiro utilizava um paradigma com duas situações em que o participante deveria se recordar espontaneamente (dizer em voz alta) a forma ou a conjunção da forma-cor de apenas um objeto (o quadrado branco indicava a localização em que o objeto se

encontrava na tela anterior). Comparando o grupo dos jovens adultos com os idosos, estes últimos apresentaram pior desempenho em todas as tarefas (para cores e formas isoladas ou integradas). Para verificar a interação entre as tarefas e a idade eles realizaram modelos de ANOVA mistos. Os resultados dos três experimentos indicaram não haver interação significativa entre idade e a condição experimental (as tarefas serem integradas ou não integradas). Desta maneira, concluíram que o envelhecimento não afetaria de maneira específica a integração, mas sim a MO como um todo (Brockmole et al., 2008). Apesar destas evidências, este estudo contou com pequenas amostras em cada estudo, entre 6 e 12 participantes em cada grupo.

Isella et al. (2015) replicaram o segundo experimento, com uma amostra maior (25 jovens adultos e 25 idosos), obtendo resultados semelhantes, visto que não houve interação entre idade e a condição experimental (integrada ou não-integrada). Outros estudos também comprovaram que tarefas de memória integrativa de curto prazo conjuntiva não são especificamente impactadas pela idade ou escolaridade, isto é, a integração dos itens não gera prejuízos adicionais entre idosos (Brockmole et al., 2008; Brockmole and Logie, 2013; Brown and Brockmole, 2010; Hoefijzers et al., 2017; Isella et al., 2015; Parra et al., 2011, 2010b, 2009b; Rhodes et al., 2016). A memória integrativa relacional, entretanto, parece ser impactada pela idade (Craik et al., 2010; Mitchell et al., 2000b; Old and Naveh-Benjamin, 2008), embora ainda seja necessário esclarecimento acerca de como isto se dá, já que estudos recentes apresentaram resultados discrepantes (van Geldorp et al., 2015), possivelmente devido a diferenças metodológicas entre as pesquisas.

Em estudo do nosso grupo (Yassuda et al., *submetido*) utilizou-se o TMI de RE em grupos de 30 jovens adultos e 96 idosos (a partir de 60 anos de idade), divididos em grupos de diferentes faixas etárias. Esta tarefa está descrita adianta, na seção de Métodos. Este estudo também alcançou resultados semelhantes aos citados anteriormente: quanto maior a idade, menor a performance no teste como um todo, tanto para características isoladas quanto para as integrações; entretanto, não houve interação entre idade e a condição características integradas ou não-integradas. Sendo assim, o envelhecimento não parece afetar especificamente a habilidade de manter informações na memória integrativa conjuntiva, mas sim a MO de maneira geral.

Em relação ao impacto da escolaridade na capacidade de manter informações integradas na memória de curto prazo, Parra et al. (2011) realizaram uma análise post-hoc entre dois grupos com grande diferença de escolaridade, e os grupos não mostraram diferença significativa no desempenho. Entretanto, nesta pesquisa, eles utilizaram um paradigma no qual os participantes deveriam integrar duas características iguais, realizando a integração cor-cor. No estudo de nosso grupo citado anteriormente (Yassuda et al., *submetido*), utilizou-se a tarefa de RE para comparar idosos com cinco diferentes faixas de escolaridade (sem educação formal até 12 anos ou mais de escolaridade). Neste estudo não foi encontrada interação entre escolaridade e a capacidade de integração. Os idosos menos escolarizados obtiveram pior desempenho de maneira geral; entretanto, não houve uma piora mais importante da integração quando comparada à capacidade de recordação dos objetos isolados. Desta maneira, as evidências até o momento apontam para o fato que a capacidade de manter integrações conjuntivas na MO não sofre impacto da educação, tampouco da idade.

3.6 Memória operacional e o cérebro

Ao longo da história da neurologia e da neuropsicologia foram registradas diversas pesquisas sobre a relação do hipocampo com a memória episódica. Um dos primeiros relatos, e o mais famoso deles, trata-se do caso H. M. (Scoville and Milner, 1957). Neste artigo, os autores relataram o caso de um paciente que sofria de frequentes episódios de crises epiléticas, que causavam grande incapacidade ao paciente e que não respondiam ao tratamento disponível no momento. Foi realizada, então, uma cirurgia de retirada, bilateral, de regiões do lobo temporal medial (formação hipocampal, giro parahipocampal, córtex entorrinal e grande parte da amígdala). O paciente passou a apresentar importante amnésia anterógrada, não conseguindo formar memórias para fatos e informações novas. Este prejuízo na memória foi identificado para todos os fatos que ocorreram de 19 meses antes da cirurgia para frente. Os autores concluíram que o hipocampo é fundamental para a formação da memória episódica (Scoville e Milner, 1957). Desde então, inúmeras pesquisas clínicas com pacientes lesionados e baseadas em neuroimagem confirmaram a relação entre o hipocampo e regiões adjacentes e a formação de memória episódica (Squire et al., 2004) (ver interessante revisão sobre o tema em (Squire and Wixted, 2011)). Como exemplo, pode-se citar pesquisas que mostraram a relação do hipocampo com os principais testes

neuropsicológicos que avaliam a memória episódica, como o RAVLT (Kilpatrick et al., 1997; Moradi et al., 2017), Memória Lógica (Lye et al., 2004), e a recuperação tardia do Teste das Figuras Complexas de Rey (Kilpatrick et al., 1997; Piguet et al., 1994).

Pesquisas realizadas após o caso H. M. mostraram que regiões adjacentes ao hipocampo também participam da formação de traços memória. Um caso bem conhecido foi o caso R. B. (Zola-Morgan et al., 1986). Neste artigo os autores relataram um caso de amnésia anterógrada em um paciente após um acidente vascular cerebral isquêmico na região CA1 do hipocampo. Este paciente mostrou moderados a severos prejuízos na memória episódica, entretanto, estes déficits não se mostraram tão severos quanto aos observados no caso H. M. Os autores demonstraram por meio deste caso que, além do hipocampo, outras regiões, como o giro parahipocampal, amígdala e córtex entorrinal também são essenciais para a formação e manutenção de novas memórias (Zola-Morgan et al., 1986).

Houve um importante ganho para a ciência quando se tornou possível estudar regiões do cérebro em pessoas vivas, com técnicas não-invasivas, através da neuroimagem. Protocolos e modelos quantitativos surgiram para avaliar as regiões da formação hipocampal através de ressonância magnética (Gold and Squire, 2005; Press et al., 1989). Pesquisas envolvendo neuroimagem demonstraram a importância do córtex entorrinal para o processo de formação de memórias (Eustache et al., 2001; Hirni et al., 2016; Di Paola et al., 2007; Rosen et al., 2003), assim como o envolvimento do córtex perirrinal (Hirni et al., 2016; Zola-Morgan et al., 1989), córtex parahipocampal (Kilpatrick, 2003; van Strien et al., 2009; Young et al., 1997; Zola-Morgan et al., 1989), giro denteado (Lee and Jung, 2017) e amígdala (Canli et al., 2000; Phelps, 2004). Ainda, demonstraram que há diferença entre os hipocampus nos hemisférios: o hipocampo esquerdo estaria mais relacionado à memória verbal enquanto que o hipocampo direito estaria mais relacionado à memória visual / visuoespacial (Ezzati et al., 2016; Piekema et al., 2006; Piguet et al., 1994).

Além da memória episódica, existem evidências de que o hipocampo participa da manutenção da informação na memória de curto prazo e operacional, especialmente quando a tarefa requer aprendizado complexo ou aprendizado de relações (Finke et al., 2008; Hannula et al., 2006; Kan et al., 2007; Olson, 2006). Entretanto, Jeneson et al. (2010; 2011) mostraram que quando pacientes com lesão no lobo temporal medial necessitavam colocar na memória de curto prazo visual apenas 1 item, e reconhecer depois se este o estímulo na

tela seguinte era o mesmo que na tela anterior, eles tinham desempenho igual ao dos pacientes sem lesões. Entretanto, quando precisavam guardar um número maior de informações (séries com 3, 5 ou 9 itens), possivelmente envolvendo recursos da memória de longo prazo, mostravam queda expressiva de desempenho (Jeneson et al., 2011). Pacientes com lesão não conseguiam, mesmo com repetições, memorizar a integração de 4 objetos e suas localizações. Nesta tarefa, eram apresentadas telas com objetos, e o paciente necessitava memorizar os objetos e sua localização para que, na tela seguinte colocasse os objetos na localização original (Jeneson et al., 2010). De acordo com estes autores, o hipocampo só seria necessário para manter os estímulos na MO quando este sistema está sobrecarregado ou quando o estímulo necessita ser recordado por um período de tempo maior, passando a utilizar recursos da memória de longo prazo. Seria por isso que pesquisas já demonstraram, há bastante tempo, que pacientes podem ter uma MO preservada, enquanto mostram déficits na memória de longo prazo, e vice-versa (Baddeley and Warrington, 1970; Baddeley et al., 2011a; Milner, 1971; Scoville and Milner, 1957; Shallice and Warrington, 1970).

Outras regiões também foram apontadas como importantes para a MO visuoespacial, todas elas localizadas no hemisfério direito: regiões parietais posteriores e região pré-frontal dorsolateral (van Asselen et al., 2006), córtex parahipocampal e entorrinal (Maguire et al., 1998; Milner et al., 1997). Além disso, pesquisas também apontaram para a participação do hipocampo, especialmente o direito, na manutenção da MO visuoespacial (KESSELS et al., 2004; Olson, 2006; Piekema et al., 2006).

Diversos estudos procuraram verificar regiões cerebrais envolvidas na memória integrativa. É importante destacar que as regiões podem variar dependendo do tipo de memória integrativa investigado: relacional ou conjuntiva, de curto ou longo prazo, com maior ou menor quantidade de itens. No ANEXO C encontra-se uma breve revisão sobre regiões do cérebro envolvidas nas tarefas de memória integrativa relacional, muitas delas informando sobre a relação deste tipo de memória com o hipocampo. A revisão sobre as regiões cerebrais envolvidas na memória integrativa conjuntiva será realizada adiante no texto, na seção 3.8

3.7 Memória integrativa conjuntiva vs relacional

A seguir, procurou-se revisar estudos que compararam tarefas de memória integrativa conjuntiva com memória integrativa relacional, especialmente para compreender que estes dois tipos de memória são qualitativamente diferentes, inclusive recrutando regiões cerebrais diferentes.

Em um interessante artigo que buscou compreender as diferenças entre integrar características intrínsecas (conjuntiva), formando um único objeto, ou características extrínsecas (relacional), relacionando informações, Ecker et al. (2013) utilizaram os seguintes estímulos que podem ser observados na figura abaixo.

Figura 10. Imagens retiradas do estudo de Ecker et al. (2013) utilizando tarefas de memória integrativa relacional e conjuntiva.

Na tarefa relacional, os participantes deveriam se recordar somente da forma, somente da cor, ou da relação entre a forma e a cor. Percebe-se que eles não formariam um objeto único, já que a forma observada não continha a cor. Já na tarefa conjuntiva, observa-se que as formas passaram a ser coloridas, podendo ser recordadas como objetos únicos. Os resultados demonstraram que na integração conjuntiva, mas não na relacional, a integração das informações se dá de maneira obrigatória / automática na MO visual (Ecker et al., 2013). Ou seja, mesmo solicitando que os participantes não prestassem atenção na cor, mas apenas na forma, eles automaticamente recordavam da cor, e isto só ocorria na memória conjuntiva. Esta integração parece ser realizada em processos mais próximos da percepção, portanto, se dariam de maneira mais automática, o que já foi descrito em estudo anterior (Troyer and Craik, 2000). Os resultados obtidos com os estímulos utilizados por Ecker et al. (2013)

mostraram que há uma diferença significativa de desempenho nas duas tarefas (relacional e conjuntiva), assim, que estas são processos diferentes na MO.

Outro estudo demonstrou que diferentes regiões estão envolvidas na memória conjuntiva e na relacional, comparando a participação do hipocampo em tarefas de integração do objeto com sua localização e tarefas de integração do objeto com sua cor (Piekema et al., 2006). Estes autores demonstraram que havia envolvimento do hipocampo na tarefa de integração objeto-localização, mas não quando a tarefa exigia a integração objeto-cor (Piekema et al., 2006). Esta questão da participação do hipocampo durante a execução de tarefas de memória conjuntiva foi abordada em outros estudos, que chegaram a conclusões semelhantes: memória relacional envolveria o hipocampo (Hannula and Ranganath, 2008; Mitchell et al., 2000a; Olson et al., 2006), porém a memória conjuntiva não (Baddeley et al., 2011b; Parra et al., 2015a). A integração de um item com sua localização (memória relacional), por exemplo, parece associada ao funcionamento do hipocampo (Cer and O'Reily, 2006; Mayes et al., 2007; Moses and Ryan, 2006). Parra et al. (2015) avaliaram um paciente que sofreu AVC com lesões em regiões do hipocampo. Nesta pesquisa, os autores mostraram que o paciente apresentou uma grande perda na memória integrativa relacional, entretanto, não apresentou déficits na memória integrativa conjuntiva. Isto evidenciaria que as duas tarefas recrutam áreas diferentes do cérebro, e que a memória conjuntiva não se relaciona ao hipocampo, ao menos com a tarefa baseada no reconhecimento visual e que não envolva a localização espacial dos objetos.

Em outro estudo, Parra et al. (2011) criaram uma tarefa de memória integrativa utilizando um paradigma em que propunham aos sujeitos que integrassem duas cores diferentes como um objeto único (ao invés de integrar a cor e a forma, por exemplo). Ou seja, que tentassem se recordar quais cores foram apresentadas em conjunto. Eles verificaram que apesar da junção cor-cor e forma-cor na memória visual integrativa de curto prazo parecer depender de mecanismos diferentes no cérebro (o primeiro, cor-cor, estaria mais relacionado ao modelo de memória integrativa relacional, enquanto que o segundo, forma-cor, estaria relacionado a um processo de memória integrativa conjuntiva), ambos foram sensíveis para detectar a DA e insensíveis para detectar alterações da memória episódica frequentes em idosos saudáveis (Parra et al., 2011). Sendo assim, entende-se que as cores não são unidas em uma representação única, estabelecendo, apenas, uma relação entre duas coisas distintas.

O cérebro lidaria com estas informações de maneira diferente da que ocorre quando há a integração de diferentes dimensões formando um todo, um único elemento perceptual. Portanto, a conjunção forma-cor e cor-cor são processados na memória visual de curto prazo provavelmente por meio de diferentes mecanismos (Parra et al., 2011).

Outro estudo comparou diferentes formas de integração (relacional e conjuntiva) e a ativação cerebral com ressonância magnética funcional (RMf) mostrando padrões bem distintos (Piekema et al., 2010). Neste estudo, nas tarefas de memória integrativa relacional (inter-item, ex: uma face relacionada a uma casa), observou-se ativação do lobo temporal medial esquerdo, incluindo giro parahipocampal e a amígdala. Ainda, estas tarefas mostraram ativação do córtex pré-frontal, córtex parietal superior e região temporal lateral se estendendo até o giro angular (Piekema et al., 2010). Quando os indivíduos tinham que recordar um objeto e sua localização (intra-item extrínseco), havia uma maior ativação das áreas parietal superior, precuneus e frontal; estas regiões estão envolvidas na manutenção da integração dos objetos e sua localização, especialmente lobo parietal superior (Corbetta et al., 2002). Em tarefas de memória conjuntiva (intra-item intrínseco, por exemplo, memorizar um objeto e sua cor), Piekema et al. (2010) não encontraram nenhum padrão específico de ativação. Os resultados, de acordo com os autores, podem ser explicados pelo fato da cor e a forma do objeto já estarem integrados em estágios anteriores do processamento visual, sendo processado como objeto único e, assim, não necessitando de processamento adicional (Piekema et al., 2010).

3.8 Memória integrativa conjuntiva e o cérebro

Existem poucos estudos relacionando tarefas de memória integrativa conjuntiva com regiões cerebrais, sendo um campo ainda pouco explorado na literatura. É importante destacar que os estudos aqui relacionados sobre memória conjuntiva se referem especialmente à tarefa de reconhecimento visual. Não foram encontrados estudos que relacionassem regiões cerebrais com a tarefa de recordação espontânea.

Estudos recentes com eletroencefalograma (EEG) utilizando a tarefa de RV da presente pesquisa demonstraram que a tarefa de reconhecimento visual é suportada por uma rede frontal-parietal-occipital (Parra et al., 2015a; Pietto et al., 2016; Smith et al., 2016). Outro estudo utilizando a mesma tarefa, mas com RMf, mostrou a relação da tarefa de

memória integrativa com áreas posteriores do hemisfério esquerdo do cérebro (Parra et al., 2014). Neste estudo, os autores identificaram algumas áreas com maior ativação durante a manutenção de características isoladas (apenas cores ou apenas formas) e das características integradas (integração cor-forma). As áreas de maior ativação podem ser observadas na Figura 11 abaixo.

Figura 11. Resultados obtidos por Parra et al. (2014) utilizando RMf com participantes que realizaram a tarefa de reconhecimento visual.

Nesta pesquisa, Parra et al. (2014) identificaram que a manutenção das integrações está localizada essencialmente no hemisfério esquerdo, e inclui as seguintes regiões: giro fusiforme, córtex parietal superior e inferior, e córtex pré-motor dorsal. Os autores argumentam que há uma sobreposição da área do giro fusiforme, que mostrou maior ativação tanto na manutenção de características isoladas quanto de características integradas. Esta área estaria mais relacionada à identificação dos itens e de cada característica. A região responsável pela manutenção da integração, onde cada característica isolada seria unificada e mantida como objeto único, dependeria do córtex parietal (Parra et al., 2014). Em nenhum momento estes autores identificaram ativação significativa do hipocampo para a realização destas tarefas.

A importância do córtex parietal para a manutenção na memória visual de curto prazo já foi demonstrada em pesquisas anteriores (Shafritz et al., 2002; Todd and Marois, 2005, 2004), assim como na memória integrativa conjuntiva (Song and Jiang, 2006; Xu, 2007). É

importante ressaltar que no estudo de Shafritz et al. (2002) os autores referiram que esta rede de atenção visual do córtex parietal está envolvida na tarefa de integração somente quando a informação espacial está envolvida. Porém, em outros estudos, regiões semelhantes estiveram envolvidas mesmo quando a informação espacial era irrelevante (Parra et al., 2014; Pietto et al., 2016; Smith et al., 2016).

Smith et al. (2015), utilizando EEG, demonstraram que havia uma diferença significativa no padrão de ativação cerebral entre a tarefa de memória integrativa somente com formas e a tarefa com cores, quando os estímulos eram apresentados no lado direito da tela, e não encontraram diferença quando os estímulos eram apresentados no lado esquerdo da tela (Smith et al., 2015). Isto sugere que há alguma especialização hemisférica para a realização desta tarefa de memória integrativa, possivelmente havendo maior ativação do hemisfério esquerdo sensibilidade da tarefa (contralateral aos estímulos apresentados no lado direito da tela). Esta afirmação coincide com outras pesquisas, citadas acima, que utilizaram tarefas visuoespaciais, indicando que o processo de integração de características ocorre especialmente no hemisfério esquerdo (Parra et al., 2014).

Além disso, os testes que utilizam o paradigma de reconhecimento (e não de recordação espontânea) ou detecção de mudanças poderiam ter rotas cerebrais semelhantes à memória de familiaridade, se diferenciando do processo de recordação espontânea de conteúdos. A diferença reside no fato que estudos de neuroimagem comparando a ativação de regiões cerebrais na memória de recordação e familiaridade apontam que o primeiro processo está mais relacionado ao hipocampo, enquanto que o segundo se relaciona mais ao córtex entorrinal ou perirrinal (Haskins et al., 2008; Ranganath et al., 2004; Skinner and Fernandes, 2007). Isto explicaria o motivo pela qual pacientes amnésicos muitas vezes demonstram uma sensação de familiaridade quando encontram pessoas ou objetos conhecidos, entretanto, falhariam em recordar contextos específicos ou as informações em si (Baddeley et al., 2001; Düzel and Vargha-Khadem, 2001; Mayes et al., 2002). Explicaria, ainda, o motivo do envelhecimento impactar significativamente na habilidade de realizar integrações relacionais, visto que o hipocampo perde volume (atrofia) significativamente com o processo de envelhecimento (Yang et al., 2013).

Paradigmas de detecção da DA em estágios pré-sintomáticos têm sido cada vez mais estudados. Existem evidências de que os processos biológicos da patologia não se iniciam no

hipocampo, mas sim em regiões sub-hipocampais nos casos típicos da DA (Didic et al., 2011). Estudos sobre os diferentes estágios da DA, em relação à fosforilação da proteína TAU, formando emaranhados neurofibrilares, mostram que antes de se iniciarem os sintomas cognitivos, como a perda de memória episódica, existem os estágios trans-entorrinal e entorrinal, para somente depois acometer o hipocampo (Braak and Braak, 1997; Delacourte et al., 1999). Neste sentido, um estudo (Juottonen et al., 1998) comparou 30 pacientes com DA em estágio inicial e 32 controles em relação ao volume das regiões do córtex entorrinal, perirrinal e polo temporal. Nesta comparação, os autores encontraram que a região mais acometida foi o córtex entorrinal, com 40% de perda de volume nos pacientes com DA em relação aos controles, e esta região era a que melhor discriminava os dois grupos (92% de acurácia) (Juottonen et al., 1998). Outro estudo mais recente também demonstrou perda de volume / atrofia do córtex perirrinal medial e córtex entorrinal que pode anteceder em até 12 anos o diagnóstico de DA (Hirni et al., 2016). Recentes avanços em neuroimagem, que possibilitam a visualização dos emaranhados neurofibrilares (PET-TAU) em regiões cerebrais, mostram que a localização dos emaranhados se correlaciona a achados em testes cognitivos e nos sintomas clínicos (Ossenkoppele et al., 2016; Villemagne et al., 2015). Desta maneira, testes cognitivos que avaliam funções associadas a estas regiões parecem ser mais sensíveis para a avaliação da DA pré-clínica do que testes que avaliem especificamente o hipocampo. Além disso, estes testes, idealmente, devem ser simples, baratos e não devem sofrer impacto importante da idade nem da escolaridade. Neste sentido, testes de memória de curto prazo que avaliam memória integrativa conjuntiva parecem apresentar bons resultados (Logie et al., 2015).

Estes resultados têm importantes implicações para a compreensão dos processos cognitivos e neuronais que subjazem à memória integrativa e também para a avaliação cognitiva durante o processo de diagnóstico das demências, especialmente a demência devido à DA. São significativos na medida em que déficits na memória integrativa podem ser concebidos como marcadores específicos da DA que podem antecipar a identificação da doença.

3.9 Testes de memória integrativa conjuntiva visual de curto-prazo e sua importância para o estudo das demências

Estudos sobre testes de memória integrativa de curto prazo têm mostrado resultados interessantes para o estudo das demências, especialmente para o estudo da DA. Reuniremos a seguir literatura que trata das aplicações dos testes de memória integrativa conjuntiva, especialmente a de curto-prazo.

Parra et al. (2010; 2011) demonstraram que o paradigma de avaliação da memória de curto prazo integrativa em diferentes modalidades é capaz de discriminar controles de pacientes com DA (Parra et al., 2011, 2010b, 2009a, 2009c; Della Sala et al., 2016). Ainda, o teste de memória integrativa foi o único teste cognitivo que conseguiu identificar portadores assintomáticos da Presenilina -1 mutação E280A, pessoas que desenvolverão DA pré-senil (DA familiar), 10 anos antes do início da doença (Parra et al., 2010a). Ainda, Koppara et al. (2015) mostraram que o teste de memória integrativa conjuntiva foi capaz de diferenciar controles de pessoas com declínio cognitivo subjetivo (Koppara et al., 2015). Em 2012, Della Sala et al. documentaram que este paradigma é específico para a detecção da DA, visto que ao compararem portadores de DA com portadores de outras demências (DFTvc, DV, demências com corpos de Lewy, demência de Parkinson), os pacientes com DA mostraram desempenho significativamente inferior ao desempenho dos pacientes com outras demências na tarefa integrada; entretanto, demonstraram desempenho semelhante na tarefa com características não-integradas (Della Sala et al., 2012). Ainda, estes testes foram capazes de discriminar pacientes com DA de outras alterações neuropsiquiátricas, como a depressão crônica (Parra et al., 2010b). Pacientes com DA apresentaram, nestas pesquisas, desempenho significativamente pior quando deveriam recuperar informações integradas (*bound*) do que quando deviam lembrar características isoladas ou desconectadas (*unbound*). Estes paradigmas, objeto da presente investigação, serão detalhados em Métodos.

3.10 Critérios diagnósticos de demências

Os critérios diagnósticos das demências, ou transtornos neurocognitivos maiores, de acordo com o manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2014), incluem evidências de declínio cognitivo importante quando comparado a nível anterior de desempenho, em um ou mais domínios cognitivos. Os

domínios incluem atenção, funções executivas, memória, linguagem, habilidades visuoespaciais e cognição social. Estas evidências de declínio devem ser complementadas pela preocupação do indivíduo, do familiar / acompanhante com conhecimento sobre o paciente ou do próprio clínico e também pelo prejuízo substancial no desempenho cognitivo, de preferência documentado por testagem neuropsicológica padronizada (American Psychiatric Association, 2014). Os déficits cognitivos devem intervir nas atividades de vida diária e na independência do sujeito, não ser explicados por outro transtorno mental e não ocorrer apenas no contexto de delirium. Os déficits frequentemente são irreversíveis e progressivos, e acometem o sistema nervoso central. Existem diferentes formas de demência, e no presente estudo foram avaliados pacientes com DA e DFTvc. Os critérios diagnósticos para estas demências estão descritos abaixo.

3.11 Demência da Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa e é a principal causa de demência entre idosos, sendo responsável por mais de 50% dos casos (Apostolova, 2016; Herrera et al., 2002; Qiu et al., 2007). A prevalência e incidência de DA aumentam com a idade e o número de casos duplicam a cada cinco anos a partir dos 65 anos (Herrera et al., 2002; Qiu et al., 2007). O declínio cognitivo está associado com deposição de proteína β -amilóide e fosforilação da proteína TAU no cérebro e estes processos se iniciam anos antes dos sintomas cognitivos (Apostolova, 2016; McKhann et al., 2011).

Para o diagnóstico de demência usualmente são utilizados os critérios do DSM-5, e do NIA-AA e são utilizados de modo a qualificar se o diagnóstico de DA é possível, provável ou definitivo (Frota et al., 2011; McKhann et al., 2011). O quadro clínico usual se caracteriza inicialmente pelo desenvolvimento progressivo de déficits de memória episódica (dificuldade em registrar fatos recentes), e depois ocorrem déficits em outras habilidades cognitivas e no comportamento, como funções visuoespaciais, linguagem, funções executivas e sintomas neuropsiquiátricos. No caso da apresentação amnésica, o paciente deve apresentar a memória comprometida e comprometimento em mais uma função, como linguagem, habilidade visuoespacial, funções executivas ou comportamento. Na apresentação não-amnésica, o paciente não apresenta déficits em memória episódica, mas sim em outras funções cognitivas (Frota et al., 2011; McKhann et al., 2011). Os principais

critérios da demência da doença de Alzheimer provável podem ser visualizados nos itens a seguir.

Preenche critérios para demência e tem adicionalmente as seguintes características:

1.1. Início insidioso (meses ou anos).

1.2. História clara ou observação de piora cognitiva.

1.3. Déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes em uma das seguintes categorias:

- Apresentação amnésica.
- Apresentação não-amnésica (deve haver outro domínio afetado).
- Linguagem.
- Visual-espacial (agnosia para objetos ou faces, simultaneoagnosia, alexia, desorientação visuoespacial, dificuldade em visuoconstrução).
- Funções executivas (alteração do raciocínio, julgamento, solução de problemas, planejamento, controle inibitório).

1.4. Tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética do crânio deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou co-morbididades, principalmente a doença vascular cerebral.

1.5. O diagnóstico de demência da DA provável não deve ser aplicado quando houver:

- Evidência de doença cerebrovascular importante definida por historia de AVC temporalmente relacionada ao início ou piora do comprometimento cognitivo; ou presença de infartos múltiplos ou extensos; ou lesões acentuadas na substância branca evidenciadas por exames de neuroimagem; ou
- Características centrais de demência com corpos de Lewy (alucinações visuais, parkinsonismo e flutuação cognitiva); ou
- Características proeminentes da variante comportamental da demência frontotemporal (hiperoralidade, hipersexualidade, perseveração); ou
- Características proeminentes de afasia progressiva primária manifestando-se como a variante semântica (também chamada demência semântica, com discurso fluente, anomia e dificuldades de memória semântica) ou como a variante não-fluente, com agramatismo importante; ou
- Evidência de outra doença concomitante e ativa, neurológica ou não-neurológica, ou de uso de medicação que pode ter efeito substancial sobre a cognição.

3.12 Degeneração Lobar Frontotemporal e variante comportamental da demência frontotemporal

A síndrome clínica relacionada à degeneração lobar frontotemporal (DLFT) foi descrita pela primeira vez por Arnold Pick em 1892 (Pick, 1892). Entretanto, houve pouco interesse nesta síndrome até que os grupos de Lund e Manchester, em 1994, propuseram os critérios diagnósticos para a demência frontotemporal, termo que englobava a variante comportamental e as variantes de linguagem (Englund et al., 1994). Em 1998, os critérios diagnósticos foram refinados por Neary et al., e a denominação DLFT passou a ser a mais abrangente, incluindo a variante comportamental e as variantes que apresentam alterações de linguagem (Neary et al., 1998). Entretanto, o termo DFT permanece mais utilizado para indicar a síndrome clínica e DLFT as alterações neuroanatômicas observadas. Sendo assim, determinaram-se os critérios diagnósticos para os três subgrupos da DFT: Demência Frontotemporal (DFT) (que depois foi referenciada como variante comportamental da DFT), Demência Semântica (DS) e Afasia Progressiva Não-Fluente (APNF). Em 2011, foram aprimorados os critérios da variante comportamental da DFT (DFTvc), considerando-se agora os diagnósticos “possível” e “provável” (Knopman et al., 2011). Os critérios diagnósticos para as variantes de linguagem foram refinados em 2011 (Gorno-Tempini et al., 2011), e caracterizados sob o termo afasia progressiva primária (APP). A APP apresenta três variantes clínicas: a variante não-fluente / agramática da APP (vnfAPP), a variante logopênica da APP (vlAPP) e a variante semântica da APP (vsAPP). Outros estudos têm utilizado estas terminologias (Binney et al., 2016; Boxer and Miller, 2005; Ioannidis et al., 2012; Knopman et al., 2005; Mesulam et al., 2009; Ossenkoppele et al., 2016; Rogalski et al., 2011; Seelaar et al., 2011; Snowden et al., 2007).

A vnfAPP caracteriza-se por um prejuízo na compreensão sintática e na fluência verbal, mas a compreensão de palavras encontra-se preservada. A vsAPP, por sua vez, cursa com pobre compreensão de palavras e nomeação, mas com a fluência e compreensão sintática preservadas. E a vlAPP se caracteriza por interrupções na fluência, devido às frequentes pausas para encontrar as palavras, mantendo a compreensão de palavras e sintática preservadas (Gorno-Tempini et al., 2011; Mesulam, 2007; Rogalski et al., 2011; Seelaar et al., 2011). A vlAPP é associada à atrofia temporoparietal e achados histológicos de DA

(Pressman and Miller, 2014), desta maneira pode não ser considerada como pertencente às DLFTs.

O termo DLFT, portanto, se refere a um grupo de doenças cerebrais progressivas, que envolvem preferencialmente os lobos frontais e temporais (Kurz et al., 2014). A DFT é considerada a segunda causa mais frequente de demência de início precoce, depois da DA (Harvey, 2003; Johnson et al., 2005; Mercy et al., 2008; Ratnavalli et al., 2002; Rosso, 2003), sendo pouco frequente em indivíduos com mais de 85 anos (Gislason et al., 2003).

Em estudos de prevalência, a DFT foi diagnosticada em 5,1% dos pacientes atendidos no Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento HC-FMUSP entre os anos de 1991 e 2001, enquanto que 59,6% foram diagnosticados com DA (Takada et al., 2003). Em estudo epidemiológico brasileiro, realizado na cidade de Catanduva, constatou-se prevalência de 2.6% desta demência (Herrera et al., 2002). Em uma revisão sistemática sobre prevalência de DFT na América Latina, Custodio et al. (2013) encontraram prevalência entre 12 e 18 casos a cada 1.000 em pessoas acima de 65 anos de idade (Custodio et al., 2013). Em outros estudos, a prevalência variou bastante: 2 a cada 100.000, 4 a cada 100.000 na Holanda (Rosso, 2003), 15.1 no Reino Unido (Ratnavalli et al., 2002), 15.4 em Londres (Harvey, 2003) e 2.0 no Japão (Ikejima et al., 2009).

A DFTvc é a doença mais prevalente dentre essas formas de DFT, correspondendo a cerca de 50% dos casos de DLFT (Johnson et al., 2005). Porém, é um tipo de demência pouco comum, apesar de ser considerada a segunda causa mais frequente de demência pré-senil após a DA. Caracteriza-se por distúrbios progressivos do comportamento e/ou das funções executivas e, em estágios mais avançados, observa-se deterioração da linguagem. As alterações comportamentais compreendem: perda do *insight*, desinibição, afeto inapropriado, impulsividade, falta de persistência, pobreza de julgamento, apatia, estereotípias, falta de empatia, hipersexualidade, alterações bruscas de humor e alterações alimentares (preferência por alimentos doces e diminuição da saciedade) (Boxer and Miller, 2005). Pacientes com DFTvc, apesar das alterações no comportamento interpessoal e em testes de cognição social (Bertoux et al., 2016, 2015; O'Callaghan et al., 2016), podem ter desempenho normal em testes cognitivos tradicionais (Gleichgerricht et al., 2010; Gregory et al., 2002; Schubert et al., 2016; Stone et al., 1998; Torralva et al., 2009).

As alterações neuropatológicas da DFTvc podem estar localizadas na região ventromedial do lobo frontal, e geram alterações comportamentais mais do que alterações cognitivas. Essa mesma região está envolvida com a tomada de decisões e aprendizado reverso (aprender com a experiência e adaptar-se às mudanças ambientais), fatores fortemente relacionados com a evolução da espécie humana (Seeley, 2008; Seeley et al., 2012). Além disso, também podem ocorrer lesões na região frontal dorsolateral, que podem se associar à disfunção executiva caracterizada por: alteração da capacidade de planejamento, déficit de atenção, déficit de abstração, perseveração motora e alteração na MO (Fuster, 2002; Miller et al., 1997; Ranasinghe et al., 2016; Torralva et al., 2015). Podem ocorrer lesões na região do córtex pré-frontal ventromedial e orbitofrontal que podem estar associadas a comportamento social inadequado, mais do que alterações cognitivas significativas.

A avaliação neuropsicológica para o auxílio diagnóstico da DFTvc deve conter provas que avaliem em especial as funções executivas, podendo ser incluídas provas de tomada de decisão, julgamento social e crítico e provas relacionadas à teoria da mente e reconhecimento de emoções (Torralva et al., 2009). Como exemplos de testes que avaliam estas últimas habilidades, podemos citar os seguintes testes: Reading the mind in the Eyes (Baron-Cohen et al., 2001), teste de Faux Pas (Gregory et al., 2002; Stone et al., 1998), SEA ou mini-SEA (Bertoux et al., 2012; Funkiewiez et al., 2012). Funções cognitivas como a memória episódica, a linguagem e a praxia podem se mostrar preservadas (Gregory and Hodges, 1996; Walker et al., 2005), ou apresentarem déficits secundários às dificuldades atencionais e executivas (Neary et al., 1998).

De modo importante, diferentes estudos têm demonstrado que a memória episódica, que já foi utilizada como critério para diagnóstico diferencial entre DA e DFTvc, também está comumente afetada nos pacientes com DFTvc (Bertoux et al., 2014; Hornberger et al., 2010). Além disso, entrevista com familiares ou cuidadores são fundamentais, na medida em que a capacidade de *insight* é limitada ou inexistente por parte do paciente (Piguet and Hodges, 2013).

O diagnóstico precoce e diferencial entre DA e DFTvc é um desafio. Existe uma sobreposição considerável de sintomas nestas demências (Hutchinson and Mathias, 2007), especialmente em estágios iniciais. Estudos recentes falharam em encontrar a assimetria esperada entre as dificuldades executivas e de memória nestas doenças (Bertoux et al., 2014;

Hornberger et al., 2010; T. T. B. Lima-Silva et al., 2015; Ramanan et al., 2017; Teichmann et al., 2017). Isto decorre do fato de que existem diferentes manifestações da DA e da DFTvc, como por exemplo a variante frontal da DA (Apostolova, 2016; Johnson et al., 1999), que envolve alterações de comportamento semelhantes às observadas na DFTvc, assim como existe a apresentação amnésica da DFTvc (Hornberger et al., 2012, 2010). Ainda, pacientes com DFTvc em estágios leves da doença podem apresentar bom desempenho em testes neuropsicológicos usuais (Bier et al., 2004; Gregory et al., 1997). Desta maneira, são observados esforços para identificar provas específicas para diagnosticar e diferenciar estes tipos de demência, dentre elas os testes de memória integrativa que seriam específicos para a DA.

3.13 Lacunas

Existem algumas lacunas na literatura em relação às tarefas que avaliam memória integrativa que a presente pesquisa se propõe a preencher. Em primeiro lugar, os achados clínicos obtidos em países de alta renda carecem de replicação em amostras de idosos em outros contextos sociais, especialmente em relação à comparação entre diferentes tipos de demência na tarefa de reconhecimento visual. Além disso, não foram encontrados estudos que utilizassem as duas modalidades de memória integrativa (recordação espontânea (RE) e reconhecimento visual (RV)) simultaneamente na mesma amostra, possibilitando melhor comparação entre estas tarefas.

Diversos estudos na literatura referem que as dificuldades na memória integrativa são específicas de pacientes com DA. Entretanto, grande parte dos estudos comparou controles com DA, o que não necessariamente prova a especificidade para a DA. Diversas tarefas, que são usualmente utilizadas por neuropsicólogos em suas avaliações, já demonstraram capacidade para identificar e discriminar controles de DA. Para demonstrar a especificidade para DA, é fundamental comparar grupos com diferentes tipos de demência ou problemas cognitivos. Apenas um estudo (Della Sala et al., 2012) comparou diferentes tipos de demência, utilizando uma tarefa de semelhante à tarefa de RE do presente estudo. No estudo de 2012, porém, no grupo DFT foram incluídos pacientes com variantes de linguagem, sendo, assim, um grupo heterogêneo. Além disso, não foram encontrados estudos que avaliaram pacientes com DFTvc na tarefa de RV.

Há, ainda, uma terceira lacuna importante: o uso clínico do teste. Nas pesquisas anteriores com os testes de memória integrativa conjuntiva, os autores utilizavam um método para equilibrar a dificuldade do teste nos diferentes grupos (*titration*). Isto é, os grupos faziam testes com uma quantidade diferente de itens. Aos controles se apresentava uma tela que continha uma quantidade maior de itens, e para os pacientes uma quantidade menor. A razão para esta diferença está baseada na proposta de, ao controlar a dificuldade do teste, seria possível demonstrar a especificidade do déficit para a integração conjuntiva. Desta maneira, o déficit não poderia ser explicado pela sobrecarga da MO. Entretanto, apesar deste método ser importante para provar o conceito do teste, ele não é aplicável em contextos clínicos. Não é possível saber a priori a qual grupo, controles ou pacientes, a pessoa que está sendo avaliada pertence. Sendo assim, a aplicação clínica dos testes de memória integrativa ainda precisa ser melhor avaliada, com os pacientes e os controles completando a mesma tarefa. Estes foram os fatores que motivaram o presente projeto.

4. MÉTODOS

4.1 Amostra

Os participantes da pesquisa foram recrutados em três centros de pesquisa: Universidade de São Paulo (USP) Ribeirão Preto (10 Controles e 15 DA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (11 DFTvc e 7 DA) e Universidade de São Paulo na cidade de São Paulo (15 Controles, 13 DA e 7 DFTvc). Também foram recrutados 7 Controles no Instituto Paulista de Geriatria e Gerontologia (IPGG), centro voltado ao atendimento de idosos na zona leste de São Paulo. Todos os pacientes (DA e DFTvc) estavam em estágios leves da doença, de acordo com a escala CDR (Clinical Dementia Rating Scale), obtendo a pontuação 0,5 ou 1,0 (em uma escala de 0 a 3,0) (Chaves et al., 2007; Maia et al., 2006; Morris, 1993). Os idosos saudáveis e os cuidadores dos pacientes preencheram termo de consentimento livre e esclarecido, que foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade de São Paulo, CEP HC-USP protocolo número 16627413.0.0000.0068.

Os critérios de inclusão foram: ter um cuidador que tenha contato diário com o paciente, ter fluência em língua Portuguesa, não ter doenças sistêmicas não compensadas, doença neurológica ou psiquiátrica prévia com a exceção da DA e DFTvc, não ter relato de déficits visuais e/ou auditivos não corrigidos, disfunção motora cuja intensidade prejudique a avaliação das atividades de vida diária, nem tampouco déficits de linguagem que impedissem a avaliação. Além disso, os pacientes precisavam estar em estágio inicial da demência (CDR = 1,0). O grupo controle foi formado por voluntários ou cônjuges de pacientes que não tinham queixa de memória ou de comportamento, com pontuação no Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (Pfeffer et al., 1982; Sanchez et al., 2011) inferior a 1 ponto, sem relato de doenças neurológicas ou psiquiátricas prévias, uso de medicação psicoativa e doenças sistêmicas descompensadas.

Foram recrutados 42 pacientes que preenchiem critério para DA provável, baseados nos critérios do NIA-AA para DA provável (McKhann et al., 2011; Frota et al., 2011). Destes, seis foram excluídos: três apresentavam demência em estágio moderada (CDR = 2,0), um tinha déficit visual, um tinha dificuldade de nomeação (não conseguiu realizar a tarefa de

RE), um recebeu o diagnóstico de doença de Parkinson. Ainda, um realizou apenas a tarefa RV, não conseguindo realizar a tarefa de RE por dificuldades de nomeação. Foram recrutados 30 pacientes que preenchiam critério para DFTvc, diagnosticados de acordo com critérios internacionais (Rascovsky et al., 2011). Destes, oito foram excluídos por apresentarem demência em estágio moderado (CDR = 2,0). Além disto, dois pacientes não conseguiram realizar a tarefa de RE por apresentaram dificuldades de nomeação e um paciente não realizou a tarefa completa de RE (foi realizado apenas metade da tarefa). Para o grupo Controle, foram recrutados 39 participantes (10 da USP Ribeirão Preto, 22 da USP São Paulo e 7 do Instituto Paulista de Geriatria e Gerontologia). Destes, sete foram excluídos: cinco devido ao baixo desempenho nas tarefas cognitivas, um não era fluente na língua portuguesa, um fazia uso de medicações psicoativas em doses não-estáveis. Ainda, seis Controles não realizaram a tarefa de RV.

A amostra final de participantes que realizaram a tarefa de RE foi: 35 pacientes com DA, 18 pacientes com DFTvc e 32 Controles. A amostra final de participantes que realizou a tarefa de RV foi: 36 pacientes com DA, 20 pacientes com DFTvc e 26 Controles.

4.2 Instrumentos e procedimentos

Todos os pacientes foram avaliados por um neurologista, um neuropsicólogo e um gerontólogo. Em consulta com o neurologista foram realizadas a avaliação clínica e testes de rastreio para demência (Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Brucki et al., 2003; Folstein et al., 1975). Foram solicitados exames de laboratório e de neuroimagem. Em consulta com o neuropsicólogo, o paciente realizou bateria de testes neuropsicológicos para auxiliar no diagnóstico de demência. Além disso, houve entrevista com o familiar ou cuidador para avaliação da funcionalidade e gravidade da doença. Após o diagnóstico clínico, os pacientes realizavam uma bateria adicional de testes, que incluía os TMI. Os idosos saudáveis realizaram bateria de testes neuropsicológicos para assegurar o estado cognitivo normal e realizaram os TMI. A seguir, são descritos os testes neuropsicológicos que integravam o protocolo de cada centro de pesquisa, visto que houve alguma variação entre eles.

USP São Paulo: Os testes neuropsicológicos aplicados foram: Dígitos (Ordem Direta e Inversa), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Cotta et al., 2012), Teste de Trilhas (Fichman-Charchat, 2003), Teste de Nomeação de Boston (versão CERAD, com 15

itens) (Bertolucci et al., 2001). A aplicação dos TMI ocorreu em uma outra sessão que incluía também os seguintes testes: Exame Cognitivo de Addenbrooke (ACE-R), versão revisada e adaptada para a população brasileira (Carvalho and Caramelli, 2007; Mioshi et al., 2006), Hayling Test (Burgess and Shallice, 1997; Fonseca et al., 2010). A ACE-R inclui o teste de rastreio Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Brucki et al., 2003; Folstein et al., 1975). Aplicou-se, também, a escala de estadiamento da demência CDR (Chaves et al., 2007; Maia et al., 2006; Morris, 1993).

USP Ribeirão Preto: pacientes realizaram avaliação neurológica e bateria de testes neuropsicológicos. Após realizado o diagnóstico, paciente realizava sessão com os TMI e os seguintes testes: MEEM, Dígitos diretos e indiretos, RAVLT, *Dementia Rating Scale (DRS)* (Mattis, 1988, 1976; Porto et al., 2003), CDR (Chaves et al., 2007; Maia et al., 2006; Morris, 1993).

Universidade Federal de Minas Gerais: pacientes realizaram avaliação neurológica e bateria de testes neuropsicológicos. Após realizado o diagnóstico, o paciente realizava sessão com os TMI e os seguintes testes: ACE-R, Hayling Test, MEEM, Teste de Trilhas, RAVLT, CDR.

Instituto Paulista de Geriatria e Gerontologia (IPGG) José Ermírio de Moraes: foi realizada avaliação com os seguintes testes para assegurar a normalidade cognitiva dos participantes: ACE-R e MEEM.

Para o presente estudo, utilizamos apenas os resultados dos testes de memória integrativa, MEEM, CDR e RAVLT, pois foram os testes em comum nos protocolos das instituições. Apenas para realização das correlações entre os testes de memória integrativa com materiais de rastreio para demência e testes neuropsicológicos específicos foram utilizados os demais testes, porém com uma sub amostra menor.

No presente estudo foram realizadas duas modalidades de testes para avaliar a memória integrativa conjuntiva: tarefa de recordação espontânea (RE) e tarefa de reconhecimento visual (RV). Cada uma delas foi aplicada em duas condições experimentais: características integradas e características não-integradas, totalizando quatro tarefas no total. Estas tarefas foram contrabalançadas para evitar efeito da ordem de aplicação (por exemplo, fadiga atencional ocorrendo especialmente nas últimas tarefas, ansiedade nas primeiras tarefas). A descrição das tarefas encontra-se abaixo:

4.3 Teste de Memória Integrativa Conjuntiva de Recordação Espontânea

Esta tarefa foi desenvolvida em 2012 por Della Sala e colaboradores (Della sala et al., 2012). Para a realização das tarefas, foi utilizado o programa *E-prime Experimental Control Software* (2.0) (PST, Inc.), em laptops de tela de 13” utilizando o sistema operacional Windows 10. A seguir serão descritas as etapas desta tarefa.

No início do experimento são apresentadas duas telas (Figuras 12 e 13 abaixo) para os participantes: uma com uma matriz de 20 cores e outra com 20 objetos. Estas telas contém as 10 cores e os 11 objetos utilizados adiante no experimento. Os objetos e as cores têm um tamanho aproximado de 2,4 cm x 2,4 cm. As cores, com as anotações RGB, utilizadas são: amarelo (255, 255, 0), azul (0, 0, 255), cinza (148, 150, 148), laranja (255, 101, 0), marrom (156, 48, 0), preto (0, 0, 0), rosa (255, 154, 206), roxo (132, 0, 132), verde (0, 130, 0), vermelho (255, 0, 0). Os objetos utilizados são: banana, botão, cadeira, cama, carro, livro, maçã, sapato, sino, violão, xícara (Snodgrass and Vanderwart, 1980). Estes objetos e cores devem ser nomeados pelo participante, garantindo que este é capaz de reconhecer os estímulos e os nomear. Caso o participante não conseguisse nomear corretamente os estímulos, a tarefa de recordação espontânea não era realizada. Após esta tarefa de nomeação, inicia-se o experimento realizado em duas condições: com características integradas e não-integradas.

Figura 12. Primeira tarefa de nomeação: nomear cores.

Figura 13. Segunda tarefa de nomeação: nomear objetos.

4.3.1 Tarefa de RE com características não-integradas:

Nesta condição foram apresentados em uma tela três objetos e três cores (1.5 segundos por item, 9 segundos no total) separados (Figura 14). O fundo da tela era da cor branca (RBG = 255, 255, 255). Os objetos foram apresentados apenas com os contornos em linhas pretas, e as cores em quadrados coloridos. A seguinte instrução foi fornecida: “Agora vamos testar sua memória para cores e objetos. Você verá três cores e três objetos na tela. Você deve memorizar o máximo de cores e objetos que você conseguir. Depois que eles desaparecerem da tela, você deve me dizer todas as cores e objetos que você conseguir se lembrar”. O aplicador anotava as respostas dos pacientes em uma tabela, e a pontuação do paciente consistia na soma do ponto a cada cor ou objeto recordado corretamente. Foram realizadas seis tentativas / itens. A pontuação máxima possível era de 36 (seis respostas corretas em cada tentativa). A variável utilizada na pesquisa consistia na porcentagem de respostas corretas do total possível.

4.3.2 Tarefa de RE com características integradas:

Nesta condição foram apresentados três objetos coloridos (objetos e cores integrados). Estes objetos coloridos foram construídos combinando randomicamente os objetos e as cores, apenas evitando combinações prototípicas (ex: banana-amarela). Nesta condição, a seguinte instrução foi fornecida: “Agora vamos testar sua memória para a combinação de cores e objetos. Você deve memorizar o máximo de objetos e suas respectivas cores, ou seja, deve memorizar a combinação do objeto com sua cor”. O participante devia memorizar a combinação dos objetos com as cores, por exemplo “cama-vermelha”, “sapato-verde”, etc. Apenas as combinações realizadas corretamente eram consideradas como corretas (não as características separadas). Os itens permaneciam por 9 segundos (ou 1,5 segundos por item). A pontuação máxima possível era de 18 (três itens em cada uma das seis tentativas). A variável utilizada na pesquisa consistia na porcentagem de respostas corretas do total possível. A Figura 14 ilustra as tarefas de recordação espontânea descritas acima:

Figura 14. Teste de memória integrativa de recordação espontânea nas condições com características integradas e não-integradas.

Nesta tarefa, ainda, foi calculada a porcentagem de queda entre a tarefa com características não-integradas e integradas. Esta variável foi designada de Custo da Integração. A fórmula utilizada para este cálculo foi: $100 - (\text{Integrada} * 100 / \text{não-integrada})$.

4.4 Teste de Memória Integrativa Conjuntiva de Reconhecimento Visual

Esta tarefa foi desenvolvida em 2010 por Parra e colaboradores (Parra et al., 2010a). Assim como para a tarefa de RE, foi utilizado o programa *E-prime Experimental Control Software* (2.0) (PST, Inc.), em laptops de tela de 13" utilizando o sistema operacional Windows 10. A seguir serão descritas as etapas desta tarefa.

4.4.1 Rastreio inicial para percepção de cores e percepção da integração entre formas e cores

Todos os participantes realizaram uma tarefa para avaliar a percepção de cores, assim evitando que participantes com dificuldades perceptivas realizassem o teste de RV, impactando seu desempenho. A percepção para cores foi avaliada pelo teste de Ishihara

simplificado com cinco imagens, utilizado para avaliação de daltonismo (Ishihara, 1996). Um exemplo desta tarefa pode ser conferido na Figura 15 abaixo. O participante devia dizer qual o número que estava dentro do círculo. Foram utilizadas uma imagem de exemplo e mais cinco imagens-teste.

Figura 15. Exemplo do teste Ishihara (1996) para percepção de cores.

A percepção para a integração de formas e cores foi avaliada em tarefa que apresentava simultaneamente dois estímulos (duas formas coloridas) na metade de cima da tela, e duas formas coloridas na metade de baixo da tela. Uma linha horizontal dividia a tela em dois. O participante era solicitado a responder se os estímulos apresentados nas duas metades eram iguais ou diferentes. Nesta etapa eram realizadas 16 tentativas. Os estímulos foram apresentados em telas com fundo cinza claro ($RGB = 192, 192, 192$). Um exemplo desta etapa está apresentado na Figura 16 abaixo. Neste exemplo, o paciente deveria dizer que os estímulos na parte superior e na parte inferior são diferentes, pois as formas trocaram de cor.

Figura 16. Exemplo da tarefa de percepção para integração de formas e cores.

4.4.2 Tarefa de Reconhecimento Visual

O teste tinha início com uma tela de fixação por 500 milissegundos, depois da qual a tela de estudo era apresentada por 2000 milissegundos. A tela de teste era apresentada depois de uma tela em sem estímulos que permanecia por 900 milissegundos. Em 50% das tentativas, a tela de teste apresentava itens idênticos aos apresentados na tela de estudo. Na outra metade das tentativas, havia uma mudança nos itens. Os itens sempre trocavam, aleatoriamente, de localização espacial entre a tela de de fixação e a tela de testagem. Os estímulos eram apresentados utilizando uma tela de fundo na cor cinza claro (RGB = 192, 192, 192). As tarefas de RV foram realizadas por 16 tentativas de teste, após 5 tentativas de exemplo. O participante deveria indicar se tinha havido ou não uma mudança nos estímulos na tela de teste, dizendo “igual” ou “diferente” para isso.

4.4.3 RV com características não-integradas:

Nesta condição, foram apresentadas duas formas e duas cores separadas nas telas de estudo e de teste. Nenhuma cor ou forma se repetia na mesma tentativa, por exemplo, nunca aparecia a mesma forma duas vezes na mesma tela. Nas telas de teste, que eram diferentes das telas de estudo, em 50% delas apenas as cores mudavam, e na outra metade apenas as

formas. Se a cor ou a forma mudassem, o participante deveria dizer “diferente”, caso todos os itens permanecessem iguais o participante deveria dizer “igual”. A posição dos itens na tela não era importante, e isso era explicado aos participantes. Em geral, os itens apresentados na tela de estudo mudavam de posição na tela de teste. Esta tarefa está exemplificada na Figura 17.

Figura 17. Exemplo da tarefa de reconhecimento visual com características não-integradas.

4.4.4 RV com características integradas:

Nesta tarefa eram apresentadas duas formas coloridas (combinação de formas e cores) na tela de estudo. Nenhuma figura ou cor era repetida na mesma tela. O participante deveria detectar se houvesse alguma mudança (na combinação de cor com forma) na tela de teste, e dizer “igual” quando não houvesse mudança e “diferente” quando houvesse alguma mudança. Em 50% das tentativas, havia uma mudança na combinação de formas e cores, e nas demais tentativas eram apresentados os mesmos estímulos na tela de estudo e na de teste, em diferentes posições na tela. Um exemplo desta tarefa pode ser observado na Figura 18.

Figura 18. Exemplo da tarefa de reconhecimento visual com características integradas

4.5 Análises estatísticas

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a se os escores das variáveis seguiam distribuição normal. Estatísticas descritivas foram realizadas comparando os três grupos clínicos (Controles x DFTvc x DA) utilizando ANOVA para dados que seguiam distribuição normal e teste de Kruskal-Wallis para dados que não seguiam distribuição normal, com correção post hoc de Bonferroni. Nas análises da tarefa de RE, apenas as variáveis “Idade”, “RAVLT Total” e “Custo da Integração” apresentaram distribuição normal em todos os grupos. Nas análises da tarefa de RV, as variáveis “Idade”, “Condição não-integrada”, “RAVLT somatória” apresentaram dados normais em todos os grupos. Desta maneira, a diferença entre os grupos para estas variáveis foi analisada através de testes de ANOVA. Para as demais variáveis utilizou-se o teste Kruskal-Wallis. As tabelas com as análises de normalidade constam no ANEXO A. Para dados da escala CDR, foi utilizado o teste de Qui-quadrado para comparar os grupos de pacientes (DA x DFTvc).

Para avaliar o efeito do grupo e da condição experimental dos TMI, realizou-se estatística de modelos mistos (3 x 2) conhecida como “*adjusted rank transform test*” (Leys

and Schumann, 2010), para dados não-normais, com o fator entre-sujeitos sendo o grupo (Controles x DA x DFTvc) e fator intra-sujeito a condição experimental (não-integrada x integrada). Quando houve interação significativa entre os fatores grupo e condição, a interação foi decomposta por meio de comparações múltiplas de Bonferroni.

Foram geradas curvas ROC (*receiver-operating characteristics*) para calcular a acurácia diagnóstica dos TMI nas modalidades RE e RV contrastando os grupos diagnósticos (Controles x Demências, Controles x DA, Controles x DFTvc, DA x DFTvc), gerando a área sob a curva, valores de sensibilidade e especificidade para um determinado ponto de corte. Para comparar o desempenho das curvas ROC dos testes (de RV e RE), foi utilizado o pacote pROC no programa R (Robin et al., 2011). Para interpretar os resultados das curvas ROC, os valores das áreas sob a curva (AUC) e de sensibilidade e especificidade, serão utilizadas as seguintes faixas de AUC (Akobeng, 2007; Fischer et al., 2003): 0,5 a 0,7: acurácia baixa; 0,7 a 0,9: moderada acurácia; e acima de 0,9: alta acurácia.

Foi calculado o custo da integração (*binding cost*) na tarefa de RE: porcentagem de queda no desempenho observado da condição não-integrada para a condição integrada, utilizando a seguinte fórmula: $100 - (\text{Integrada} * 100 / \text{não-integrada})$. Foram realizadas regressões logísticas multinomiais para se verificar a capacidade preditiva das tarefas de memória integrativa (variáveis explicativas / independentes) para a determinação dos diagnósticos (variável dependente). Para realizar a comparação entre as tarefas integradas e não integradas de cada modalidade (RV não-integradas vs RV integradas; RE não integradas vs RE integradas), foi utilizado o teste Wilcoxon signed-rank, equivalente ao teste T Student para dados não-normais, e foi calculado o tamanho de efeito baseado na fórmula de Rosenthal para o teste Wilcoxon (Field, 2009; Rosenthal, 1991).

Para realizar a correlação dos testes de memória integrativa com outros testes neuropsicológicos foi utilizada a correlação de Spearman para dados não-normais. Para interpretar as correlações foram utilizadas as seguintes faixas (Asuero et al., 2006):

- 0,0 a 0,29 = pouca ou nenhuma correlação
- 0,30 a 0,49 = correlação baixa
- 0,50 a 0,69 = correlação moderada
- 0,70 a 0,89 = correlação alta
- 0,90 a 1,00 = correlação muito alta

O nível de significância foi estabelecido em 0,05. As análises foram realizadas no software SPSS versão 23 (IBM SPSS Statistics). Boxplots e gráficos de correlação foram criados com o software Tableau versão 10.2. A comparação das curvas ROC foi realizada através do software RStudio versão 1.0.153.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados dos Testes de Memória Integrativa de Recordação Espontânea

As características da amostra são apresentadas na Tabela 1. As comparações mostraram que os grupos não apresentaram diferenças quanto à idade ($p = 0,158$) ou escolaridade ($p = 0,155$), e tampouco os grupos DA e DFTvc mostraram diferenças quanto ao estágio da doença na escala CDR ($p = 0,128$). Houve diferença significativa entre Controles e pacientes com DA no MEEM, porém não entre Controles e DFTvc ou DFTvc e DA. Na recordação após 30 minutos do teste RAVLT houve diferença entre os grupos clínicos (Controles > DFTvc > DA).

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas da amostra.

	Controles (n = 32)	DFTvc (n = 18)	DA (n = 35)	P
Idade	67,84 (6,82)	69,09 (8,14)	71,40 (7,96)	0,158
Educação	12,25 (3,69)	11,17 (5,65)	10,09 (5,41)	0,155
CDR	0.0 (100%)	0,5 (17%) 1,0 (83%)	0,5 (37%) 1,0 (63%)	0,128*
MEEM	28,06 (1,56) ^c	25,56 (4,19)	23,27 (3,89) ^a	<0,001
RAVLT somatória	47,13 (8,74) ^{bc}	31,83 (12,03) ^{ac}	24,89 (6,48) ^{ab}	<0,001
RAVLT recordação	10,00 (3,00) ^{bc}	4,17 (4,00) ^{ac}	1,23 (1,66) ^{ab}	<0,001

Notas. Média e desvio padrão; Amostra total N=85; DA = Doença de Alzheimer; DFTvc = Demência Frontotemporal variante comportamental; * = Teste qui-quadrado; MEEM=Mini exame do estado mental; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test (somatória = soma das 5 tentativas; recordação = após 30 minutos; p-valor referente aos testes ANOVA ou Kruskal-Wallis; testes post-hoc: a = difere significativamente dos Controles ($p<0,05$); b = difere significativamente dos pacientes com DFTvc ($p<0,05$); c = difere significativamente dos pacientes com DA ($p<0,05$).

As comparações entre os grupos no teste de RE são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Comparações entre grupos para o TMI conjuntiva na modalidade RE.

	Controles (n = 32)	DFTvc (n = 18)	DA (n = 35)	P
Condição não-integrada	83,69 (10,20) ^{bc}	71,72 (13,41) ^a	57,14 (17,43) ^a	<0,001
Condição integrada	74,31 (17,57) ^c	66,61 (17,97) ^c	43,51 (22,75) ^{ab}	<0,001
Custo da integração	11,66 (7,56) ^c	7,44 (9,40) ^c	26,23 (13,96) ^{ab}	0,003

Nota. DA = Doença de Alzheimer; DFTvc = demência frontotemporal variante comportamental; p-valores se referem ao teste de ANOVA (para a variável custo da integração) e Kruskal-Wallis para as demais variáveis; testes post-hoc: a = difere dos Controles (p<0,05); b = difere dos pacientes com DFTvc (p<0,05); c = difere dos pacientes com DA (p<0,05).

Os dados podem ser visualizados no boxplot (Figura 19) e no gráfico (Figura 20).

Figura 19. Boxplot dos resultados dos testes de RE, nas condições integradas e não-integradas, assim como a variável custo da integração, nos três grupos diagnósticos.

Figura 20: Comparação de desempenho entre os grupos Controles x DA x DFTvc nas tarefas de recordação espontânea (condição integrada e não-integrada). As barras indicam o erro-padrão. * = $p < 0,05$.

Comparando os três grupos, verificou-se uma diferença significativa entre o grupo Controle com os grupos de pacientes (DA e DFTvc) na condição não-integrada (Controles > DFTvc = DA). Na condição com os estímulos integrados, houve diferença significativa ($p < 0.05$) entre Controles e DA, e DA com DFTvc, mas não houve diferença entre Controles e DFTvc (Controles = DFTvc > DA).

Em relação ao custo da integração, os resultados são apresentados na Figura 21.

Figura 21. Comparação de desempenho entre os grupos Controles x DA x DFTvc em relação ao custo da integração (porcentagem de queda entre a condição não-integrada para a condição integrada). As barras indicam o erro-padrão. * = $p < 0,05$.

Os resultados para o custo da integração apontam para uma diferença significativa entre o grupo controle e o grupo DA, assim como entre o grupo DA e DFTvc, porém não houve diferença entre Controles e pacientes com DFTvc (Controles = DFTvc < DA). Os pacientes com DA apresentaram uma queda (26,23%) significativamente maior do que Controles (11,66%) e pacientes com DFTvc (7,44%).

Para testar a interação entre os grupos e a condição experimental (não-integrada e integrada) foi realizado um procedimento chamado “adjusted rank transform test” equivalente a uma ANOVA de modelo misto para dados não-normais. Os resultados mostraram efeito significativo do fator grupo [$F(1,82)=27,867$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,405$, $\beta = 1,000$], não mostraram um efeito do fator condição [$F(1,82)=0,403$, $p = 0,527$, $\eta^2 = 0,005$, $\beta = 0,096$], e houve interação significativa entre grupo e condição [$F(1,82)=3,366$, $p = 0,039$, $\eta^2 = 0,076$, $\beta = 0,620$]. Nas comparações múltiplas houve diferença significativa entre todos os grupos: Controles x DA ($p < 0,001$), Controles x DFTvc ($p = 0,029$) e DA x DFTvc ($p = 0,02$).

Para realizar os cálculos da regressão logística multinomial, foram utilizadas como variáveis independentes as duas condições (características integradas e não-integradas) para prever os diagnósticos clínicos (variável dependente). As variáveis Idade e Escolaridade

foram acrescentadas ao modelo como covariáveis, visando diminuir qualquer interferência destas na capacidade preditiva das variáveis. Os resultados da regressão logística multinomial apontaram para um ajuste de modelo com $p < 0,001$, indicando que o modelo está bem ajustado. Ainda sobre a adequação do ajuste, o Qui-quadrado de Pearson foi igual a 23,146 ($p = 1,000$), mais um indicativo da adequação de se utilizar estas variáveis para predizer os diagnósticos. A medida Nagelkerke (Pseudo R quadrado) indicou que a variação dos diagnósticos é explicada em 94,6% pelas variáveis de RE. O modelo, portanto, se mostrou bastante sólido. Nos testes de razão de verossimilhança, a variável Idade não atingiu significância estatística, mas a Escolaridade ($p = 0,043$) e as duas variáveis independentes atingiram (RE não-integradas $p < 0,001$; RE integradas $p = 0,019$). Neste modelo, foram corretamente classificados 87,5% dos Controles, 100% dos pacientes com DA e 72,2% dos pacientes com DFTvc. De maneira geral, o modelo classificou corretamente 89,4% dos casos, mostrando que as tarefas de RE são medidas muito satisfatórias para classificar os diferentes diagnósticos, e excelentes para classificar os pacientes com DA.

As análises das curvas ROC para examinar a acurácia diagnóstica do teste de RE para características não-integradas estão descritas na Tabela 3 e para características integradas estão descritas na Tabela 4.

Tabela 3: Acurácia diagnóstica para o teste de recordação espontânea com características não-integradas.

Grupos	AUC	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
Controles x Demências	0,853	76.50%	0,719	0,830
Controles x DA	0,897	76.50%	0,719	0,886
Controles x DFTvc	0,768	76.50%	0,719	0,722
DA x DFTvc	0,711	65.50%	0,667	0,600

Nota. DA = Doença de Alzheimer; DFTvc = Demência frontotemporal variante comportamental; AUC = área sob a curva.

As análises de acurácia para o teste de RE na condição características não integradas apresentaram resultados moderados para diferenciar Controles das demências, do grupo DA e DFTvc e para diferenciar DA de DFTvc. O melhor resultado foi para diferenciar Controles

das demências, enquanto que o pior foi para diferenciar DA de DFTvc. As curvas ROC com a linha de referência podem ser observadas na Figura 22.

Figura 22. Curvas ROC para o teste de recordação espontânea com características não-integradas.

Tabela 4. Acurácia diagnóstica para o teste de Recordação Espontânea com características integradas.

Grupos	AUC	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
Controles x Demências	0,777	64%	0,781	0,717
Controles x DA	0,853	58,50%	0,844	0,800
Controles x DFTvc	0,631	64%	0,781	0,500
DA x DFTvc	0,794	58,50%	0,722	0,800

Nota. DA = Doença de Alzheimer; DFTvc = Demência frontotemporal variante comportamental; AUC = área sob a curva.

As análises de acurácia para o teste com características não integradas apresentaram resultados moderados para diferenciar Controles x demências, Controles x DA, e DA x DFTvc, e baixa acurácia para diferenciar Controles x DFTvc. O melhor resultado foi para diferenciar Controles do grupo DA, enquanto que o pior foi para diferenciar Controles de DFTvc. As curvas ROC com a linha de referência podem ser observadas na Figura 23.

Figura 23. Curvas ROC para o teste de recordação espontânea com características integradas.

Os resultados para a análise de acurácia da variável Custo da Integração podem ser observados na Tabela 5.

Tabela 5. Acurácia diagnóstica para a variável Custo da Integração da tarefa de Recordação Espontânea.

Grupos	AUC	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
Controles x Demências	0,621	56,50	0,600	0,581
Controles x DA	0,722	57,50	0,750	0,645
Controles x DFTvc	0,559	53,50	0,548	0,556
DA x DFTvc	0,739	57,50	0,750	0,722

Nota. DA = Doença de Alzheimer; DFTvc = Demência frontotemporal variante comportamental; AUC = área sob a curva.

As análises de acurácia para a variável Custo da Integração apresentaram baixa acurácia para diferenciar Controles x demências, Controles x DFTvc e moderada acurácia para diferenciar Controles x DA e DA x DFTvc. O melhor resultado foi para diferenciar DA e DFTvc, enquanto que o pior foi para diferenciar Controles de DFTvc. As curvas ROC com a linha de referência podem ser observadas na Figura 24.

Controles x Demências **Controles x DA** **Controles x DFTvc** **DA x DFTvc**

Figura 24. Curvas ROC para a variável Custo da Integração.

5.2 Resultados dos testes de Reconhecimento Visual

Pode-se observar na Tabela 6, que contém a descrição da amostra nos testes de RV, que a amostra é diferente nesta tarefa do que na de RE. Isto decorreu do fato de que algumas pessoas do grupo controle não realizaram a tarefa RV, e alguns pacientes dos grupos de demência não realizaram a tarefa de RE, mas realizaram a tarefa de RV. Isto decorreu pois alguns participantes não puderam fazer a avaliação completa devido ao tempo (tinham compromissos e tiveram que deixar a avaliação antes do fim) ou por problemas de nomeação na tarefa de RE. Ainda, um paciente foi excluído pois realizou somente a tarefa com características não-integradas. Além disso, não foi utilizado o critério de excluir pacientes que mostraram dificuldades nas tarefas Ishihara (2 erros em 5 itens) ou na tarefa de percepção (3 erros em 16 tentativas), descritos na literatura. Caso este critério fosse utilizado, seriam retirados da amostra devido ao mal desempenho na tarefa Ishihara 5 pacientes com DFTvc, 4 com DA e 2 Controles; e na tarefa de percepção não seria excluído nenhum participante, pois ninguém apresentou desempenho abaixo de 13 nesta tarefa. Realizou-se os testes estatísticos com esta amostra menor, porém, após retirar estes pacientes, não houve alteração nos resultados apresentados a seguir. Ainda, não houve correlação significativa entre o teste Ishihara e as tarefas de RV. A tarefa de percepção mostrou uma correlação de 0,258 ($p = 0,019$) com RV com características não-integradas e 0,260 ($p = 0,018$) com a tarefa de RV com características integradas, portanto, correlações muito baixas. Deste modo, optou-se por não retirar os pacientes devido ao mal desempenho no teste Ishihara. As comparações entre os grupos com as médias e desvios-padrão são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Características sociodemográficas e clínicas da amostra

	Controles (n = 26)	DFTvc (n = 20)	DA (n = 36)	p
Idade	68,27(7,43)	69,50(8,29)	71,50(7,80)	0,266
Educação	12,77(4,13)	11,25(5,51)	10,06(5,23)	0,113
CDR (mediana)	0,0 ^{bc}	1,0 ^a	1,0 ^a	<0,001
MEEM	28,15(1,64) ^{bc}	24,90(4,50) ^a	23,59(3,65) ^a	<0,001
RAVLT somatória	47,46(8,70) ^{bc}	29,05(10,97) ^a	24,97(6,43) ^a	<0,001
RAVLT recordação	10,04(2,94) ^{bc}	3,32(3,60) ^{ac}	1,25(1,66) ^{ab}	<0,001
RAVLT reconhecimento	13,21(5,32) ^{bc}	5,00(6,43) ^a	2,06(10,55) ^a	<0,001

Notas. Média e desvio padrão; N=82; DA = Doença de Alzheimer; DFTvc = Demência Frontotemporal variante comportamental; MEEM=Mini exame do estado mental; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test (somatória = soma das 5 tentativas; recordação = após 30 minutos; p-valor referente aos testes ANOVA ou Kruskal Wallis; a = difere significativamente dos Controles (p<0,05); b = difere significativamente dos pacientes com DFTvc (p<0,05); c = difere significativamente dos pacientes com DA (p<0,05).

A comparação entre os grupos mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade e escolaridade, nem tampouco em relação à gravidade da doença (CDR). O desempenho dos diferentes grupos na tarefa de RV pode ser observado na Tabela 7.

Tabela 7: Comparações entre grupos clínicos para o teste de reconhecimento visual.

	Controles (n = 26)	DFTvc (n = 20)	DA (n = 36)	p
Condição não-integrada	84,62(9,88) ^{bc}	74,38(13,28) ^a	68,92(12,98) ^a	<0,001
Condição integrada	91,83(10,27) ^{bc}	72,19(21,70) ^a	73,26(18,40) ^a	<0,001

Note. DA = Doença de Alzheimer; DFTvc = demência frontotemporal variante comportamental; p-valores se referem ao teste de ANOVA (para a variável custo da integração) e Kruskal-Wallis para as demais variáveis; a = difere dos Controles (p<0,05); b = difere dos pacientes com DFTvc (p<0,05); c = difere dos pacientes com DA (p<0,05).

Pode-se observar que houve uma diferença significativa entre os grupos Controles x DA e Controles x DFTvc em relação à condição não-integrada, mas não houve diferença significativa entre os grupos DA x DFTvc. Resultados semelhantes foram encontrados na condição integrada. Estes resultados podem ser observados no boxplot (Figura 25) e no gráfico (Figura 26) abaixo.

Figura 25. Boxplot dos resultados das tarefas de reconhecimento visual nas condições características integradas e não-integradas.

Figura 26. Comparação entre os grupos nas tarefas de reconhecimento visual com características integradas e não-integradas. * = $p < 0,05$.

Em relação à ANOVA envolvendo os fatores grupo (Controles, DA, DFTvc) e condição experimental (integrada, não-integrada), os resultados mostraram efeito significativo do fator grupo [$F(2,79)=17,275$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,304$, $\beta = 1,000$], porém não houve efeito significativo para o fator condição [$F(1,79)=0,116$, $p = 0,734$, $\eta^2 = 0,001$, $\beta = 0,063$]. A interação entre grupo e não atingiu significância [$F(2,79)=1,113$, $p = 0,334$, $\eta^2 = 0,027$, $\beta = 0,239$].

Para realizar os cálculos da regressão logística multinomial, foram utilizados os mesmos parâmetros do modelo utilizado nas tarefas de RE: como variáveis independentes as duas condições (características integradas e não-integradas) da tarefa de RV para predizer os diagnósticos clínicos (variável dependente). As variáveis Idade e Escolaridade foram acrescentadas ao modelo como covariáveis. Os resultados da regressão logística multinomial apontaram para um ajuste de modelo com $p < 0,001$, indicando que o modelo está bem ajustado. Ainda sobre a adequação do ajuste, o Qui-quadrado de Pearson foi igual a 92,591 ($p = 0,946$), mais um indicativo da adequação de se utilizar estas variáveis para predizer os diagnósticos. A medida Nagelkerke (Pseudo R quadrado) indicou que a variação dos

diagnósticos é explicada em 76% pelas variáveis de RV. O modelo, portanto, foi adequado para esta análise. Nos testes de razão de verossimilhança, Idade e Escolaridade não atingiram a significância estatística, apenas as duas variáveis independentes atingiram (RV não-integradas $p = 0,002$; RV integradas $p = 0,004$). Neste modelo, foram corretamente classificados 84,6% dos Controles, 80,6% dos pacientes com DA e 50% dos pacientes com DFTvc. De maneira geral, o modelo classificou corretamente 74,4% dos casos, mostrando que as tarefas de RV são razoáveis para classificar os diferentes diagnósticos, e satisfatórias para classificar os pacientes com DA.

A análise de acurácia diagnóstica da tarefa de RV com características não-integradas pode ser observada na Tabela 8.

Tabela 8. Acurácia diagnóstica da tarefa de RV com características não-integradas.

Grupos	AUC	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
Controles x Demências	0,796	78,13%	0,731	0,768
Controles x DA	0,835	78,13%	0,731	0,861
Controles x DFTvc	0,726	78,13%	0,731	0,600
DA x DFTvc	0,600	71,88%	0,500	0,500

Nota. DA = Doença de Alzheimer; DFTvc = Demência frontotemporal variante comportamental; AUC = área sob a curva.

As análises de acurácia para o teste com características não-integradas apresentaram acurácia moderada para diferenciar Controles das demências, Controles x DA. Mostrou acurácia moderada para diferenciar Controles x DFTvc, e baixa acurácia para diferenciar DA e DFTvc. O melhor resultado foi para diferenciar Controles de DA, enquanto que o pior foi para diferenciar DA de DFTvc.

Os indicadores de sensibilidade ficaram em níveis moderados (entre 70 e 79%) comparando Controles e demências, Controles e DA e Controles e DFTvc, e nível muito baixo (50%) para diferenciar DA x DFTvc. Em relação à especificidade, o teste de RV mostrou bons resultados na comparação de Controles e DA (86,1%), resultado moderado para diferenciar Controles de demências, e resultados ruins para diferenciar Controles de DFTvc e DA de DFTvc. De modo geral, é possível dizer que esta tarefa com características

não-integradas mostra maior acurácia para diagnóstico da DA. Os resultados da análise de acurácia da tarefa de RV com características integradas pode ser observada na Tabela 9.

Tabela 9. Acurácia diagnóstica do teste de reconhecimento visual com características integradas.

Grupos	AUC	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
Controles x Demência	0,807	90,63%	0,654	0,768
Controles x DA	0,809	90,63%	0,654	0,722
Controles x DFTvc	0,803	90,63%	0,654	0,850
DA x DFTvc	0,497	78,13%	0,450	0,583

Nota. DA = Doença de Alzheimer; DFTvc = Demência frontotemporal variante comportamental; AUC = área sob a curva.

As análises de acurácia para o teste com características integradas apresentaram acurácia moderada para diferenciar Controles de demências, Controles de DA e de DFTvc, mas muito baixa acurácia para diferenciar DA x DFTvc. Os indicadores de sensibilidade ficaram em níveis baixos (60% a 69%) comparando Controles e demências, Controles e DA, Controles e DFTvc, e níveis muito baixos para diferenciar DA de DFTvc. Quanto à especificidade, os resultados se mostraram moderados na comparação Controles x demências, Controles x DA, e Controles x DFTvc. Além disso, ficaram muito baixos para diferenciar DA de DFTvc. As curvas ROC com a linha de referência podem ser observadas na Figura 27.

Controles x Demências **Controles x DA** **Controles x DFTvc** **DA x DFTvc**

Figura 27. Curvas ROC para as tarefas de reconhecimento visual (características integradas (verde) e não-integradas (azul)).

5.3 Correlações com outros testes neuropsicológicos

Os testes de memória integrativa foram correlacionados com outros testes neuropsicológicos realizados em uma sub amostra menor devido às diferenças nos protocolos utilizados em cada centro de pesquisa. Desta maneira, indicou-se, na nota de cada tabela, a quantidade de participantes envolvidos nas correlações. As Tabelas 10 e 11 a seguir

apresentam as correlações demonstrando quais as habilidades podem estar relacionadas de maneira geral com as tarefas de memória integrativa. Mais à frente no texto serão apresentadas as correlações para cada grupo clínico separadamente, pois isto auxiliará na discussão dos resultados.

A Tabela 10 apresenta a matriz de correlação dos testes de memória integrativa com as baterias neuropsicológicas para rastreio de demência. Importante ressaltar que a idade não apresentou correlação significativa com os TMI. Em seguida, é apresentada a Tabela 11, mostrando as correlações dos TMI com os testes neuropsicológicos específicos.

Tabela 10. Matriz de correlação dos testes de memória integrativa com variáveis sociodemográficas e testes de rastreio para demência.

Spearman's rho	RV Não-int.	RV Int.	RE Não-Int.	RE Int.
Idade	-,123	-,092	-,171	-,134
Escolaridade	,277**	,326**	,314**	,241*
MEEM	,533**	,529**	,481**	,433**
ACE-R Total	,380**	,389**	,595**	,498**
ACE Atenção e Orientação	,392**	,319*	,330**	,326*
ACE Memória	,423**	,439**	,530**	,494**
ACE Fluência	,460**	,481**	,662**	,661**
ACE Linguagem	,290*	,368**	,429**	,324*
ACE Visual-espacial	,495**	,654**	,559**	,566**

Nota: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; N = quantidade de pessoas nesta correlação. N = 85 para correlações com Escolaridade e MEEM; N = 61 para correlações com a escala ACE-R. As variáveis ACE Atenção e Orientação, ACE Memória, ACE Fluência, ACE Linguagem e ACE Visual-espacial tem o mesmo valor de N que ACE-R Total.

Tabela 11. Matriz de correlação dos testes de memória integrativa com testes neuropsicológicos específicos.

Spearman's rho	RV Não-Int	RV Int.	RE Não-Int	RE Int.
Digitos direto	,172	,030	,182	,155
Digitos inverso	.297*	,209	.265*	.244*
Teste de Trilhas A Tempo	-.465**	-.702**	-.529**	-.425**
Teste de Trilhas B Tempo	-.464**	-.621**	-.635**	-.567**
Hayling A Tempo	-,270	-.390**	-.348*	-,263
Hayling B Tempo	-,217	-,246	-,169	-,093
Hayling B Erros	-.435**	-.669**	-.605**	-.460**
RAVLT Somatória	.554**	.432**	.609**	.544**
RAVLT Tardia	.509**	.469**	.611**	.499**

Nota: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; N = quantidade de pessoas nesta correlação. N = 68 para correlações com Dígitos (direto e inverso); N = 51 para correlações com Teste de Trilhas A tempo; N = 40 para correlações com Teste de Trilhas B (diversos pacientes não conseguiram realizar a parte B do teste); N = 42 para as variáveis do teste Hayling; N = 79 para as variáveis do RAVLT.

Nas Tabelas 12 e 13 constam as correlações das tarefas com outros testes neuropsicológicos nos grupos DA e DFTvc. As variáveis idade, escolaridade, ACE - Linguagem, Dígitos Ordem Direta e Inversa, Hayling A tempo, Hayling B tempo, RAVLT somatória e recuperação tardia não tiveram correlação significativa acima de 0,5 com os testes de memória integrativa no grupo DA, tampouco no DFTvc.

Tabela 12. Correlações das tarefas de memória integrativa com outros testes neuropsicológicos no grupo DA.

Spearman's rho	RV integradas	RE integradas
ACE-R Total	0,535**	0,619**
ACE Atenção e Orientação	0,335	0,584**
ACE Memória	0,524*	0,544**
ACE Fluência	0,147	0,562 **
ACE Visual-espacial	0,576**	0,522*
Teste de Trilhas A Tempo	-0,688**	-0,342
Teste de Trilhas B Tempo	-0,565*	-0,748**
Hayling B Erros	-0,449	0,238
Fluência Letra P	0,122	0,363
Fluência animais	-0,081	0,448*
Rep. Vis. Imediata	0,468*	0,315
Rep. Vis. Tardia	0,180	0,030

Nota: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; N = quantidade de pessoas nesta correlação. N = 23 para correlações com os escores da escala ACE-R e as fluências verbais; N = 22 para correlações com Teste de Trilhas parte A e N = 15 com a parte B; N = 14 para correlações com o Hayling parte B erros; N = 25 para correlações com Reprodução visual.

Tabela 13. Correlações das tarefas de memória integrativa com outros testes neuropsicológicos no grupo DFTvc.

Spearman's rho	RV integradas	RE integradas
ACE-R Total	0,313	0,588**
ACE Atenção e Orientação	0,268	0,433*
ACE Memória	0,059	0,362
ACE Fluência	0,403*	0,718**
ACE Visual-espacial	0,574**	0,701**
Teste de Trilhas A Tempo	-0,611**	-0,367
Teste de Trilhas B Tempo	-0,733**	-0,407
Hayling B Erros	-0,579**	-0,424*
Fluência Letra P	0,489**	0,621**
Fluência animais	0,375	0,684**
Rep. Vis. Imediata	0,001	0,587**
Rep. Vis. Tardia	0,295	0,531**

Nota: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; N = quantidade de pessoas nesta correlação. N = 23 para correlações com os escores da escala ACE-R e as fluências verbais; N = 22 para correlações com Teste de Trilhas parte A e N = 15 com a parte B; N = 14 para correlações com o Hayling parte B erros; N = 25 para correlações com Reprodução visual.

As matrizes de correlações demonstraram que os testes de memória integrativa apresentaram correlação fraca com escolaridade, e não apresentaram correlações significativas com idade. Quanto às correlações entre os testes de memória integrativa e os testes de rastreio cognitivo para demência, verificou-se correlações moderadas a altas com alguns testes. A tarefa de RV mostrou valores moderados de correlação com o MEEM e as tarefas visuoespaciais da bateria ACE-R. A tarefa de RE mostrou valores moderados de correlação com a ACE-R total, tarefas de memória e visuoespaciais da ACE-R. Como esperado, a tarefa de RV mostrou correlação maior com ACE Visual espacial do que a tarefa de RE, enquanto que esta última, por sua vez, mostrou correlação maior com ACE Fluência do que a primeira.

Em relação aos testes neuropsicológicos específicos, a tarefa de RV com características não integradas apresentaram valores moderados de correlação com os seguintes testes: RAVLT (somatória das 5 tentativas e recuperação tardia). Já a tarefa de RV com características integradas mostrou padrão um pouco diferente, com valores moderados de correlação com os seguintes testes: Teste de Trilhas partes A e B e teste de Hayling parte B (quantidade de erros). A tarefa de RE com características não-integradas apresentou valores moderados de correlação com os seguintes testes: Teste de Trilhas parte A, teste de Hayling parte B (quantidade de erros), RAVLT (somatória das 5 tentativas e recuperação tardia), e valor alto de correlação com o teste Teste de Trilhas parte B. A tarefa de RE com características integradas apresentou valores moderados de correlação com os seguintes testes: Teste de Trilhas parte B e RAVLT (somatória das 5 tentativas e recuperação tardia). As análises das matrizes de correlação serão realizadas na Discussão Geral deste trabalho.

5.4 Comparação entre as duas modalidades testes

Para comparar o desempenho em relação à acurácia dos testes (de RV e RE), foi utilizado o pacote pROC no programa R (Robin et al., 2011). Os resultados estão nas Tabelas 14 e 15.

Tabela 14. Comparação das curvas ROC intra-teste

	RE não integrada	RE integrada	p-valor	RV não integrada	RV integrada	p-valor
Controles vs Demências	0,8535	0,7774	0,05755	0,7964	0,8067	0,8469
Controles vs DA	0,8973	0,8527	0,2657	0,8355	0,8088	0,633
Controles vs DFTvc	0,7682	0,6311	0,03997	0,726	0,8029	0,3218
DA vs DFTvc	0,711	0,7937	0,1408	0,6	0,4965	0,1988

Nota. Em negrito as comparações que atingiram e se aproximaram da significância estatística.

Tabela 15. Comparação das curvas ROC inter-testes.

	RE não integrada	RV não integrada	P-valor	RE integrada	RV integrada	P-valor
Controles x Demências	0,8535	0,7964	0,05731	0,7774	0,8067	0,9535
Controles x DA	0,8973	0,8355	0,05418	0,8527	0,8088	0,2418
Controles x DFTvc	0,7682	0,726	0,2799	0,6311	0,8029	0,1153
DA x DFTvc	0,711	0,6	0,3822	0,7937	0,4965	0,0006146

Nota. Em negrito as comparações que atingiram e se aproximaram da significância estatística.

Em relação a qual teste seria melhor para diferenciar os grupos, houve uma tendência à significância em relação à comparação das tarefas RE e RV não integradas para diferenciar os grupos Controles de demências e Controles de DA, com maiores indicadores (AUC) em favor da RE. Em relação às tarefas integradas, houve uma diferença significativa entre a tarefa RE e RV para diferenciar os pacientes com DA e DFTvc, em favor da RE. Ou seja, a tarefa de RE seria melhor para diferenciar os dois grupos. Isto está em acordo com os resultados, visto que os resultados da AUC são muito diferentes nas duas tarefas para diferenciar os grupos.

Finalmente, foram comparados os desempenhos nas tarefas integradas e não-integradas em cada uma das tarefas, RE e RV, nos grupos clínicos. Estas comparações foram realizadas através do teste Wilcoxon signed-rank, e estão descritas na tabela abaixo:

Tabela 16. Comparação entre tarefas integradas e não integradas nas duas modalidades: RE e RV.

	DA		DFTvc	
	P-valor	TE	P-valor	TE
RE integradas x RE não-integradas	< 0,001	0,50	0,055	0,32
RV integradas x RV não-integradas	0,088	0,20	0,822	0,04

Nota. TE = tamanho de efeito.

Verificou-se que houve uma diferença estatística significativa entre o desempenho dos pacientes com DA nas tarefas com características integradas e não-integradas, e uma tendência à significância no grupo DFTvc. Quanto à comparação entre as tarefas com características integradas e não-integradas no teste de RV, houve uma tendência à significância estatística no grupo DA e não houve diferença no grupo DFTvc.

5.5 Comparação entre DA e DFTvc amnésico

A afirmação de que os déficits na memória integrativa são específicos dos pacientes com DA pode ser melhor avaliada ao compararmos pacientes com DA aos pacientes com DFTvc que tenham déficits amnésicos. Desta maneira, ao mantermos a capacidade da memória episódica constante entre os grupos, poderíamos verificar se as diferenças nas tarefas de memória integrativa se mantêm entre os grupos. Foram selecionados, então, para esta análise apenas os pacientes DFTvc que apresentaram déficits amnésicos (igual ou menor que -1,5 desvios-padrão abaixo da média), verificados através da recuperação tardia do teste RAVLT para serem comparados aos pacientes com DA. Além disso, selecionou-se apenas os pacientes que tinham realizado as duas tarefas (RE e RV). Na Tabela 17 é possível observar as características desta sub amostra.

Tabela 17. Comparações entre os grupos clínicos envolvendo Controles, DA e DFTvc amnésico

	Controles (n = 32)	DFTvc (n = 11)	DA (n = 26)	<i>p</i>
Idade	67,84 (6,82)	68,82 (9,50)	72,15 (8,31)	0,116
Escolaridade	12,25 (3,69)	9,55 (5,75)	9,88 (4,75)	0,079
CDR	0,00 (0,00) ^{bc}	0,91 (0,30) ^a	0,69 (0,47) ^a	<0,001
MEEM	28,06 (1,56) ^{bc}	24,00 (4,58) ^a	23,46 (3,63) ^a	<0,001
RAVLT				
Soma	47,13 (8,74) ^{bc}	25,64 (8,50) ^a	25,12 (5,86) ^a	<0,001
RAVLT				
Recordação tardia	10,00 (3,00) ^{bc}	1,45 (1,44) ^a	0,85 (1,05) ^a	<0,001
RAVLT				
Reconhecimento	12,82 (2,17) ^{bc}	2,82 (5,83) ^a	1,85 (11,85) ^a	<0,001
RE não-integrada	83,69 (10,20) ^{bc}	67,45 (12,55) ^a	56,96 (17,85) ^a	<0,001
RE integrada	74,31 (17,57) ^c	62,64 (16,44) ^c	44,88 (23,16) ^{ab}	<0,001
RV não-integrada	83,47 (10,85) ^c	73,27 (10,72)	69,23 (14,33) ^a	<0,001
RV integrada	90,56 (11,34) ^{bc}	68,27 (25,35) ^a	73,08 (17,37) ^a	<0,001

Notas. Média e desvio padrão; N=69; DA = Doença de Alzheimer; DFTvc = Demência Frontotemporal variante comportamental; MEEM=Mini-exame do estado mental; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test (somatória = soma das 5 tentativas; recordação = após 30 minutos); RE = Teste de memória integrativa de recordação espontânea; RV = Teste de memória integrativa de reconhecimento visual; p-valor referente aos testes ANOVA ou Kruskal Wallis; a = difere significativamente dos Controles (p<0,05); b = difere significativamente dos pacientes com DFTvc (p<0,05); c = difere significativamente dos pacientes com DA (p<0,05).

Observa-se que os grupos não apresentaram diferenças significativas em relação à idade e à escolaridade. Além disso, os grupos DA e DFTvc não mostraram diferença em relação ao estadiamento da demência (CDR), tampouco em relação ao desempenho no

MEEM e RAVLT. As comparações entre os grupos nas tarefas de memória integrativa podem ser visualizadas na Figura 28, com os colchetes representando as diferenças que atingiram a significância estatística ($p < 0,05$):

Figura 28. Comparação entre os grupos nas tarefas de memória integrativa.

Observa-se que nas tarefas de RE, Controles se diferenciaram dos grupos de pacientes na tarefa não-integrada, entretanto, na tarefa integrada houve diferença entre DA e os demais grupos (Controles e DFTvc) apenas. Em relação às tarefas de RV, houve diferença significativa entre Controles e DA na tarefa não-integrada, já na tarefa integrada houve diferença entre Controles e os demais grupos. Os resultados encontrados nesta sub-amostra foram semelhantes aos observados na amostra completa.

6. DISCUSSÃO

Esta investigação teve como objetivo testar a acurácia diagnóstica para a detecção da DA dos testes de memória integrativa conjuntiva nas modalidades de RE e RV. Os resultados indicaram que a acurácia diagnóstica depende da tarefa utilizada. A tarefa de RE com características apresentou melhores indicadores de acurácia para a detecção da DA, pois foi capaz de diferenciar DA dos Controles ($AUC = 0,853$) e DA de DFTvc ($AUC = 0,794$). Já a tarefa de RV com características integradas mostrou uma acurácia um pouco menor para diferenciar DA dos Controles ($AUC = 0,809$), e acurácia muito baixa, no nível do acerto ao acaso, para diferenciar DA de DFTvc ($AUC = 0,497$). Estas diferenças das tarefas também foram constatadas nas regressões logísticas, em que as tarefas de RE foram capazes de identificar corretamente 100% dos pacientes com DA em relação aos outros dois grupos, enquanto que as tarefas de RV foram capazes de identificar 80,6% dos pacientes com DA. Observou-se o mesmo padrão quando as análises foram feitas comparando Controles, DA e DFTvc com perfil amnésico. Nestas análises, o grupo DA mostrou menor desempenho na tarefa de RE do que os demais grupos, entretanto, na tarefa de RV DA e DFTvc tiveram o mesmo desempenho. Sendo assim, a tarefa de RE com características integradas mostrou resultados que sugerem ter especificidade para a detecção da DA, enquanto que a tarefa de RV os grupos com demência apresentaram desempenho semelhante.

6.1 Testes de Recordação Espontânea

O TMI na modalidade RE exige que o indivíduo examine uma tela com cores e desenhos de objetos comuns com as características separadas ou integradas e na sequência diga quais objetos e cores foram vistos (características separadas) ou quais objetos coloridos foram vistos (características integradas). Os resultados com esta modalidade indicaram que o TMI RE com características integradas pode contribuir para o diagnóstico diferencial entre a DA e a DFTvc.

Quando comparados os três grupos clínicos no teste de RE, os pacientes (DA e DFTvc) apresentaram piores resultados que os Controles na condição com características não-integradas. Entretanto, na condição integrada, os pacientes com DA apresentaram resultado significativamente inferior aos demais grupos (Controles e DFTvc). As curvas ROC confirmaram estes resultados, sugerindo que a condição integrada pode ser um teste satisfatório no diagnóstico da DA, e diferencial entre DA e DFTvc. A análise de acurácia mostrou uma capacidade discriminativa de pouco mais de 80% para os pacientes com DA em relação aos Controles e aos pacientes com DFTvc, uma porcentagem bastante satisfatória, pois todos os pacientes estavam em estágios leves da doença. Além disso, a análise de regressão mostrou que se utilizarmos as tarefas não-integradas e integradas em conjunto seria possível identificar corretamente 100% dos pacientes com DA, mostrando que estes pacientes mostram um déficit específico nestas tarefas. Os testes, porém, não seriam indicados para realizar o diagnóstico entre Controles e DFTvc, pois estes últimos mostraram desempenho semelhante aos Controles na tarefa com características integradas. Assim, as análises mostraram que, mesmo sendo um teste muito simples e rápido de ser aplicado, é um teste com grande potencial clínico. São apenas seis tentativas em cada modalidade, com satisfatória acurácia diagnóstica para DA.

A especificidade do déficit na capacidade de integração de forma e cor também ficou evidente nos demais resultados. Em primeiro lugar, na comparação entre os grupos, em relação à variável “custo da integração” (porcentagem de queda no desempenho entre a condição não-integrada e a condição integrada), os resultados mostraram que o grupo de pacientes com DA apresentou a maior porcentagem de queda quando comparado aos outros grupos. Entretanto, a acurácia para detecção da DA baseada no Custo da Integração foi menor do que a acurácia do escore total na condição integrada. Isto pode ser explicado pelo desvio padrão elevado do Custo da Integração, que pode ter ocorrido devido à dificuldade da prova com 6 itens por tela, especialmente na condição não-integrada. Esta dificuldade maior pode ter distorcido a relação entre a condição não-integrada e a integrada. Em estudos anteriores (por exemplo, Della Sala et al., 2002; Parra et al., 2009), os pacientes não mostraram diferença significativa em relação aos Controles na tarefa não-integrada, porque a tarefa era mais simples, com 4 itens por tela (2 cores e dois objetos). Estes resultados sugerem que as dificuldades na realização da integração entre formas e cores é específico da DA e confirmam

achados de estudos anteriores (Parra et al., 2009; Della Sala et al., 2012), agora com uma amostra maior e num contexto sociocultural diferente.

Nos estudos prévios, entretanto, foram utilizadas diferentes estratégias metodológicas no teste de RE, visto que a dificuldade do teste para o grupo controle e para o grupo de pacientes era equiparada, e estes últimos realizavam uma tarefa com menos itens expostos na tela. Sendo assim, o grupo controle e de pacientes não mostravam diferenças na tarefa com características não-integradas, e apenas o grupo com DA apresentou déficit na condição com características integradas. No presente estudo, utilizamos o teste com o mesmo grau de dificuldade para Controles e pacientes, visando, com isso, contribuir com novos dados sobre a possibilidade de uso clínico do teste. Escolhemos, para isso, utilizar telas com seis características (três cores e três objetos), para evitar o efeito teto, especialmente no grupo controle. Entretanto, esta quantidade de características apresentadas na tela, possivelmente sobrecarregou a memória de curto-prazo dos pacientes, especialmente na tarefa com características não-integradas que exigiu o exame visual de seis itens. Com isso, pacientes com DA apresentaram rebaixamento tanto na tarefa não-integrada quanto na integrada, e a dificuldade específica dos pacientes com DA na tarefa integrada ficou menos evidente do que em pesquisas anteriores, que mostravam desempenho dos pacientes com DA e Controles na tarefa não-integrada, mas déficits importantes na tarefa integrada. Acreditamos que em pesquisas futuras o número de estímulos na tela deveria ser de quatro características por tentativa, evitando a sobrecarga na memória de curto-prazo e possibilitando que o efeito específico do déficit para a integração de dados nos pacientes com DA seja observado de modo mais claro.

Comparando o desempenho dos pacientes deste estudo com os resultados reportados na literatura (Della Sala et al., 2012), verificamos os seguintes valores na Tabela 18.

Tabela 18. Comparação de desempenho dos pacientes do estudo com pacientes da literatura na tarefa de Recordação Espontânea.

Grupo		Presente estudo	Della Sala et al., 2012 (valores aproximados)
DFTvc	Idade	69,09	69,12
	Escolaridade	11,17	7,71
	Não integrada	71,72%	65%
	Integrada	66,61%	80%
DA	Idade	71,40	72,93
	Escolaridade	10,09	7,13
	Não integrada	57,14%	58%
	Integrada	43,51%	25%

Verifica-se que, além das diferenças nas tarefas descritas acima, há diferença nas características das amostras: os pacientes do estudo Della Sala et al. (2012) tinham idades semelhantes ao do presente estudo, porém eram menos escolarizados. O grupo DFTvc do estudo anterior teve desempenho significativamente maior do que os do presente estudo na tarefa com características integradas. Isto pode ter ocorrido devido ao fato que Della Sala et al. (2012) incluíram pacientes com as variantes de linguagem da DFT, em estágio moderado da demência, e apresentou telas com menos itens aos pacientes do que na presente pesquisa. No artigo de Della Sala et al. (2012), os pacientes com DFTvc, DV, demência de Parkinson e demência com corpos de Lewy mostraram melhor desempenho na tarefa integrada do que na tarefa não integrada, enquanto que no presente estudo todos os grupos tiveram um custo da integração. Os pacientes com DA do artigo de Della Sala et al. (2012) tiveram desempenho significativamente menor que os do presente estudo na tarefa com características integradas. Mesmo aumentando a dificuldade da tarefa, nossos pacientes tiveram desempenho semelhante aos de Della Sala et al. (2012) na tarefa não-integrada, e desempenho bem diferente na tarefa integrada. Isto poderia ser explicado pelo fato de Della Sala et al. (2012) terem incluído na pesquisa pacientes em estágios moderados da DA, enquanto que no presente estudo apenas pacientes em estágios leves foram incluídos.

A comparação de Controles e pacientes com DA do presente estudo com resultados obtidos em estudos prévios pode ser encontrada na Tabela 19.

Tabela 19. Comparações entre os resultados do presente estudo e estudos anteriores na tarefa de Recordação Espontânea.

		Presente	Della Sala et al.,	(Parra et al.,
RE		estudo	2012	2009a)
				(Experimento 1)
Não-integrada		83.69%	68%	83%
Integrada		74.31%	63%	75%
Controle	Idade /	67.84 / 12.25	69.35 / 7.25	69.78 / 7.08
	Educação			
	Características	6	8	6
Não-integrada		57,14%	58%	63%
Integrada		43,51%	25%	40%
DA	Idade /	71.40 / 10.09	72.93 / 7.13	73.26 / 6.39
	Educação			
	Características	6	4	4

Comparado ao estudo de Parra et al. (2009a), os resultados desta investigação foram similares para ambos os grupos, mesmo com diferenças em relação à educação e quanto ao número de características apresentadas por tela. Em ambos os estudos prévios foram utilizadas tarefas mais fáceis para os pacientes. A estratégia que utilizamos no presente estudo visava realizar a mesma tarefa para pacientes e Controles, facilitando a aplicabilidade na prática clínica. Entretanto, a escolha pela tarefa mais difícil pode ter levado a uma sub-estimação do custo do binding, visto que o desempenho na tarefa não-integrada se mostrou

prejudicada nos pacientes com demência. Assim sendo, possivelmente a utilização da tarefa com menor quantidade de itens por tela seja mais adequada para identificar a dissociação clássica nos pacientes com DA (desempenho na tarefa não-integrada > integrada).

Ainda, os resultados das análises de modelos mistos (*adjusted transform test*) mostraram uma interação significativa entre grupo diagnóstico e a condição, sendo assim, existe uma diferença no desempenho entre as condições não-integrada e integrada associada ao grupo. Ou seja, ser de um grupo diagnóstico ou outro interfere na relação entre o desempenho não-integrada e integrada, especialmente o grupo DA, em que esta relação pareceu mais forte.

Quanto às correlações do teste de RE com características integradas com os demais testes neuropsicológicos, verificou-se que este teste se relaciona com testes que são utilizados para avaliar memória episódica (RAVLT somatória e tardia e escore de memória da ACE-R), funções executivas (Teste de Trilhas parte B, escore de fluência da ACE-R) e habilidades visuoespaciais (escore visuoespacial da ACE-R). Além disso, se correlacionou com escores globais de cognição (ACE-R total, e, em menor escala, com MEEM). Desta maneira, o teste parece recrutar diferentes sistemas cerebrais, podendo estar associado ao funcionamento integrado destas regiões, sendo impactado por uma possível perda de conexão. Esta hipótese poderia explicar porque pacientes com DA tem pior desempenho nesta tarefa. Estudos já demonstraram que a DA afeta a conexão entre diferentes regiões, especialmente em relação à rede de modo basal (livre tradução do inglês: *default mode network*) (Greicius et al., 2004; Lee et al., 2016; Sohn et al., 2014). A rede de modo basal abarca regiões como cíngulo posterior, precúneo, córtex pré-frontal medial (Raichle et al., 2001). A hipótese sugere que o rebaixamento na atividade do cíngulo posterior reflete-se o rebaixamento de suas conexões com o lobo temporal medial, especialmente córtex entorrinal (Bradley et al., 2002; Matsuda, 2001), que é a primeira região acometida pela DA (Braak and Braak, 1997; Delacourte et al., 1999).

Adicionalmente, foram realizadas análises quanto às propriedades psicométricas do teste (ANEXO B). O teste de RE mostrou boas propriedades psicométricas para sua utilização. Apresentou ótimos índices de consistência interna e de fidedignidade (medida através da correlação entre as duas metades do teste). Análises fatoriais, juntamente com o indicador de consistência interna, provaram que existe um fator (traço latente) que explica a

maior parte da variância deste teste. Estes achados apoiam a validade de construto deste teste (Pasquali, 2009). Os achados clínicos, assim como as correlações com outros testes neuropsicológicos, também podem ser considerados provas da validade do teste (análise por hipótese, através de intervenção experimental e correlação com outros testes). Em relação à análise dos itens na tarefa com características integradas, evidenciou-se que em todos os grupos houve uma diferença estatística significativa entre a quantidade de cores e formas recordadas (formas > cores). Este fato pode sugerir que na integração de objetos com as cores estas diferentes características não tem o mesmo peso. Ou seja, existe uma hierarquia para as informações, sendo necessário primeiro ter a consciência da forma ou do objeto para, depois, poder integrá-lo com uma determinada cor.

6.2 Testes de Reconhecimento Visual

Na tarefa de RV os participantes devem reconhecer mudanças em cores ou formas (características não-integradas) ou em sua combinação (características integradas) em duas telas consecutivas.

Comparando os grupos nos testes de RV, os resultados mostraram que tanto na tarefa com características não-integradas quanto na integrada houve diferença significativa entre os grupos controle e DFTvc e Controles com DA (Controles > DFTvc = DA). Sendo assim, os pacientes com DFTvc e DA apresentaram perfil semelhante de dificuldades em relação ao grupo controle.

Em relação ao custo da integração, nesta atividade observou-se que em todos os grupos houve uma melhora na condição integrada em relação à condição não-integrada. Neste sentido, não houve custo com a integração, mas sim benefício da integração. Isto foi o oposto do observado na tarefa de RE, onde houve perda no desempenho na condição integrada. Isto pode ter ocorrido pois a tarefa com características não-integradas utilizada no presente estudo foi diferente da tarefa utilizada em estudos anteriores (Parra et al., 2010a, 2010b, 2009a), em que estes últimos utilizaram uma tarefa com características não-integradas com somente duas formas. Como nos estudos anteriores eram apresentados apenas dois itens na tela para os pacientes, era mais fácil e eles não apresentaram diferença significativa em relação aos Controles (Parra et al., 2010a, 2010b, 2009a). No presente estudo, entretanto, por utilizar quatro itens na tarefa não-integrada (duas formas e duas cores), houve diferença

significativa entre Controles e os pacientes com demência (Controles > DFTvc = DA). Desta maneira, argumentamos que houve uma sobrecarga da memória de curto-prazo dos pacientes já na tarefa não-integrada.

Comparando com o estudo de Parra et al. (2010b), os resultados do presente estudo apresentaram piores indicadores de sensibilidade e especificidade para detecção da DA. Enquanto no presente estudo encontrou-se sensibilidade de 65,4% e especificidade de 72,2%, Parra et al. (2010b) encontraram sensibilidade de 86% e especificidade de 100% comparando com Controles. As diferenças também podem ser explicadas pelo modo de correção do teste, pois utilizamos aqui a porcentagem de respostas corretas, enquanto que Parra et al. (2010b) utilizaram a correção A'. A correção A' é obtida com a seguinte fórmula: $0.5 + [(H/F) (1+H/F)/4H (1/F)]$, quando $H \geq F$, ou $0.5 [(F/H) (1+F/H)/4F (1/H)]$, quando $H < F$. H é a taxa de acertos (número de acertos dividido pelo número total de tentativas “diferentes”), e F é a taxa de falso-positivo (número de falsos positivos dividido pelo número total de tentativas “iguais”). Ainda, eles incluíram pacientes em estágios moderados da doença (MEEM acima de 14 pontos), enquanto que no presente estudo apenas pacientes em estágios leves foram incluídos. Em estudo mais recente, Della Sala et al. (2016) aplicaram esta tarefa em Controles e pacientes com DA, e obtiveram valor da área sob a curva de 100%, com sensibilidade e especificidade de 100% (Della Sala et al., 2016). Ou seja, foram capazes de discriminar corretamente todos os pacientes e Controles com a tarefa de RV com características integradas.

Em relação à tarefa com características integradas, observou-se diferença significativa entre Controles em relação aos pacientes com DA e DFTvc (Controles > DFTvc = DA). Não foram encontrados estudos anteriores que utilizaram a tarefa de RV em pacientes com DFTvc. É interessante observarmos que tanto a tarefa de RE quanto a de RV avaliam a memória conjuntiva (integração de formas / objetos e cores). Entretanto, na mesma amostra de sujeitos, os diferentes grupos não apresentaram resultados semelhantes nestas duas modalidades de TMI. Enquanto na tarefa de RE o déficit na integração foi específico para os pacientes com DA, na tarefa de RV os grupos de pacientes com DA e DFTvc mostraram desempenho semelhante.

Estes achados podem sugerir que estas tarefas são baseadas em diferentes mecanismos cerebrais. A tarefa de RV pode ter uma relação maior com regiões frontais e

parietais (Parra et al., 2015b, 2014; Smith et al., 2016), justificando a dificuldade tanto para os pacientes com DFTvc (regiões frontais) quanto DA (parietais). Não foram encontrados estudos sobre quais regiões cerebrais estariam envolvidas na tarefa de RE, mas possivelmente não ocorre a ativação da mesma rede neural, pois é necessário que o paciente reconheça e diga em voz alta o nome dos objetos e cores, havendo recrutamento de recursos verbais e possivelmente havendo envolvimento dos lobos temporais. No presente estudo, as evidências apontaram neste sentido, já que correlacionando os testes de memória integrativa com os testes neuropsicológicos, a tarefa de RE integrada se correlacionou mais fortemente às tarefas de memória episódica (RAVLT somatória e recuperação tardia) e de funções executivas (Teste de Trilhas parte B), enquanto que a tarefa de RV integrada se correlacionou mais fortemente com tarefas de velocidade de processamento e funções executivas (Teste de Trilhas partes A e B; Hayling parte B), e não de memória episódica. Mais adiante discutiremos estas diferenças mais aprofundadamente, utilizando correlações das tarefas com outros testes cognitivos, mas subdividindo os grupos clínicos.

Diferentemente da tarefa de RE, não foi observada interação significativa entre diagnóstico e condição, ou seja, com diferentes diagnósticos não há uma diferença de desempenho entre as condições. Novamente, isto pode ser decorrente do fato da condição com características não-integradas ter sido difícil para os pacientes com DA e DFTvc, o que não favoreceu uma diferença maior entre as condições.

Comparando o desempenho dos pacientes com DA no presente estudo com os pacientes com DA estudos prévios, percebe-se que os estudos apresentaram resultados semelhantes na tarefa com características integradas. No estudo de Parra e colaboradores (2010), os pacientes com DA obtiveram desempenho de aproximadamente 65%, e no estudo de Parra e colaboradores (2010b) desempenho um pouco acima de 70%. Estes resultados estão próximos dos resultados obtidos pelos pacientes com DA no presente estudo (aproximadamente 75%). Entretanto, maior diferença é observada na tarefa com características não-integradas. Em Parra e colaboradores (2010, 2010b), o reconhecimento na tarefa para formas os pacientes com DA obtiveram desempenho semelhante ao dos Controles (por volta de 85%), assim como reconhecimento para somente cores (por volta de 95%). Sendo assim, conjecturando sobre os resultados obtidos na presente pesquisa, caso tivéssemos realizado a tarefa com apenas formas, por exemplo, e os pacientes com DA

tivessem os resultados semelhantes aos apresentados nos estudos da literatura, haveria rebaixamento na tarefa de integração ao menos no grupo com DA, sugerindo, junto com a literatura, a especificidade da dificuldade de integração na DA em relação aos Controles. O fato da tarefa de base na preente pesquisa ter sido o TMI RV com características não integradas, envolvendo formas e cores, e com maior número de estímulos na tela (ao invés de somente cores ou somente formas), pode ter tornado esta condição mais desafiadora. Em comparação, a tarefa com formas e cores integradas pode ser mais fácil por oferecer um menor número de itens para rastreamento visual na tela.

Em relação à acurácia do teste de RV, os resultados apontam para uma acurácia menor em relação à tarefa de RE. Os valores das áreas sob a curva são menores, assim como os valores de sensibilidade e especificidade. A tarefa de RV com características integradas mostrou acurácia satisfatória (acima de 70%), com valores equivalentes para diagnosticar DA e DFTvc. Estes resultados parecem sugerir que pacientes com DFTvc também apresentam dificuldades no processamento de dados visuais que dificilmente são codificados verbalmente, discussão que será aprofundada na discussão geral do trabalho.

7. DISCUSSÃO GERAL

Os resultados desta investigação sugerem que o TMI baseado em RE e RV apresentaram padrões distintos de acurácia diagnóstica. Na tarefa de RE, os pacientes com DA apresentaram pior desempenho na tarefa em que era necessário realizar a integração de cores e objetos (Controles = DFTvc > DA). Entretanto, na tarefa de RV, os grupos com demência mostraram déficit na condição integrada quando comparados aos Controles (Controles > DFTvc = DA). O mesmo padrão foi encontrado na sub-amostra de pacientes com DFTvc com déficits amnésicos. Desta maneira, apenas na tarefa de RE houve maior especificidade para pacientes com DA, compatível com a literatura já apresentada (Della Sala et al., 2012). Além disso, este foi o primeiro trabalho a aplicar o teste de RV em pacientes com DFTvc, demonstrando que estes pacientes também apresentam dificuldades nesta tarefa. Assim, os resultados obtidos no presente estudo mostram que o paradigma utilizado para avaliar a memória integrativa conjuntiva pode ter implicações importantes na capacidade diagnóstica e nos resultados obtidos.

Esta diferença nos leva à questão imposta pelos resultados: quais seriam as diferenças entre as tarefas de RE e RV? Apesar das duas tarefas avaliarem a memória integrativa conjuntiva, possivelmente elas avaliam esta habilidade através de diferentes mecanismos. A tarefa de RV utiliza o paradigma de reconhecimento, com estímulos que dificilmente são nomeáveis. Desta maneira, evita-se utilizar recursos verbais, mantendo os estímulos na memória de curto prazo visual (esboço visuoespacial). Entretanto, na tarefa de RE, os indivíduos devem memorizar estímulos nomeáveis (objetos e cores comuns) para depois dizerem em voz alta o que eles memorizaram. Desta maneira, as informações não permanecem apenas na memória de curto prazo visual, necessitando, em alguma medida, de recursos verbais. Estas diferenças na tarefa podem modificar o desempenho dos diferentes grupos clínicos, visto que estes podem apresentar dificuldades específicas no processamento visual ou verbal dos estímulos.

Há, ainda, que se levantar outra questão: por que os pacientes com DFTvc apresentaram o mesmo perfil dos pacientes com DA na tarefa de RV e perfil diferente na tarefa de RE? Ao menos três hipóteses podem ser levantadas sobre isso: 1) a tarefa de RV exigiria maiores recursos de MO de maneira geral, então os pacientes com DFTvc teriam prejuízos nesta tarefa devido a dificuldades na MO, e não na memória integrativa; 2) os pacientes com DFTvc teriam dificuldades relacionadas às habilidades visuoespaciais, especialmente para manter informações na MO visual (esboço visuoespacial), mas não mostrariam tanta dificuldade para manter informações na MO verbal (alça fonológica). Isto explicaria porque os pacientes com DFTvc, ao utilizar recursos verbais (tarefa de RE), teriam desempenho similar aos Controles, e ao utilizarem apenas recursos visuais (tarefa de RV) teriam desempenho similar ao dos pacientes com DA. Entretanto, a dificuldade dos pacientes com DFTvc não estaria relacionada à dificuldade em realizar a integração da forma e da cor, mas sim na manutenção da informação visual na memória de curto prazo como um todo.

Uma maneira de verificarmos estas diferenças entre os grupos clínicos é possível por meio da análise das correlações entre as tarefas de memória integrativa com os demais testes neuropsicológicos em cada grupo clínico. Verificou-se que no grupo DFTvc, a tarefa de RV com características integradas correlacionou-se significativamente com o escore visual-espacial da ACE, e correlacionou-se negativamente com testes de velocidade de processamento (Teste de Trilhas A), funções executivas (Teste de Trilhas B) e controle inibitório (Hayling B erros). No grupo com DA, o teste RV com características integradas correlacionou-se com o escore total da ACE-R, com a ACE Memória e ACE Visual-espacial e mostrou correlação negativa com os testes de Trilhas A e B. Comparando as correlações dos grupos, verifica-se que no grupo DFTvc houve maior correlação com testes que avaliam funções executivas do que no grupo com DA. Já neste último grupo houve maior correlação com variável de cognição global (ACE-R total) e de memória (ACE Memória).

Por outro lado, na tarefa de RE com características integradas, no grupo DFTvc as correlações foram maiores com escores de cognição geral (ACE-R total), de fluência verbal (ACE Fluência, Fluência letra P e Fluência animais), de habilidades visuoespaciais (ACE Visual-espacial), e testes de memória visual (recuperação imediata e tardia do teste Reprodução Visual). No grupo com DA as correlações mais significativas foram com todas as variáveis da escala ACE-R (ACE-R total, ACE Atenção e Orientação, ACE Memória,

ACE Fluência e ACE Visual-espacial) e negativamente com tarefa de função executiva (Teste de Trilhas B). Comparando as correlações dos dois grupos, percebe-se que no grupo DA, diferentemente do grupo DFTvc, houve correlação com escalas de atenção e memória (ACE Atenção e Orientação e ACE Memória) e com funções executivas (Teste de Trilhas B Tempo). No grupo DFTvc houve uma correlação maior do que no grupo DA na ACE Fluência e ACE Visual-espacial. Ainda, no grupo DFTvc, houve correlações que não foram apresentadas no grupo DA, especialmente nos testes específicos de Fluência Verbal (Letra P e Animais) e nos testes de memória visual (Reprodução Visual).

As correlações podem ser resumidas da seguinte maneira (Tabela 20), mostrando as diferenças entre os grupos clínicos:

Tabela 20. Resumo das correlações com as tarefas de memória integrativa em cada grupo clínico.

	DFTvc	DA	Diferença (DFTvc > DA)	Diferença (DA > DFTvc)
RV integradas	-Hab. Visuoespaciais	-Cognição global	-Funções	-Cognição
	-Atenção e Vel. de processamento	-Memória	executivas	global
	-Funções executivas	-Hab. Visuoespaciais		-Memória
		-Atenção e Vel. de processamento		episódica
RE integradas		-Funções executivas		
	-Cognição global	-Cognição global	-Fluência verbal	-Atenção
	-Fluência verbal	-Atenção	-Hab.	-Memória
	-Hab. Visuoespaciais	-Memória	Visuoespaciais	episódica
	-Memória visual	-Fluência verbal	-Memória visual	(ACE)
		-Hab. Visuoespaciais		-Funções
		-Funções executivas		executivas

Desta maneira, verifica-se que para a tarefa de RV há uma diferença entre os grupos diagnósticos. Ambos mostram dificuldade semelhante nesta tarefa, entretanto, possivelmente por motivos diferentes. O grupo DFTvc poderia apresentar dificuldades que estariam mais relacionadas às funções executivas, enquanto que os pacientes com DA apresentariam dificuldades devido à memória episódica e cognição geral. Apesar das correlações apontarem diferenças entre os grupos, sugere-se que o modo mais adequado para responder a estas questões será realizar uma nova pesquisa, com modificações no paradigma que controlem quando o paciente precisa utilizar a alça fonológica e quando utiliza o esboço visuoespacial, assim como para a sobrecarga da MO / de curto prazo. Isto poderia identificar déficits específicos relacionados à MO verbal ou visuoespacial nos pacientes com DFTvc. Além disso, possibilitaria compreender melhor o paradigma de RV.

Verificou-se que apenas a comparação entre as curvas ROC da RE integrada com a não-integrada alcançou a diferença significativa para comparar Controles e DFTvc. Isto significa que o teste de RE com características não-integradas mostrou uma AUC significativamente maior do que o de RE com características integradas. Além disso, quando os grupos Controles e demências foram comparados, observou-se uma tendência à significância estatística quando comparadas as tarefas RE não-integrada e RE integrada. Existe algo curioso nesta comparação, pois tanto na tarefa de RE quanto de RV, em geral, não houve diferença significativa entre as curvas ROC das tarefas integradas em relação às não integradas quanto ao diagnóstico da DA, algo que seria esperado. Esperava-se que a tarefa com características integradas fornecesse indicadores da AUC significativamente maiores. Isto pode ter ocorrido, novamente, pela escolha no presente estudo de utilizar uma tarefa mais difícil que a utilizada na literatura para os pacientes. Sendo assim, estes já demonstravam uma queda significativa de desempenho na tarefa não-integrada na tarefa de RE. A escolha de apresentar formas e cores na tarefa de RV não-integrada, por sua vez, pode ter impactado o desempenho no mesmo sentido: sobrecarregando-se a MO. Na literatura, os artigos têm utilizado para a tarefa RV não-integrada telas com apenas duas formas, sendo mais fácil do que a utilizada na presente pesquisa.

Observou-se que houve uma diferença significativa entre as tarefas integradas e não-integradas na modalidade RE no grupo DA, e uma tendência de diferença no grupo DFTvc. Na modalidade RV houve uma tendência à significância estatística no grupo DA, mas não no DFTvc. Estes resultados indicam que os pacientes com DFTvc mostraram, nas duas modalidades, desempenho semelhante nas tarefas com características integradas e não-integradas. Pacientes com DA, por outro lado, mostraram uma diferença significativa entre as tarefas com características integradas e não-integradas na modalidade de RE, com tamanho de efeito grande. Isto indica que há uma grande diferença entre as duas tarefas, indicando a especificidade do déficit na tarefa integrada no grupo de pacientes com DA na tarefa de RE. Entretanto, nas tarefas de RV, os pacientes com DA não apresentaram diferença significativa entre as duas modalidades, embora tenha uma tendência à significância, o tamanho de efeito é pequeno. Esta é mais uma evidência de que a tarefa com características não-integradas, apresentando cores e formas, não é adequada para demonstrar a especificidade do déficit de integração no grupo DA.

Acerca da especificidade dos déficits na DA, os déficits na tarefa de RE com características integradas se mostraram específicos dos pacientes com DA, mostrando que os pacientes com este diagnóstico mostram uma dificuldade específica na tarefa integrada que não ocorre nos outros grupos. Isto ficou evidente em diferentes análises: pacientes com DA mostraram a maior porcentagem de queda da condição não-integrada para a condição integrada; houve uma interação significativa entre a condição (integrada x não-integrada) e o diagnóstico; a regressão logística mostrou que ao utilizar as duas tarefas no modelo é possível diferenciar 100% dos pacientes com DA dos demais grupos; comparando a tarefa integrada com a não-integrada houve uma diferença significativa no grupo DA, mas não no DFTvc; esta especificidade se manteve mesmo ao comparar pacientes com DA e pacientes com DFTvc amnésicos. Desta maneira, evidenciou-se uma dificuldade específica dos pacientes com DA para realizar a integração de objetos e cores neste paradigma.

7.1 Limitações e méritos da pesquisa e apontamentos para estudos futuros

É importante relatar algumas forças e limitações do presente estudo. A primeira limitação se refere ao tamanho da amostra que, apesar do esforço e dificuldade para recrutar pacientes com DFTvc em estágio leve da doença, poderia ser maior e dar maior poder estatístico às análises. Mesmo assim, a amostra foi maior que as obtidas em estudos anteriores com demências (Parra et al., 2010a, 2010b; Della Sala et al., 2012). Outra limitação do estudo se refere à avaliação dos Controles: eles não realizaram exames de biomarcadores de demência, como exames de liquor e de neuroimagem, nem tampouco exames genéticos, apenas realizaram testagem neuropsicológica. Assim, não temos como saber se alguns dos Controles possuíam a doença na fase pré-sintomática. Além disso, não controlamos os resultados para sintomas depressivos, e isto pode ter impactado os resultados de alguma maneira, já que pacientes com DFTvc em geral apresentam mais sintomas neuropsiquiátricos (Lima-Silva et al., 2015).

Como pontos fortes da pesquisa, é importante destacar a participação de diferentes centros de pesquisa no Brasil (USP São Paulo e Ribeirão Preto e Universidade Federal de Minas Gerais) e no exterior (Universidade de Edimburgo e Heriot-Watt), contribuição fundamental para conseguirmos reunir os pacientes necessários, aprofundarmos nossa

compreensão sobre os paradigmas estudados e abriremos caminho para novas parcerias no futuro. Além disso, a pesquisa contribuiu com informações inovadoras para avaliação de pacientes com as tarefas de memória integrativa, tanto no sentido de replicar achados em novos contextos socioculturais (como da pesquisa de Della Sala e colaboradores (2012)), como para utilizar um paradigma que visa a aplicação clínica dos instrumentos (alterações que ainda não haviam sido testadas, especialmente com pacientes com diferentes tipos de demência). Ainda, é importante destacar que o presente estudo é uma entre outras pesquisas que estão sendo realizadas em paralelo que buscam conhecer melhor as tarefas de memória integrativa.

Ainda são necessárias mais pesquisas sobre estes paradigmas. Ainda pouco se conhece sobre os mecanismos cerebrais envolvidos nesta habilidade, portanto, pesquisas com técnicas de neuroimagem são fundamentais. São poucos estudos que analisaram regiões cerebrais envolvidas nas tarefas de RV, e nenhum estudo foi encontrado com as tarefas de RE. As técnicas de neuroimagem poderiam auxiliar na demonstração que as tarefas de memória integrativa avaliam uma habilidade específica, qualitativamente diferente de memória de curto-prazo / operacional ou memória episódica, por exemplo, adicionando argumentos que mostrem a validade de construto do instrumento. Existe, ainda, como apresentado anteriormente, a necessidade de melhor compreender os déficits apresentados pelos pacientes com DFTvc na tarefa de RV.

8. CONCLUSÕES

Nesta pesquisa foram aplicadas duas tarefas para avaliação da memória visual de curto-prazo integrativa conjuntiva: a tarefa de recordação espontânea (RE) e de reconhecimento visual (RV). Estas tarefas foram aplicadas em três grupos: Controles, pacientes com DA e pacientes com DFTvc. As comparações entre os grupos mostraram que na tarefa de RE, Controles apresentaram resultados semelhantes aos pacientes com DFTvc, e os pacientes com DA mostraram desempenho significativamente inferior nesta tarefa (Controles = DFTvc > DA). Na tarefa de RV houve um padrão diferente. Os Controles mostraram escores significativamente maiores que os demais grupos (Controles > DA = DFTvc). Esta foi a primeira pesquisa de nosso conhecimento que demonstrou déficits na tarefa de RV em pacientes com DFTvc. Sendo assim, a tarefa de RE mostrou melhor acurácia diagnóstica para detecção da DA em relação à tarefa de RV, e as duas tarefas mostraram adequada acurácia para identificar os dois grupos de pacientes com demência (DFTvc e DA).

A área sob a curva (AUC) da tarefa de RE com características integradas para identificação da DA, quando comparado aos controles foi de 0,853 (sensibilidade = 84,4%; especificidade = 80%); para identificação da DFTvc a AUC foi de 0,631 (sensibilidade = 78,1%, especificidade = 50%); já para a identificação da DA comparando com o grupo de DFTvc obteve-se uma AUC de 0,794 (sensibilidade = 72,2%, especificidade = 80%). Em relação à tarefa de RV obteve-se uma AUC no grupo de DA de 0,809 (sensibilidade = 65,4%, especificidade = 72,2%) e 0,803 (sensibilidade = 65,4%, especificidade = 85%) no grupo DFTvc, comparados aos controles; já a comparação dos grupos DA e DFTvc mostrou AUC de 0,497 (sensibilidade = 45%, especificidade = 58,3%). Nos modelos de regressão logística, as tarefas de RE foram capazes de identificar 100% dos pacientes com DA e 72,2% dos pacientes com DFTvc, enquanto que as tarefas de RV foram capazes de identificar 80,6% dos pacientes com DA e 50% dos pacientes com DFTvc.

As duas tarefas de memória integrativa apresentaram maior correlação com testes que avaliam velocidade de processamento e funções executivas (Teste de Trilhas A e B; Hayling B erros) e memória episódica (RAVLT somatória e recuperação tardia). Quando

correlacionadas com testes de rastreio (MEEM e ACE-R), as tarefas de RV mostraram maior correlação com o MEEM e o domínio Visual-espacial da ACE-R, enquanto que as tarefas de RE mostraram maior correlação com o valor total da ACE-R e os domínios de Fluência, Memória e Visual-espacial desta escala.

Ainda pouco se conhece sobre os mecanismos cerebrais envolvidos na habilidade de realizar integrações conjuntivas, e como esta habilidade se diferencia de outras habilidades, como a memória integrativa relacional, ou mesmo memória episódica e MO. Neste sentido, pesquisas com técnicas de neuroimagem são fundamentais. As duas tarefas demonstraram que podem ter um adequado uso na prática clínica. São fáceis de aplicar, necessitam de pouco tempo de aplicação, e podem contribuir no diagnóstico diferencial entre Controles, DA e DFTvc. Caso o clínico esteja com dúvida se o caso é uma DA ou não, ou mesmo se a diagnóstico diferencial seja entre DA e outras demências, sugere-se a utilização das tarefas de RE. Para a diferenciação do grupo controle para demências de maneira geral (incluindo DFTvc ou DA), o clínico pode utilizar a tarefa de RV.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO A: Análises da normalidade dos dados

Os resultados para os testes de normalidade (Shapiro-Wilk) para as variáveis do estudo são apresentados na Tabela 21.

Tabela 21. Teste Shapiro-Wilk para verificar distribuição normal das variáveis.

Variável	Diagnóstico	Statistic	Sig. (p-valor)
Idade	Controles	.971	.524
	DA	.977	.660
	DFTvc	.947	.381
Escolaridade	Controles	.925	.029
	DA	.939	.054
	DFTvc	.969	.787
MEEM	Controles	.885	.003
	DA	.922	.020
	DFTvc	.826	.004
RAVLT Somatória	Controles	.957	.401
	DA	.965	.316
	DFTvc	.958	.570
RAVLT Recordação tardia	Controles	.969	.655
	DA	.759	.000
	DFTvc	.868	.017
RE não-integradas	Controles	.917	.020
	DA	.914	.014
	DFTvc	.922	.141
RE Integradas	Controles	.894	.005
	DA	.953	.180
	DFTvc	.955	.508
Custo da integração	Controles	.934	.057
	DA	.975	.647
	DFTvc	.921	.136

Nota. Em negrito os dados não-normais; MEEM = Mini Exame do Estado Menta; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test.

Os resultados para os testes de normalidade (Shapiro-Wilk) para as variáveis do estudo são apresentados na Tabela 22 (em negrito os dados não-normais):

Tabela 22: Teste de normalidade dos dados (Shapiro-Wilk)

Variável	Grupos	Estatística	Sig.
Idade	Controles	.970	.697
	DA	.988	.982
	DFTvc	.925	.334
Escolaridade	Controles	.857	.004
	DA	.889	.007
	DFTvc	.940	.503
RV não-integradas	Controles	.931	.116
	DA	.946	.176
	DFTvc	.937	.456
RV Integradas	Controles	.808	.001
	DA	.936	.096
	DFTvc	.855	.042
MEEM	Controles	.869	.006
	DA	.911	.025
	DFTvc	.764	.004
RAVLT Somatória	Controles	.956	.392
	DA	.956	.295
	DFTvc	.957	.746
RAVLT Recordação Tardia	Controles	.959	.449
	DA	.833	.001
	DFTvc	.860	.048
RAVLT reconhecimento	Controles	.649	.000
	DA	.792	.000
	DFTvc	.922	.305

Nota. Em negrito os dados não-normais; MEEM = Mini Exame do Estado Menta; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test.

9.2 ANEXO B: Propriedades psicométricas

Os testes para verificar as propriedades psicométricas dos itens das tarefas foram realizados com o teste de RE. Quanto a outras características psicométricas que utilizavam o valor total do teste foram realizadas com todas as quatro tarefas (RE e RV, ambas com características integradas e não-integradas).

9.2.1 Indicadores de Fidedignidade

Um dos indicadores de fidedignidade é a análise de consistência interna. O teste foi realizado com os itens do teste de RE, sendo realizado o teste de consistência alfa de Cronbach. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 23:

Tabela 23. Consistência interna das tarefas de recordação espontânea através do Alfa de Cronbach.

Tarefa de RE	Alfa de Cronbach
Características não-integradas	0.870
Características integradas	0.849

Observa-se que as tarefas de RE apresentaram ótimos indicadores de consistências interna.

Outro indicador de fidedignidade do teste é feito através da correlação entre as metades do teste (técnica das metades), corrigida pela fórmula de Spearman-Brown. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 24:

Tabela 24. Correlação entre as metades das tarefas de recordação espontânea.

Tarefa de RE	Correlação entre as metades
Características não-integradas	0.869
Características integradas	0.865

As correlações entre as metades das tarefas de RE mostraram bons resultados.

9.2.2 Indicadores de Validade

Para mostrar alguns indicadores de validade do teste foi realizado análise fatorial dos itens das tarefas de RE, procurando demonstrar que as tarefas possuem uma dimensão e, desta maneira, avaliam um determinado traço latente. Realizou-se ao procedimento de análise fatorial exploratória (do tipo *principal factor analysis*) com rotação varimax dos itens da tarefa com a condição das características não-integradas e integradas. A análise fatorial dos itens da tarefa com características não-integradas mostrou que os itens possuem um fator em comum, com 60.748% da variância explicada por este fator, e da tarefa com características integradas também mostrou que os itens possuem um fator em comum, com 57.273% da variância explicada por este fator. Os demais fatores possuíam valores *eigen value* abaixo de 1.

Foi realizado, então, a análise fatorial (com os mesmos parâmetros) dos dois testes de RE e dos dois testes de reconhecimento (valores com o total do teste), a análise mostrou que os testes geram dois fatores, o primeiro explicando 69.577% da variância total e o segundo explicando 16.319% da variância total. No primeiro fator, os testes de RE se agruparam e no segundo fator os testes de RV se agruparam.

Na correlação entre os testes de RE e de RV (correlação de Spearman, pois nem todos os dados são paramétricos), observa-se correlações altas, conforme Tabela 25 de matriz de correlação:

Tabela 25. Matriz de correlação entre os testes de memória integrativa

Spearman's rho	RV integrada	Não- RV integrada	RE integradas	Não- RE Integradas
RV Não-integrada		.612	.606	.567
RV integrada	.612		.529	.506
RE Não-integradas	.606	.529		.815
RE Integradas	.567	.506	.815	

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Observa-se nesta matriz de correlação que as tarefas de RE apresentaram correlação maior entre si (das características não-integradas com as integradas) do que as tarefas de RV. As tarefas de RE parecem ter mais em comum do que as tarefas de RV.

9.2.3 Análises dos itens do teste de recordação espontânea

Na tarefa de RE era possível analisar os itens do teste. Desta maneira, era possível comparar o desempenho entre os grupos em cada item. Isto é importante para saber quais itens melhor diferenciam os grupos. Para analisar se houve diferença entre os itens, cada item apresentado em cada tentativa foi dividido de acordo com a Tabela 26 abaixo. As análises foram realizadas apenas na RE com características integradas, pois assim era possível verificar como os participantes da pesquisa desempenhavam na recordação de cores, de objetos e também na integração de cores e objetos.

Tabela 26. Codificação dos itens em cada tentativa no teste de RE com características integradas.

Tentativa	Itens
1	1.1 Pink(1.11)-Banana(1.12) 1.2 Red(1.21)-Guitar(1.22) 1.3 Blue(1.31)-Cup(1.32)
2	2.1 Green(2.11)-Chair(2.12) 2.2 Red(2.21)-Bed(2.22) 2.3 Gray(2.31)-Shoe(2.32)
3	3.1 Gray(3.11)-Car(3.12) 3.2 Brown(3.21)-Button(3.22) 3.3 Blue(3.31)-Chair(3.32)
4	4.1 Yellow(4.11)-Apple(4.12) 4.2 Purple(4.21)-Bell(4.22) 4.3 Orange(4.31)-Bed(4.32)
5	5.1 Blue(5.11)-Banana(5.12) 5.2 Green(5.21)-Shoe(5.22) 5.3 Brown(5.31)-Cup(5.32)
6	6.1 Red(6.11)-Book(6.12) 6.2 Blue(6.21)-Guitar(6.22) 6.3 Purple(6.31)-Apple(6.32)

Explicando a codificação: o item “1.1” compreende a integração de banana com a cor rosa (só era considerado como correto este item caso o participante respondesse corretamente a integração do objeto com a cor), enquanto que a codificação “1.11” se refere apenas à rosa e “1.12” apenas à banana (o participante pode ter acertado os itens separadamente, mas não a sua integração). Os resultados da comparação entre os grupos nos itens (separados) dos testes pode estão na Tabela 27 (em negrito aqueles itens que mostraram diferenças significativas):

Tabela 27. Comparação de desempenho entre os grupos em relação aos itens separados no teste de recordação espontânea com características integradas.

Item	Controles	DFTvc	DA	p-valor	Item	Controles	DFTvc	DA	p-valor
1.11	0.92 (0.28)c	0.83 (0.38)c	0.44 (0.50)ab	<0.001	4.11	0.96 (0.20)c	1.00 (0.0)	0.66 (0.48)a	0.001
1.12	0.88 (0.34)	0.89 (0.32)	0.81 (0.40)	0.712	4.12	0.96 (0.20)c	0.89 (0.32)	0.66 (0.48)a	0.011
1.21	0.75 (0.44)	0.78 (0.43)	0.56 (0.50)	0.193	4.21	0.58 (0.50)	0.72 (0.46)c	0.31 (0.47)b	0.014
1.22	1.00 (0.0)	0.83 (0.38)	0.78 (0.42)	0.057	4.22	0.75 (0.44)	0.89 (0.32)c	0.50 (0.51)b	0.013
1.31	1.00 (0.0)c	0.83 (0.38)	0.69 (0.47)a	0.010	4.31	0.58 (0.50)c	0.33 (0.49)	0.16 (0.37)a	0.004
1.32	0.96 (0.20)c	0.89 (0.32)c	0.53 (0.51)ab	<0.001	4.32	0.92 (0.28)c	0.94 (0.24)c	0.66 (0.48)ab	0.013
2.11	0.92 (0.28)c	0.72 (0.46)	0.59 (0.50)a	0.028	5.11	0.88 (0.34)	0.94 (0.24)	0.75 (0.44)	0.172
2.12	1.00 (0.0)c	0.89 (0.32)	0.72 (0.46)a	0.013	5.12	0.92 (0.28)	0.94 (0.24)	0.88 (0.34)	0.708
2.21	0.92 (0.28)	1.00 (0.0)c	0.75 (0.44)b	0.032	5.21	0.88 (0.34)	0.67 (0.49)	0.59 (0.50)	0.072
2.22	1.00 (0.0)	1.00 (0.0)	0.84 (0.37)	0.031	5.22	0.92 (0.28)	0.94 (0.24)	0.75 (0.44)	0.101
2.31	0.96 (0.20)b	0.78 (0.43)ac	0.34 (0.48)b	<0.001	5.31	0.79 (0.42)bc	0.33 (0.49)a	0.41 (0.50)a	0.004
2.32	1.00 (0.0)c	0.89 (0.32)	0.75 (0.44)a	0.025	5.32	0.92 (0.28)c	0.67 (0.49)	0.50 (0.51)a	0.005
3.11	1.00 (0.0)c	0.89 (0.32)c	0.50 (0.51)ab	<0.001	6.11	0.83 (0.38)c	0.83 (0.38)c	0.41 (0.50)ab	0.001
3.12	1.00 (0.0)	1.00 (0.0)	0.91 (0.30)	0.132	6.12	1.00 (0.0)c	0.94 (0.24)	0.78 (0.42)a	0.025
3.21	0.75 (0.44)b	0.33 (0.49)a	0.53 (0.51)	0.027	6.21	0.88 (0.34)	0.94 (0.24)	0.84 (0.37)	0.582
3.22	0.96 (0.20)	0.83 (0.38)	0.81 (0.40)	0.264	6.22	0.96 (0.20)	1.00 (0.0)	0.81 (0.40)	0.055
3.31	0.88 (0.34)	0.83 (0.38)	0.72 (0.46)	0.328	6.31	0.67 (0.48)c	0.44 (0.51)	0.25 (0.44)a	0.008
3.32	0.92 (0.28)	0.83 (0.38)	0.88 (0.34)	0.717	6.32	0.83 (0.38)	0.89 (0.32)	0.72 (0.46)	0.314

A Tabela 28 apresenta os resultados para os itens (integrados) do teste de RE (em negrito os itens que apresentaram diferença significativa entre os grupos):

Tabela 28. Análise dos itens (integrados) do teste de recordação espontânea.

Item	Controles	DA	DFTvc	p-valor
1.1	0.83 (0.38)c	0.78 (0.43)c	0.38 (0.49)ab	0.001
1.2	0.71 (0.46)	0.72 (0.46)	0.53 (0.51)	0.273
1.3	0.96 (0.20)c	0.78 (0.43)	0.50 (0.51)a	0.001
2.1	0.92 (0.28)c	0.67 (0.49)	0.56 (0.51)a	0.016
2.2	0.88 (0.34)	1.00 (0.0)c	0.63 (0.49)b	0.004
2.3	0.92 (0.28)c	0.72 (0.46)c	0.38 (0.49)ab	<0.001
3.1	0.92 (0.28)c	0.89 (0.32)c	0.41 (0.50)ab	<0.001
3.2	0.67 (0.48)	0.33 (0.49)	0.38 (0.49)	0.046
3.3	0.83 (0.38)	0.78 (0.43)	0.59 (0.50)	0.119
4.1	0.96 (0.20)c	0.83 (0.38)c	0.47 (0.51)ab	<0.001
4.2	0.50 (0.51)	0.61 (0.50)c	0.22 (0.42)b	0.014
4.3	0.54 (0.51)c	0.28 (0.46)	0.16 (0.37)a	0.009
5.1	0.71 (0.46)	0.89 (0.32)	0.56 (0.50)	0.058
5.2	0.75 (0.44)	0.61 (0.50)	0.44 (0.50)	0.063
5.3	0.58 (0.50)bc	0.11 (0.32)a	0.25 (0.44)a	0.003
6.1	0.83 (0.38)c	0.78 (0.43)c	0.38 (0.49)ab	0.001
6.2	0.83 (0.38)	0.78 (0.43)	0.63 (0.49)	0.197
6.3	0.67 (0.48)c	0.44 (0.51)	0.22 (0.42)a	0.004

No teste de RE, ainda, foi possível comparar o desempenho dos grupos em relação às cores e aos objetos. Os resultados desta comparação estão apresentados na Tabela 29 abaixo:

Tabela 29. Comparação entre grupos no teste de recordação espontânea com características integradas para as cores e objetos:

Item	Controles	DFTvc	DA	p-valor
Cores	15.13 (2.17) ^c	13.22 (2.90) ^c	9.50 (3.51) ^{ab}	<0.001
Objetos	16.88 (1.30) ^c	16.17 (2.20) ^c	13.28 (3.26) ^{ab}	<0.001

Nota. A = difere do grupo controle ($p < 0.05$); b = difere do grupo com DFTvc ($p < 0.05$); c = difere do grupo com DA ($p < 0.05$).

A tabela acima mostra que os pacientes com DA apresentaram as piores médias de acertos, tanto na quantidade de cores recordadas quanto na quantidade de objetos.

Além disso, realizou-se uma análise intra-grupos para verificar se os participantes mostravam diferença de desempenho na recuperação de cores ou objetos. Esta análise foi realizada através de teste de T-Student. Estes resultados estão resumidos na Tabela 30:

Tabela 30. Comparação de desempenho entre cores e objetos nos diferentes grupos.

Grupo	Cores	Objetos	p-valor
Controles	15.13 (2.17)	16.88 (1.30)	<0.001
DA	9.50 (3.51)	13.28 (3.26)	<0.001
DFTvc	13.22 (2.90)	16.17 (2.20)	<0.001

Nota. Teste de T-Student.

A tabela acima evidencia que em todos os grupos houve uma diferença estatística significativa entre a quantidade de cores lembradas e a quantidade de objetos. Em todos os grupos, os participantes se lembraram mais dos objetos do que das cores.

9.3 ANEXO C: estudos sobre memória integrativa relacional

9.3.1 Integração de um objeto e sua localização

Tarefas de memória integrativa podem testar se o paciente consegue lembrar-se da integração entre um objeto e a localização que ele apareceu (numa cena, no ambiente ou na tela). Neste caso, trata-se de um teste de memória integrativa relacional. Lembrar-se da localização de um objeto no ambiente é uma habilidade essencial e muito utilizada no cotidiano. Caso lembrássemos apenas do objeto, e não conseguíssemos realizar a integração (“*binding*”) de onde ele se encontra, seria necessário procurar cada localidade toda vez que precisássemos dele. Pesquisas demonstraram que a localização e a compreensão de um objeto são processadas em vias diferentes no cérebro, tanto em pesquisas com testes neuropsicológicos (Treisman e Zhang, 2006) quanto anatômicas (Ungerleider e Haxby, 1994). Neste último artigo de revisão, Ungerleider e Haxby (1994) revisaram diversos artigos, especialmente artigos que utilizaram a técnica de neuroimagem PET (pósitron emission tomography), que demonstram esta separação em duas vias visuais: uma via ventral, que seria responsável pela compreensão do objeto e das cores, e outra via dorsal, responsável pela compreensão espacial (Ungerleider e Haxby, 1994). Esta separação em mais de uma via visual também já foi documentada em macacos (DeYoe e Van Essen, 1988; Nassi e Callaway, 2009).

Existem algumas teorias de como o nosso cérebro realiza a integração entre o objeto e sua localização, e como esta integração se relaciona com o processo de envelhecimento. Pesquisadores no passado defenderam que lembrar-se da localização de objetos seria uma tarefa automática (Hasher e Zacks, 1979), e que, portanto, seria uma função muito básica que não seria impactada pelo envelhecimento, ou seja, que idosos não teriam maior dificuldade que jovens em se recordar da localização de objetos. Esta proposição, entretanto, encontrou resistência, especialmente porque é comum que idosos se queixem de esquecimento do local em que guardaram objetos. Estudos mais recentes mostraram que existe uma perda desta capacidade com o processo de envelhecimento (Arbuckle et al., 1994; Mitchell et al., 2000; Kessels, 2005; Cowan et al., 2006; Meier et al., 2014; Fandakova et al., 2014). Entretanto, recentemente outras pesquisas mostraram não haver perdas na integração da localização e objeto (Read et al., 2016; Pertzov et al., 2015), e isto provavelmente se deve às diferentes

metodologias utilizadas nas diferentes pesquisas. Provavelmente, estas diferenças ocorreram porque os últimos estudos utilizaram tarefas de reconhecimento, com poucos itens e com intervalo de tempo de poucos segundos entre a tela de estímulo e a tela de teste. Esta questão ainda deve ser melhor investigada em estudos futuros para compreender em que sentido há perdas da memorização de um objeto com sua localização no envelhecimento, porém a maioria dos estudos aponta para a perda.

Postma et al (2008) propuseram uma compreensão interessante deste processo, com três vias sendo ativadas de maneira paralela e interagindo entre si: 1) identificação do objeto através da via visual ventral (lobo temporal direito, enquanto houver a possibilidade de verbalização dos objetos, a participação do lobo temporal esquerdo aumenta); 2) identificação da localização espacial do objeto através da via visual dorsal (área parietal posterior direita) e uma rede frontoparietal de MO para sustentar o objeto e sua localização na mente (processamento “on-line”); 3) a integração do objeto e sua localização na memória através do hipocampo, especialmente para períodos maiores de tempo (Piekema et al., 2008; Gillis et al., 2016).

Estudos sobre regiões do cérebro envolvidas na integração objeto-localização demonstraram a participação de regiões como o lobo temporal inferior e medial (incluindo o hipocampo e o córtex parahipocampal), lobo parietal superior, regiões frontais inferiores e occipitais (Hampstead et al., 2011; Frings et al., 2006; Ramsøy et al., 2009; Olson et al., 2006b; Sommer et al., 2005). O hipocampo especialmente parece ter um papel importante (Konkel et al., 2008; Mayes et al., 2007; Hannula et al., 2006, 2008, 2015; Watson et al., 2013; Libby et al., 2014; Liang et al., 2016).

Estudos que utilizaram este tipo de tarefa com pacientes demonstraram boa acurácia para detecção de prejuízos cognitivos em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e com DA. Troyer et al. (2008), encontraram que a integração do objeto com a sua localização mostrou ótimo resultado para identificação de pacientes com CCL, com sensibilidade de 86% e especificidade de 97% (Troyer et al., 2008). Liang et al. (2016) demonstraram que pacientes portadores da mutação na presenilina-1 E280A ou na proteína precursora do amiloide, que também está associada à DA familiar de início precoce (entre 45 e 55 anos de idade) (Rossor et al., 1993; Murrell et al., 1991) mesmo assintomáticos e sem

apresentar qualquer alteração nos testes neuropsicológicos tradicionais, mostraram pior desempenho do que os Controles na tarefa de integração item-localização (Liang et al., 2016).

9.3.2 Integração face-nome

A memória integrativa também pode ser avaliada por meio de testes de face-nome, em que o paciente necessita recordar da face e de um nome / palavra que corresponde àquela face específica. É um teste de memória integrativa relacional.

Estudos demonstraram a importância das regiões anteriores do hipocampo para a memorização da integração face-nome (Chua et al., 2007), assim como a participação do córtex entorrinal (Atienza et al., 2011). Além do hipocampo, regiões do córtex entorrinal também participam deste processo (Dickerson et al., 2005). De acordo com Hampstead et al. (2011), a utilização de tarefas que avaliam a integração face-nome são as tarefas associativas comuns na avaliação do CCL (Hampstead et al., 2011), e mostraram resultados interessantes para identificação de DA em estágios muito iniciais (Werheid e Clare, 2007). Desempenho em tarefas de integração face-nome também mostraram correlação com carga amiloide nas regiões frontal, precuneus, cíngulo posterior e córtex parietal lateral (Rentz et al., 2011) no cérebro de idosos normais, podendo ser um bom teste para identificar alterações cognitivas sutis.

Em um interessante estudo com este tipo de tarefa, Yakeel et al. (2010) verificaram que pessoas assintomáticas com mutação na presenilina-1 E280A, que desenvolverão DA pré-senil (DA familiar), mostravam o mesmo desempenho que os controles na tarefa de associação face-nome, entretanto, mostravam uma ativação cerebral diferente: as pessoas com a mutação mostravam ativação maior na região anterior do hipocampo direito (Yakeel et al., 2010).

9.3.3 Integração de pares associados de palavras

São comuns em Neuropsicologia testes que buscam verificar a capacidade de o indivíduo recordar a associação entre pares de palavras. Por exemplo, duas palavras são apresentadas, carro – maçã, e o paciente precisa lembrar-se que a palavra “carro” estava ligada à palavra “maçã”, caso ele se recorde apenas de “carro” ou apenas de “maçã” ele não ganha pontos no teste. Testes como este ficaram conhecidos especialmente através da escala

Wechsler de Memória, do inglês Wechsler Memory Scale (WMS) (Wechsler, 1997). Este é um teste de memória relacional. Estudos que utilizaram esta tarefa demonstraram que o hipocampo exerce papel fundamental para manter estas relações (Henke et al., 1999; Piekema et al., 2009).

9.3.4 Integração de palavras com componente semântico

Os testes Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (Buschke, 1984; Grober e Buschke, 1987) e o Memory Capacity Test (MCT) (Rentz et al., 2010) são outros exemplos de testes que avaliam a memória integrativa relacional. Nestes testes, fornece-se ao paciente pistas semânticas para que ele associe com palavras para favorecer a codificação. Por exemplo, memoriza-se a palavra “maçã” com a pista “é uma fruta”. O desempenho no MCT demonstrou-se correlacionado com carga amiloide no cérebro (Rentz et al., 2010). O desempenho no FCSRT foi capaz de diferenciar DA de DFTvc (Lemos et al., 2014), mostrou boa acurácia diagnóstica para CCL e DA em estágio inicial (Lemos et al., 2015; Sarazin et al., 2007), mostrou-se capaz de diferenciar DA da demência vascular (Grober et al., 2008), identificar demência em estágio inicial (Grober et al., 2010; Auriacombe, 2010) e foi preditor de demência cinco anos antes do aparecimento dos sintomas (Grober, 2000). Além disso, o FCSRT mostrou ser um teste que se correlaciona com o funcionamento do hipocampo (Sarazin et al., 2010; Zimmerman et al., 2008). Ainda são necessárias mais pesquisas para afirmar que o paradigma do FCSRT tem mais valor diagnóstico e preditivo do que testes usuais de memória, como o RAVLT (Carlesimo, 2011).

9.3.5 Integração de objetos com um contexto ou integração de objetos com outros objetos

Este tipo de tarefa propõe que a memorização de um objeto com um determinado contexto, como um determinado ambiente (objeto inserido em um ambiente). Outro exemplo seria de relacionar duas coisas, como um animal com um objeto. Lindeboom et al. (2002) realizaram uma tarefa que apresentava, por exemplo, uma figura de um macaco, e em outra situação uma figura de um macaco segurando um guarda-chuva. Estes autores encontraram uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 97,5% para diferenciação de DA e controles, mostrando melhores resultados do que o MEEM e recordação de objetos unitários. Além

disso, este teste mostrou sensibilidade de 66,7% e especificidade de 97,5% comparando pacientes com DA um ano antes do diagnóstico e controles, mostrando-se capaz de identificar com alta especificidade pessoas com alto risco de desenvolver DA (Lindeboom et al., 2002). Neste mesmo estudo, os autores compararam pacientes com DA, demência frontotemporal, demência vascular e demência por corpos de Lewy, e encontraram especificidade de 79% e especificidade de 69% para diferenciar DA das demais demências (Lindeboom et al., 2002).

Uma pesquisa demonstrou que a integração (relacional) de uma face com uma fotografia de uma casa sofre impacto do envelhecimento, assim como de doenças como CCL e DA (van Geldorp et al., 2015).

9.3.6 Estudos com testes neuropsicológicos usuais para a identificação da DA pré-clínica

Diversas pesquisas procuraram identificar os melhores testes para identificar a DA pré-sintomática. Chen et al. (2000) mostraram que em 1.5 anos antes do diagnóstico o melhor teste individual para identificar os indivíduos com DA pré-sintomática é a recuperação tardia da lista de palavras (Word List – CERAD), com área sob a curva (AUC) de 0,806, e a combinação deste teste com o Teste de Trilhas parte B (0,852). No estudo de Framingham (Linn et al., 1995), os autores identificaram, através de análise de regressão, que os testes de Memória Lógica (porcentagem recordada), aprendizado de Pares de Palavras (Wechsler Memory Scale) e Dígitos se mostraram os melhores testes para identificação dos pacientes com DA pré-clínico 13 anos antes do diagnóstico da doença (Linn et al., 1995). Masur et al. (1994) mostraram que os seguintes testes se mostraram capazes de identificar com uma probabilidade de 85% pessoas que desenvolveriam demência em quatro anos e 95% de probabilidade de não desenvolver: recuperação do teste Selective Reminding Test, recuperação do teste Fuld Object Memory Evaluation, Códigos (WAIS-III) e Fluência Verbal (Masur et al., 1994). Achados semelhantes foram encontrados em outros estudos (Tierney et al., 2005; Rabin et al., 2009). Outro achado importante é que testes de aprendizagem de palavras, como o RAVLT ou califórnia verbal learning test (CVLT) se correlacionam com o grau de deposição de proteína β amiloide no cérebro (Mormino et al., 2009).

Entretanto, existem algumas limitações em relação aos testes neuropsicológicos usualmente utilizados para identificação da DA. Eles sofrem impacto do envelhecimento normal, da escolaridade, e mostram importante efeito de aprendizagem. Além disso, eles não

são mostram alta especificidade para a DA, ou seja, caso um paciente mostre dificuldade nestes testes isto pode ser devido a outros tipos de demência. Sendo assim, testes que possam ter capacidade de identificar a DA sem apresentar as limitações referidas são necessários. Os testes de memória integrativa têm mostrado resultados neste sentido.

10. REFERÊNCIAS

- Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr* 2007;96:644–7. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.00178.x.
- Allen RJR, Hitch GJG, Mate J, Baddeley AADA. Feature binding and attention in working memory: A resolution of previous contradictory findings. *Q J Exp Psychol* 2012;65:2369–83. doi:10.1080/17470218.2012.687384.
- Allen RRJ, Baddeley ADA, Hitch GGJ. Is the binding of visual features in working memory resource-demanding? *J Exp Psychol Gen* 2006;135:298–313. doi:10.1037/0096-3445.135.2.298.
- Alzheimer's Disease International C. World Alzheimer Report 2009. 2009.
- American Psychiatric Association A. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- Apostolova LG. Alzheimer Disease. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2016;22:419–34. doi:10.1212/CON.0000000000000307.
- van Asselen M, Kessels RRPCC, Neggers SFWWS, Kappelle LJ, Frijns CJMM, Postma A, et al. Brain areas involved in spatial working memory. *Neuropsychologia* 2006;44:1185–94. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.005.
- Asuero AG, Sayago A, González AG. The Correlation Coefficient: An Overview. *Crit Rev Anal Chem* 2006;36:41–59. doi:10.1080/10408340500526766.
- Atkinson R, Shiffrin R. Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *Psychol. Learn. Motiv.*, 1968, p. 89–195. doi:10.1016/S0079-7421(08)60422-3.
- Baddeley A. Working memory, thought, and action. New York: Oxford University Press; 2007.
- Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:829–39. doi:10.1038/nrn1201.
- Baddeley A. The episodic buffer-a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*

- 2000;4:417–23.
- Baddeley A. The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:13468–72. doi:10.1073/pnas.93.24.13468.
- Baddeley A. *Working memory*. London: Oxford University Press; 1986.
- Baddeley A, Papagno C, Vallar G. When long-term learning depends on short-term storage. *J Mem Lang* 1988;27:586–95. doi:10.1016/0749-596X(88)90028-9.
- Baddeley A, Vargha-Khadem F, Mishkin M. Preserved Recognition in a Case of Developmental Amnesia: Implications for the Acquisition of Semantic Memory? *J Cogn* 2001.
- Baddeley A, Warrington EK. Amnesia and the distinction between long- and short-term memory. *J Verbal Learning Verbal Behav* 1970;9:176–89. doi:10.1016/S0022-5371(70)80048-2.
- Baddeley AD. Working Memory: Theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol* 2012;63:1–29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422.
- Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. *Psychol. Learn. Motiv.*, vol. 255, 1974, p. 47–89. doi:10.1016/S0079-7421(08)60452-1.
- Baddeley, Allen, Hitch. Binding in visual working memory: The role of the episodic buffer. *Neuropsychologia*, 2011a; 49:1393–400. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.042.
- Baddeley, Jarrold, Vargha-Khadem. Working Memory and the Hippocampus. *J Cogn Neurosci* 2011b;23:3855–61. doi:10.1162/jocn_a_00066.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The “Reading the Mind in the Eyes” Test Revised Version: A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-functioning Autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:S0021963001006643. doi:10.1017/S0021963001006643.
- Bertolucci PHF, Okamoto IH, Brucki SMD, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:532–6. doi:10.1590/S0004-282X2001000400009.
- Bertoux M, Delavest M, de Souza LC, Funkiewiez A, Lépine J-P, Fossati P, et al. Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:411–6. doi:10.1136/jnnp-

2011-301849.

- Bertoux M, O'Callaghan C, Dubois B, Hornberger M. In two minds: executive functioning versus theory of mind in behavioural variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:231–4. doi:10.1136/jnnp-2015-311643.
- Bertoux M, de Souza LC, Corlier F, Lamari F, Bottlaender M, Dubois B, et al. Two Distinct Amnesic Profiles in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Biol Psychiatry* 2014;75:582–8. doi:10.1016/j.biopsych.2013.08.017.
- Bertoux M, de Souza LC, O'Callaghan C, Greve A, Sarazin M, Dubois B, et al. Social Cognition Deficits: The Key to Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Amnesia? *J Alzheimer's Dis* 2015;49:1065–74. doi:10.3233/JAD-150686.
- Bier JC, Ventura M, Donckels V, Van Eyll E, Claes T, Slama H, et al. Is the Addenbrooke's Cognitive Examination effective to detect frontotemporal dementia? *J Neurol* 2004;251:428–31. doi:10.1007/s00415-004-0345-z.
- Binney RJ, Henry ML, Babiak M, Pressman PS, Santos-Santos MA, Narvid J, et al. Reading words and other people: A comparison of exception word, familiar face and affect processing in the left and right temporal variants of primary progressive aphasia. *Cortex* 2016;82:147–63. doi:10.1016/j.cortex.2016.05.014.
- Bottino CMC, Azevedo, Jr. D, Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J, et al. Estimate of Dementia Prevalence in a Community Sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:291–9. doi:10.1159/000161053.
- Boxer AAL, Miller BBL. Clinical Features of Frontotemporal Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19:S3–6. doi:10.1097/01.wad.0000183086.99691.91.
- Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997;18:351–7.
- Bradley KM, O'Sullivan VT, Soper NDW, Nagy Z, King EM -F., Smith AD, et al. Cerebral perfusion SPET correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease. *Brain* 2002;125:1772–81. doi:10.1093/brain/awf185.
- Brickman A, Stern Y. Aging and memory in humans. *Encycl. Neurosci.*, Oxford: Academic Press; 2009, p. 175–80.
- Brockmole JRJ, Logie RRH. Age-related change in visual working memory: A study of

- 55,753 participants aged 8-75. *Front Psychol* 2013;4:1–5.
doi:10.3389/fpsyg.2013.00012.
- Brockmole JRJ, Parra MA, Sala S Della, Della Sala S, Logie RH. Do binding deficits account for age-related decline in visual working memory? *Psychon Bull Rev* 2008;15:543–7. doi:10.3758/PBR.15.3.543.
- Brown LLA, Brockmole JRJ. The role of attention in binding visual features in working memory: evidence from cognitive ageing. *Q J Exp Psychol* 2010;63:2067–79. doi:10.1080/17470211003721675.
- Brucki SSMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777–81. doi:10.1590/S0004-282X2003000500014.
- Burgess P, Shallice T. *The hayling and brixton tests*. Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company; 1997.
- Cabeza R, Dolcos F, Graham R, Nyberg L. Similarities and Differences in the Neural Correlates of Episodic Memory Retrieval and Working Memory. *Neuroimage* 2002;16:317–30. doi:10.1006/nimg.2002.1063.
- Cabeza R, Nyberg L. Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies. *J Cogn Neurosci* 2000;12:1–47. doi:10.1162/08989290051137585.
- Canli T, Zhao Z, Brewer J, Gabrieli JD, Cahill L. Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J Neurosci* 2000;20:RC99. doi:20004570 [pii].
- Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol*, 2007;1:212–6. doi:10.1590/s1980-57642008dn10200015.
- Cer DM, O'Reily RC. Neural mechanisms of binding in the hippocampus and neocortex: Insights from computational models. In: Zimmer H, Lindenberger A, Mecklinger U, editors. *Handb. Bind. Mem. from Cogn. Neurosci.*, Oxford University Press; 2006, p. 192–220. doi:10.1093/acprof:oso/9780198529675.003.0008.
- César KG, Brucki SMD, Takada LT, Nascimento LFC, Gomes CMS, Almeida MCS, et al. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016; 30:264–71.

doi:10.1097/WAD.0000000000000122.

- Chaves MLFM, Camozzato AL AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, de Almeida VL, et al. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:210–7. doi:10.1097/WAD.0b013e31811ff2b4.
- Corbetta M, Kincade JM, Shulman GL. Neural Systems for Visual Orienting and Their Relationships to Spatial Working Memory. *J Cogn Neurosci* 2002;14:508–23. doi:10.1162/089892902317362029.
- Corsi P. Memory and the medial temporal region of the brain. McGill Univerity, 1972.
- Cotta MMF, Malloy-Diniz LLF, Nicolato R, De Moares EN, Rocha FL, De Paula JJ. O Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) no diagnóstico diferencial do envelhecimento cognitivo normal e patológico. *Context Clínicos* 2012;5:10–25. doi:10.4013/ctc.2012.51.02.
- Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby J V. Object and Spatial Visual Working Memory Activate Separate Neural Systems in Human Cortex. *Cereb Cortex* 1996;6:39–49. doi:10.1093/cercor/6.1.39.
- Cowan N. The Magical Mystery Four: How Is Working Memory Capacity Limited, and Why? *Curr Dir Psychol Sci* 2010;19:51–7. doi:10.1177/0963721409359277.
- Cowan N. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci* 2001;24:87-114-85.
- Craik F, Luo L, Sakuta Y. Effects of aging and divided attention on memory for items and their contexts. *Psychol Aging* 2010.
- Custodio N, Herrera-Perez E, Lira D, Montesinos R, Bendezu L. Prevalence of frontotemporal dementia in community-based studies in Latin America: A systematic review. *Dement Neuropsychol* 2013;7:27–32. doi:10.1590/S1980-57642013DN70100005.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1158–1158. doi:10.1212/WNL.52.6.1158.
- Didic M, Barbeau EJEEJ, Felician O, Tramoni E, Guedj E, Poncet M, et al. Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease? *J Alzheimer's Dis*

- 2011;27:11–22. doi:10.3233/JAD-2011-110557.
- Dirlam DK. Most efficient chunk sizes. *Cogn Psychol* 1972;3:355–9. doi:10.1016/0010-0285(72)90012-6.
- Düzel E, Vargha-Khadem F. Brain activity evidence for recognition without recollection after early hippocampal damage. *Proc* 2001.
- Ecker UKHU, Maybery M, Zimmer HDH. Binding of intrinsic and extrinsic features in working memory. *J Exp Psychol Gen* 2013;142:218–34. doi:10.1037/a0028732.
- Englund B, Brun A, Gustafson L, Passant U. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Neurosurg Psychiatry* 1994;57:416–418.
- Eustache F, Desgranges B, Giffard B, de la Sayette V, Baron JC. Entorhinal cortex disruption causes memory deficit in early Alzheimer’s disease as shown by PET. *Neuroreport* 2001;12:683–5. doi:10.1097/00001756-200103260-00013.
- Ezzati A, Katz MJ, Zammit AR, Lipton ML, Zimmerman ME, Sliwinski MJ, et al. Differential association of left and right hippocampal volumes with verbal episodic and spatial memory in older adults. *Neuropsychologia* 2016;93:380–5. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.08.016.
- Fichman-Charchat H. Heterogeneidade neuropsicológica no processo de envelhecimento: transição do normal aos estágios iniciais da doença de Alzheimer. 2003.
- Field A. *Discovering statistics using SPSS*. 3rd ed. London: SAGE; 2009.
- Finke C, Braun M, Ostendorf F, Lehmann TT-N, Hoffmann K-T, Kopp U, et al. The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour–location associations. *Neuropsychologia* 2008;46:614–23. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.004.
- Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R. A readers’ guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29:1043–51. doi:10.1007/s00134-003-1761-8.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Fonseca R, Oliveira C, Gindri G. Teste Hayling: um instrumento de avaliação de componentes das funções executivas. *Avanços em Avaliação Psicológica e*

- Neuropsicol. Crianças e Adolesc., São Paulo: Casa do Psicólogo; 2010, p. 337–64.
- Frota NNAF, Nitrini R, Damasceno BBP, Forlenza O, Dias-tosta E, Silva AB, et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement* 2011;5:5–10.
- Fukuda K, Awh E, Vogel EEK. Discrete capacity limits in visual working memory. *Curr Opin Neurobiol* 2010;20:177–82. doi:10.1016/j.conb.2010.03.005.Discrete.
- Funkiewiez A, Bertoux M, de Souza LC, Lévy R, Dubois B. The SEA (Social Cognition and Emotional Assessment): A clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology* 2012;26:81–90. doi:10.1037/a0025318.
- Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol* 2002;31:373–85. doi:10.1023/A:1024190429920.
- Gazzaniga M. The cognitive neurosciences. Cambridge Massachusetts: MIT Press; 2009.
- van Geldorp B, Parra MA, Kessels RRPC, Geldorp B van, Parra MA, Kessels RRPC. Cognitive and neuropsychological underpinnings of relational and conjunctive working memory binding across age. *Memory* 2015;23:1112–22. doi:10.1080/09658211.2014.953959.
- Gerton BK, Brown TT, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Holt JL, Olsen RK, et al. Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward and backward tasks as revealed by functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 2004;42:1781–7. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.04.023.
- Gislason TB, M S, L L, Al. E. The prevalence of frontal variant frontotemporal dementia and the frontal lobe syndrome in a population based sample of 85 year olds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:867–71. doi:10.1136/jnnp.74.7.867.
- Gleichgerricht E, Torralva T, Roca M, Manes F. Utility of an abbreviated version of the executive and social cognition battery in the detection of executive deficits in early behavioral variant frontotemporal dementia patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16:687–94. doi:Doi 10.1017/S1355617710000482.
- Gold JJ, Squire LR. Quantifying medial temporal lobe damage in memory-impaired patients. *Hippocampus* 2005;15:79–85. doi:10.1002/hipo.20032.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*

2011;76:1006–14. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6.

Gregory CA, Hodges JR. Clinical features of frontal lobe dementia in comparison to Alzheimer's disease. *New Trends Diagnosis Ther.*, 1996, p. 103–23. doi:10.1007/978-3-7091-6892-9_6.

Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 2002;125:752–64. doi:10.1093/brain/awf079.

Gregory C, Orrell M, Sahakian B. Can frontotemporal dementia and Alzheimer's disease be differentiated using a brief battery of tests? *Int J* 1997;12:375–83. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199703)12:3<375::AID-GPS518>3.0.CO;2-#.

Greicius MMD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4637–42. doi:10.1073/pnas.0308627101.

Hannula DE DE, Tranel D, Cohen NJ. The Long and the Short of It: Relational Memory Impairments in Amnesia, Even at Short Lags. *J Neurosci* 2006;26:8352–9. doi:10.1523/JNEUROSCI.5222-05.2006.

Hannula DE, Ranganath C. Medial Temporal Lobe Activity Predicts Successful Relational Memory Binding. *J Neurosci* 2008;28:116–24. doi:10.1523/JNEUROSCI.3086-07.2008.

Harvey RJ. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1206–9. doi:10.1136/jnnp.74.9.1206.

Haskins AL, Yonelinas AP, Quamme JR, Ranganath C. Perirhinal Cortex Supports Encoding and Familiarity-Based Recognition of Novel Associations. *Neuron* 2008;59:554–60. doi:10.1016/j.neuron.2008.07.035.

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

Hirni DI, Kivisaari SL, Krumm S, Monsch AU, Berres M, Oeksuez F, et al. Neuropsychological Markers of Medial Perirhinal and Entorhinal Cortex Functioning are Impaired Twelve Years Preceding Diagnosis of Alzheimer's Dementia. *J Alzheimer's Dis* 2016;52:573–80. doi:10.3233/JAD-150158.

- Hoefijzers S, González Hernández A, Magnolia Rios A, Parra MA. Feature Binding of Common Everyday Items Is Not Affected by Age. *Front Aging Neurosci* 2017;9:1–12. doi:10.3389/fnagi.2017.00122.
- Hornberger M, Piguet O, Graham AJA, Nestor PJP, Hodges JR. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology* 2010;74:472–9. doi:10.1212/WNL.0b013e3181cef85d.
- Hornberger M, Wong S, Tan R, Irish M, Piguet O, Kril J, et al. In vivo and post-mortem memory circuit integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2012;135:3015–25. doi:10.1093/brain/aws239.
- Horowitz TS, Wolfe JM. Visual search has no memory. *Nature* 1998;394:575–7. doi:10.1038/29068.
- Hutchinson AD, Mathias JL. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:917–28. doi:10.1136/jnnp.2006.100669.
- IBGE. Censo Demográfico 2010. Características da População e dos Domicílios. Inst Bras Geogr E Estatística 2010:48. doi:0104-3145.
- Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, Sasaki M, Tanimukai S, Asada T. Prevalence and Causes of Early-Onset Dementia in Japan: A Population-Based Study. *Stroke* 2009;40:2709–14. doi:10.1161/STROKEAHA.108.542308.
- Ioannidis P, Konstantinopoulou E, Maiovis P. The frontotemporal dementias in a tertiary referral center: classification and demographic characteristics in a series of 232 cases. *J* 2012;318:171–3.
- Isella V, Molteni F, Mapelli C, Ferrarese C. Short term memory for single surface features and bindings in ageing: A replication study. *Brain Cogn* 2015;96:38–42. doi:10.1016/j.bandc.2015.02.002.
- Ishihara S. Ishihara's tests for colour-deficiency. Tokyo: Kanehara Trading; 1996.
- Jeneson A, Mauldin KN, Squire LR. Intact Working Memory for Relational Information after Medial Temporal Lobe Damage. *J Neurosci* 2010;30:13624–9. doi:10.1523/JNEUROSCI.2895-10.2010.
- Jeneson A, Mauldin KNK, Hopkins ROR, Squire LR. The role of the hippocampus in retaining relational information across short delays: the importance of memory load.

- Learn Mem 2011;18:301–5. doi:10.1101/lm.2010711.
- Jeneson A, Squire L. Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe function. *Learn Mem* 2012;19:15–25. doi:10.1101/lm.024018.111.19.
- Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, Neuhaus J, Shapira JS, Forman M, et al. Frontotemporal Lobar Degeneration. *Arch Neurol* 2005;62. doi:10.1001/archneur.62.6.925.
- Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and Pathological Evidence for a Frontal Variant of Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 1999;56:1233. doi:10.1001/archneur.56.10.1233.
- Johnson NF. The Role of Chunking and Organization in The Process of Recall. *Psychol. Learn. Motiv.*, 1970, p. 171–247. doi:10.1016/S0079-7421(08)60432-6.
- Juottonen K, Laakso MPM, Insausti R, Lehtovirta M, Pitkänen A, Partanen K, et al. Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging* 1998;19:15–22. doi:10.1016/S0197-4580(98)00007-4.
- Kan IIP, Giovanello KSK, Schnyer DDM, Makris N, Verfaellie M. Role of the medial temporal lobes in relational memory: Neuropsychological evidence from a cued recognition paradigm. *Neuropsychologia* 2007;45:2589–97. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.006.
- Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The Molecular and Systems Biology of Memory. *Cell* 2014;157:163–86. doi:10.1016/j.cell.2014.03.001.
- Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer’s disease. *Neurology* 1993;43:13–13. doi:10.1212/WNL.43.1_Part_1.13.
- KESSELS RPC, HENDRIKS MPH, SCHOUTEN J, VAN ASSELEN M, POSTMA A. Spatial memory deficits in patients after unilateral selective amygdalohippocampectomy. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10. doi:10.1017/S1355617704106140.
- Kilpatrick C, Murrie V, Cook M, Andrewes D, Desmond P, Hopper J. Degree of left hippocampal atrophy correlates with severity of neuropsychological deficits. *Seizure* 1997;6:213–8. doi:10.1016/S1059-1311(97)80008-8.
- Kilpatrick L. Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. *Neuroimage* 2003;20:2091–9.

- doi:10.1016/j.neuroimage.2003.08.006.
- Klauer KC, Zhao Z. Double Dissociations in Visual and Spatial Short-Term Memory. *J Exp Psychol Gen* 2004;133:355–81. doi:10.1037/0096-3445.133.3.355.
- Knopman DDS, Boeve BFB, Parisi JJE, Dickson DW, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2005;57:480–8. doi:10.1002/ana.20425.
- Knopman DS, Weintraub S, Pankratz VS. Language and behavior domains enhance the value of the clinical dementia rating scale. *Alzheimer's Dement* 2011;7:293–9. doi:10.1016/j.jalz.2010.12.006.
- Koppara A, Frommann I, Polcher A, Parra MA, Maier W, Jessen F, et al. Feature Binding Deficits in Subjective Cognitive Decline and in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimer's Dis* 2015;48:S161–70. doi:10.3233/JAD-150105.
- Kurz A, Riedl L, Mackenzie I, Förstl H, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;297. doi:10.2147/NDT.S38706.
- Lee E-S, Yoo K, Lee Y-B, Chung J, Lim J-E, Yoon B, et al. Default Mode Network Functional Connectivity in Early and Late Mild Cognitive Impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016;30:289–96. doi:10.1097/WAD.0000000000000143.
- Lee JW, Jung MW. Separation or binding? Role of the dentate gyrus in hippocampal mnemonic processing. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;75:183–94. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.049.
- Leys C, Schumann S. A nonparametric method to analyze interactions: The adjusted rank transform test. *J Exp Soc Psychol* 2010;46:684–8. doi:10.1016/j.jesp.2010.02.007.
- Lima-Silva TTB, Bahia VVS, Carvalho VVA, Guimarães HC, Caramelli P, Balthazar ML, et al. Neuropsychiatric symptoms, caregiver burden and distress in behavioral-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;40:268–75. doi:10.1159/000437351.
- Lima-Silva, Bahia VS, Carvalho VA, Guimarães HC, Caramelli P, Balthazar ML, et al. Neuropsychiatric Symptoms, Caregiver Burden and Distress in Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;40:268–75. doi:10.1159/000437351.
- Lindenberger U, Ghisletta P. Cognitive and sensory declines in old age: Gauging the

- evidence for a common cause. *Psychol Aging* 2009;24:1–16. doi:10.1037/a0014986.
- Logie RH. Visuo-spatial processing in working memory. *Q J Exp Psychol Sect A* 1986;38:229–47. doi:10.1080/14640748608401596.
- Logie RH, Marchetti C. Visuo-spatial working memory: Visual, spatial or central executive? *Ment. Images Hum. Cogn.*, 1991, p. 105–15. doi:10.1016/S0166-4115(08)60507-5.
- Logie RRH, Parra MA, Della Sala S. From Cognitive Science to Dementia Assessment. *Policy Insights from Behav Brain Sci* 2015;2:81–91. doi:10.1177/2372732215601370.
- Lopes MA. Estudo epidemiológico de prevalência de demência em Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, 2006. doi:10.11606/T.5.2006.tde-18042007-110300.
- Luck SJ, Vogel E. The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature* 1997;390:279–81. doi:10.1038/36846.
- Lye TC, Piguet O, Grayson DA, Creasey H, Ridley LJ, Bennett HP, et al. Hippocampal size and memory function in the ninth and tenth decades of life: the Sydney Older Persons Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:548–54. doi:10.1136/jnnp.2003.010223.
- Maguire EA, Frith CD, Burgess N, Donnett JG, O’Keefe J. Knowing Where Things Are: Parahippocampal Involvement in Encoding Object Locations in Virtual Large-Scale Space. *J Cogn Neurosci* 1998;10:61–76. doi:10.1162/089892998563789.
- Maia ALG, Godinho C, Ferreira ED, Almeida V, Schuh A, Kaye J, et al. Aplicação da versão brasileira da escala de avaliação clínica da demência (Clinical Dementia Rating - CDR) em amostras de pacientes com demência. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:485–9. doi:10.1590/S0004-282X2006000300025.
- Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer’s disease. *Ann Nucl Med* 2001;15:85–92. doi:10.1007/BF02988596.
- Mattis S. Dementia Rating Scale: DRS: Professional Manual. Florida: Psychological Assessment Resources; 1988.
- Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. *Geriatr. psychiatry A Handb. Psychiatr. Prim. care physicians*, 1976.
- Mattos P, Jr CP. Avaliação Cognitiva de Idosos. Envelhecimento e Comprometimento Cognitivo Leve. In: LF Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Mattos NA e cols, editor., 2010.

- Mayes A, Holdstock J, Isaac C, Hunkin N. Relative sparing of item recognition memory in a patient with adult-onset damage limited to the hippocampus 2002.
- Mayes A, Montaldi D, Migo E. Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends Cogn Sci* 2007;11:126–35. doi:10.1016/j.tics.2006.12.003.
- McCarthy G, Puce A, Constable T, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P. Activation of Human Prefrontal Cortex during Spatial and Nonspatial Working Memory Tasks Measured by Functional MRI. *Cereb Cortex* 1996;6:600–11. doi:10.1093/cercor/6.4.600.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, 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 Dement* 2011;7:263–9. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology* 2008;71:1496–9. doi:10.1212/01.wnl.0000334277.16896.fa.
- Mesulam M, Wieneke C, Rogalski E, Cobia D, Thompson C, Weintraub S. Quantitative Template for Subtyping Primary Progressive Aphasia. *Arch Neurol* 2009;66. doi:10.1001/archneurol.2009.288.
- Mesulam MM. Primary progressive aphasia: a 25-year retrospective. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:8–11.
- Miller BL, Ikonte C, Ponton M, Levy M, Boone K, Darby A, et al. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: Clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology* 1997;48:937–41. doi:10.1212/WNL.48.4.937.
- Miller GA. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 1956;63:81–97. doi:10.1037/h0043158.
- Milner B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull* 1971;27:272–7. doi:10.1016/0028-3932(90)90137-D.
- Milner B, Johnsrude I, Crane J. Right medial temporal-lobe contribution to object-location memory. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 1997;352:1469–74. doi:10.1098/rstb.1997.0133.

- Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:1078–85. doi:10.1002/gps.1610.
- Mitchell, Johnson, Raye, D'Esposito. fMRI evidence of age-related hippocampal dysfunction in feature binding in working memory. *Cogn Brain Res* 2000a;10:197–206. doi:10.1016/S0926-6410(00)00029-X.
- Mitchell, Johnson, Raye, Mather, D'Esposito. Aging and reflective processes of working memory: Binding and test load deficits. *Psychol Aging* 2000b;15:527–41. doi:10.1037/0882-7974.15.3.527.
- Moradi E, Hallikainen I, Hänninen T, Tohka J. Rey's Auditory Verbal Learning Test scores can be predicted from whole brain MRI in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin* 2017;13:415–27. doi:10.1016/j.nicl.2016.12.011.
- Morey CC, Bieler M. Erratum to: Visual working memory always requires attention. *Psychon Bull Rev* 2013;20:400–1. doi:10.3758/s13423-012-0360-5.
- Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, Baker SL, Miller BL, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated β -amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 2009;132:1310–23. doi:10.1093/brain/awn320.
- Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412–2412. doi:10.1212/WNL.43.11.2412-a.
- Moses SNS, Ryan JDJ. A comparison and evaluation of the predictions of relational and conjunctive accounts of hippocampal function. *Hippocampus* 2006;16:43–65. doi:10.1002/hipo.20131.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546–54. doi:10.1212/WNL.51.6.1546.
- Nolen-Hoeksema S, Fredrickson B, Lofus G, Wagenaar W. *Introdução à psicologia*. São Paulo: Cengage Learning; 2012.
- Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, Lindenberger U, Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci* 2012;16:292–305. doi:10.1016/j.tics.2012.04.005.
- O'Callaghan C, Bertoux M, Irish M, Shine JM, Wong S, Spiliopoulos L, et al. Fair play: social norm compliance failures in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*

- 2016;139:204–16. doi:10.1093/brain/awv315.
- Old SR, Naveh-Benjamin M. Differential effects of age on item and associative measures of memory: A meta-analysis. *Psychol Aging* 2008;23:104–18. doi:10.1037/0882-7974.23.1.104.
- Olson IR. Working Memory for Conjunctions Relies on the Medial Temporal Lobe. *J Neurosci* 2006;26:4596–601. doi:10.1523/JNEUROSCI.1923-05.2006.
- Olson IR, Moore KS, Stark M, Chatterjee A. Visual Working Memory Is Impaired when the Medial Temporal Lobe Is Damaged. *J Cogn Neurosci* 2006;18:1087–97. doi:10.1162/jocn.2006.18.7.1087.
- Ossenkoppele R, Schonhaut DRD, Schöll M, Scholl M, Lockhart SN, Ayakta N, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain* 2016;139:1551–67. doi:10.1093/brain/aww027.
- Di Paola M, Macaluso E, Carlesimo GA, Tomaiuolo F, Worsley KJ, Fadda L, et al. Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy: A voxel-based morphometry study. *J Neurol* 2007;254:774–81. doi:10.1007/s00415-006-0435-1.
- Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging* 2002;17:299–320. doi:10.1037//0882-7974.17.2.299.
- Parra MA, Abrahams S, Fabi K, Logie R, Luzzi S, Sala S Della. Short-term memory binding deficits in Alzheimers disease. *Brain* 2009a;132:1057–66. doi:10.1093/brain/awp036.
- Parra MA, Abrahams S, Logie RH, Méndez LG, Lopera F, Della Sala S. Visual short-term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease. *Brain* 2010a;133:2702–13. doi:10.1093/brain/awq148.
- Parra MA, Abrahams S, Logie RH, Della Sala S. Visual short-term memory binding in Alzheimer's disease and depression. *J Neurol* 2010b;257:1160–9. doi:10.1007/s00415-010-5484-9.
- Parra MA, Abrahams S, Logie RRH, Della Sala S, Sala S Della. Age and binding within-dimension features in visual short-term memory. *Neurosci Lett* 2009b;449:1–5. doi:10.1016/j.neulet.2008.10.069.
- Parra MA, Sala S Della, Abrahams S, Logie RRH, Méndez LG, Lopera F. Specific deficit

- of colour–colour short-term memory binding in sporadic and familial Alzheimer’s disease. *Neuropsychologia* 2011;49:1943–52.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.022.
- Parra MA, Sala S Della, Logie RH, Abrahams S. Selective impairment in visual short-term memory binding. *Cogn Neuropsychol* 2009c;26:583–605.
doi:10.1080/02643290903523286.
- Parra MA, Della Sala S, Logie RH, Morcom AM. Neural correlates of shape–color binding in visual working memory. *Neuropsychologia* 2014;52:27–36.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.09.036.
- Parra, Fabi K, Luzzi S, Cubelli R, Hernandez Valdez M, Della Sala S. Relational and conjunctive binding functions dissociate in short-term memory. *Neurocase* 2015a;21:56–66. doi:10.1080/13554794.2013.860177.
- Parra, Saarimäki, Bastin, Londoño, Pettit, Lopera, et al. Memory binding and white matter integrity in familial Alzheimer’s disease. *Brain* 2015b;138:1355–69.
doi:10.1093/brain/awv048.
- Pasquali L. *Psicometria: teoria dos testes na psicologia e na educação*. Petrópolis: Editora Vozes; 2009.
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S, Jr CH, et al. Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community. *J Gerontol* 1982;37:323–9.
doi:10.1093/geronj/37.3.323.
- Phelps E. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:198–202. doi:10.1016/j.conb.2004.03.015.
- Pick A. *Über die Beziehungen der senilen Hirantropie zur aphasie*. *Prager Medizinische Wochenschrift* 1892;17:165–7.
- Piekema C, Kessels RPC, Mars RB, Petersson KM, Fernández G. The right hippocampus participates in short-term memory maintenance of object–location associations. *Neuroimage* 2006;33:374–82. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.06.035.
- Piekema C, Rijpkema M, Fernández G, Kessels RRPC, Fernández GN, Kessels RRPC, et al. Dissociating the neural correlates of intra-item and inter-item working-memory binding. *PLoS One* 2010;5:1–8. doi:10.1371/journal.pone.0010214.
- Pietto M, Parra MA, Trujillo N, Flores F, García AM, Bustin J, et al. Behavioral and

- Electrophysiological Correlates of Memory Binding Deficits in Patients at Different Risk Levels for Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2016;53:1325–40. doi:10.3233/JAD-160056.
- Piguet O, Hodges JRJ. Behavioural-variant frontotemporal dementia: An update. *Dement Neuropsychol* 2013;7:10–8.
- Piguet O, Saling MM, O'Shea MF, Berkovic SF, Bladin PF. Rey figure distortions reflect nonverbal recall differences between right and left foci in unilateral temporal lobe epilepsy. *Arch Clin Neuropsychol* 1994;9:451–60. doi:10.1093/arclin/9.5.451.
- Porto CS, Fichman HC, Caramelli P, Bahia VS, Nitrini R. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:339–45. doi:10.1590/S0004-282X2003000300004.
- Press GA, Amaral DGD, Squire LRL. Hippocampal abnormalities in amnesic patients revealed by high-resolution magnetic resonance imaging. *Nature* 1989;341:54–7. doi:10.1038/341054a0.
- Pressman PS, Miller BL. Diagnosis and Management of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Biol Psychiatry* 2014;75:574–81. doi:10.1016/j.biopsych.2013.11.006.
- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: 2015.
- Qiu C, Ronchi D De, Fratiglioni L, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:380–5. doi:10.1097/YCO.0b013e32816ebc7b.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:676–82. doi:10.1073/pnas.98.2.676.
- Ramanan S, Bertoux M, Flanagan E, Irish M, Piguet O, Hodges JR, et al. Longitudinal Executive Function and Episodic Memory Profiles in Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2017;23:34–43. doi:10.1017/S1355617716000837.
- Ranasinghe KG, Rankin KP, Lobach I V., Kramer JH, Sturm VE, Bettcher BM, et al. Cognition and neuropsychiatry in behavioral variant frontotemporal dementia by

- disease stage. *Neurology* 2016;86:600–10. doi:10.1212/WNL.0000000000002373.
- Ranganath C, Yonelinas AP, Cohen MX, Dy CJ, Tom SM, D’Esposito M.
Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia* 2004;42:2–13.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2003.07.006.
- Rascovsky K, Hodges JJR, Knopman D, Mendez MFM, Kramer JH, Neuhaus J, et al.
Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456–77. doi:10.1093/brain/awr179.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;58:1615–21. doi:10.1212/WNL.58.11.1615.
- Rensink RA. Change Blindness: Implications for the Nature of Visual Attention. *Vis. Atten.*, New York, NY: Springer New York; 2001, p. 169–88. doi:10.1007/978-0-387-21591-4_9.
- Rensink RA. The Dynamic Representation of Scenes. *Vis Cogn* 2000;7:17–42.
doi:10.1080/135062800394667.
- Reuter-Lorenz PA, Park DC. Human Neuroscience and the Aging Mind: A New Look at Old Problems. *Journals Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci* 2010;65B:405–15.
doi:10.1093/geronb/gbq035.
- Rhodes S, Parra M a, Logie RHR. Ageing and feature binding in visual working memory: The role of presentation time. *Q J Exp Psychol* 2016;69:654–68.
doi:10.1080/17470218.2015.1038571.
- Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 2011;12:77. doi:10.1186/1471-2105-12-77.
- Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Weintraub S, Mesulam M-M.
Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology* 2011;76:1804–10.
doi:10.1212/WNL.0b013e31821ccd3c.
- Rosen AAC, Prull MWM, Gabrieli JJDE, Stoub T, O’Hara R, Friedman L, et al.
Differential Associations Between Entorhinal and Hippocampal Volumes and Memory Performance in Older Adults. *Behav Neurosci* 2003;117:1150–60.

doi:10.1037/0735-7044.117.6.1150.

Rosenthal R. Meta-analytic procedures for social research. 2nd ed. Newbury Park, CA: Sage; 1991.

Rosso SM. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003;126:2016–22. doi:10.1093/brain/awg204.

Ruchkin DS, Grafman J, Cameron K, Berndt RS. Working memory retention systems: A state of activated long-term memory. *Behav Brain Sci* 2003;26. doi:10.1017/S0140525X03000165.

Ruz M, Worden MS, Tudela P, McCandliss BD. Inattentional Amnesia to Words in a High Attentional Load Task. *J Cogn Neurosci* 2005;17:768–76. doi:10.1162/0898929053747685.

Della Sala S, Kozlova I, Stamate A, Parra MA. A transcultural cognitive marker of Alzheimer's Disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016. doi:10.1002/gps.4610.

Della Sala S, Parra MA, Fabi K, Luzzi S, Abrahams S. Short-term memory binding is impaired in AD but not in non-AD dementias. *Neuropsychologia* 2012;50:833–40. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.01.018.

Salthouse TA. Quantity and structure of word knowledge across adulthood. *Intelligence* 2014;46:122–30. doi:10.1016/j.intell.2014.05.009.

Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev* 1996;103:403–28.

SALTHOUSE TA. Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16:754–60. doi:10.1017/S1355617710000706.

Sanchez MA dos S, Correa PCR, Lourenço RA. Cross-cultural Adaptation of the “Functional Activities Questionnaire - FAQ” for use in Brazil. *Dement Neuropsychol* 2011;5:322–7. doi:10.1590/S1980-57642011DN05040010.

Schacter DL, Chiu CYP, Ochsner KN. Implicit Memory: A Selective Review. *Annu Rev Neurosci* 1993;16:159–82. doi:10.1146/annurev.ne.16.030193.001111.

Schmand B, Eikelenboom P, van Gool WA. Value of Neuropsychological Tests, Neuroimaging, and Biomarkers for Diagnosing Alzheimer's Disease in Younger and Older Age Cohorts. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1705–10. doi:10.1111/j.1532-

5415.2011.03539.x.

- Schubert S, Leyton CEC, Hodges JJR, Piguet O. Longitudinal Memory Profiles in Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2016;51:775–82. doi:10.3233/JAD-150802.
- Scoville, Milner. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:11–21. doi:10.1136/jnnp.20.1.11.
- Seelaar H, Rohrer JDJ, Pijnenburg YY a L, Fox NC, van Swieten JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:476–86. doi:10.1136/jnnp.2010.212225.
- Seeley WW. Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2008;21:701–7. doi:10.1097/WCO.0b013e3283168e2d.
- Seeley WW, Zhou J, Kim E-J. Frontotemporal Dementia. *Neurosci* 2012;18:373–85. doi:10.1177/1073858411410354.
- Shafritz KMK, Gore JJC, Marois R. The role of the parietal cortex in visual feature binding. *Ungerleider, Natl Institutes Heal* 2002;99:10917–10922. doi:10.1073/pnas.152694799.
- Shallice T, Warrington EK. Independent Functioning of Verbal Memory Stores: A Neuropsychological Study. *Q J Exp Psychol* 1970;22:261–73. doi:10.1080/00335557043000203.
- Sharp ES, Gatz M. Relationship Between Education and Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011;25:289–304. doi:10.1097/WAD.0b013e318211c83c.
- Simon HA. How Big Is a Chunk?: By combining data from several experiments, a basic human memory unit can be identified and measured. *Science (80-)* 1974;183:482–8. doi:10.1126/science.183.4124.482.
- Skinner EI, Fernandes MA. Neural correlates of recollection and familiarity: A review of neuroimaging and patient data. *Neuropsychologia* 2007;45:2163–79. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.007.
- Smith EE, Jonides J. Working Memory: A View from Neuroimaging. *Cogn Psychol* 1997;33:5–42. doi:10.1006/cogp.1997.0658.
- Smith EE, Jonides J, Koeppe RA, Awh E, Schumacher EH, Minoshima S. Spatial versus Object Working Memory: PET Investigations. *J Cogn Neurosci* 1995;7:337–56.

doi:10.1162/jocn.1995.7.3.337.

- Smith K, Ricaud B, Shahid N, Rhodes S, Starr JM, Ibanez A, et al. The Physiological Underpinnings of Visual Short-Term Memory Binding using Graph Modular Dirichlet Energy: Evidence from Healthy Subjects. *arXiv Prepr arXiv* 2016:1–13.
- Snodgrass JG, Vanderwart M. A standardized set of 260 pictures: Norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol Hum Learn Mem* 1980;6:174–215. doi:10.1037/0278-7393.6.2.174.
- Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol* 2007;114:31–8. doi:10.1007/s00401-007-0236-3.
- Sohn WSW, Yoo K, Na DLD, Jeong Y. Progressive Changes in Hippocampal Resting-state Connectivity Across Cognitive Impairment: A Cross-sectional Study From Normal to Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28:239–46. doi:10.1097/WAD.0000000000000027.
- Song J-H, Jiang Y. Visual working memory for simple and complex features: An fMRI study. *Neuroimage* 2006;30:963–72. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.10.006.
- Sosa-Ortiz AL AL, Acosta-Castillo I, Prince MJM. Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease. *Arch Med Res* 2012;43:600–8. doi:10.1016/j.arcmed.2012.11.003.
- Squire LR, Stark CEL, Clark RE. THE MEDIAL TEMPORAL LOBE. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:279–306. doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130.
- Squire LR, Wixted JT. The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M. *Annu Rev Neurosci* 2011;34:259–88. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113720.
- Steffener J, Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 2012;1822:467–73. doi:10.1016/j.bbadis.2011.09.012.
- Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11:1006–12. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
- Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47:2015–28. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.
- Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal Lobe Contributions to Theory of Mind. *J Cogn Neurosci* 1998;10:640–56. doi:10.1162/089892998562942.
- Strauss E, Sherman E, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests:

- Administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press; 2006.
- van Strien NM, Cappaert NLM, Witter MP. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal–hippocampal network. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:272–82. doi:10.1038/nrn2614.
- Sun X, Zhang X, Chen X, Zhang P, Bao M, Zhang D, et al. Age-dependent brain activation during forward and backward digit recall revealed by fMRI. *Neuroimage* 2005;26:36–47. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.01.022.
- Takada LT, Caramelli P, Radanovic M, Anghinah R, Hartmann APBJ, Guariglia CC, et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:925–9. doi:10.1590/S0004-282X2003000600007.
- Tanaka K. Neuronal mechanisms of object recognition. *Science* (80-) 1993;262:685–8. doi:10.1126/science.8235589.
- Teichmann M, Epelbaum S, Samri D, Levy Nogueira M, Michon A, Hampel H, et al. Free and Cued Selective Reminding Test – accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer’s and neurodegenerative diseases: A large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD). *Alzheimer’s Dement* 2017;13:913–23. doi:10.1016/j.jalz.2016.12.014.
- Todd JJ, Marois R. Posterior parietal cortex activity predicts individual differences in visual short-term memory capacity. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2005;5:144–55. doi:10.3758/CABN.5.2.144.
- Todd JJ, Marois R. Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature* 2004;428:751–4. doi:10.1038/nature02466.
- Torralva T, Gleichgerrcht E, Torres Ardila MJ, Roca M, Manes FF. Differential Cognitive and Affective Theory of Mind Abilities at Mild and Moderate Stages of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Cogn Behav Neurol* 2015;28:63–70. doi:10.1097/WNN.0000000000000053.
- Torralva T, Roca MM, Gleichgerrcht E, Bekinschtein TT, Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain* 2009;132:1299–309. doi:10.1093/brain/awp041.
- Troyer A, Craik F. The effect of divided attention on memory for items and their context.

Can J Exp 2000.

- Villemagne VVL, Fodero-Tavoletti MMT, Masters CCL, Rowe CC. Tau imaging: Early progress and future directions. *Lancet Neurol* 2015;14:114–24. doi:10.1016/S1474-4422(14)70252-2.
- Vogel EK, Woodman GF, Luck SJ. Storage of features, conjunctions, and objects in visual working memory. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2001;27:92–114. doi:10.1037/0096-1523.27.1.92.
- Walker AJ, Meares S, Sachdev PS, Brodaty H. The differentiation of mild frontotemporal dementia from Alzheimer’s disease and healthy aging by neuropsychological tests. *Int Psychogeriatrics* 2005;17:57–68. doi:10.1017/S1041610204000778.
- Wheeler MME, Treisman AMA. Binding in short-term visual memory. *J Exp Psychol Gen* 2002;131:48–64. doi:10.1037//0096-3445.131.1.48.
- World Health Organization W. Dementia: a public health priority 2012.
- Xu Y. The Role of the Superior Intraparietal Sulcus in Supporting Visual Short-Term Memory for Multifeature Objects. *J Neurosci* 2007;27:11676–86. doi:10.1523/JNEUROSCI.3545-07.2007.
- Yang X, Goh A, Chen S-HA, Qiu A. Evolution of hippocampal shapes across the human lifespan. *Hum Brain Mapp* 2013;34:3075–85. doi:10.1002/hbm.22125.
- Young BJ, Otto T, Fox GD, Eichenbaum H. Memory representation within the parahippocampal region. *J Neurosci* 1997;17:5183–95.
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 1986;6:2950–67.
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG, Suzuki WA. Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci* 1989;9:4355–70.