

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSIQUIATRIA**

MARINA VON ZUBEN DE ARRUDA CAMARGO

**Análise do movimento ocular em tarefas de memória associativa no
diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Orestes Vicente Forlenza

São Paulo

2022

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSIQUIATRIA**

MARINA VON ZUBEN DE ARRUDA CAMARGO

**Análise do movimento ocular em tarefas de memória associativa no
diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Orestes Vicente Forlenza

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Camargo, Marina Von Zuben de Arruda

Análise do movimento ocular em tarefas de memória associativa no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer / Marina Von Zuben de Arruda Camargo. -- São Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Orestes Vicente Forlenza.

Descritores: 1. Doença de Alzheimer 2. Memória 3. Comprometimento cognitivo leve 4. Movimentos oculares 5. Tecnologia de rastreamento ocular 6. Neuropsicologia

USP/FM/DBD-162/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: CAMARGO, Marina von Zuben de Arruda

Título: Análise do movimento ocular em tarefas de memória associativa no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer.

Tese apresentada ao Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Profa. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

**O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de
Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de
Financiamento 001**

À minha mãe Maria Cristina
(*in memoriam*)

Agradecimentos

Ao meu orientador Professor Orestes Forlenza pela maneira inspiradora como produz ciência, pela confiança em mim depositada desde o início e pelo carinho com que me orientou ao longo desses anos.

À Ariella, minha querida amiga e colega, com quem pude dividir as delícias e as angústias desse processo, pela parceria doce, incansável e competente!

Ao Bernardo e à Ana Tahira pelo cuidado e responsabilidade com as análises e pela disponibilidade atenciosa e paciente de sempre.

Ao querido amigo Marcos pela ajuda tão fundamental na finalização desse projeto e pelo incentivo generoso e amoroso. Serei eternamente grata!

À Professora e amiga Marcia Radanovic pela generosidade e carinho com que tantas vezes me orientou nessa caminhada.

À minha família tão amada: Papai, Su, Humberto, Luli, Di, Erika, Caqui, Má, que com tanto entusiasmo me incentivaram ao longo da minha formação acadêmica. Foram anos turbulentos e sem vocês nada disso seria possível. Vocês são exemplo e fonte de força e amor! Obrigada!

Ao Zeca pelo incentivo amoroso e constante, pelo apoio e socorro em tantos momentos de dificuldade nessa caminhada, pelo colo sempre disponível e por me acompanhar, dividir e comemorar comigo as pequenas e grandes vitórias da vida!

Ao Gustavo, meu irmão, pelos abraços apertados nas madrugadas insones.

Ao Marrom, que tanto fez por toda a equipe do ET desde o início do projeto e por mim já há tantos anos.

Aos meus amigos queridos que de tantas formas se fizeram presentes apesar das minhas ausências e pela torcida resistente e amorosa.

À Adriana Argeu, amiga querida que se fez presente nos momentos mais doces e mais amargos desse processo. Pelo apoio, colo, atenção e todos os cafés!

A toda a Equipe do LIM-27 minha admiração e agradecimento. Vocês foram essenciais para a realização desse projeto.

À Eliza e Isabel que estiveram sempre tão disponíveis e pacientes para me orientar e ajudar. Vocês foram incríveis, obrigada!

A Denise pelo carinho e competência com que me auxiliou na execução das fases burocráticas deste projeto desde o seu piloto.

A todos os idosos que aceitaram participar desse trabalho contribuindo generosamente para a construção do conhecimento no Brasil.

Aos meus pacientes amados que direta e indiretamente contribuíram para que eu me dispusesse e chegasse até aqui. Vocês são fonte infinita de aprendizado e alegria para mim!

À CAPES pelo apoio por meio da Bolsa de Doutorado e à FAPESP pelo Apoio Regular que viabilizou a compra dos equipamentos e softwares utilizados nos projetos com eye-tracking em nosso Laboratório.

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)* e *APA quinta edição*.

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*.

Resumo

Camargo, MVZA. Análise do movimento ocular em tarefas de memória associativa no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Sabendo-se que os processos patogênicos da doença de Alzheimer (DA) estão presentes vários anos antes do aparecimento de sintomas clínicos, este diagnóstico deve ser feito, idealmente, a partir de estágios pré-demenciais. A análise do movimento ocular por meio de dispositivos de rastreamento ocular (*eye-tracking* - ET) pode evidenciar padrões comportamentais e cognitivos em indivíduos com transtornos neuropsíquicos. As tarefas de memória associativa também têm se mostrado capazes de prever o risco de evolução para a demência em sujeitos com história de DA familiar. A combinação das duas ferramentas poderia se configurar em importante marcador de identificação precoce da DA. Objetivos: 1) identificar possíveis diferenças existentes entre o padrão de movimento ocular em tarefas de reconhecimento de estímulos isolados (cores e formas) e em tarefas de associação de características em cada grupo; 2) analisar o padrão de movimento ocular de pacientes controles e DA em tarefas de memória associativa; 3) analisar o potencial preditivo dos parâmetros oculares em tarefas de memória associativa, na identificação do risco de conversão para a demência. Metodologia: 91 idosos divididos em 3 grupos: controles (N=26), CCL (N=47) e DA (N=18) tiveram seus dados oculomotores coletados e analisados. Os protocolos, com exceção da linha de base, envolviam paradigmas de detecção de mudança. a) Protocolo de Linha de base – sem demanda cognitiva, b) Protocolo de Cores: tarefa de memória visual de curto onde as cores deveriam ser memorizadas para posterior reconhecimento, c) Protocolo de Formas: tarefa de memória visual de curto prazo em que as formas deveriam ser memorizadas para posterior reconhecimento, d/e) Protocolos de Associação conjuntiva regular e irregular: o binômio cor-forma integrado (indissociável) deveria ser memorizado para posterior reconhecimento. Os dados do movimento ocular foram avaliados em corte transversal. Resultados: A tarefa de linha de base não se mostrou capaz de discriminar os grupos, indicando a dependência das alterações de padrão de processos *top-down*. A análise

dos dados revelou capacidade do método associado às tarefas de discriminar o grupo DA dos demais grupos diagnósticos. As tarefas de associação conjuntiva, em comparação com as demais provas se revelaram resultados mais homogêneos entre parâmetros e entre as duas provas, indicando maior potencial discriminativo da prova.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Memória. Comprometimento cognitivo leve. Movimentos oculares. Tecnologia de rastreamento ocular. Neuropsicologia.

Abstract

Camargo, MVZA. Eye-movement analysis in memory binding tasks in the early diagnosis of Alzheimer's Disease [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

The pathogenic processes in Alzheimer's disease (AD) are present several years before the onset of clinical symptoms; therefore, the diagnosis should ideally be established at the pre-dementia stages. The analysis of eye movement using eye-tracking (ET) devices may indicate cognitive and behavioral patterns in individuals with neuropsychiatric disorders. Objectives: (1) to describe the eye movement profile associated with cognitive deficits observed in patients with mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD); (2) to determine eye movement changes related to episodic memory and learning impairments; (3) to determine the contribution of these parameters to identify cases of MCI at higher risk for dementia. Methods: 91 older adults divided in 3 diagnostic groups: normal controls (N=26), MCI (N=47) and AD (N=18) had their eye-movement collected and analyzed. The protocols, except for the baseline, involved change detection paradigms and short-term visual memory tasks. a) Baseline Protocol – no cognitive demand, b) Color Protocol: colors should be memorized for later recognition, c) Shape Protocol: shapes should be memorized for later recognition, d/e) Protocols of regular and irregular conjunctive association: the integrated color-shape binomial (inseparable) should be memorized for later recognition. Eye movement data were analyzed in cross-section. Results: The baseline task was not able to discriminate between the groups, indicating the dependence of the oculomotor pattern from top-down processes. Data analysis revealed the ability of the method associated with the tasks to discriminate the AD group from the other diagnostic groups. The conjunctive binding association tasks, in comparison with the other tests, revealed more homogeneous results between parameters and between the two tests, indicating greater discriminative potential of the task.

Keywords: Alzheimer's disease. Mild cognitive impairment. Memory. Eye movements. Eye-tracking technology. Neuropsychology.

Lista de figuras

Figura 4: Imagem do equipamento utilizado para coleta de dados.

Figura 5: Exemplos de calibração bem-sucedida e malsucedida.

Figura 6: Estímulos utilizados nos protocolos de rastreo visual

Figura 7: Exemplos de telas do Protocolo de Linha de base

Figura 8: Cores utilizadas no Protocolo de Cores

Figura 9: Desenho esquemático do Protocolo de Cores

Figura 10: Desenho esquemático do Protocolo de Forma

Figura 11: Desenho esquemático do Protocolo de Associação conjuntiva regular

Figura 12: Desenho esquemático do Protocolo de Associação conjuntiva irregular

Figura 13: Exemplo da definição das áreas de interesse

Figura 14: Mapa de calor

Figura 15: Gráfico de interação Protocolo de Cores

Figura 16: Mapa de calor com visualização dos controles no Protocolo de Cores

Figura 17: Gráfico de interação Protocolo de Forma

Figura 18: Gráfico de interação Protocolo de Associação conjuntiva regular

Figura 19: Gráfico de interação Protocolo de Associação conjuntiva irregular

Lista de tabelas

Tabela 1: Dados sociodemográficos

Tabela 2: Dados neuropsicológicos

Tabela 3: Correlação dos parâmetros do movimento ocular com idade e escolaridade

Tabela 4: Medidas do movimento ocular – Protocolo de Linha da base

Tabela 5: Comparação dois a dois entre os grupos no Protocolo de Linha de base

Tabela 6: Medidas do movimento ocular – Protocolo de Cores

Tabela 7: Comparação dois a dois entre os grupos no Protocolo de Cores

Tabela 8: Medidas do movimento ocular – Protocolo de Formas

Tabela 9: Comparação dois a dois entre os grupos no Protocolo de Formas

Tabela 10: Medidas do movimento ocular – Protocolo de Associação conjuntiva regular

Tabela 11: Comparação dois a dois entre os grupos no Protocolo de Associação conjuntiva regular

Tabela 12: Medidas do movimento ocular – Protocolo de Associação conjuntiva irregular

Tabela 13: Comparação dois a dois entre os grupos no Protocolo de Associação conjuntiva irregular

Lista de abreviaturas

A β 1-42	β amiloide 1-42
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora da amiloide
AVD	Atividades da vida diária
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CDR	Clinical Dementia Rating
CTRL	Controles
DA	Doença de Alzheimer
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais - V
ET	Eye-tracker
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FAS	Teste de Fluência Verbal Fonêmica
IPq-HCFMUSP	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LIM-27	Laboratório de Investigações Médicas – 27 – Laboratório de Neurociências
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MVCP	Memória visual de curto prazo
NIA-AA	National Institute on Ageing and Alzheimer's Association
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders
OMS	Organização Mundial da Saúde

PET	Tomografia por Emissão de Positrons
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
ROC	Característica de Operação do Receptor
Stroop	Teste de Stroop
t-tau	tau total
TMT	Trail Making Test
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1. Doença de Alzheimer (DA)	3
2.1.1. Demência da Doença de Alzheimer	5
2.2. Comprometimento cognitivo leve (CCL)	6
2.3. Memória	8
2.3.2. Memória Associativa	11
2.3.2.1. Memória associativa e efeito da idade e da escolaridade.	13
2.3.3. Memória Associativa e Doença de Alzheimer e no Comprometimento Cognitivo Leve	14
2.4. Movimento ocular	16
2.4.1. Análise do movimento ocular no diagnóstico de doenças neuropsiquiátricas e na Doença de Alzheimer.	18
2.4.2. Memória Associativa e Movimento Ocular	20
3. OBJETIVOS	23
3.1. Objetivo Geral:	23
3.2. Objetivos Específicos:	23
4. METODOLOGIA	24
4.1. Visão Geral e Desenho do estudo:	24
4.2. Amostra:	24
4.2.1. Critérios de inclusão:	24
4.2.2. Critérios de exclusão:	25
4.2.3. Definição da amostra	25
4.3. Coleta de dados do ET	26
4.3.1. Aparato do experimento	26
4.3.2. Condições de testagem:	27
4.3.3. Calibração:	28
4.4. Instrumentos	29
4.4.1. Protocolo Neuropsicológico:	29
4.4.2. Protocolo clínico:	30
4.4.3. Protocolo Eye-Tracking:	30
4.5. Análise dos dados	37
4.5.1. Definição das áreas de interesse (ADI)	37

4.5.2.	<i>Parâmetros do movimento ocular a serem analisados</i>	38
4.5.3.	<i>Análise dos dados</i>	39
4.5.3.1.	<i>Dados neuropsicológicos</i>	39
4.5.3.2.	<i>Dados de movimento ocular:</i>	40
5.	RESULTADOS:	41
5.1.	<i>Dados sociodemográficos:</i>	41
5.2.	<i>Dados neuropsicológicos</i>	41
5.3.	<i>Dados de movimento ocular</i>	43
5.3.1.	<i>Protocolo da Linha de base</i>	44
5.3.2.	<i>Protocolo de Cores</i>	46
5.3.3.	<i>Protocolo de Formas</i>	51
5.3.4.	<i>Protocolo de Associação conjuntiva regular</i>	56
5.3.5.	<i>Protocolo de Associação conjuntiva irregular</i>	61
6.	DISCUSSÃO:	67
6.1.	<i>Perfil neuropsicológico em indivíduos com Doença de Alzheimer, Comprometimento cognitivo leve e no envelhecimento saudável</i>	67
6.2.	<i>Movimento ocular e características sociodemográficas</i>	70
6.3.	<i>Análise do movimento ocular em idosos saudáveis com Comprometimento Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer</i>	70
6.4.	<i>Padrão de movimentação ocular em idosos saudáveis, com Comprometimento Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer em tarefas de memória visual de curto prazo</i>	71
6.4.1.	<i>Protocolo de Linha de base</i>	71
6.4.2.	<i>Protocolo de Cores</i>	73
6.4.3.	<i>Protocolo de Formas</i>	76
6.5.	<i>Padrão de movimentação ocular em idosos saudáveis, com Comprometimento Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer em tarefas de memória visual Associativa de curto prazo</i>	79
6.5.1.	<i>Protocolo de Associação Conjuntiva Regular</i>	79
6.5.2.	<i>Protocolo de Associação Conjuntiva Irregular</i>	80
7.	CONCLUSÃO	82
8.	REFERÊNCIAS	84
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	104
	APÊNDICE B – Artigo submetido	108

1. INTRODUÇÃO

A literatura há muito tem demonstrado que os processos patogênicos da doença de Alzheimer (DA) estão presentes vários anos antes do aparecimento de sintomas clínicos. Considerando o curso evolutivo da doença e o impacto pessoal, familiar e social dos prejuízos decorrentes de sua progressão, o diagnóstico deve ser feito, idealmente, a partir de estágios pré demenciais. Novas tecnologias baseadas no uso de biomarcadores têm permitido obter evidências *in vivo* dos processos patogênicos em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL), destacando-se os marcadores líquóricos e de imagem cerebral que têm contribuído para antecipar o diagnóstico e permitir ações que possibilitem a redução do ritmo de progressão da doença, especialmente em seus estágios iniciais.

No entanto, o uso clínico destas tecnologias é limitado pelo alto custo e dependência de procedimentos invasivos, justificando a pesquisa de marcadores baseados em métodos não invasivos a custos razoáveis. A análise do movimento ocular por meio de dispositivos de eye-tracking (ET) tem se mostrado capaz de evidenciar padrões comportamentais e cognitivos atípicos em indivíduos com diversos quadros neuropsiquiátricos, incluindo a DA e outras demências (Pereira et al., 2014; Pereira et al., 2016a; Pereira et al., 2016b; Camargo et al., 2016; Pereira et al., 2017; Fornachari et al., 2017; Camargo et al., 2017;).

Até o momento, a maioria dos estudos tem se concentrado em alterações da memória mediada por componentes verbais como preditores da DA, em especial o comprometimento da memória semântica e episódica (Bäckman, et al., 2001; Spaan et al., 2005). No entanto, trabalhos recentes sugerem que outros déficits, como alterações do comportamento visual, podem prever de maneira precisa a DA e contribuir para o diagnóstico diferencial de outras condições patológicas como a Esclerose Múltipla e a Doença de Parkinson (Rizzo et al., 2000; Cordici et al., 2000; Armstrong, 2008, 2009; Lagun et al., 2011; De Santi et al., 2011). Outros achados indicam ainda que a avaliação oculomotora pode contribuir no diagnóstico da Degeneração Lobar Frontotemporal e desordens associadas (Garbutt et al., 2008),

bem como na diferenciação entre pacientes com DA e Demência Semântica (Viskontas et al., 2011). Além disso, essa metodologia se mostrou confiável na avaliação da memória em populações especiais (Daffner et al., 1999; Hannula et al., 2010) como no envelhecimento normal e em pacientes com desordens psiquiátricas (Zola, 2000; Hannula et al., 2010), tendo em vista que os movimentos oculares podem ser analisados sem que sejam necessárias respostas verbais ou explícitas de outra ordem.

É fundamental atingir um melhor entendimento a respeito da ligação existente entre o movimento ocular e as manifestações iniciais do déficit mnêmico nas demências. Estudos já demonstraram que os movimentos oculares revelam a influência de diferentes tipos de memória, permitindo o esclarecer aspectos importantes dos processos de memória (Zola et al., 2000; Hannula et al., 2007; Hollingworth, 2009; Hannula et al., 2010).

Alguns estudos têm buscado criar tarefas comportamentais que possam revelar esses déficits visuais. Uma dessas tarefas envolve mecanismos de “ligação ou relação” (*binding*) de diferentes características através de diferentes dimensões do estímulo (cor, forma, localização) ou vias visuais (ventral ou dorsal). Diferenças observadas entre os estudos podem estar relacionadas a diferentes exigências dessas tarefas em desenvolver uma conexão efetiva entre as dimensões e características do estímulo observado (Grady & Craik, 2000; Grady et al., 2003; Olson & Jiang, 2002).

A constatação de que pacientes com DA têm um déficit específico na manutenção da ligação entre as características visuais – memória associativa (*“memory binding”*) – tem servido de base ao estudo desse mesmo efeito em sujeitos com CCL. Os resultados precoces obtidos até ao momento indicam uma possível capacidade das tarefas de memória associativa de predizerem o declínio cognitivo em sujeitos com CCL. Atualmente, começam a surgir os primeiros estudos que indicam a possibilidade de detectar precocemente o risco de conversão de CCL para DA, através da avaliação do estado cognitivo, no caso por meio de tarefas de memória associativa (Crutcher et al., 2009; Lagun et al., 2011; Zola et al., 2013; Daffner et al., 1992; Daffner et al., 1999). Porém, são estudos incipientes e que necessitam de maior robustez científica, que esclareçam o quanto precocemente podemos detectar o comprometimento cognitivo que desencadeará quadros demenciais.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. *Doença de Alzheimer (DA)*

Demências são um dos maiores desafios de saúde pública a serem enfrentados pelas gerações atuais. Dados recentes já sugerem que seu impacto futuro nos sistemas públicos de saúde será imenso e que vinha sendo subestimado em relatórios anteriores (Prince, et al., 2013). A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a DA como uma prioridade em saúde pública: é a maior causa de demência representando de 50 a 70% dos casos diagnosticados (Hampel et al., 2021; Nitrini et al., 2009; Bottino et al., 2008), cuja prevalência dobra a cada cinco anos após os sessenta e cinco anos de idade (Prince et al., 2014). Estima-se que mais de oitenta milhões de pessoas sejam afetadas pela doença até 2040 (Brookmeyer et al., 2007; Ziegler-Graham et al., 2008). Nos próximos anos, se espera um aumento da prevalência da doença em países de baixa e média renda (Lane et al., 2017; Prince, et al., 2013).

Tendo em vista que os processos patogênicos da DA aparecem muitos anos antes do surgimento dos sintomas clínicos (Atri, 2019; Takada et al., 2014; Bateman et al., 2012), um dos maiores desafios dos cientistas nesta área de estudo tem sido o estabelecimento de critérios e instrumentos para o diagnóstico precoce da DA. Idealmente, esse diagnóstico deveria ser feito em indivíduos com sintomas muito leves, ou ainda em sujeitos assintomáticos, considerando que uma parte da população poderia adiar ou prevenir a demência por meio da prevenção à exposição a alguns fatores de risco, e que o diagnóstico e as intervenções precoces, que visem adiar o início da demência, podem ser benéficos para o paciente e seus cuidadores e representar economia significativa aos sistemas públicos de saúde (Rasmussen & Langerman, 2019). Além disso, as abordagens terapêuticas estudadas nos últimos anos e que visam a modificação do curso da doença ainda não se mostraram eficazes em conter sua progressão quando adotadas em estágios sintomáticos da doença (Vecchio et al., 2021).

A DA ocorre, na maioria dos casos, de forma aparentemente esporádica, embora formas familiares raras sejam ocasionadas pela mutação no processamento da

proteína precursora de amiloide (APP) e dos genes presenilina (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2). Nesses casos, os sintomas aparecem mais precocemente entre os 30 e 50 anos, diferente dos casos esporádicos tipicamente de início tardio – após os 65 anos. Os casos esporádicos são mais frequentemente associados à somatória de fatores ambientais e genéticos, tendo o gene APOE e suas variantes ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) como principal fator de risco para o aparecimento da doença, chegando a ser oito vezes mais frequente em portadores do que em não portadores do gene (Loy et al., 2014). A presença de APOE e suas variantes está associada a depósitos acelerados do peptídeo beta amiloide ($A\beta_{42}$) e maior risco e aparecimento mais precoce e dos sintomas clínicos da DA. As duas formas de apresentação da DA somadas representam a sexta maior causa de morte nos Estados Unidos (Alzheimer's Association, 2018).

Com base nos conhecimentos de que se dispõe até o momento, a DA tem sido considerada uma doença com causas multifatoriais relacionadas à combinação de fatores genéticos e ambientais que incluem: 1) alterações no sistema colinérgico (Stanciu et al., 2019; Ferreira-Vieira et al., 2016); 2) depósito do peptídeo beta amiloide decorrente da clivagem imprópria do precursor da proteína amiloide (APP) (Ferreira-Vieira et al., 2016; Ferreira et al., 2021); 3) precipitação de emaranhados neurofibrilares decorrente da hiperfosforilação da proteína tau (Chong et al., 2018); 4) estresse oxidativo (Leblhuber et al., 2021); 5) inflamação neural e periférica crônica (Leblhuber et al., 2021; Suß et al., 2021; Guzman-Martinez et al., 2019); 6) altas concentrações de metais pesados (Huat et al., 2019); 7) doenças metabólicas incluindo obesidade, desregulação da homeostasia do colesterol e diabetes tipo 2 (Vinuesa et al., 2021).

No que se refere ao processo fisiopatológico da DA, a doença afeta especialmente o lobo temporal medial e áreas associativas no neocórtex, onde estão presentes os principais marcadores da doença (placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares) relacionados à superprodução e agregação do peptídeo beta amiloide e à hiperfosforilação da proteína Tau nos neurônios acometidos. Essas alterações ocasionam a ativação de cascatas neurotóxicas e mudanças no citoesqueleto que, no limite, acarretam disfunção e morte neuronal. A disfunção sináptica e distrofia neuronal decorrentes desse processo acomete inicialmente estruturas hipocâmpais, límbicas e pré-frontais cujo comprometimento ocasiona os sintomas cognitivos que

compõem a síndrome neuropsicológica progressiva observada nesses pacientes. A evolução da doença gera prejuízo de outras áreas cerebrais com correspondente comprometimento comportamental e do funcionamento em atividades da vida diária até a absoluta dependência de cuidados externos mesmo em tarefas de autocuidado (De-Paula et al., 2012).

Embora o diagnóstico definitivo da DA requeira a comprovação *post-mortem* dos agentes patológicos da doença (Frota et al., 2011), algumas abordagens laboratoriais (Forlenza et al., 2010) especialmente associadas à investigação clínica (Olsson et al., 2016; Diniz et al., 2008) têm revelado elevado valor preditivo da demência. Um estudo longitudinal recente, realizado em nosso grupo demonstrou que a presença de biomarcadores líquóricos que denotem a assinatura patológica da DA também é capaz de prever a evolução do declínio cognitivo à demência nos anos subsequentes (Forlenza et al., 2015).

Do ponto de vista clínico, a DA é caracterizada por deterioração lenta e progressiva das funções mentais e cognitivas. O *National Institute on Ageing and Alzheimer's Association* (NIA-AA) reconhece apresentações atípicas DA e suas variantes, que cursam com sintomas iniciais associados a prejuízos da linguagem, visuoespaciais e disfunções executivas (McKhann et al, 2011). No entanto, a apresentação típica e mais frequente da doença acomete de forma insidiosa a memória, e seu declínio é marcado por dificuldade na formação de novas memórias. Ao longo da progressão da doença, as dificuldades se estendem a outras funções cognitivas, impactando o desempenho de atividades instrumentais da vida diária (Atri, 2019; Weintraub et al., 2012). Apesar das típicas disfunções cognitiva, comportamental e funcional, a progressão da doença pode assumir características singulares em cada paciente o que se deve principalmente a fatores pré-existentes (condições de saúde prévia, comorbidades, estilo de vida) que podem ocasionar o agravamento na severidade dos sintomas (Matthews et al., 2016; Sullivan et al., 2018; Norton et al., 2014).

2.1.1. Demência da Doença de Alzheimer

As alterações fisiopatológicas associadas à DA acarretam a progressão dos sintomas à demência. Critérios diagnósticos foram definidos em consenso (McKhann et al, 2011) para o quadro de DA provável e estabelecem sintomas comportamentais ou

cognitivos que interfiram na habilidade de funcionar no trabalho ou em atividades diárias que representem declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho e que não possam ser explicados por delirium ou transtornos psiquiátricos maiores. Além disso, o comprometimento cognitivo deve ser detectado e diagnosticado por meio da combinação de (1) dados de história obtidos com o paciente e um informante reconhecido, (2) avaliação cognitiva objetiva, seja uma avaliação do estado mental colhida no leito ou avaliação neuropsicológica. Avaliação neuropsicológica deve ser feita quando a avaliação da história e do estado mental não puderem oferecer diagnóstico confiável. Os comprometimentos cognitivos e comportamentais devem envolver ao menos dois dos seguintes domínios: memória, raciocínio lógico e julgamento, habilidades visuoespaciais, linguagem e comportamento (mudanças de humor não habituais como agitação, prejuízo da motivação ou da iniciativa, apatia, retração social, comportamentos socialmente inadequados etc.).

2.2. *Comprometimento cognitivo leve (CCL)*

A caracterização da transição do envelhecimento normal à demência envolve a identificação de condições cognitivas e/ou comportamentais que, embora insuficientes para o diagnóstico de quadros demenciais, acarretam queixas subjetivas ou alterações objetivas do funcionamento habitual do indivíduo.

O diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) foi inicialmente descrito por Petersen e colaboradores (1999) e revisado em 2004 (Petersen, 2004) para incluir os seguintes critérios: 1) queixa subjetiva de memória, preferencialmente corroborada por um informante; 2) cognição prejudicada para a idade demonstrada por avaliação neuropsicológica; 3) função cognitiva geral preservada, 4) atividades da vida diária intactas; 5) sem demência.

CCL pode ser dividido em subcategorias como ilustra a Figura 1: o CCL amnésico (prejuízo exclusivo da memória), CCL não amnésico (prejuízo de apenas um outro domínio cognitivo que não a memória) e CCL de múltiplos domínios (com comprometimento de dois ou mais domínios cognitivos), podendo ser amnésico de múltiplos domínios – prejuízo da memória e mais um domínio cognitivo – ou não

amnéstico de múltiplos domínios -prejuízo de duas ou mais funções que não a memória (Petersen, 2004).

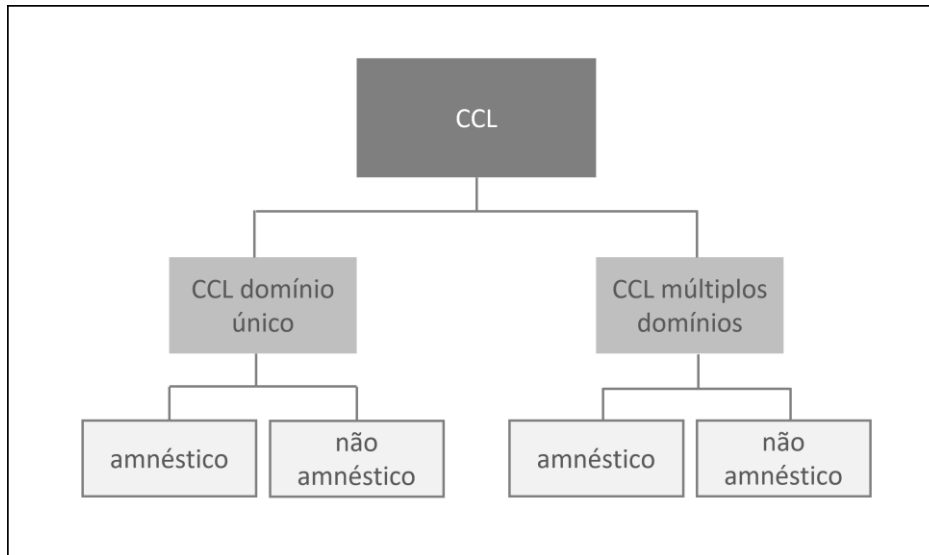


Figura 1: Classificação dos pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) de acordo com o tipo e número de domínios cognitivos afetados – traduzido de Forlenza et al., 2013.

Considerado uma condição prodrômica da demência, o CCL é marcado por queixas cognitivas maiores do que as esperadas para a faixa etária embora com mínimo impacto no desempenho das atividades da vida diária (AVD), sem que os critérios para demência sejam preenchidos (Brenton et al., 2018). Aproximadamente metade desses indivíduos (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009) terão seus diagnósticos convertidos para demência em três anos.

A prevalência do CCL aumenta com a idade e diminuição da escolaridade em estudos Classe I, com incidência de desenvolvimento de demência de 14,9% em indivíduos com mais de 65 em dois anos de seguimento. Na comparação com indivíduos saudáveis da mesma faixa etária, num período de 2 a 5 anos, idosos com CCL tinham risco relativo de desenvolver demência (de todos os tipos) de 3,3 e de 3,0 de receberem o diagnóstico de DA. Embora a literatura documente a reversão de CCL para cognição normal, estudos indicam a persistência do risco de conversão para a demência, mesmo após a reversão (Petersen et al., 2018).

Uma vez que indivíduos com CCL podem melhorar sua condição cognitiva, permanecer estáveis ou progredir para a demência, a identificação de marcadores que possam contribuir para a diferenciar esses casos entre si é de fundamental importância para seu prognóstico, embora ainda não haja nenhum método que possa detectar especificamente o risco de progressão nesses indivíduos.

2.3. Memória

Fundamental para todas as funções cognitivas e provavelmente para tudo o que é intrinsecamente humano no comportamento de uma pessoa é a capacidade de memorizar, aprender e o acesso intencional de depósitos de conhecimento (...). A memória liberta o indivíduo da dependência de urgências fisiológicas ou do acaso situacional para a busca do prazer; temor e desespero não acontecem num vácuo da memória. A memória severamente comprometida isola pacientes do contato significativo com o mundo à sua volta e os priva do senso de continuidade pessoal, deixando-os abandonados à dependência (Lezak et al., 2012; p59 – em tradução livre)

A memória caracteriza-se como uma função bastante complexa, cujo funcionamento permite não apenas o armazenamento e acesso a informações relevantes ao nosso funcionamento e fundamentais à nossa sobrevivência, mas nos garante o senso de identidade somente possível mediante o acesso a nossa história pregressa e nossa capacidade de idealizar o futuro (Kandel, 2014).

Como descrito desde a década de 60 por Brenda Milner a memória não é um conceito unitário, mas sim se refere a um conjunto de habilidades (Milner, 1962, 1965, 1972; Corkin, 1968). Ela pode ser entendida como o uso do produto do aprendizado e/ou o processo de retenção e evocação de informações (Crowder, 1976; Gregg, 1975; Neath, 1997; Roediger et al., 2007) e pode ser dividida em dois grandes sistemas: memória declarativa - ou explícita - e a não declarativa - ou implícita (Squire & Knowlton, 2000).

A memória declarativa é composta pelos elementos episódico e semântico. A memória episódica se refere à recordação de fatos e informações relacionadas a contextos, a memória semântica, por sua vez, refere-se ao registro de conceitos, significados e informações não contextuais (Lezak et al., 2012).

A memória também pode ser subdividida em categorias baseadas no tempo de duração do registro. Neste caso, a memória de curto prazo, é aquela responsável pela manutenção de informação por um período limitado, com capacidade limitada e que pode ter duração de alguns minutos, horas ou dias, embora nunca de forma permanente (Tranel & Damasio, 2002).

A memória de longo prazo refere-se à capacidade ilimitada do organismo de adquirir e armazenar novas informações, e é a categoria da memória mais frequentemente afetada em indivíduos amnésicos que se mostram, na maior parte das vezes, capazes de reter informações por períodos curtos, embora incapazes de evocá-los mais tardiamente (Lezak et al., 2012).

Os sintomas tipicamente associados aos estágios iniciais da DA referem-se à memória episódica e da capacidade de nomeação ou semântica, ambas relacionadas à memória de longo prazo, o que se deve ao fato de que as mudanças neuropatológicas da Doença DA têm início em neurônios límbicos menos mielinizadas em áreas relacionadas à memória e à aprendizagem como o córtex entorrinal e as formações hipocampais, avançando em seguida para outros córtices de associação temporal, parietal e frontal cujas lesões provocarão posterior agravamento do declínio cognitivo (Jahn, 2013).

2.3.1. Memória operacional

O primeiro modelo teórico de memória foi escrito por Atkinson e Shiffrin em 1968 e incluía apenas três tipos de memória: uma memória sensorial que fazia o armazenamento inicial temporário da informação sensorial recém adquirida, uma memória de curto prazo, que fazia a retenção por períodos ainda bastante curtos (15 a 30 segundos) e uma memória de longo prazo, responsável pelo armazenamento permanente de informações. Estudos neuropsicológicos posteriores demonstraram falhas neste modelo que incluíam o fato de que ele assumia que o armazenamento de conteúdos na memória de curto prazo era suficiente para que esse conteúdo fosse

posteriormente armazenado na memória de longo prazo e que a memória operacional era necessária para o pleno funcionamento cognitivo, o que não se sustentava clinicamente uma vez que alguns pacientes estudados revelavam boa capacidade cognitiva geral apesar de falhas importantes na memória operacional (Baddeley, 2012).

Baddeley e Hitch em 1974 criaram novo modelo que dividia a memória operacional em três componentes: 1) alça fonológica: relacionada ao armazenamento temporário de conteúdos verbais, 2) esboço visuoespacial: responsável pela retenção de conteúdos visuoespaciais), 3) executivo central: considerado um modulador da atenção.

Novos estudos evidenciaram aspectos do funcionamento da memória operacional que não haviam sido considerados no modelo inicial: 1) a maior dificuldade de alguns pacientes em utilizar a memória operacional para o manejo de informações não familiares (em outra língua, por exemplo) do que de informações familiares, sugeria que haveria um trânsito de informações entre a memória de longo prazo e a memória operacional (Baddeley et al., 1988). Esse achado levou à reformulação do modelo original de forma a incluir esta troca de conteúdo entre a alça fonológica e o esboço visuoespacial e a memória de longo prazo (Baddeley, 1996).

Mais tarde, novos achados levaram à necessidade de que o modelo incluísse, além do executivo central e seu manejo atencional, um componente que previsse a capacidade de armazenar informações. Neste novo modelo (Baddeley 2000), o cientista incluiu o retentor episódico que atuaria como um armazenador de conteúdos integrados entre as duas modalidades principais de informação (fonológica e visuoespacial), prevendo a interação entre essas informações de maneira a gerar conteúdos multidimensionais, dotados de significado e que tivessem seu trânsito facilitado entre a memória operacional e a de longo prazo (Baddeley et al., 2011).

A memória operacional é então considerada um armazenador temporário, associado ao processamento de informações utilizado para a resolução de problemas e outras operações cognitivas realizadas em um tempo limitado. De maneira geral, ela estaria relacionada à manutenção “*online*” de uma informação na consciência de forma a guiar o comportamento do indivíduo na ausência de pistas externas (Baddeley, 2002).

Em 2012, Baddeley propõe uma nova visão do funcionamento da interação entre percepção e a memória operacional em que assume que a integração entre cor e forma ocorreriam no esboço visuoespacial, o que presume a memória associativa como parte da memória operacional, de forma que a associação entre cor e forma seria transmitida à memória de longo prazo como uma unidade integrada, já como uma unidade de significado, como ilustra a Figura 2.

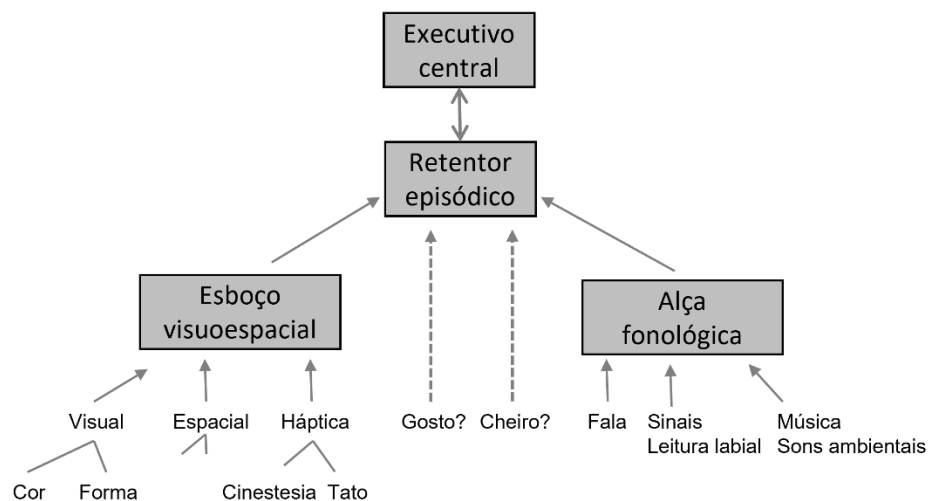


Figura 2: Visão especulativa do fluxo de informação entre percepção e a memória operacional (Traduzido de Baddeley, 2012)

2.3.2. Memória Associativa

O cérebro é o órgão responsável por realizar a integração entre diferentes tipos de informações ambientais de forma a conferir nexos e significado ao ambiente. Nossa capacidade de localizar um produto na gôndola do supermercado, por exemplo, requer que tenhamos em mente as características desse produto (cor, forma, localização) para que possamos discriminá-lo dos demais à sua volta. De fato, a maior parte de nossas ações depende dessa capacidade integrativa do nosso sistema nervoso, cujo prejuízo poderia ocasionar perda da autonomia (Cecchini & Della Sala, 2022).

O processamento de informações visuais se inicia na retina e, no córtex sensorial primário, por meio do trabalho de redes neurais distintas, ocorre o processamento de atributos específicos dessas informações tais como cor, forma, movimento,

luminância, entre outros (Denys et al., 2004; Kandel & Wurtz, 2000; Van & Drury, 1997). Em níveis superiores do processamento, esses atributos fundamentais da informação visual são recombinações de maneira a juntos, conferirem coerência ao estímulo observado (Cechinni & Della Sala, 2022). A função responsável pela combinação desses processos é chamada “Associação¹” e opera em vários níveis neuronais desde a percepção até a memória e a ação (Ecker, Zimmer, & Groh-Bordin, 2007; Ghose & Maunsell, 1999; Groh-Bordin, Zimmer, & Mecklinger, 2005; Roskies, 1999; von der Malsburg, 1995; von der Malsburg, 1999; Wolfe & Cave, 1999; Zimmer, Mecklinger, & Lindenberger, 2006, Cechinni & Della Sala, 2022). “Associação” é então a função cerebral que media a combinação de múltiplas fontes de informação para formar uma representação coerente do mundo real” (Treisman, 1996; 1998; 1999; Treisman & Gelade, 1980; Zimmer et al., 2006).

A maneira como se dá a formação desse “aglomerado” de informações na memória operacional ainda é controversa na literatura. Luck e Voguel (1997) realizaram uma série de experimentos em que estabeleceram que o limite da capacidade da memória operacional visual seria de quatro objetos, mas que o número de atributos individuais (cor, forma) poderia ser maior, de forma que seria possível, por exemplo, armazenar quatro objetos, cada um de formas e cores diferentes, o que resultaria em quatro objetos, porém oito atributos. No entanto, outros estudos não foram capazes de obter os mesmos resultados (Wheeler & Treisman, 2002; Parra et al., 2011a,b). Outro estudo sugere que a capacidade da memória operacional estaria limitada à quantidade de atributos e não de objetos (Schneegans & Bays, 2019).

Existem duas formas por meio das quais os processos integrativos se dão. Na primeira, são combinados diferentes estímulos, por exemplo, uma face e um nome, um objeto e sua localização (Bier et al., 2008; Barnett et al., 2015; Blackwell et al., 2004; Liang et al., 2016; Treisman and Zhang, 2006). Na segunda, é realizada a integração de diferentes atributos ou características em um mesmo objeto, por exemplo integrar a cor e a forma de um mesmo objeto (Cecchini et al., 2017, 2020; Della Sala et al., 2012; Parra et al., 2009a; Norton et al., 2020; Parra et al., 2010). O

¹ O termo inglês “*binding*” será traduzido neste trabalho como “Associação”, grafado em letra maiúscula para garantir a distinção de seu significado (função mental superior que garante a combinação de elementos fundamentais de um estímulo) de seus demais usos no decorrer do texto.

primeiro processo é chamado “Associação relacional” e o segundo “Associação conjuntiva”².

Diferentes regiões do cérebro parecem estar envolvidas em no processo Associativo. Para que essas funções associativas se deem, o hipocampo parece mediar a formação de representações integradas na memória (Moses & Ryan 2006), de forma que sua participação ou não nesse processamento suporta a definição dos dois tipos de Associação. A Associação relacional requer o envolvimento da estrutura hipocampal (Hannula et al., 2006; Kan et al., 2007; Monti et al., 2015; Nichols et al., 2006; Olsen et al., 2012; Olson et al., 2006), enquanto a mesma estrutura não parece estar envolvido na Associação conjuntiva (Xu, 2007; Piekema et al., 2010; Staresina & Davachi, 2010; Ibanez & Parra, 2014; Valdés Hernández et al., 2020).

Alguns estudos já demonstraram que a complexidade do estímulo a ser analisado interfere na capacidade do indivíduo de reter a informação associativa em sua memória operacional (Eng, Chen, & Jiang, 2005), e que essa capacidade fica ainda mais limitada dependendo do tempo de exposição do sujeito ao estímulo: quanto mais curta a visualização, maior a chance de que ele não consiga reter de forma eficiente a combinação de atributos daquele estímulo, o que sugere que quanto maior a complexidade da imagem, mais limitada a capacidade da memória. No entanto, outros estudos apontam que experiências anteriores facilitam a análise detalhada de um estímulo para a formação de uma representação simplificada dele, ou seja, a memória associativa seria afetada pela exposição prévia (Jackson & Raymond, 2005).

A manutenção de informações na memória de curto prazo parece ocorrer sem que seja necessário esforço atencional (Allen et al., 2006; 2012; Morey and Bieler, 2013; Vergauwe et al., 2014). Porém a formação de representações que possam ser evocadas tardiamente parece requerer recursos cognitivos mais robustos (Tulving, 2002).

2.3.2.1. Memória associativa e efeito da idade e da escolaridade.

No que se refere ao desempenho da memória associativa no envelhecimento, estudos já demonstraram declínio das capacidades Associativas (objetos e sua localização,

² Neste texto, as expressões “associação conjuntiva” e “associação relacional” referem-se às expressões em inglês “*conjunctive binding*” e “*relational binding*” respectivamente.

nomes e faces, objetos e cores) em idosos especialmente relacionado à memória de longo prazo (Chalfonte and Johnson, 1996, Hashtroudi, Johnson, & Chrosniak, 1989; Henkel, Johnson, & De Leonardis, 1998; Johnson, De Leonardis, Hashtroudi, & Ferguson, 1995).

A Associação relacional parece estar especialmente afetada tanto na memória de longo prazo (Old & Naveh-Benjamin, 2008), quanto na de curto prazo (Chen & Naveh-Benjamin, 2012; Cowan et al., 2006; Fandakova et al., 2014; Mitchell et al., 2000; Pertzov et al., 2015; van Geldorp et al., 2015; Read et al., 2016).

Já a Associação conjuntiva não se mostrou afetada pelo envelhecimento tanto em paradigmas de reconhecimento (detecção de mudança) quanto em evocação livre (Brockmole et al., 2008; Brockmole e Logie, 2013; Brown et al., 2017; Isella et al., 2015; Bastin, 2017; Killin et al., 2018; Yassuda et al., 2020).

2.3.3. *Memória Associativa e Doença de Alzheimer e no Comprometimento Cognitivo Leve*

Marcadores ideais para a detecção do declínio cognitivo associado a processos neurodegenerativos não deveriam sofrer impacto de idade e escolaridade, tendo em vista a necessidade de se estabelecer uma relação direta entre a alteração funcional e o quadro neuropsiquiátrico. O fato de o desempenho de indivíduos idosos em tarefas de memória associativa não se mostrar afetado por estes fatores sociodemográficos, tem despertado a atenção de pesquisadores sobre essa ferramenta e seu uso no diagnóstico de Doenças neuropsiquiátricas, especificamente no *continuum* CCL-DA.

Muitos estudos têm evidenciado a deficiência da habilidade de associar diferentes tipos de informação na memória nos estágios iniciais da DA (Alberoni, et al., 1992; Dudas et al., 2005; Granholma & Butters, 1988; Hodges & Greene, 1998; Lindeboom et al., 2002; Blackwell et al., 2004; Fowler et al., 2002; O'Connell et al., 2004; Swainson et al., 2001).

O estudo de Swainson e seus colaboradores (2001) não apenas demonstrou a capacidade de tarefas de aprendizagem associativa de discriminar sujeitos com DA daqueles com quadros depressivos e com CCL, como pode dividir os sujeitos pertencentes ao grupo com CCL em CCL conversores e não conversores, evidenciando características do desempenho desses dois grupos que indicariam

maior risco de conversão para a DA em um deles. Esses achados foram confirmados mais tarde pelo estudo de Blackwell e seus colaboradores (2004), reforçando o poder de predição de conversão das tarefas de aprendizagem associativa.

Outros trabalhos confirmaram o comprometimento da capacidade associativa em pacientes com DA, especificamente indicaram o prejuízo nesses sujeitos da habilidade de relacionar objetos e sua localização e faces e sua localização (Brandt et al., 2005 e Dudas et al., 2005 respectivamente). Embora, nesses estudos os déficits encontrados possam ser atribuídos a dificuldades específicas de localização e não da Associação entre os elementos, outros estudos demonstraram dificuldades na Associação de outras informações: palavras e palavras, faces e nomes, objetos e cores, objetos e objetos (Della Sala et al., 2002; Lindeboom et al., 2000; Hodges and Greene, 1998; Gallo et al., 2004). Lindeboom e seus colegas (2002) estudaram pacientes com DA, Demência Vascular, Demência Frontotemporal, Demência Subcortical e Demência por Corpos de Lewy e demonstraram que tarefas de associação entre duas imagens poderiam discriminar indivíduos com DA daqueles com outras demências com alta especificidade.

Parra e seus colaboradores (2009a) estudaram pacientes com DA e idosos saudáveis em tarefas de memória visual para cores, objetos e para a Associação entre objetos e cores e observaram que o desempenho dos pacientes com DA se mostrou significativamente pior em tarefas de memória associativa do que aquele observado nas demais atividades em comparação com o grupo controle.

Em outro estudo, 3 grupos de voluntários foram definidos envolvendo: indivíduos diagnosticados com DA pré-senil, seus familiares portadores assintomáticos da mutação E290A da presenilina 1 e seus familiares não portadores da mutação genética. Os três grupos foram submetidos a tarefas envolvendo reconhecimento de cores, formas e da Associação de cores e formas. Pacientes e seus familiares portadores da mutação gênica obtiveram desempenho significativamente pior do que seus parentes saudáveis, somente em tarefas envolvendo memória associativa. Vale ressaltar que não foram observadas diferenças significativas entre o desempenho de portadores assintomáticos e não portadores da mutação gênica nos testes neuropsicológicos, o que revela o potencial de tarefas de memória associativa como marcadores pré-clínicos da DA familiar (Parra et al., 2010).

Estudos mais recentes reforçaram a capacidade das tarefas de memória de curto prazo associativa conjuntiva na detecção precoce da DA (Logie et al., 2015), bem como a alta sensibilidade e especificidade desse método para a DA (Della Sala et al., 2012; Martínez et al., 2019). A possibilidade de identificação de um marcador de alta sensibilidade e especificidade para a DA contribuiria significativamente para o diagnóstico diferencial da DA em relação a outros quadros neurodegenerativos.

Dois estudos compararam o desempenho de pessoas com DA com o de indivíduos com outros quadros neurodegenerativos: demência frontotemporal (Cecchini et al., 2017), demência vascular, demência por Corpos de Lewi e demência da Doença de Parkinson (Della Sala et al., 2012) em tarefas de memória de associação conjuntiva e evocação espontânea. Os resultados revelaram prejuízo da capacidade de Associação conjuntiva apenas no grupo DA.

Outro trabalho comparou o desempenho de indivíduos com CCL e DA com sujeitos enquadrados no *continuum* da Doença de Parkinson (sem prejuízo cognitivo, com CCL devido à Doença de Parkinson e com a demência da Doença de Parkinson) em uma tarefa de detecção de mudança. Os resultados mais uma vez revelaram prejuízo da capacidade Associativa apenas no grupo DA (Kozlova et al., 2020).

Em estudo recente (Cecchini et al., 2021) foram comparados os desempenhos em tarefas de memória Associativa conjuntiva de três grupos: sem prejuízo cognitivo, com CCL amnésico e com DA. Os grupos foram analisados e subdivididos em outras quatro categorias: com neurodegeneração (PIB PET³) com ou sem biomarcador positivo para DA (PET⁴) e sem neurodegeneração com ou sem biomarcador positivo para a DA. Os resultados indicaram capacidade da tarefa de discriminar, entre os indivíduos sem neurodegeneração, aqueles com marcadores positivos para a DA. Além disso, em comparação com as demais tarefas cognitivas realizadas, somente a tarefa de Associação conjuntiva se mostrou capaz de discriminar os três grupos.

2.4. *Movimento ocular*

A experiência visual subjetiva envolve a complexa interação entre os olhos, o cérebro e o mundo à nossa volta. É essa interação que nos proporciona o senso de cor,

³ PIB: Pittsburgh Compound-B

⁴ PET: *positron emission tomography* – tomografia por emissão de pósitron

profundidade, distância, reconhecimento de padrões, coordenação visuomotora entre outras habilidades.

A evolução da tecnologia dos equipamentos destinados à aferição dos padrões oculomotores fomentou a utilização dos parâmetros oculares na compreensão de diferentes quadros neuropsiquiátricos, bem como sua aplicação em áreas como o marketing, design e a interação homem-máquina (Mahanama et al., 2020).

Existem cinco tipos diferentes de movimento oculares, dois deles estão destinados a proporcionar a estabilização do olhar (vestíbulo-ocular e nistagmo optocinético). Os movimentos responsáveis por posicionar a fóvea, área de alta resolução visual, nos objetos relevantes à nossa volta são chamados movimentos orientadores do olhar e compreendem: movimentos sacádicos, movimentos de perseguição lenta e vergência (Duchowski, 2017; Hejtmancik et al., 2017)

As informações provenientes do mundo ao nosso redor podem ser interpretadas como uma sequência de fixações e sacadas. Fixações se referem ao período em que o olhar permanece estável em uma determinada localização. Já as sacadas referem-se ao movimento rápido dos olhos que ocorre entre duas fixações. Enquanto as sacadas direcionam nosso olhar para estímulos presentes em nosso campo visual, as fixações são o momento em que de fato se dá o processamento da informação visual. Sacadas são inibidas quando dedicamos atenção a um estímulo estável no espaço, para que se obtenha a melhor fixação central possível (Burr et al., 1994; Fischer & Breitmeyer, 1987). A Figura 3 apresenta de forma esquemática a tradução do sumário de eventos oculomotores, métodos de análise e medidas possíveis desses eventos feita por Mahanama e colaboradores (2022).

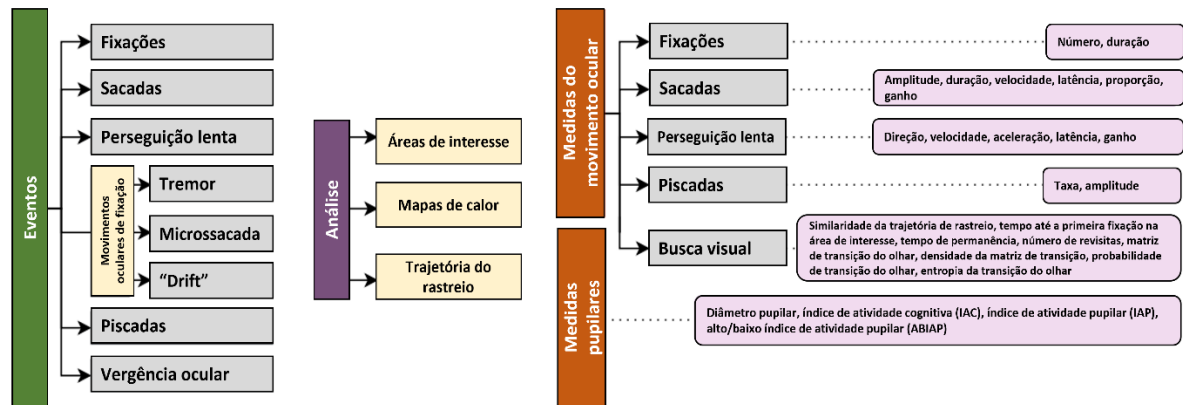


Figura 3: Sumário dos eventos oculomotores (esquerda), métodos de análise (centro) e medidas (direita) - traduzido de Mahanama et al., 2022

A análise de dados do movimento ocular pode se dar por meio da definição de áreas de interesse (ADI). ADI são uma forma de analisar o movimento ocular restringindo esta análise a algumas regiões específicas na cena visual (Holmqvist et al., 2011; Hessels et al., 2016) e elas são definidas por meio da delimitação do espaço em que as fixações e demais parâmetros de movimentação ocular serão contabilizados.

Outro método são os mapas de calor que se referem à análise da distribuição do movimento ocular pela cena visual, podendo ser utilizada nos dados de um único participante ou de um grupo. Neste método, as áreas destacadas representam uma maior frequência ou probabilidade de localização das fixações. Nesta análise, a ordem das visitas e fixações não é considerada, mas sim a distribuição espacial desses parâmetros (Mahanama et al., 2022). A análise dos mapas de calor é especialmente útil na quando se analisa as regiões da cena visual a que os participantes dedicaram maior atenção (Snider et al., 2021).

2.4.1. Análise do movimento ocular no diagnóstico de doenças neuropsiquiátricas e na Doença de Alzheimer.

A literatura tem revelado que o movimento dos olhos na exploração do mundo visual não é aleatório, mas sim guiado por dois fatores: as propriedades físicas dos elementos apresentados em uma cena e a nossa experiência prévia, assim como o conhecimento sobre essa situação particular, ambos fornecidos pelos subsistemas de memória episódica e de memória semântica (Hannula et al., 2010).

Desde o estudo de Jones e colaboradores (1983), o primeiro a utilizar a análise do movimento ocular com pacientes com DA, muitos estudos foram conduzidos revelando déficits desses pacientes em aspectos do movimento ocular tais como sacadas intrusivas, alterações da fixação, movimentos sacádicos lentos (Sadun et al., 1987), movimentos de perseguição lenta (Fletcher & Sharpe, 1988) e aumento das sacadas de compensação (Hutton & Loewenson, 1984).

Mais recentemente, outros estudos do movimento ocular também têm demonstrado a eficiência dessa técnica na identificação de padrões comportamentais e cognitivos atípicos em indivíduos com Da e outros transtornos neuropsiquiátricos tais como a demência da Doença de Parkinson e a Esclerose Múltipla (Andersen & MacAskill, 2013; Pinto et al., 2012; Lagun et al., 2011; De Santi et al., 2011; Armstrong, 2008, 2009; Rizzo et al., 2000).

Outros achados indicam que a avaliação oculomotora pode contribuir para o diagnóstico da Degeneração Lobar Frontotemporal e desordens associadas (Garbutt, Matlin & Hellmuth, 2008), bem como na diferenciação entre pacientes com DA e Demência Semântica (Viskontas, Boxer & Fesenko, 2011). Além disso, essa metodologia se mostrou confiável na avaliação da memória em populações especiais (Hannula, et al., 2010; Daffner et al., 1992; Daffner et al., 1999) assim como no envelhecimento normal e em pacientes com transtornos psiquiátricos (Hannula, et al., 2010; Zola et al., 2000), tendo em vista que o método permite a análise de parâmetros comportamentais que não requerem respostas verbais ou explícitas de outra ordem.

No que se refere à análise do movimento ocular em pacientes com DA, Mosimann e seus colaboradores (2004) analisaram o padrão de exploração visual de pacientes com DA provável em comparação com controles saudáveis e identificaram que estes tendiam a analisar prioritariamente as pontas de ambos os ponteiros, áreas cuja somatória foi denominada “área de interesse” (ADI). Em contrapartida, pacientes com DA apresentavam um perfil de visualização menos preciso, com menor número de fixações dentro da ADI, e o tempo transcorrido até a primeira fixação ocular dentro dessa área mostrou-se significativamente maior do que o observado nos voluntários saudáveis.

Rösler e colaboradores (2000) analisaram o movimento ocular de voluntários jovens em comparação com idosos saudáveis e idosos com DA. Sujeitos com DA apresentaram maior número de fixações e maior duração dessas fixações em comparação com os demais grupos, o que, segundo os autores contribuiria para um aumento no tempo de detecção do estímulo no grupo de pacientes em comparação com os grupos de voluntários saudáveis.

Outros estudos sugerem que os padrões de movimento ocular também podem ter algum valor diagnóstico na identificação precoce do CCL (Lagun et al. 2011; Rizzo et al., 2000; Hannula et al., 2010; Nakashima et al., 2010; Crutcher et al., 2009; Zola et al., 2013). Mais especificamente, esses estudos apontam a possibilidade de identificação de déficits na função visual em pacientes com CCL que não apresentem queixas objetivas de memória (Rizzo et al., 2000). Porém, esses estudos não evidenciam de forma aprofundada quais desses déficits cognitivos poderiam ser considerados como preditores do risco de progressão do CCL para DA, embora elucidem a possibilidade de detecção de alterações hipocámpais ou outros danos estruturais ainda não aparentes por meio de imagens de ressonância magnética funcional.

2.4.2. Memória Associativa e Movimento Ocular

O movimento dos olhos tem revelado estar sob a influência de diferentes tipos de memória, permitindo que sua análise responda a várias questões relacionadas ao perfil mnésico de pessoas em diferentes faixas etárias (Hannula et al., 2010; Zola et al., 2013; Zola et al., 2000; Hannula et al., 2007; Hollingworth, 2009).

A representação da memória visual proveniente da cena visualizada facilita uma procura posterior por essa mesma cena visual. Dessa forma, a representação mnésica da cena na busca visual orientada não se limita à disposição espacial, mas também preserva informações sobre a forma e/ou identidade dos objetos que ocupam esses locais (Hollingworth, 2009, Moscovitch, 2008). Rizzo e seus colegas (2000) descobriram que, enquanto os pacientes com DA apresentaram um desempenho intacto em tarefas que avaliavam funções de nível perceptivo inferior, como a discriminação do movimento e acuidade visual, eles se encontravam afetados nos processos visuais de nível superior, tais como atenção dividida, atenção seletiva,

memória visual (Moscovitch, 2008), bem como na interferência (Yeung, 2011; Elbert & Anderson, 2009) e ambiguidade (Elbert & Anderson, 2009). Esses resultados sugeriram que os pacientes com DA possuem alterações não só na memória visual de curto prazo (MVCP), mas também em padrões perceptivos mais complexos, enquanto os sujeitos com CCL embora revelem déficits na memória icônica, parecem preservar o processo de transição para a MVCP (O'Connor & Ally, 2010; Lu, Madigan & Doshier, 2005; Parra et al., 2009c).

Alguns estudos têm se dedicado a criar tarefas comportamentais que possam revelar déficits visuais tipicamente presentes na DA por meio da análise de mecanismos de Associação de diferentes características através de diferentes dimensões (cor, forma, localização) ou vias visuais (ventral ou dorsal). Diferenças observadas nos resultados obtidos em cada estudo podem estar relacionadas a diferentes exigências dessas tarefas de desenvolver uma conexão efetiva entre as dimensões e características do estímulo observado (Grady & Craik, 2000; Grady et al., 2003; Olson & Jiang, 2002).

Fernández e colaboradores (2018) coletaram o padrão de movimentação ocular de indivíduos com DA inicial e controles saudáveis durante a realização de uma tarefa de Associação conjuntiva e detecção de mudança. Foram observados os já conhecidos déficits na memória de Associação conjuntiva associados a mudança no padrão de movimentação ocular, especificamente na duração média das fixações durante a etapa que envolvia a Associação de atributos.

Em outro estudo, pupilometria, fixações e movimentos exploratórios foram analisados durante a execução de uma tarefa de Associação conjuntiva. Um primeiro experimento envolveu indivíduos com DA e controles saudáveis e os dados revelaram alteração do diâmetro pupilar no grupo DA durante a execução prejudicada da tarefa cognitiva. No segundo experimento, indivíduos saudáveis foram comparados com aqueles com CCL, cujos dados revelaram prejuízo das fixações e do comportamento de exploração visual associado a um baixo desempenho na tarefa de Associação conjuntiva (Parra et al., 2020).

Em uma tarefa de detecção de mudança utilizando memória Associativa conjuntiva, Fernández e colaboradores (2021) avaliaram indivíduos com a síndrome clínica da Doença de Alzheimer e controles saudáveis, utilizando pupilometria e duração das fixações como parâmetros oculomotores. Foi encontrado efeito de interação entre

grupo e condição (Associativa *versus* não Associativa), evidenciando diferença primordial entre os grupos em tarefas envolvendo Associação entre atributos da imagem. Além disso, alterações na pupilometria discriminaram pacientes de controles saudáveis com 100% de especificidade, superando resultados do reconhecimento visual e duração das fixações.

3. OBJETIVOS

3.1. *Objetivo Geral:*

Investigar as alterações do movimento ocular preditivas da conversão para a DA no cumprimento de tarefas de memória associativa.

3.2. *Objetivos Específicos:*

- Analisar o padrão de movimento ocular de sujeitos controles e DA em tarefas de memória associativa.
- Identificar possíveis diferenças existentes entre o padrão de movimento ocular em tarefas de reconhecimento de estímulos isolados (cores e formas) e em tarefas de associação de características em cada grupo.
- Analisar o potencial preditivo dos parâmetros oculares em tarefas de memória associativa, na identificação do risco de conversão para a demência.

4. METODOLOGIA

4.1. *Visão Geral e Desenho do estudo:*

O presente estudo envolveu a análise do movimento ocular em idosos por meio de um dispositivo de rastreamento visual (*eye-tracker* – ET). Antes de realizarem a tarefa de memória, todos os sujeitos foram submetidos a uma coleta da linha de base oculomotora que não envolvia qualquer demanda cognitiva ou emissão de resposta verbal. Essa tarefa foi sucedida por outros quatro protocolos (Cores, Formas, Memória associativa conjuntiva regular e memória associativa conjuntiva irregular, respectivamente). Cada um desses protocolos, com exceção da linha de base, foi dividido em duas fases denominadas “fase de familiarização” e “fase de teste”, cada uma delas contendo 16 telas, totalizando 32 telas por protocolo. Já o protocolo de definição da linha de base, por não envolver tarefa cognitiva, continha apenas 16 telas, apresentadas sequencialmente em uma única fase. Parâmetros específicos do movimento ocular foram analisados conforme descrito mais adiante neste documento.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (apêndice A) foi colhido de todos os participantes, especificando diretamente sua participação voluntária, a manipulação anônima dos dados, as diretrizes de segurança e de boa prática clínica da Instituição. Um cuidador legalmente responsável foi solicitado a assinar o Termo em nome dos participantes com DA. Todos os sujeitos receberam uma cópia do documento. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – HCFMUSP – CAEE: 17901219.5.0000.

4.2. *Amostra:*

4.2.1. *Critérios de inclusão:*

- Controles tinham idade igual ou superior a 60 anos, sem alterações cognitivas ou funcionais (CDR=05).

• ⁵ Clinical Dementia Rating (Hughes et al., 1982, adaptado por Morris et al., 1993, com versão em português de Bertolucci et al., 2001).

- CCL tinham idade igual ou superior a 60 anos, com alterações de memória ou de outras funções cognitivas insuficientes para preenchimento dos critérios para demência estabelecidos pelo DSM-IV (CDR 0,5 ou diagnóstico de comprometimento cognitivo leve segundo critérios da Clínica Mayo).
- DA tinham idade igual ou superior a 60 anos e diagnóstico de DA provável (CDR 1 e diagnóstico de demência segundo critérios da NINCDS-ADRDA⁶ e DSM IV⁷).

4.2.2. Critérios de exclusão:

- Idade inferior a 60 anos.
- Analfabetos.
- Incapacidade de compreender ou realizar as tarefas.
- Dificuldades de calibração do equipamento.
- História clínica atual ou prévia de distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos com prejuízo das funções cognitivas;
- Demência moderada ou de outra etiologia não DA, mesmo que comórbida, comprovada por exames clínicos e de imagem.
- Quadro clinicamente instável ou saúde frágil;
- Abuso atual e/ou prévio de álcool ou drogas ilícitas;
- Problemas visuais e/ou oculomotores não corrigidos (cataratas, glaucoma, nistagmo, degeneração macular, baixa visão, descolamento de retina, perda de visão periférica etc.)
- Outras condições clínicas que possam alterar a cognição

4.2.3. Definição da amostra

Foi feita uma pré-seleção dos participantes a partir do banco de dados da coorte de voluntários do Ambulatório de Psicogeriatria do LIM-27. Na impossibilidade de completar a amostra com os voluntários disponíveis, novo recrutamento foi feito na comunidade por meio da divulgação de vagas para participação no estudo. Os contatos foram feitos inicialmente por telefone e, em seguida, por e-mail. Os interessados foram convidados a responder um questionário em que se analisavam

⁶ National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association.

⁷ Diagnostic and Statistical Manual, IV edition.

critérios mínimos de inclusão e exclusão no estudo. Os voluntários selecionados nessa fase, foram convocados a participar de uma etapa de triagem que consistia na realização de algumas das provas do protocolo neuropsicológico e da avaliação médica, com o objetivo de verificar o preenchimento dos demais critérios de inclusão. A partir dos resultados obtidos nessa fase, estando aptos a participar, os voluntários foram reconvocados a finalizar o protocolo neuropsicológico e a realizar a coleta de dados do movimento ocular.

Os diagnósticos foram definidos após finalizadas as coletas, em reunião multidisciplinar, contemplando exames clínicos, neuropsicológicos, laboratoriais e de imagem. Os exames laboratoriais e de imagem são coletados como rotina do acompanhamento desses pacientes no ambulatório e constam do banco de dados da coorte. Os participantes selecionados da comunidade deveriam trazer exames atualizados (realizados há no máximo de 6 meses), uma vez que a coleta desses dados não era atividade prevista por esse projeto, embora esses dados estejam disponíveis para utilização.

4.3. *Coleta de dados do ET*

4.3.1. *Aparato do experimento*

As imagens foram apresentadas em um monitor LCD Tobii® (Tobii Technology, Estocolmo, Suécia) de 23 polegadas, com resolução de 1920x1200 pixels (figura I) ao qual se encontra acoplado o *eye-tracker* Tobii® TX-300, devidamente configurado e calibrado de acordo com as características físicas de cada paciente – conforme descrição a seguir. O sistema capta a informação a 300 Hz com uma latência de processamento de 1-3,3ms. Os dados coletados foram registrados e filtrados utilizando-se o Tobii Studio® Software (software *offline* de análise do movimento ocular, Tobii Technology, Estocolmo, Suécia).

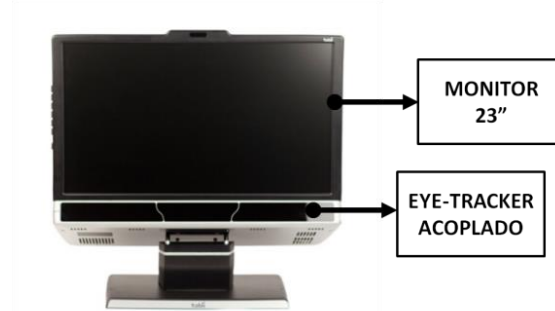


Figura 4: Imagem do equipamento utilizado para coleta de dados. Contendo um monitor LCD Tobii® de 24 polegadas em cuja base está acoplado o eye-tracker TX300.

Os participantes estiveram sentados a uma distância aproximada de 64 cm da tela onde os estímulos foram apresentados (ângulo visual total de 10.1 graus). A distância é minimamente variável em função principalmente da altura dos participantes, visando permitir a angulação ideal entre o olhar e o ponto central do monitor, garantindo melhores condições de calibração e captação. Nenhuma restrição de movimentos foi feita aos participantes, e eles foram instruídos a respeito da amplitude de movimentos possíveis com a cabeça (± 37 cm horizontalmente e ± 17 cm verticalmente), bem como da liberdade para piscar os olhos. As imagens utilizadas como estímulos foram apresentadas sobre um fundo cinza na tela com luminância de 181 cd/m^2 .

Visando evitar interferência do registro na complexidade da tarefa, não foi utilizado nenhum aparato pelos participantes para registro de suas respostas. Esse registro foi feito pelo examinador que, nas telas de teste, interrompia a apresentação dos estímulos e avançava para a próxima tela imediatamente após ouvir a resposta verbal dos participantes.

4.3.2. Condições de testagem:

Antes do início das provas, os participantes foram submetidos a uma tarefa que visava verificar a capacidade de discriminar e nomear as cores utilizadas nos diferentes protocolos. A tarefa consistia na apresentação, no monitor, de dois retângulos de cores iguais ou diferentes. Coube aos participantes inicialmente dizerem se as cores ali apresentadas eram iguais ou diferentes e então nomeá-las. Todos os participantes incluídos na amostra revelaram-se capazes de fazê-lo corretamente.

Foi solicitado aos pacientes que apresentassem avaliação oftalmológica, incluindo exame da acuidade visual realizada há no máximo 18 meses, visando descartar alterações oculares que pudessem comprometer sua capacidade de cumprir adequadamente a tarefa ou ocasionar alterações do movimento ocular. Participantes que faziam uso de lentes corretivas foram instruídos a mantê-las durante a coleta de dados, tendo sido excluídos aqueles cujas lentes impediram a calibração do equipamento.

O procedimento de coleta teve duração aproximada de 50 minutos. Cada protocolo (descrita mais adiante nesse documento) foi antecedido por duas etapas de treino visando garantir a compreensão das instruções: na primeira, foram utilizadas impressões em papel de alguns exemplos das telas da tarefa a ser realizada. Nesta fase, as instruções foram repetidas tantas vezes quantas fossem necessárias para que o participante as compreendesse satisfatoriamente. Na segunda, uma simulação com quatro itens da tarefa a ser realizada antecedeu cada protocolo utilizando o próprio equipamento. Participantes que apresentaram limitação da capacidade de compreender as instruções ou de realizar a tarefa durante as etapas de treino foram excluídos.

4.3.3. Calibração:

Rastreadores oculares (ET) calculam o reflexo de uma fonte de luz (infravermelho neste caso) em relação ao seu reflexo na córnea e na pupila. A movimentação dos olhos, provoca uma mudança nesses padrões de reflexão, permitindo ao equipamento calcular a posição dos olhos e a direção do olhar. Uma vez que o formato e tamanho dos olhos varia entre indivíduos, a calibração se faz necessária para que este cálculo possa ser feito para cada participante, de maneira a identificar seu ponto de fixação. Sendo assim, a precisão e fidelidade dos dados de movimentação ocular dependem de uma calibração bem-sucedida.

Neste estudo, a calibração, bem como a captação do movimento ocular dos pacientes durante a testagem, foi feita utilizando informações binoculares. Foi adotada a metodologia de calibração com 5 pontos.

Aos participantes foi solicitado seguir com os olhos um círculo vermelho que se movimentava pela tela fazendo breves paradas sobre cada um dos pontos definidos

para calibração (quatro vértices do monitor e um ponto central na tela). O procedimento foi repetido tantas vezes quantas se fizeram necessárias para que todos os pontos indicassem acurácia e precisão da captação em cada região específica.

Alguns problemas relacionados à calibração do equipamento são considerados normais, frequentemente associados a questões morfofuncionais de alguns dos participantes (formato dos olhos, distância entre as pálpebras, direção de projeção dos cílios) e a interferência de fatores externos na aquisição (óculos multifocais, lentes riscadas ou sujas, distância do paciente em relação ao monitor, angulação do monitor) (Nyström, 2013). Pacientes que não obtiveram calibração satisfatória mesmo após correção dos fatores interferentes foram excluídos.

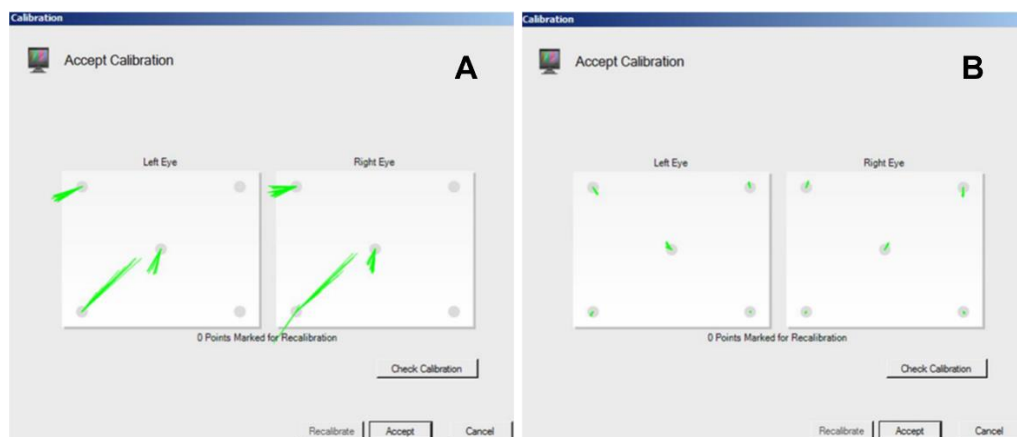


Figura 5: Imagens obtidas da tela do Tobii Studio durante a calibração do aparelho para o uso por dois pacientes diferentes. Os 5 pontos observados na tela representam as extremidades do monitor acrescidas de seu ponto central. Na figura A, as linhas verdes representam vetores de erro, cujo comprimento indica a diferença entre o ponto de fixação calculado pelo eye-tracker e a posição real do ponto. A figura B ilustra as linhas verdes de pequena amplitude e situadas dentro do perímetro dos 5 pontos, denotando adequada sobreposição entre a localização real do ponto de fixação e aquela calculada pelo eye-tracker.

4.4. Instrumentos

4.4.1. Protocolo Neuropsicológico:

A avaliação Neuropsicológica foi aplicada por profissional habilitado, devidamente treinado. O protocolo teve duração média de 90 minutos e continha os seguintes instrumentos:

- Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (Rey, 1964; Malloy-Diniz et al., 2007)

- Teste de Memória Comportamental de Rivermead (Wilson et al., 1989; Yassuda et al., 2010)
- Teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944; Oliveira et al., 2004)
- Teste de Trilhas (Spreeen & Strauss, 1998; Campanholo et al., 2014)
- Teste de Stroop (Spreeen & Strauss, 1998; Campanholo et al., 2014)
- Tarefa de Fluência Verbal Fonêmica (Spreeen & Strauss, 1998)
- Subteste de Dígitos da Escala de Inteligência de Weschler para Adultos – Revista (Wechsler, 1997; Nascimento, 2004)

Os seguintes instrumentos foram utilizados na etapa de triagem dos participantes: Teste de Memória Comportamental de Rivermead, Teste de Trilhas, Figura Complexa de Rey-Osterrieth, Tarefa de Fluência Verbal Fonêmica. As demais tarefas foram aplicadas somente após a confirmação do preenchimento dos critérios de inclusão pelos participantes.

4.4.2. Protocolo clínico:

A avaliação clínica foi conduzida por médicos psiquiatras ou neurologistas e teve duração média de 45 minutos. Os instrumentos utilizados foram:

- Exame neurológico e psiquiátrico
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
- Escala de Depressão Geriátrica
- Lawton Instrumental Activities of Daily Living

4.4.3. Protocolo Eye-Tracking:

As imagens foram desenhadas pela pesquisadora responsável pelo projeto, baseadas nos trabalhos de Parra e colaboradores (2009; 2010). Os estímulos a serem utilizados eram nove formas geométricas conhecidas (Figura 3a) e nove hexágonos irregulares (Figura 3b) diferentes.

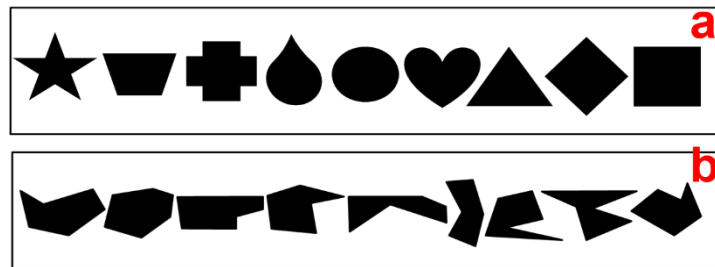


Figura 6: Estímulos utilizados nos Protocolos. Formas geométricas conhecidas (a) e hexágonos irregulares (b) utilizados como estímulos nos protocolos de ET.

a. *Protocolo de Linha de base:*

Os estímulos usados no Protocolo de Linha de base (Figura 4) eram pares de imagens que consistiam em amostras das telas dos demais protocolos (Cores, Formas, Associação conjuntiva regular e Associação conjuntiva irregular) as quais eram de dois tipos: 1) formas geométricas regulares (familiares) coloridas, 2) hexágonos irregulares, ambos pretos ou ambos coloridos. Apresentamos os estímulos (figura 4) na tela do computador e pedimos a todos os sujeitos que olhassem atentamente para essas imagens, sem qualquer tarefa a ser desempenhada ou resposta solicitada. O protocolo consistiu em oito telas de teste contendo duas imagens diferentes cada, apresentadas por 3 segundos. Um ponto de fixação foi apresentado por 900ms no centro do monitor entre cada tela de teste visando induzir o olhar para o centro quando a próxima tela de teste fosse apresentada. As oito primeiras telas (ciclo 1) foram apresentadas novamente (ciclo 2), na mesma ordem após a quarta tela.

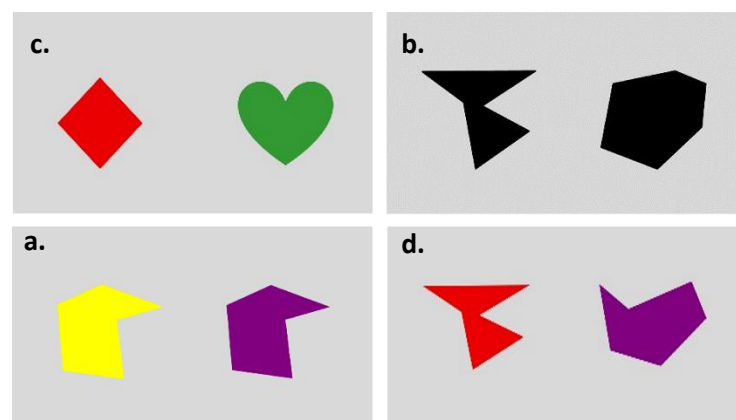


Figura 7: Exemplos de telas do protocolo de linha de base - o protocolo foi formado por uma tela de cada um dos demais protocolos (a. cor; b. forma; c. Associação conjuntiva regular; d. Associação conjuntiva irregular).

b. Protocolo de Cores

Um dos hexágonos irregulares foi selecionado para ser utilizado como medida do reconhecimento de cores. Para isso, foram utilizadas 10 cores diferentes aplicadas ao hexágono selecionado (figura 4).



Figura 8: Hexágono regular e as diferentes cores utilizadas no Protocolo de cores.

Os participantes foram solicitados a observar atentamente a tela contendo dois estímulos (fase de familiarização – 2000ms) para, na tela seguinte (fase de teste – tempo de exposição livre), identificar se as cores das outras duas imagens eram iguais ou diferentes daquelas vistas na fase de familiarização. A indicação era feita por meio de resposta verbal (“igual” ou “diferente”).

Entre as fases de familiarização e de teste, foi apresentado um ponto de fixação por 900ms. Entre a fase de teste e a nova tela de familiarização, o mesmo ponto de fixação foi apresentado por 1500ms (figura 6).

Esta prova conteve 16 telas de familiarização e 16 de teste, cada uma contendo 2 estímulos. Das 16 telas de teste, 8 eram iguais e 8 diferentes daquelas apresentadas na fase de familiarização. As cores foram distribuídas de modo a evitar a apresentação consecutiva de cores iguais que pudessem conferir características distratoras às telas. Visando assegurar que os participantes visualizariam as duas imagens e não somente uma, mesmo telas de teste que continham hexágonos de cores idênticas àquelas vistas na fase de familiarização, poderiam ter a posição das imagens invertida: hexágono apresentado à direita na tela de familiarização, poderia estar do lado esquerdo na tela de teste e vice-versa. Os participantes foram então orientados a não considerarem a posição das imagens, mas apenas se as cores apresentadas na tela de teste eram ou não as mesmas vistas na fase de familiarização.

Além disso, para que as imagens fossem consideradas iguais, era necessário que ambas as cores visualizadas na tela de teste fossem iguais às vistas na tela de familiarização, portanto, telas em que uma das imagens tivesse uma cor diferente

daquelas vistas inicialmente, deveriam ser consideradas como diferentes. As 16 telas (ciclo 1) foram reapresentadas ao final do primeiro ciclo (ciclo 2) na mesma ordem.

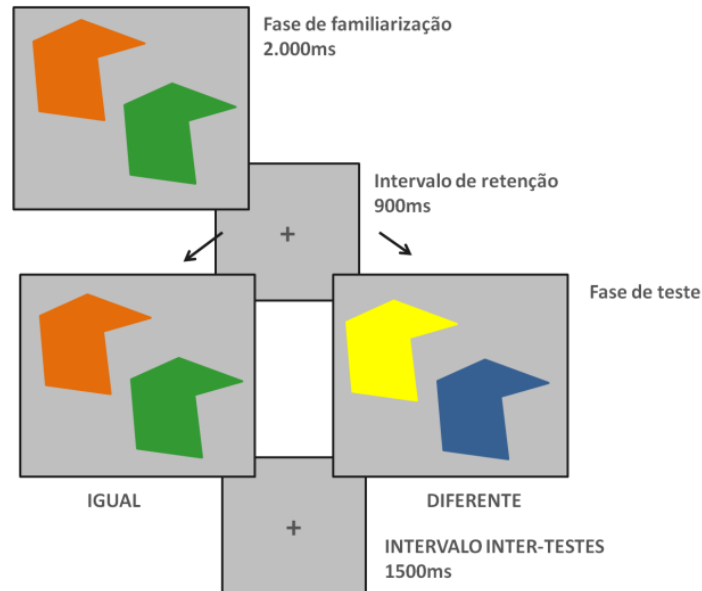


Figura 9: Ilustração esquemática do Protocolo de Cores.

c. Protocolo de Formas

Nesta prova foram utilizados hexágonos irregulares pretos.

O sujeito foi solicitado a observar atentamente dois estímulos (fase de familiarização – 3000ms) para, na tela seguinte (fase de teste – tempo de exposição livre), identificar se as formas projetadas eram iguais ou diferentes daquelas vistas na tela imediatamente anterior. Entre as fases de familiarização e de teste, foi apresentado um ponto de fixação por 900ms. Entre a fase de teste e a nova tela de familiarização, o ponto de fixação foi apresentado por 1500ms (figura 6).

Esta prova conteve 16 telas de familiarização e 16 de teste, cada uma contendo 2 estímulos. Das 16 telas de teste, 8 eram iguais e 8 diferentes daquelas apresentadas na fase de familiarização. As formas foram distribuídas de modo a evitar a apresentação consecutiva de imagens iguais que pudessem conferir características distratoras às telas.

Assim como no Protocolo de Cores, os participantes foram então orientados a não considerarem a posição das imagens, mas apenas se as formas apresentadas na tela de teste eram ou não as mesmas vistas na fase de familiarização. Além disso, para que as imagens fossem consideradas iguais, era necessário que ambas as formas

visualizadas na tela de teste fossem iguais às vistas na tela de familiarização, portanto, telas em que uma das imagens tivesse uma forma diferente daquelas vistas inicialmente, deveriam ser consideradas como diferentes.

As 16 telas (ciclo 1) foram reapresentadas ao final do primeiro ciclo (ciclo 2), na mesma ordem.

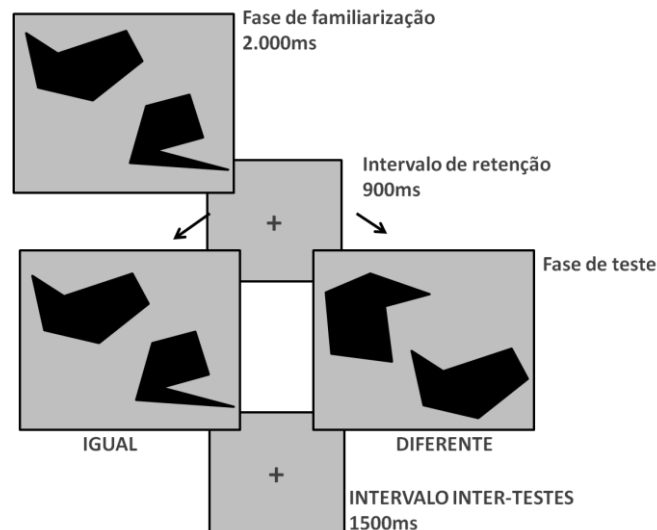


Figura 10: Ilustração esquemática do Protocolo de Formas

d. Protocolo de Associação conjuntiva regular

Nesta prova foram utilizadas combinações de formas geométricas regulares (figura 3a) com as dez cores descritas na figura 4.

Os participantes foram solicitados a observar atentamente dois estímulos (fase de familiarização – 3000ms) para, na tela seguinte (fase de teste – tempo de exposição livre), identificar se as imagens projetadas eram iguais ou diferentes daquelas vistas na tela imediatamente anterior.

Nesta tarefa, buscou-se a retenção de duas características do mesmo objeto (cor e forma), de maneira que cada imagem presente na tela deve ter atribuído a ela um binômio cor-forma indissociável. Sendo assim, somente foram consideradas iguais as telas cujas imagens preservavam as mesmas cores associadas às mesmas formas anteriormente visualizadas. Caso as imagens na tela de teste tivessem as mesmas formas vistas na tela de familiarização, porém suas cores estivessem alteradas ou preservassem suas cores, mas as formas estivessem alteradas, a tela deveria ser considerada diferente daquela observada na fase de familiarização. Numa tela de

teste em que as cores e formas são as mesmas na fase de teste, porém o binômio cor-forma não se encontra associado ao mesmo objeto (por exemplo: forma 1 está com a cor da forma 2 e vice-versa) a tela também deveria ser considerada diferente da anterior.

Entre as fases de familiarização e de teste, foi apresentado um ponto de fixação por 900ms. Entre a fase de teste e a nova tela de familiarização, o ponto de fixação foi apresentado por 1500ms (figura 7).

Esta prova continha 16 telas de familiarização e 16 de teste, cada uma contendo 2 estímulos. Das 16 telas de teste, 8 eram iguais e 8 diferentes daquelas apresentadas na fase de familiarização. As formas e cores foram distribuídas de modo a evitar a apresentação consecutiva de imagens iguais que pudessem conferir características distratoras às telas.

Novamente os participantes foram orientados a não considerarem a posição das imagens na tela, mas apenas se os binômios cor-forma em cada uma delas na tela de teste eram ou não os mesmos vistos na fase de familiarização. As 16 telas (ciclo 1) foram reapresentadas ao final do primeiro ciclo (ciclo 2).

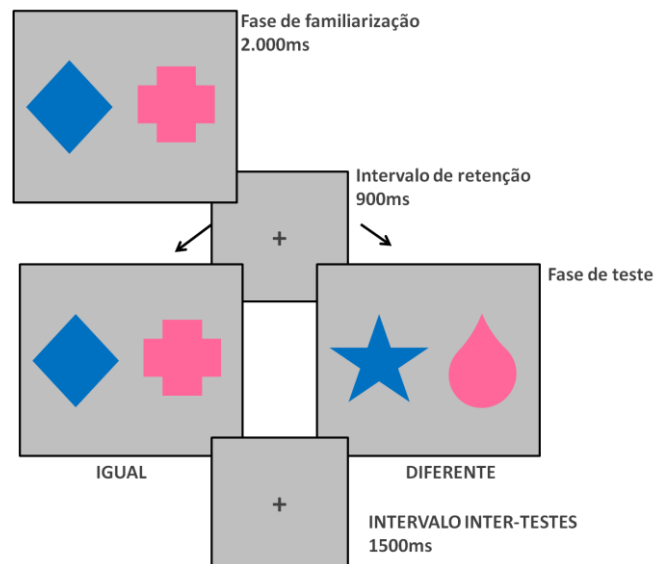


Figura 11: Ilustração esquemática do Protocolo de Associação conjuntiva regular.

e. Protocolo de Associação conjuntiva irregular

Nesta prova foram utilizadas combinações de hexágonos irregulares (Figura 3b) com as 10 cores descritas na figura 4.

Os participantes foram solicitados a observar atentamente dois estímulos (fase de familiarização – 3000ms) para, na tela seguinte (fase de teste – tempo de exposição livre), identificarem se as imagens projetadas eram iguais ou diferentes daquelas vistas na tela imediatamente anterior. Considerando que somente foram consideradas iguais as telas que tinham ambas as imagens da mesma cor e da mesma forma que aquelas observadas na fase de familiarização.

Entre as fases de familiarização e de teste, foi apresentado um ponto de fixação por 900ms. Entre a fase de teste e a nova tela de familiarização, o ponto de fixação foi apresentado por 1500ms (figura 8).

Nesta tarefa também se buscou a retenção das duas características do mesmo objeto (cor e forma), de maneira que cada imagem presente na tela deveria ter atribuído a ela um binômio cor-forma indissociável. Sendo assim, somente foram consideradas iguais as telas cujas imagens preservavam as mesmas cores associadas às mesmas formas anteriormente visualizadas.

Esta prova continha 16 telas de familiarização e 16 de teste, cada uma contendo 2 estímulos. Das 16 telas de teste, 8 eram iguais e 8 diferentes daquelas apresentadas na fase de familiarização. As formas e cores foram distribuídas de modo a evitar a apresentação consecutiva de imagens iguais que pudessem conferir características distratoras às telas.

Os participantes foram então orientados a não considerarem a posição das imagens, mas apenas se os binômios cor-forma em cada uma delas na tela de teste eram ou não os mesmos vistos na fase de familiarização. As 16 telas (ciclo 1) foram reapresentadas ao final do primeiro ciclo (ciclo 2).

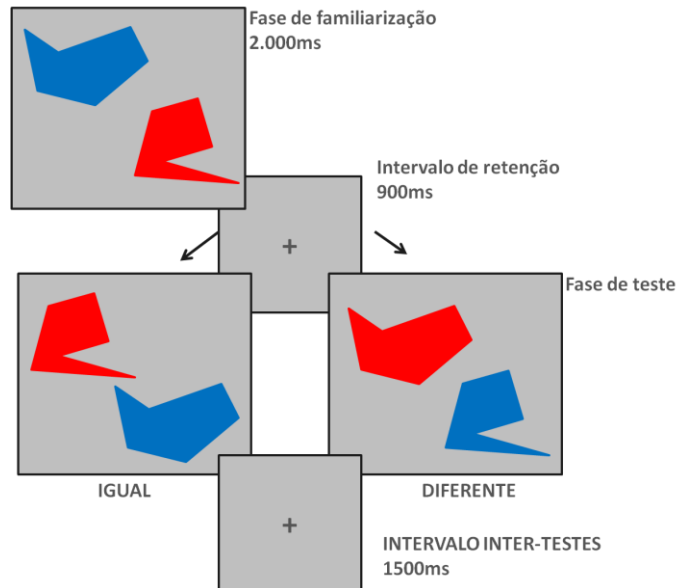


Figura 12: Ilustração esquemática do Protocolo de Associação conjuntiva irregular.

4.5. Análise dos dados

4.5.1. Definição das áreas de interesse (ADI)

A atribuição de ADI a cada estímulo é feita manualmente, considerando as regiões da tela cujas informações sejam relevantes à análise. Em todos os protocolos, as imagens foram divididas em quadrantes (Figura 13). O Tobii Studio[®], no momento da realização das análises referentes aos parâmetros escolhidos, somente considera as respostas de movimentação ocular realizadas dentro das ADIs.

Após análise dos mapas de calor⁸ (Figura 14) referentes ao número de fixações dos participantes do grupo controle, no Protocolo de Linha de base, os quadrantes superiores centrais (ADI 2 e ADI 1 das imagens da esquerda e da direita na Figura 10, respectivamente) foram chamadas “alvo” tendo em vista que esses participantes privilegiam essas áreas na análise das figuras. As demais ADI foram agrupadas na análise e denominadas “distrator”.

⁸ Os mapas de calor utilizaram dados filtrados pelo próprio Tobii Studio, visando reduzir a relação sinal ruído presente nos dados brutos. O raio da função polinomial foi ajustado em 50 pixels gerando núcleo total do mapa de 100 pixels, adequado para as definições de fixação e condições de resolução da tela e distância dos participantes aplicadas neste projeto.

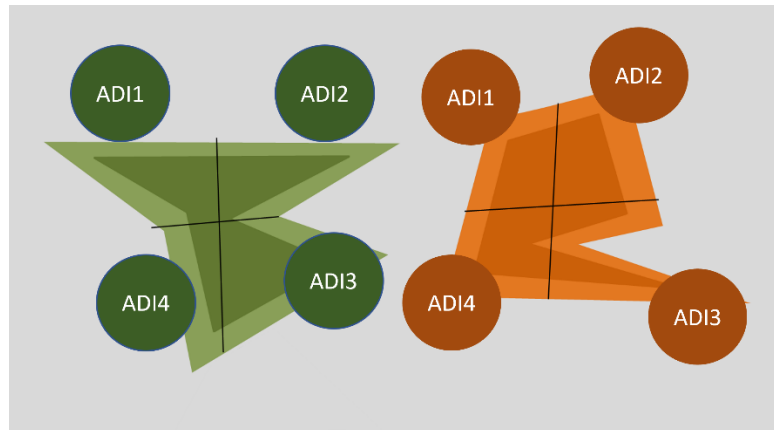


Figura 13: Exemplo de estímulo com áreas de interesse definidas. Cada imagem foi dividida em quadrantes, cada um deles correspondendo a uma área de interesse.

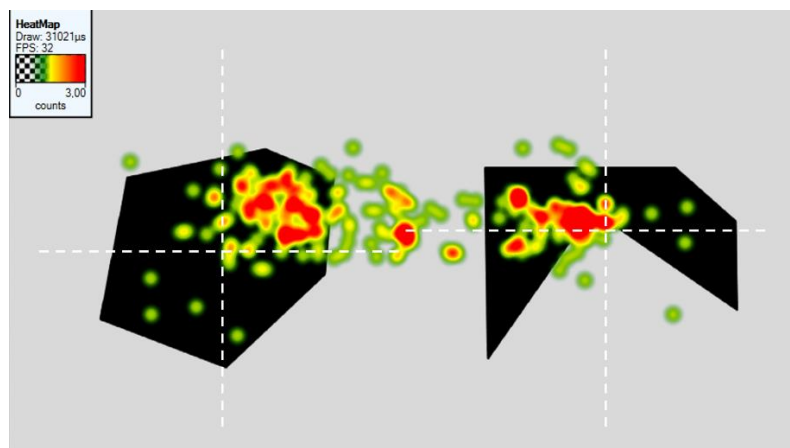


Figura 14: Mapa de calor com a somatória das fixações feitas pelo grupo controle no Protocolo de Linha de base. A linha traceja simula a definição dos quadrantes para as imagens em questão.

4.5.2. *Parâmetros do movimento ocular a serem analisados*

A fixação foi definida nesse projeto como o direcionamento contínuo do olhar para um ponto na tela com duração em uma extensão de 1 grau de ângulo visual durante um período mínimo de 100 milissegundos. Visita é o intervalo de tempo entre a primeira fixação em uma ADI e a próxima fixação fora da mesma ADI.

Para o presente estudo, serão utilizados os seguintes parâmetros oculomotores para análise:

a) Número de fixações (incluindo os zeros): número de vezes em que o participante fixa o olhar em uma ADI, sendo registradas como “zero” se o participante não faz nenhuma fixação em uma ADI durante o registro.

b) Duração das fixações: Duração de todas as fixações feitas em uma dada ADI durante o registro.

c) Tempo até a primeira fixação: tempo transcorrido até a primeira fixação em uma dada ADI.

d) Fixações anteriores: número de vezes que o participante fixa na tela antes da primeira fixação em uma dada ADI.

e) Número de visitas (incluindo os zeros): quantidade de vezes que o participante visita uma determinada ADI durante o registro. Os participantes que não fizerem qualquer visita a uma área de interesse terão esse parâmetro considerado igual a zero.

f) Duração das visitas: duração de cada visita individual dentro da ADI.

4.5.3. *Análise dos dados*

4.5.3.1. *Dados neuropsicológicos*

RAVLT: dessa tarefa foram extraídos 3 escores diferentes: a) RAVLT total: refere-se à somatória de palavras corretamente evocadas nas cinco repetições da lista A. b) RAVLT evocação: refere-se ao total de palavras da lista A corretamente evocadas após 30 minutos. c) RAVLT reconhecimento: refere-se ao número de palavras da lista A corretamente reconhecidas entre distratores.

RBMT: dois escores foram obtidos após a execução dessa tarefa: escore de perfil padronizado e escore de triagem. Quando os dados da tarefa eram evocados sem pista a pontuação do perfil padronizado era 2, mas quando havia necessidade de apresentação de uma pista, a pontuação era 1. O escore de triagem era considerado 1 quando a Teste estava correta e zero quando estava incorreta.

Teste de Trilhas A e B: O tempo de execução de cada uma das duas provas foi pontuado para aferição do escore da tarefa.

Teste de fluência verbal: A somatória das palavras evocadas em cada uma das três etapas do teste e que atendiam às restrições estabelecidas pela tarefa (não inclusão de nomes próprios, nomes de cidades, de estados e de países e derivações) gerou o escore final da tarefa.

Dígitos direto e inverso: o escore obtido em cada um dos subtestes da prova (direto e inverso) e um escore total obtido por meio da somatória do número de sequências corretamente realizadas pelo participante em cada um dos subtestes.

Stroop: 3 escores foram obtidos contabilizando o tempo de execução em cada uma das três etapas da tarefa.

Figura complexa de Rey: dois escores foram analisados: a pontuação obtida na execução da cópia da figura, assim como aquela obtida em sua evocação tardia (após 30 minutos).

4.5.3.2. Dados de movimento ocular:

Os dados foram analisados em corte transversal. A análise estatística contemplou os dados sociodemográficos da amostra selecionada. Além disso, os dados filtrados por parâmetro obtidos do Tobii Studio® permitiram a comparação do desempenho entre os grupos por meio de métodos estatísticos.

As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste qui-quadrado. Para análise das variáveis numéricas foi utilizada ANOVA.

As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio padrão e a comparação das medidas da linha de base entre os grupos foi feita com modelo de ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis. Comparação dos grupos dois a dois foi feita pelo método de Tukey ou Steel-Dwass-Critchlow-Fligner (SDCF), respectivamente.

Para a análise dos dados de movimento ocular foram ajustados modelos de efeitos mistos (LMM) normal, exceto para número de fixações anteriores em que se utilizou a versão generalizada para família Poisson. Gráficos de interação foram construídos para auxiliar a interpretação dos resultados bem como estimativas das médias marginais.

Verificação de normalidade residual foi feita inspecionando o gráfico QQ em cada caso e o teste de Levene foi utilizado para testar homoscedasticidade. Todas as análises foram feitas no pacote estatístico R 4.1.3.

5. RESULTADOS:

5.1. Dados sociodemográficos:

A amostra foi composta por 91 sujeitos idosos, distribuídos em 3 grupos emparelhados por gênero, sendo: 26 controles saudáveis (CTRL), 47 CCL, 18 DA.

Conforme apresentado na Tabela 1, participantes com DA eram significativamente mais velhos e com menos anos de escolaridade do que NC ($p < 0,05$) e CCL ($p < 0,05$).

Tabela 1 – Dados sociodemográficos

	CTRL	CCLI	DA	df	P	post-hoc ^(b)		
						DA x CCL	CTRL x CCL	DA x CTRL
n (=91)	26	47	18					
Gênero F(M) ^(a)	14(12)	22(25)	9(9)	2	0,965			
Idade	70,5(7,64)	69,2(6,41)	73,8(5,38)	5,1	0,08	0,003*	0,994	0,018*
Escolaridade	14,9(2,55)	13,17(4,33)	8,78(4,68)	12,63	0,001*	0,0133*	(ns)	0,002*

CTRL=controles; CCL=comprometimento cognitivo leve; DA=Doença de Alzheimer; (a) Qui-quadrado de Pearson; (b) Kruskal-Wallis foi usado como teste estatístico não paramétrico

5.2. Dados neuropsicológicos

Tabela 2 – Dados neuropsicológicos dos três grupos diagnósticos

	CTRL	CCLI	DA	df	P	post-hoc test ^(b)		
						DA x CCL	CTRL x CCL	DA x CTRL
MoCA	27,8(14,4)	24,3(3,25)	18,1(3,76)	2	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
GDS	3,42(4,94)	8,04(6,14)	8,22(3,67)	2	< 0,001*	0,55	< 0,001*	< 0,001*
L,B	26,5(1,5)	26(2,6)	20,9(4,21)	2	< 0,001*	< 0,001*	0,03*	< 0,001*
RBMT triagem	10,6(1,5)	9,3(1,9)	3,5(3,09)	2	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
RBMT perfil	22,1(2,17)	19,1(3,63)	8,67(6,64)	2	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
RAVLT total	47,1(7,18)	36,2(7,90)	27,6(8,86)	2,88	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*

RAVLT evocação	10,2(2,32)	6,68(2,84)	2,61(3,05)	2,88	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
RAVLT rec,	8,9(6,18)	6,8(5,57)	2,4(7,31)	2,87	0,004*	0,033*	0,336	0,003*
TMT A tempo	43,6(16,35)	57,9(31,78)	86,9(44,56)	2	< 0,001*	< 0,001*	0,157	< 0,001*
TMT A Erros	0(0)	0,17(0,48)	0,28(0,57)	2	0,068	0,401	0,430	0,171
TMT B tempo	103,1(109,6)	139,7(94,61)	275(119,53)	2	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
TMT B Erros	0,5(1,03)	1,17(1,34)	1,69(1,66)	2	0,007*	0,44	0,002*	< 0,001*
Stroop I Tempo	17,1(3,47)	19,7(6,86)	23,5(7,72)	2	0,003*	< 0,002*	0,092	< 0,001*
Stroop II Tempo	20,4(3,50)	24,5(8,66)	35,1(10,96)	2	< 0,001*	< 0,001*	0,008*	< 0,001*
Stroop III Tempo	28,3(8,03)	37,7(13,26)	54,9(20,09)	2	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
DOD	9,5(2,49)	8,3(2,51)	7,5(1,95)	2	0,024*	0,217	0,016	< 0,001*
DOI	6,9(1,28)	5,1(1,84)	4,2(1,42)	2	< 0,001*	0,022*	< 0,001*	< 0,001*
Span de Dígitos	16,3(3,43)	13,4(3,65)	11,7(2,99)	2	< 0,001*	0,031*	< 0,001*	< 0,001*
F A S	43,3(8,56)	38,0(10,96)	31,6(11,68)	2,88	0,002*	0,075	0,109	0,001*
Rey,cópia	42,9(41,24)	34,0(15,24)	30,2(6,28)	2	0,001*	0,003*	0,002*	< 0,001*
Rey evocação	21,3(16,94)	15,3(13,55)	7,34(6,5)	2	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*

CTRL=controles; CCL=comprometimento cognitivo leve; DA=Doença de Alzheimer; MoCA=Montreal Cognitive Assessment; GDS=Escala de Depressão Geriátrica; LB=Escala Lawton; RBMT=Teste de Memória Comportamental de Rivermead; RAVLT=Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; TMT (A e B)=Teste de Trilhas; Stroop=Teste de Stroop; DOD=Dígitos ordem direta; DOI=Dígitos ordem inversa; FAS=Fluência verbal fonêmica; Rey=Figura complexa de Rey; (a) Qui-quadrado de Pearson; (b) Kruskal-Wallis foi usado como teste estatístico não paramétrico; Análise Post-hoc utilizou correção de Bonferroni; df, graus de liberdade; Significância estabelecida em **0.05 (*)**.

Todos os instrumentos de avaliação neuropsicológica puderam discriminar os 3 grupos, indicando piores desempenho do grupo DA e melhor do grupo CTRL (DA<CCL<CTRL) com exceção do número de erros do TMT A que evidencia comportamento semelhante em todos os grupos. DOD e FAS somente puderam diferenciar participantes do grupo DA do grupo CTRL, indicando significativo prejuízo do desempenho do primeiro grupo em ambas as provas. O número de erros no TMT B também somente revelou diferença estatisticamente significativa na comparação do grupo CTRL com os demais, indicando melhor desempenho deste grupo. O tempo de execução na primeira fase do teste de Stroop (Stroop I) não pode diferenciar indivíduos do grupo CCL e CTRL, embora revele pior desempenho dos DA em relação

a eles. Tanto a fase de reconhecimento do RAVLT quanto o tempo de execução do TMT A indicam piores desempenhos dos indivíduos com DA em relação aos demais.

5.3. Dados de movimento ocular

Tendo em vista a diferença estatisticamente significativa encontrada entre os grupos no que se refere à idade e à escolaridade dos participantes, foi realizada a análise de Correlação de Pearson desses dados com os dos parâmetros do movimento ocular, para que eventual impacto desses dados sociodemográficos pudesse ser controlado na análise estatística.

Conforme ilustra a Tabela 3, não foi encontrada correlação do movimento ocular com a idade ou a escolaridade dos participantes.

Tabela 3 – Correlação dos parâmetros do movimento ocular com a idade e escolaridade em cada protocolo.

Protocolo	Parâmetro	Idade*	Escolaridade*
Cor	Tempo até a primeira fixação	-0,044	0,021
	Fixações anteriores	-0,046	0,004
	Duração das fixações	0,107	-0,080
	Número de fixações	0,104	-0,099
	Duração das visitas	0,105	-0,082
	Número de visitas	0,103	-0,094
Forma	Tempo até a primeira fixação	0,013	-0,030
	Fixações anteriores	0,007	-0,001
	Duração das fixações	0,083	-0,014
	Número de fixações	0,053	-0,001
	Duração das visitas	0,081	-0,018
	Número de visitas	0,032	-0,021
Associação conjuntiva regular	Tempo até a primeira fixação	-0,017	-0,016
	Fixações anteriores	-0,016	-0,005
	Duração das fixações	0,018	-0,065
	Número de fixações	0,058	-0,004
	Duração das visitas	0,015	-0,063
	Número de visitas	0,058	-0,028
Associação conjuntiva irregular	Tempo até a primeira fixação	0,027	0,006
	Fixações anteriores	-0,014	-0,005
	Duração das fixações	0,043	-0,086
	Número de fixações	0,062	-0,007
	Duração das visitas	0,042	-0,083
	Número de visitas	0,068	-0,037

*Coeficiente de Correlação de Pearson

5.3.1. Protocolo da Linha de base

A ANOVA indicou efeito de interação dupla *grupoXADI* sobre o padrão de movimentação ocular dos participantes, como mostra a Tabela 4 denotando mudança do padrão de movimentação ocular dos grupos nas diferentes áreas de interesse.

Tabela 4 – Medidas do movimento ocular para o Protocolo de Linha de base

Parâmetro	Grupo	ADI	M(DP)	IC (95%)	Interação grupo:ADI (p)
Número de fixações ¹	CTRL	alvo	1,59(0,79)	1,36;1,82	<0,001
		distrator	0,47(0,52)	0,32;0,62	
	CCL	alvo	1,63(0,69)	0,95;2,30	
		distrator	0,27(0,35)	-1,38;1,91	
	DA	alvo	1,61(0,55)	1,45;1,77	
		distrator	0,37(0,47)	0,07;0,67	
Fixações anteriores ²	CTRL	alvo	2,99(1,59)	2,94;3,03	0,050
		distrator	5,31(3,37)	5,27;5,36	
	CCL	alvo	2,72(1,67)	2,66;2,78	
		distrator	5,82(4,08)	5,78;5,86	
	DA	alvo	2,80(1,36)	2,63;2,98	
		distrator	5,09(2,33)	4,92;5,25	
Tempo até a primeira fixação ¹	CTRL	alvo	0,76(0,39)	0,53;1,00	0,039
		distrator	1,41(0,66)	1,25;1,56	
	CCL	alvo	0,72(0,35)	0,042;1,39	
		distrator	1,54(0,63)	-0,11;3,19	
	DA	alvo	0,72(0,32)	0,56;0,88	
		distrator	1,36(0,61)	1,06;1,66	
Duração das fixações ¹	CTRL	alvo	0,46(0,15)	0,42;0,50	<0,001
		distrator	0,13(0,15)	0,09;0,18	
	CCL	alvo	0,50(0,14)	0,44;0,56	
		distrator	0,07(0,11)	0,03;0,12	
	DA	alvo	0,47(0,14)	0,30;0,64	
		distrator	0,10(0,14)	-0,07;0,27	
Duração da visita ¹	CTRL	alvo	0,46(0,15)	0,23;0,69	<0,001
		distrator	0,13(0,15)	-0,02;0,28	
	CCL	alvo	0,50(0,14)	-0,17;1,18	
		distrator	0,07(0,11)	-1,58;1,72	
	DA	alvo	0,48(0,14)	0,32;0,64	
		distrator	0,10(0,14)	-0,20;0,40	
Número de visitas ¹	CTRL	alvo	1,14(0,50)	1,09;1,18	<0,001
		distrator	0,38(0,39)	0,34;0,43	
	CCL	alvo	1,16(0,43)	1,10;1,22	
		distrator	0,24(0,30)	0,20;0,28	
	DA	alvo	1,08(0,35)	0,91;1,25	
		distrator	0,28(0,33)	0,11;0,45	

CTRL=controle; CCL=comprometimento cognitivo leve; DA=Doença de Alzheimer; ADI=área de interesse; DP=desvio padrão; IC=intervalo de confiança; ¹Modelo linear de efeito misto (LMM);

²Modelo generalizado linear de efeito misto para família Poisson (GLMM); Df=graus de liberdade; significância estatística estabelecida em **0,05**

Tempo até a primeira fixação, fixações anteriores e o número de fixações não foram capazes de discriminar os grupos no Protocolo de linha de base. CTRL fizeram fixações mais longas em áreas alvo enquanto indivíduos com CCL fizeram fixações mais longas nos distratores. A duração das visitas nas áreas alvo feitas pelo grupo CCL foi mais longa do que a dos indivíduos do grupo CTRL. Além disso, o grupo CCL fez visitas mais frequentes aos distratores do que indivíduos do grupo CTRL

Tabela 5 – Comparação dois a dois entre os grupos no Protocolo de Linha de base.

Parâmetro	ADI	Comparação	Estimativa	EP	df	t	p
Tempo até primeira fixação	Alvo	CTRL - CCL	-0,0465	0,048	83	-0,98	0,924
		CTRL - DA	0,0252	0,060	83	0,42	0,998
		CCL - DA	0,0717	0,053	83	1,34	0,761
	Distrator	CTRL - CCL	0,1298	0,061	83	2,13	0,284
		CTRL - DA	0,1860	0,079	83	2,35	0,186
		CCL - DA	0,0562	0,069	83	0,82	0,963
Fixações anteriores	Alvo	CTRL - CCL	-0,1000	0,340	83	-0,29	1,000
		CTRL - DA	0,1898	0,429	83	0,44	0,998
		CCL - DA	0,2898	0,382	83	0,76	0,974
	Distrator	CTRL - CCL	0,6422	0,385	83	1,67	0,557
		CTRL - DA	1,0039	0,493	83	2,03	0,332
		CCL - DA	0,3617	0,433	83	0,83	0,960
Duração das fixações	Alvo	CTRL - CCL	0,0478	0,013	83	3,82	0,003*
		CTRL - DA	0,0375	0,016	83	2,39	0,170
		CCL - DA	-0,0103	0,014	83	-0,73	0,977
	Distrator	CTRL - CCL	-0,0611	0,013	83	-4,88	0,000*
		CTRL - DA	-0,0289	0,016	83	-1,84	0,444
		CCL - DA	0,0323	0,014	83	2,30	0,206
Número de fixações	Alvo	CTRL - CCL	0,0692	0,079	83	0,88	0,951
		CTRL - DA	0,0480	0,099	83	0,48	0,997
		CCL - DA	-0,0213	0,089	83	-0,24	1,000
	Distrator	CTRL - CCL	-0,1898	0,079	83	-2,40	0,168
		CTRL - DA	-0,0821	0,099	83	-0,83	0,962
		CCL - DA	0,1077	0,089	83	1,21	0,829
Duração das visitas	Alvo	CTRL - CCL	0,0476	0,013	83	3,78	0,004*
		CTRL - DA	0,0305	0,016	83	1,94	0,387
		CCL - DA	-0,0170	0,014	83	-1,21	0,832
	Distrator	CTRL - CCL	-0,0619	0,013	83	-4,91	0,000*
		CTRL - DA	-0,0308	0,016	83	-1,96	0,376
		CCL - DA	0,0310	0,014	83	2,20	0,249
Número de visitas	Alvo	CTRL - CCL	0,0393	0,052	83	0,76	0,973
		CTRL - DA	0,0894	0,065	83	1,37	0,742
		CCL - DA	0,0501	0,058	83	0,86	0,954
	Distrator	CTRL - CCL	-0,1420	0,052	83	-2,75	0,077

CTRL - DA	-0,0375	0,065	83	-0,58	0,992
CCL - DA	0,1046	0,058	83	1,80	0,470

Modelo linear de efeito misto (LMM). CTRL= grupo controle; CCL= grupo com comprometimento cognitivo leve; DA = grupo com doença de Alzheimer; ADI=área de interesse; EP=erro padrão; df=Graus de liberdade; significância estatística (*p*) estabelecida em 0,05 (*)

5.3.2. Protocolo de Cores

A ANOVA revelou efeito de interação tripla entre “fase, ADI e grupo”, o que denota a alteração do padrão de movimentação ocular dos três grupos em cada fase e para cada ADI, como descrito na Tabela 6 e ilustrado pelos gráficos de interação na Figura 11.

Tabela 6: Medidas do movimento ocular – Protocolo de Cores.

Parâmetro	Grupo	Fase	ADI	N	Média	DP	IC (95%)	Interação
Tempo até primeira fixação ¹	CTRL	Familiarização	Alvo	108	0,84	1,61	0,63;1,33	0,009*
			Distrator	62	11,30	9,01	9,19;13,6	
		Teste	Alvo	108	2,18	3,13	1,68;2,89	
			Distrator	70	8,07	8,81	6,24;10,4	
	CCL	Familiarização	Alvo	182	0,64	1,01	0,53;0,84	
			Distrator	132	8,25	7,39	7,06;9,57	
		Teste	Alvo	179	1,59	2,37	1,30;2,01	
			Distrator	139	5,44	5,58	4,58;6,44	
	DA	Familiarização	Alvo	72	0,87	1,69	0,59;1,44	
			Distrator	50	8,51	7,93	6,51;10,9	
		Teste	Alvo	72	1,68	2,22	1,28;2,36	
			Distrator	58	9,95	11,80	7,33;13,4	
Fixações anteriores ²	CTRL	Familiarização	Alvo	108	4,07	14,10	2,57;10,2	< 0.001*
			Distrator	62	43,10	34,90	35,00;52,3	
		Teste	Alvo	108	8,61	17,40	6,29;13,6	
			Distrator	70	30,80	33,80	23,90;39,9	
	CCL	Familiarização	Alvo	182	2,82	3,74	2,37;3,48	
			Distrator	132	32,20	28,90	27,50;37,3	
		Teste	Alvo	179	5,98	9,42	4,88;7,76	
			Distrator	139	21,30	22,50	17,90;25,4	
	DA	Familiarização	Alvo	72	3,49	6,50	2,40;5,69	
			Distrator	50	33,40	32,30	25,40;43,3	
		Teste	Alvo	72	6,00	8,35	4,58;9,76	
			Distrator	58	35,00	42,00	25,60;47,4	
Duração das fixações ¹	CTRL	Familiarização	Alvo	108	9,64	3,29	9,02;10,3	< 0.001*
			Distrator	108	0,48	0,99	0,33;0,72	
		Teste	Alvo	108	5,90	4,42	5,14;6,81	
			Distrator	108	0,58	1,14	0,40;0,84	
	CCL	Familiarização	Alvo	184	9,42	3,79	8,86;9,96	

			Distrator	184	1,05	2,14	0,80;1,44	
		Teste	Alvo	184	5,70	3,73	5,19;6,26	
			Distrator	184	0,81	2,11	0,59;1,24	
	DA	Familiarização	Alvo	72	9,77	3,81	8,90;10,60	
			Distrator	72	1,05	2,24	0,66;1,75	
		Teste	Alvo	72	11,40	8,41	9,74;13,7	
			Distrator	72	2,23	3,92	1,49;3,35	
Número de fixações ¹	CTRL	Familiarização	Alvo	108	35,20	13,00	32,90;37,8	0,012*
			Distrator	108	2,84	5,41	2,01;4,12	
		Teste	Alvo	108	25,30	21,90	22,0;30,5	
			Distrator	108	4,17	7,52	3,00;5,92	
	CCL	Familiarização	Alvo	184	36,20	14,70	34,1;38,3	
			Distrator	184	5,30	8,42	4,25;6,73	
		Teste	Alvo	184	25,20	16,60	23,0;27,8	
			Distrator	184	5,30	9,13	4,21;6,93	
	DA	Familiarização	Alvo	72	37,60	16,30	34,0;41,5	
			Distrator	72	4,83	8,57	3,24;7,34	
		Teste	Alvo	72	43,90	41,50	36,6;56,9	
			Distrator	72	10,70	19,00	7,45;-6,9	
Duração das visitas ¹	CTRL	Familiarização	Alvo	108	9,77	3,35	9,14;10,4	< 0.001*
			Distrator	108	0,49	0,99	0,34;0,73	
		Teste	Alvo	108	6,06	4,56	5,28;7,0	
			Distrator	108	0,61	1,24	0,42;0,9	
	CCL	Familiarização	Alvo	184	9,60	3,82	9,04;10,1	
			Distrator	184	1,08	2,20	0,82;1,48	
		Teste	Alvo	184	5,94	3,90	5,4;6,53	
			Distrator	184	0,85	2,18	0,62;1,29	
	DA	Familiarização	Alvo	72	9,97	3,84	9,08;10,8	
			Distrator	72	1,06	2,24	0,66;1,76	
		Teste	Alvo	72	11,80	8,74	10,1;14,1	
			Distrator	72	2,31	4,00	1,55;3,45	
Número de visitas ¹	CTRL	Familiarização	Alvo	108	24,50	7,07	23,10;25,8	0,015*
			Distrator	108	2,23	3,95	1,64;3,19	
		Teste	Alvo	108	18,60	10,50	16,7;20,7	
			Distrator	108	3,38	5,78	2,5;4,76	
	CCL	Familiarização	Alvo	184	24,60	8,27	23,4;25,8	
			Distrator	184	4,04	5,72	3,31;4,98	
		Teste	Alvo	184	18,60	10,40	17,1;20,1	
			Distrator	184	4,22	6,26	3,44;5,29	
	DA	Familiarização	Alvo	72	25,40	9,34	23,3;27,6	
			Distrator	72	3,92	6,23	2,74;5,69	
		Teste	Alvo	72	29,50	23,90	25,2;36,7	
			Distrator	72	7,99	13,60	5,69;12,5	

CTRL=controle; CCL=comprometimento cognitivo leve; DA=Doença de Alzheimer; ADI=área de interesse; DP=desvio padrão; IC=intervalo de confiança; ¹ Modelo linear de efeito misto (LMM); ² Modelo generalizado linear de efeito misto para família Poisson (GLMM); Df=graus de liberdade; significância estatística estabelecida em **0,05**

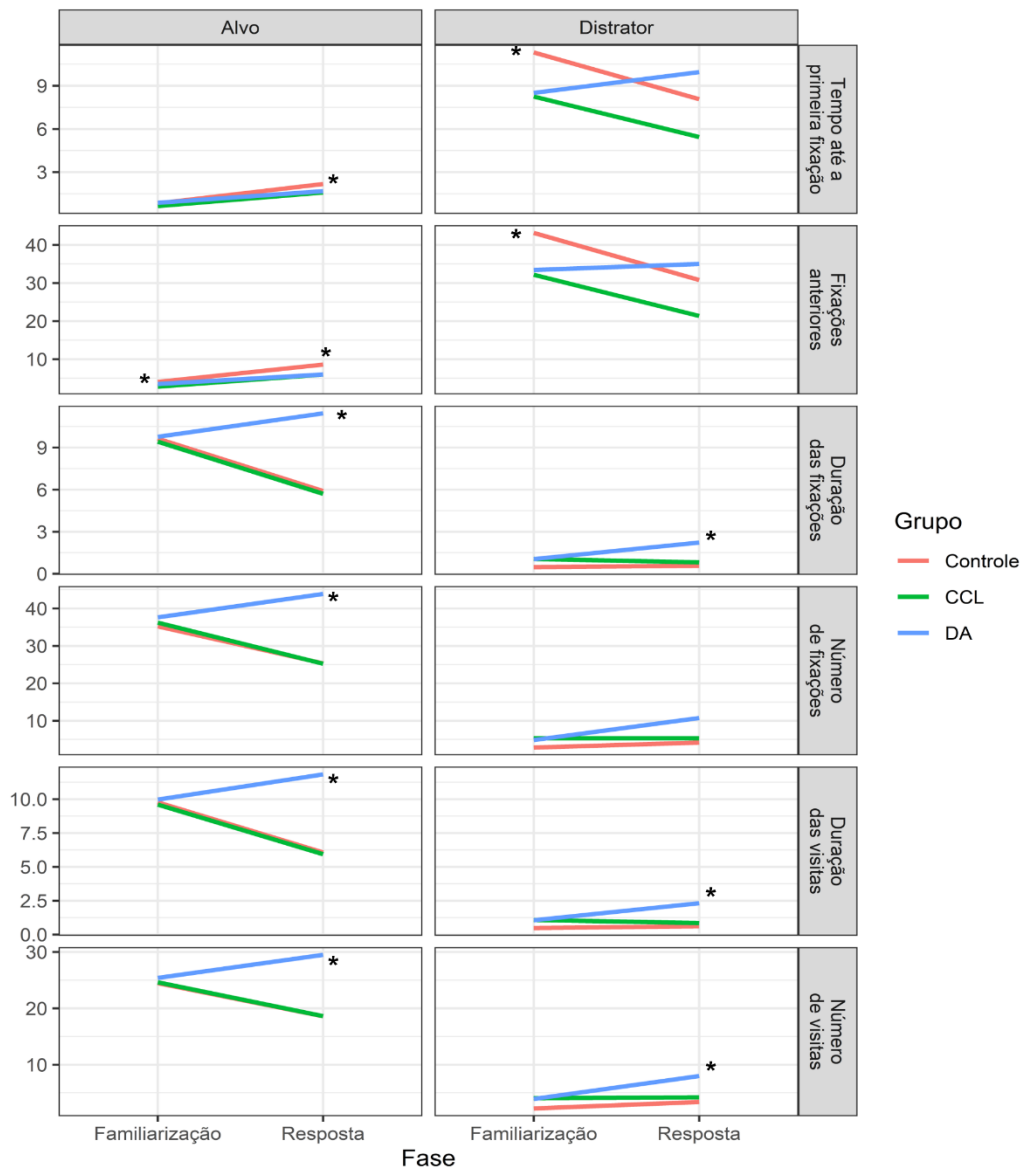


Figura 15: Gráfico de interação (fase x ADI x grupo) - Protocolo de Cores.

A fase de familiarização revelou: 1) maior número de fixações anteriores às feitas no alvo pelos participantes do grupo CTRL em relação ao CCL, 2) grupo CTRL leva mais tempo até a primeira fixação no distrator do que os demais grupos (Tabela 6).

No que se refere à fase de teste: 1) o grupo CCL leva menos tempo até a primeira fixação nos distratores do que os demais grupos, 2) CTRL faz mais fixações em outras áreas da tela antes de fixar o alvo do que os demais grupos, 3) CCL fazem menos fixações em outras áreas antes de fixar o distrator do que os demais grupos, 4) o grupo DA faz fixações e visitas mais longas e frequentes ao alvo do que os outros grupos diagnósticos, 5) participantes do grupo DA fazem fixações e visitas mais

longas ao distrator, 6) o grupo DA faz mais visitas ao distrator do que os CTRL (Tabela 7).

Tabela 7 – Comparação dois a dois entre os grupos diagnósticos para o Protocolo de Cores.

Parâmetro	Fase	ADI	Comparação	estimativa	EP	df	t	p
Tempo até a primeira fixação ¹	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	0,209	0,693	480	0,302	0,951
			CTRL - DA	-0,020	0,867	485	-0,023	1,000
			CCL - DA	-0,229	0,792	500	-0,289	0,955
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	0,602	0,695	483	0,867	0,662
			CTRL - DA	0,512	0,867	485	0,590	0,826
			CCL - DA	-0,091	0,794	502	-0,114	0,993
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	2,995	0,862	745	3,475	0,002
			CTRL - DA	2,684	1,064	740	2,521	0,032
			CCL - DA	-0,312	0,932	697	-0,335	0,940
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	2,629	0,823	696	3,196	0,004
			CTRL - DA	-1,882	0,999	655	-1,883	0,144
			CCL - DA	-4,511	0,882	619	-5,115	<.0001
Fixações anteriores ²	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	0,374	0,122	Inf	3,061	0,006
			CTRL - DA	0,178	0,152	Inf	1,176	0,468
			CCL - DA	-0,196	0,140	Inf	-1,395	0,344
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	0,377	0,113	Inf	3,336	0,003
			CTRL - DA	0,384	0,142	Inf	2,703	0,019
			CCL - DA	0,007	0,131	Inf	0,055	0,998
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	0,140	0,107	Inf	1,308	0,391
			CTRL - DA	0,126	0,134	Inf	0,940	0,615
			CCL - DA	-0,014	0,121	Inf	-0,118	0,992
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	0,324	0,108	Inf	3,005	0,008
			CTRL - DA	-0,132	0,134	Inf	-0,990	0,583
			CCL - DA	-0,456	0,121	Inf	-3,764	0,001
Duração das fixações ¹	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	0,216	0,490	336	0,440	0,899
			CTRL - DA	-0,140	0,614	339	-0,227	0,972
			CCL - DA	-0,355	0,560	345	-0,635	0,801
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	0,195	0,490	336	0,398	0,917
			CTRL - DA	-5,541	0,614	339	-9,021	<.0001
			CCL - DA	-5,735	0,560	345	-10,250	<.0001
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	-0,579	0,490	336	-1,181	0,465
			CTRL - DA	-0,573	0,614	339	-0,934	0,619
			CCL - DA	0,005	0,560	345	0,010	1,000
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	-0,242	0,490	336	-0,493	0,875
			CTRL - DA	-1,659	0,614	339	-2,700	0,020
			CCL - DA	-1,417	0,560	345	-2,532	0,032
Número de fixações ¹	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	-0,933	2,390	242	-0,390	0,920
			CTRL - DA	-2,346	3,000	244	-0,782	0,714
			CCL - DA	-1,413	2,730	248	-0,518	0,863
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	0,136	2,390	242	0,057	0,998
			CTRL - DA	-18,508	3,000	244	-6,171	<.0001
			CCL - DA	-18,644	2,730	248	-6,830	<.0001
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	-2,400	2,390	242	-1,002	0,576

			CTRL - DA	-1,934	3,000	244	-0,645	0,795
			CCL - DA	0,466	2,730	248	0,171	0,984
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	-1,081	2,390	242	-0,452	0,894
			CTRL - DA	-6,513	3,000	244	-2,172	0,078
			CCL - DA	-5,432	2,730	248	-1,990	0,117
Duração das visitas ¹	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	0,168	0,499	358	0,338	0,939
			CTRL - DA	-0,201	0,625	362	-0,322	0,944
			CCL - DA	-0,370	0,569	368	-0,649	0,793
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	0,121	0,499	358	0,244	0,968
			CTRL - DA	-5,774	0,625	362	-9,243	<.0001
			CCL - DA	-5,896	0,569	368	-10,357	<.0001
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	-0,596	0,499	358	-1,195	0,457
			CTRL - DA	-0,574	0,625	362	-0,918	0,629
			CCL - DA	0,022	0,569	368	0,039	0,999
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	-0,245	0,499	358	-0,491	0,876
			CTRL - DA	-1,704	0,625	362	-2,727	0,018
			CCL - DA	-1,459	0,569	368	-2,563	0,029
Número de visitas ¹	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	-0,205	1,460	222	-0,140	0,989
			CTRL - DA	-0,974	1,820	224	-0,534	0,855
			CCL - DA	-0,769	1,660	227	-0,463	0,888
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	-0,046	1,460	222	-0,031	1,000
			CTRL - DA	-10,923	1,820	224	-5,988	<.0001
			CCL - DA	-10,877	1,660	227	-6,553	<.0001
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	-1,851	1,460	222	-1,270	0,414
			CTRL - DA	-1,724	1,820	224	-0,945	0,612
			CCL - DA	0,127	1,660	227	0,076	0,997
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	-0,877	1,460	222	-0,602	0,819
			CTRL - DA	-4,645	1,820	224	-2,546	0,031
			CCL - DA	-3,769	1,660	227	-2,270	0,062

¹Modelo linear de efeito misto (LMM); ²Modelo generalizado linear de efeito misto para família Poisson (GLMM); CTRL= controle; CCL=comprometimento cognitivo leve; DA=Doença de Alzheimer; ADI=área de interesse; Df=graus de liberdade; EP=erro padrão; significância estatística estabelecida em **0,05**.

A análise dos mapas de calor contendo o número de fixações dos grupos CTRL e DA em uma das telas na fase de teste ilustra o maior número de fixações no alvo (ao final da exposição à tela) no segundo grupo em relação ao primeiro (Figura 13). Também fica clara a maior exploração pelos indivíduos saudáveis de áreas na periferia das imagens presentes na tela, mais especificamente a região central da tela (em destaque com linha tracejada na Figura 13), em comparação com as demais áreas, enquanto o grupo DA faz proporcionalmente mais fixações dentro das ADI.

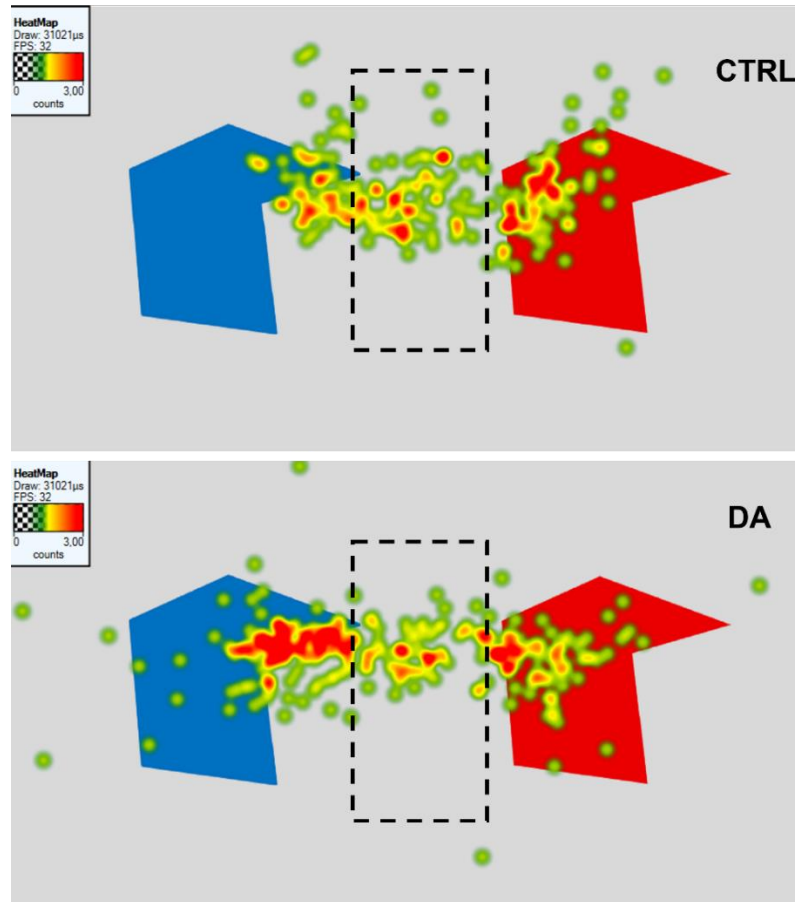


Figura 16: Mapa de calor da tela na fase de teste ilustrando o número de fixações do grupo CTRL (imagem superior) e grupo DA (imagem inferior). Em destaque a região central da tela não correspondente a nenhuma das áreas de interesse.

5.3.3. Protocolo de Formas

Foi observado efeito da interação entre “fase e ADI”, indicando mudança do padrão do movimento ocular em cada fase e ADI. Os parâmetros também revelaram efeito de interação “grupo e ADI” como pode ser observado pela mudança no padrão do movimento ocular de cada grupo em cada ADI. Somente os parâmetros tempo até a primeira fixação e fixações anteriores não evidenciaram efeito de interação entre “grupo e fase”, conforme Tabela 8 e Figura 12.

Tabela 8 - Medidas do movimento ocular na comparação entre grupos – Protocolo de Forma

Parâmetro	Grupo	Fase	ADI	N	M(DP)	CI (95%)	Interação		
							G:F	G:ADI	F:ADI
Tempo até primeira fixação ¹	CTRL	Famil.	Alvo	108	0,98(1,60)	0,74;1,37	0,841	0,001	< 0.001
			Distrator	108	2,75(2,71)	2,29;3,32			
		Teste	Alvo	108	1,13(1,77)	0,89;1,62			

			Distrator	107	1,81(2,99)	1,39;2,60			
	CCL	Famil.	Alvo	184	0,81(1,26)	0,67;1,05			
			Distrator	184	2,43(2,14)	2,14;2,76			
		Teste	Alvo	183	1,13(2,73)	0,83;1,70			
			Distrator	184	1,32(1,69)	1,11;1,61			
	DA	Famil.	Alvo	68	0,72(0,99)	0,53;1,02			
			Distrator	68	3,53(3,61)	2,79;4,52			
		Teste	Alvo	68	0,90(1,41)	0,64;1,33			
			Distrator	68	2,21(3,38)	1,61;3,33			
Fixações anteriores ²	CTRL	Famil.	Alvo	108	4,33(6,76)	3,33;6,01	0,603	0,006	< 0.001
			Distrator	108	11,10(12,0)	9,17;13,80			
		Teste	Alvo	108	4,86(6,71)	3,86;6,50			
			Distrator	107	8,07(13,00)	6,16;11,40			
	CCL	Famil.	Alvo	184	3,61(5,12)	3,02(4,56)			
			Distrator	184	9,92(8,86)	8,72(11,30)			
		Teste	Alvo	183	5,82(14,00)	4,24(8,53)			
			Distrator	184	6,31(8,26)	5,31(7,75)			
	DA	Famil.	Alvo	68	3,25(6,56)	2,30(6,30)			
			Distrator	68	13,2(13,20)	10,50(16,80)			
		Teste	Alvo	68	3,49(4,61)	2,59(4,84)			
			Distrator	68	8,91(12,20)	6,66(12,70)			
Duração das fixações ¹	CTRL	Famil.	Alvo	108	10,70(3,39)	10,10(11,40)	< 0.001	0,003	< 0.001
			Distrator	108	6,95(3,56)	6,30(7,64)			
		Teste	Alvo	108	7,40(3,98)	6,68(8,17)			
			Distrator	108	6,48(3,59)	5,83(7,18)			
	CCL	Famil.	Alvo	184	10,40(4,14)	9,84(11,00)			
			Distrator	184	7,16(3,79)	6,63(7,72)			
		Teste	Alvo	184	6,50(3,83)	5,98(7,09)			
			Distrator	184	6,27(3,79)	5,76(6,86)			
	DA	Famil.	Alvo	68	11,40(3,68)	10,60(12,30)			
			Distrator	68	5,70(3,56)	4,94(6,63)			
		Teste	Alvo	68	8,89(4,30)	7,94(9,97)			
			Distrator	68	7,56(4,40)	6,58(8,66)			
Número de fixações ¹	CTRL	Famil.	Alvo	108	43,80(19,60)	40,60(48,10)	0,002	0,004	< 0.001
			Distrator	108	30,60(21,00)	27,20(35,30)			
		Teste	Alvo	108	35,80(27,80)	31,50(42,40)			
			Distrator	108	32,20(20,80)	28,70(36,60)			
	CCL	Famil.	Alvo	184	43,40(18,50)	40,90(46,20)			
			Distrator	184	32,60(18,50)	30,10(35,40)			
		Teste	Alvo	184	29,10(17,90)	26,70(31,90)			
			Distrator	184	31,80(17,70)	29,40(34,50)			
	DA	Famil.	Alvo	68	45,40(18,10)	41,60(50,20)			
			Distrator	68	25,10(17,60)	21,40(29,80)			
		Teste	Alvo	68	37,50(24,50)	32,50(44,30)			
			Distrator	68	34,40(24,60)	29,30(41,00)			
Duração das visitas ¹	CTRL	Famil.	Alvo	108	10,80(3,41)	10,20(11,40)	< 0.001	0,003	< 0.001
			Distrator	108	7,00(3,57)	6,34(7,68)			
		Teste	Alvo	108	7,54(4,11)	6,80(8,35)			

			Distrator	108	6,67(3,74)	6,00(7,40)			
	CCL	Famil.	Alvo	184	10,60(4,12)	9,97(11,20)			
			Distrator	184	7,25(3,84)	6,72(7,82)			
		Teste	Alvo	184	6,64(3,87)	6,11(7,23)			
			Distrator	184	6,49(3,91)	5,96(7,09)			
	DA	Famil.	Alvo	68	11,60(3,76)	10,70(12,50)			
			Distrator	68	5,76(3,59)	4,99(6,70)			
		Teste	Alvo	68	9,05(4,38)	8,09(10,20)			
			Distrator	68	7,76(4,54)	6,76(8,90)			
Número de visitas ¹	CTRL	Famil.	Alvo	108	29,80(11,60)	28,00(32,50)	0,001	0,019	< 0,001
			Distrator	108	20,10(10,90)	18,20(22,30)			
		Teste	Alvo	108	25,60(17,90)	22,90(30,00)			
			Distrator	108	21,80(12,20)	19,70(24,30)			
	CCL	Famil.	Alvo	184	29,80(9,89)	28,40(31,20)			
			Distrator	184	20,10(8,24)	19,00(21,30)			
		Teste	Alvo	184	21,40(10,40)	19,90(22,90)			
			Distrator	184	20,50(9,08)	19,20(21,80)			
	DA	Famil.	Alvo	68	30,40(9,62)	28,30(32,90)			
			Distrator	68	17,20(10,40)	15,00(20,00)			
		Teste	Alvo	68	27,30(14,70)	24,20(31,20)			
			Distrator	68	22,20(13,10)	19,40(25,60)			

CTRL=controle; CCL=comprometimento cognitivo leve; DA=Doença de Alzheimer; ADI=área de interesse; M=média; DP=desvio padrão; IC=intervalo de confiança; Famil.=familiarização; F=fase; G=grupo; ¹Modelo linear de efeito misto (LMM); ²Modelo generalizado linear de efeito misto para família Poisson (GLMM); significância estatística estabelecida em **0,05**

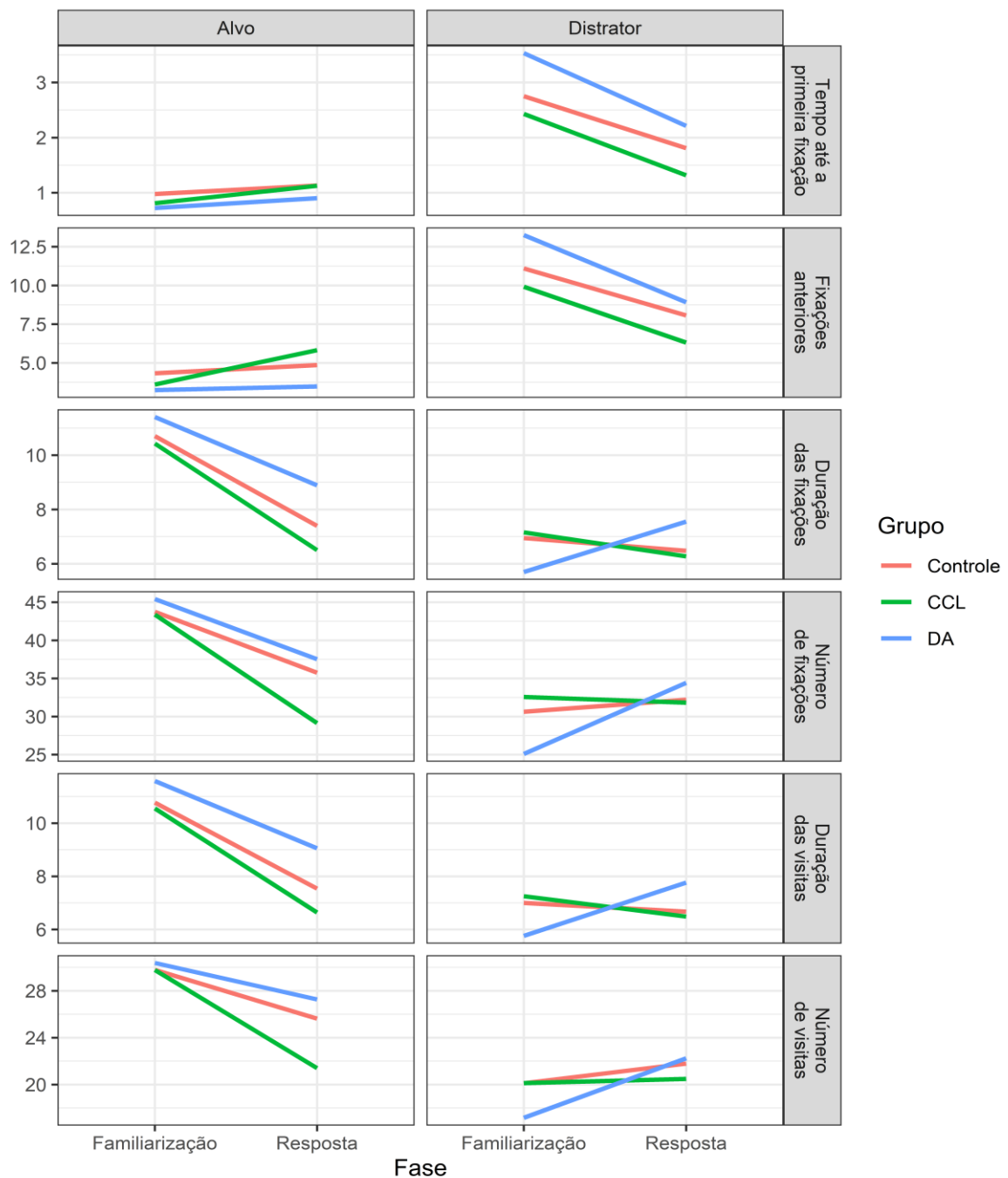


Figura 17: Gráfico de interação (fase x ADI x grupo) - Protocolo de Formas

O número de fixações anteriores àquelas feitas em qualquer das ADI (alvo ou distrator) não se mostrou capaz de diferenciar o padrão de movimentação ocular dos três grupos diagnósticos. O mesmo ocorreu com o tempo até a primeira fixação no alvo e com o número de fixações, tanto na fase de familiarização quanto na de teste.

A duração das fixações e visitas mostrou-se significativamente diferente entre os grupos DA e CCL, sendo maiores no primeiro grupo em relação ao alvo na fase de teste e menores em relação ao distrator na fase de familiarização. Participantes do grupo DA também realizaram mais visitas ao alvo na fase de teste do que o grupo CCL.

Tabela 9 - Comparação dois a dois entre os grupos diagnósticos para o Protocolo de Forma

Parâmetro	Fase	ADI	Comparação	Estimativa	EP	df	t	p
Tempo até a primeira fixação	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	0,167	0,285	608	0,584	0,829
			CTRL - DA	0,255	0,364	608	0,700	0,763
			CCL - DA	0,088	0,334	608	0,265	0,962
	Resposta	Alvo	CTRL - CCL	0,002	0,285	609	0,006	1,000
			CTRL - DA	0,230	0,364	608	0,631	0,803
			CCL - DA	0,228	0,334	609	0,682	0,774
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	0,322	0,285	608	1,130	0,496
			CTRL - DA	-0,781	0,364	608	-2,145	0,082
			CCL - DA	-1,103	0,334	608	-3,305	0,003
	Resposta	Distrator	CTRL - CCL	0,497	0,286	612	1,740	0,191
			CTRL - DA	-0,399	0,365	610	-1,096	0,517
			CCL - DA	-0,897	0,334	608	-2,687	0,020
Fixações anteriores	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	0,725	1,240	631	0,585	0,828
			CTRL - DA	1,083	1,580	631	0,685	0,772
			CCL - DA	0,359	1,450	631	0,248	0,967
	Resposta	Alvo	CTRL - CCL	-0,971	1,240	632	-0,784	0,713
			CTRL - DA	1,376	1,580	631	0,870	0,659
			CCL - DA	2,347	1,450	632	1,618	0,239
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	1,183	1,240	631	0,956	0,605
			CTRL - DA	-2,148	1,580	631	-1,359	0,363
			CCL - DA	-3,332	1,450	631	-2,299	0,057
	Resposta	Distrator	CTRL - CCL	1,759	1,240	635	1,418	0,332
			CTRL - DA	-0,843	1,580	634	-0,532	0,856
			CCL - DA	-2,602	1,450	631	-1,796	0,172
Duração das fixações	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	0,272	0,526	371	0,517	0,863
			CTRL - DA	-0,702	0,672	371	-1,046	0,549
			CCL - DA	-0,974	0,616	371	-1,582	0,255
	Resposta	Alvo	CTRL - CCL	0,891	0,526	371	1,695	0,208
			CTRL - DA	-1,492	0,672	371	-2,221	0,069
			CCL - DA	-2,383	0,616	371	-3,871	<0,001
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	-0,205	0,526	371	-0,390	0,920
			CTRL - DA	1,252	0,672	371	1,865	0,151
			CCL - DA	1,457	0,616	371	2,367	0,048
	Resposta	Distrator	CTRL - CCL	0,205	0,526	371	0,390	0,920
			CTRL - DA	-1,077	0,672	371	-1,604	0,245
			CCL - DA	-1,282	0,616	371	-2,083	0,095
Número de fixações	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	0,375	3,330	173	0,113	0,993
			CTRL - DA	-1,676	4,250	173	-0,395	0,918
			CCL - DA	-2,051	3,890	173	-0,527	0,858
	Resposta	Alvo	CTRL - CCL	6,620	3,330	173	1,990	0,118
			CTRL - DA	-1,779	4,250	173	-0,419	0,908
			CCL - DA	-8,399	3,890	173	-2,156	0,082
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	-1,950	3,330	173	-0,586	0,828

			CTRL - DA	5,532	4,250	173	1,302	0,396
			CCL - DA	7,482	3,890	173	1,921	0,136
	Resposta	Distrator	CTRL - CCL	0,383	3,330	173	0,115	0,993
			CTRL - DA	-2,223	4,250	173	-0,523	0,860
			CCL - DA	-2,606	3,890	173	-0,669	0,782
Duração das visitas	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	0,218	0,530	388	0,410	0,911
			CTRL - DA	-0,814	0,677	388	-1,203	0,452
			CCL - DA	-1,032	0,621	388	-1,662	0,221
	Resposta	Alvo	CTRL - CCL	0,898	0,530	388	1,694	0,209
			CTRL - DA	-1,516	0,677	388	-2,239	0,066
			CCL - DA	-2,414	0,621	388	-3,890	<0,001
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	-0,253	0,530	388	-0,478	0,882
			CTRL - DA	1,238	0,677	388	1,828	0,162
			CCL - DA	1,491	0,621	388	2,402	0,044
	Resposta	Distrator	CTRL - CCL	0,184	0,530	388	0,347	0,936
			CTRL - DA	-1,093	0,677	388	-1,615	0,241
			CCL - DA	-1,277	0,621	388	-2,058	0,100
Número de visitas	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	0,010	1,840	180	0,005	1,000
			CTRL - DA	-0,595	2,340	180	-0,254	0,965
			CCL - DA	-0,605	2,150	180	-0,282	0,957
	Resposta	Alvo	CTRL - CCL	4,233	1,840	180	2,306	0,058
			CTRL - DA	-1,635	2,340	180	-0,697	0,765
			CCL - DA	-5,868	2,150	180	-2,730	0,019
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	-0,014	1,840	180	-0,008	1,000
			CTRL - DA	2,949	2,340	180	1,258	0,421
			CCL - DA	2,963	2,150	180	1,379	0,354
	Resposta	Distrator	CTRL - CCL	1,303	1,840	180	0,710	0,758
			CTRL - DA	-0,448	2,340	180	-0,191	0,980
			CCL - DA	-1,752	2,150	180	-0,815	0,694

¹Modelo linear de efeito misto (LMM); ²Modelo generalizado linear de efeito misto para família Poisson (GLMM); CTRL= controle; CCL=comprometimento cognitivo leve; DA=Doença de Alzheimer; ADI=área de interesse; Df=graus de liberdade; EP=erro padrão; significância estatística estabelecida em **0,05**.

5.3.4. Protocolo de Associação conjuntiva regular

Foi observado efeito da interação “grupo e fase”, “grupo e ADI” e “fase e ADI” em todos os parâmetros analisados, com exceção de fixações anteriores em que somente houve efeito de interação entre “fase e ADI”, conforme Tabela 10 e Figura 13.

Tabela 10 - Medidas do movimento ocular na comparação entre grupos – Protocolo de Associação conjuntiva regular.

Parâmetro	Grupo	Fase	ADI	N	M(DP)	IC(95%)	Interação		
							G:F	G:ADI	F:ADI
Tempo até a primeira fixação ¹	CTRL	Fam.	Alvo	108	2,09(4,40)	1,44;3,19			**
			Distrator	108	3,29(5,10)	2,54;4,55			
		Teste	Alvo	107	1,41(4,85)	0,87;3,33			
			Distrator	106	2,70(3,95)	2,13;3,76			
	CCL	Fam.	Alvo	184	2,53(5,59)	1,88;3,56			
			Distrator	184	3,66(6,09)	2,96;4,80			
		Teste	Alvo	182	1,72(4,07)	1,24;2,47			
			Distrator	183	2,71(4,01)	2,25;3,47			
	DA	Fam.	Alvo	68	1,45(2,60)	1,00;2,35			
			Distrator	68	3,43(4,32)	2,57;4,67			
		Teste	Alvo	68	1,16(2,92)	0,70;2,30			
			Distrator	68	2,95(2,94)	2,33;3,73			
Fixações Anteriores ²	CTRL	Fam.	Alvo	108	8,17(17,00)	5,67;12,40			*
			Distrator	108	13,80(24,10)	10,40;20,10			
		Teste	Alvo	107	5,37(19,80)	3,19;13,50			
			Distrator	106	9,97(14,80)	7,85;13,90			
	CCL	Fam.	Alvo	184	8,19(15,80)	6,31;11,00			
			Distrator	184	11,80(17,00)	9,85;15,00			
		Teste	Alvo	182	6,35(14,70)	4,63;9,10			
			Distrator	183	10,10(11,80)	8,65;12,10			
	DA	Fam.	Alvo	68	5,07(9,10)	3,59;8,51			
			Distrator	68	11,80(14,90)	8,89;16,20			
		Teste	Alvo	68	4,22(10,20)	2,61;8,25			
			Distrator	68	10,90(11,20)	8,60;14,00			
Duração das fixações ¹	CTRL	Fam.	Alvo	108	10,30(4,98)	9,37;11,20	***	***	***
			Distrator	108	7,49(4,07)	6,73;8,26			
		Teste	Alvo	108	7,01(4,41)	6,24;7,90			
			Distrator	108	4,90(3,70)	4,24;5,64			
	CCL	Fam.	Alvo	184	10,60(5,07)	9,87;11,30			
			Distrator	184	7,59(4,49)	6,98;8,27			
		Teste	Alvo	184	6,61(3,51)	6,11;7,13			
			Distrator	184	4,78(3,92)	4,27;5,42			
	DA	Fam.	Alvo	68	12,30(4,40)	11,30;13,40			
			Distrator	68	5,72(3,85)	4,87;6,70			
		Teste	Alvo	68	10,90(6,45)	9,55;12,60			
			Distrator	68	5,67(3,49)	4,90;6,55			
Número de fixações ¹	CTRL	Fam.	Alvo	108	37,50(20,90)	34,00;41,90	**	***	**
			Distrator	108	27,30(15,90)	24,60;30,60			
		Teste	Alvo	108	30,60(21,40)	27,00;35,20			
			Distrator	108	22,40(16,50)	19,50;25,80			
	CCL	Fam.	Alvo	184	37,90(16,50)	35,50;40,30			
			Distrator	184	29,80(17,80)	27,40;32,60			
		Teste	Alvo	184	28,40(16,20)	26,20;30,90			

			Distrator	184	23,50(18,50)	21,10;26,50			
	DA	Fam.	Alvo	68	42,40(15,60)	38,80;46,20			
			Distrator	68	21,80(14,20)	18,70;25,40			
		Teste	Alvo	68	40,10(24,60)	35,10;47,00			
			Distrator	68	21,90(13,50)	19,00;25,40			
Duração das visitas ¹	CTRL	Fam.	Alvo	108	10,40(4,99)	9,49;11,40	***	***	***
			Distrator	108	7,58(4,06)	6,83;8,35			
		Teste	Alvo	108	7,21(4,57)	6,41;8,13			
			Distrator	108	5,10(3,88)	4,41;5,87			
	CCL	Fam.	Alvo	184	10,70(5,05)	10,00;11,50			
			Distrator	184	7,73(4,53)	7,11;8,41			
		Teste	Alvo	184	6,83(3,72)	6,31;7,38			
			Distrator	184	4,96(4,00)	4,44;5,60			
	DA	Fam.	Alvo	68	12,60(4,59)	11,50;13,70			
			Distrator	68	5,85(3,88)	4,99;6,83			
		Teste	Alvo	68	11,20(6,71)	9,85;13,10			
			Distrator	68	5,84(3,63)	5,04;6,76			
Número de visitas ¹	CTRL	Fam.	Alvo	108	27,40(14,40)	25,10;30,70	**	***	*
			Distrator	108	19,00(9,43)	17,30;20,90			
		Teste	Alvo	108	24,10(16,80)	21,40;27,90			
			Distrator	108	17,00(11,70)	15,00;19,40			
	CCL	Fam.	Alvo	184	27,80(10,80)	26,30;29,40			
			Distrator	184	19,70(9,18)	18,40;21,00			
		Teste	Alvo	184	22,10(11,20)	20,50;23,80			
			Distrator	184	16,40(10,70)	15,00;18,10			
	DA	Fam.	Alvo	68	29,90(9,08)	27,70;32,00			
			Distrator	68	16,00(9,45)	13,90;18,40			
		Teste	Alvo	68	30,40(16,90)	26,80;34,90			
			Distrator	68	16,60(8,88)	14,70;18,90			

CTRL=controle; CCL=comprometimento cognitivo leve; DA=Doença de Alzheimer; ADI=área de interesse; M=média; DP=desvio padrão; IC=intervalo de confiança; Fam.=familiarização; F=fase; G=grupo; ¹Modelo linear de efeito misto (LMM); ²Modelo generalizado linear de efeito misto para família Poisson (GLMM); significância estatística: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p \leq 0,05$.

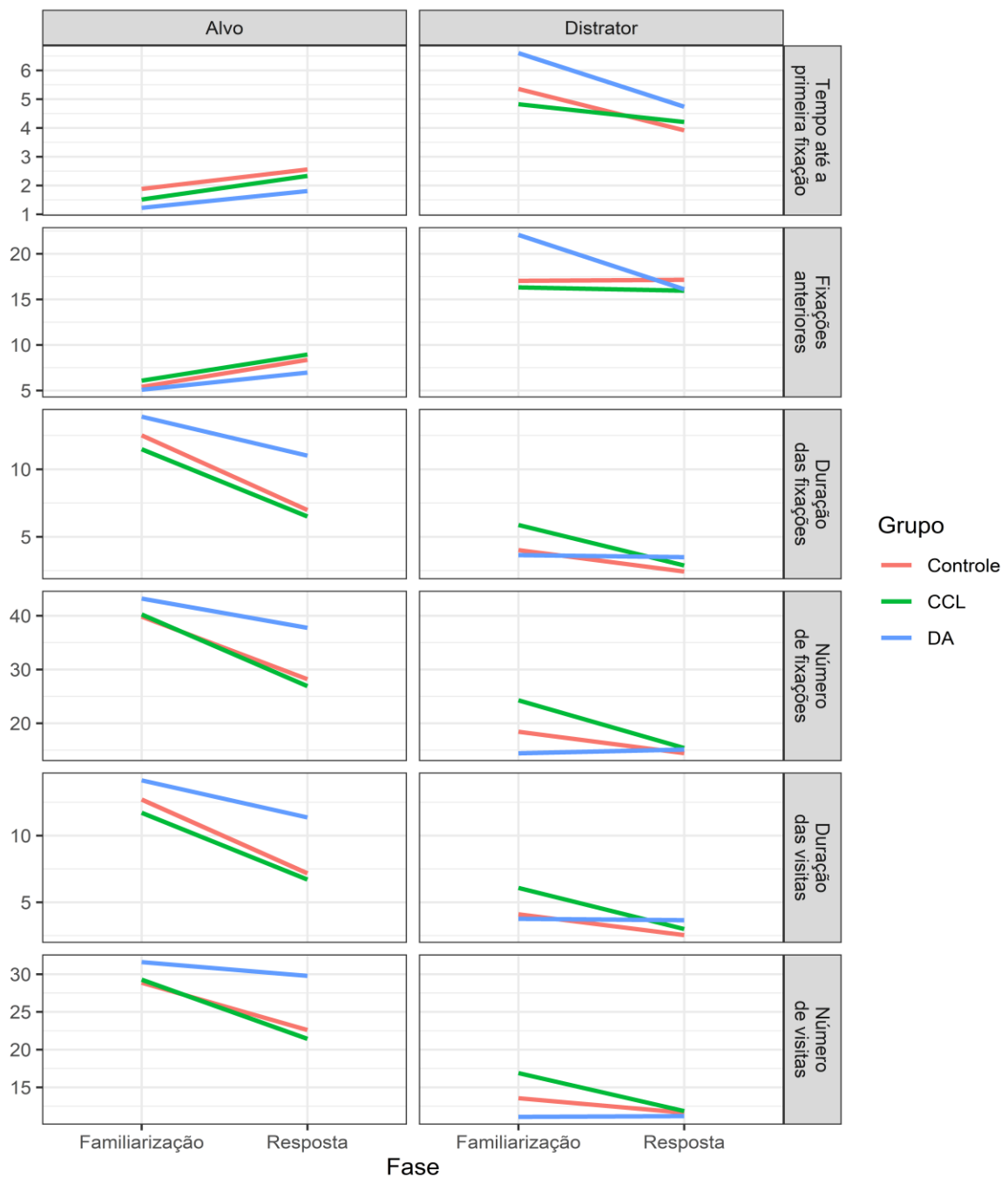


Figura 18: Gráfico de interação (fase x ADI x grupo) - Protocolo de Associação conjuntiva regular

Os parâmetros tempo até a primeira fixação e fixações anteriores não se mostraram capazes de discriminar os grupos em nenhuma das fases ou ADI.

Participantes do grupo DA revelaram fixações e visitas mais longas ao alvo do que o grupo CCL na fase de familiarização e mais longas que os demais grupos na fase de teste na mesma

ADI. A duração das fixações e visitas no distrator na fase de familiarização também foi maior entre os CCL do que os demais grupos.

Na fase de familiarização, o número de fixações e visitas ao distrator foi maior entre os participantes com CCL do que entre aqueles com DA. Já na fase de teste, o grupo DA revela mais fixações e visitas ao alvo do que os demais grupos. Comparações dois a dois são apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11 - Comparação dois a dois entre os grupos diagnósticos para o Protocolo de Associação conjuntiva regular.

Parâmetro	Fase	ADI	Comparação	Estimativa	EP	df	t	p
Tempo até a primeira fixação ¹	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	0,337	0,764	456	0,441	0,898
			CTRL - DA	0,661	0,971	451	0,681	0,775
			CCL - DA	0,324	0,893	455	0,363	0,930
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	0,196	0,764	457	0,256	0,964
			CTRL - DA	0,750	0,971	451	0,772	0,720
			CCL - DA	0,554	0,894	456	0,620	0,809
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	0,685	0,785	489	0,872	0,658
			CTRL - DA	-1,092	0,995	481	-1,098	0,516
			CCL - DA	-1,777	0,902	468	-1,971	0,121
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	-0,150	0,789	494	-0,190	0,980
			CTRL - DA	-0,678	1,009	496	-0,672	0,780
			CCL - DA	-0,527	0,916	487	-0,576	0,833
Fixações anteriores ²	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	-0,766	2,720	520	-0,281	0,957
			CTRL - DA	0,310	3,460	515	0,090	0,996
			CCL - DA	1,075	3,180	519	0,338	0,939
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	-0,646	2,720	521	-0,237	0,969
			CTRL - DA	1,400	3,460	515	0,405	0,914
			CCL - DA	2,046	3,180	520	0,642	0,797
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	0,819	2,800	556	0,292	0,954
			CTRL - DA	-4,937	3,550	547	-1,392	0,346
			CCL - DA	-5,756	3,210	534	-1,791	0,174
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	1,343	2,810	560	0,477	0,882
			CTRL - DA	1,227	3,600	563	0,341	0,938
			CCL - DA	-0,116	3,270	553	-0,036	0,999
Duração das fixações ¹	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	1,026	0,668	373	1,536	0,276
			CTRL - DA	-1,380	0,853	373	-1,617	0,240
			CCL - DA	-2,405	0,782	373	-3,075	0,006
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	0,477	0,668	373	0,714	0,755
			CTRL - DA	-4,019	0,853	373	-4,711	<.0001
			CCL - DA	-4,496	0,782	373	-5,748	<.0001
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	-1,854	0,668	373	-2,775	0,016
			CTRL - DA	0,380	0,853	373	0,445	0,897
			CCL - DA	2,234	0,782	373	2,856	0,013
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	-0,444	0,668	373	-0,664	0,784
			CTRL - DA	-1,058	0,853	373	-1,240	0,430
			CCL - DA	-0,614	0,782	373	-0,786	0,712

Número de fixações ¹	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	-0,403	3,000	206	-0,134	0,990
			CTRL - DA	-3,376	3,830	206	-0,882	0,652
			CCL - DA	-2,974	3,510	206	-0,848	0,674
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	1,274	3,000	206	0,425	0,905
			CTRL - DA	-9,559	3,830	206	-2,499	0,035
			CCL - DA	-10,833	3,510	206	-3,089	0,006
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	-5,844	3,000	206	-1,951	0,127
			CTRL - DA	4,005	3,830	206	1,047	0,548
			CCL - DA	9,849	3,510	206	2,808	0,015
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	-0,951	3,000	206	-0,317	0,946
			CTRL - DA	-0,682	3,830	206	-0,178	0,983
			CCL - DA	0,268	3,510	206	0,076	0,997
Duração das visitas ¹	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	0,995	0,678	395	1,469	0,307
			CTRL - DA	-1,441	0,866	395	-1,665	0,220
			CCL - DA	-2,436	0,794	395	-3,070	0,007
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	0,467	0,678	395	0,689	0,770
			CTRL - DA	-4,194	0,866	395	-4,845	<0,001
			CCL - DA	-4,661	0,794	395	-5,874	<0,001
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	-1,985	0,678	395	-2,928	0,010
			CTRL - DA	0,342	0,866	395	0,395	0,918
			CCL - DA	2,327	0,794	395	2,932	0,010
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	-0,456	0,678	395	-0,673	0,780
			CTRL - DA	-1,112	0,866	395	-1,285	0,405
			CCL - DA	-0,656	0,794	395	-0,827	0,686
Número de visitas ¹	Familiarização	Alvo	CTRL - CCL	-0,396	1,950	208	-0,203	0,978
			CTRL - DA	-2,733	2,490	208	-1,096	0,518
			CCL - DA	-2,337	2,290	208	-1,022	0,564
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	1,158	1,950	208	0,593	0,824
			CTRL - DA	-7,187	2,490	208	-2,883	0,012
			CCL - DA	-8,345	2,290	208	-3,651	0,001
	Familiarização	Distrator	CTRL - CCL	-3,326	1,950	208	-1,704	0,206
			CTRL - DA	2,477	2,490	208	0,993	0,582
			CCL - DA	5,803	2,290	208	2,539	0,032
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	-0,214	1,950	208	-0,110	0,993
			CTRL - DA	0,448	2,490	208	0,180	0,982
			CCL - DA	0,662	2,290	208	0,290	0,955

¹Modelo linear de efeito misto (LMM); ²Modelo generalizado linear de efeito misto para família Poisson (GLMM); CTRL= controle; CCL=comprometimento cognitivo leve; DA=Doença de Alzheimer; ADI=área de interesse; Df=graus de liberdade; EP=erro padrão; significância estatística estabelecida em **0,05**.

5.3.5. Protocolo de Associação conjuntiva irregular.

Foi observado efeito de interação grupo e fase, grupo ADI e fase ADI sobre os parâmetros de duração das fixações e visitas. O número de fixações e visita revelou

efeito de interação entre grupo e fase e grupo e ADI. Sobre os parâmetros tempo até a primeira fixação e fixações anteriores foi observado efeito principal da ADI e da fase.

Tabela 12 - Medidas do movimento ocular na comparação entre grupos – Protocolo de Associação conjuntiva irregular.

Parâmetro	Grupo	Fase	ADI	N	M(DP)	IC(95%)	Interação		
							G:F	G:ADI	F:ADI
Tempo até a primeira fixação ¹	CTRL	Fam.	Alvo	108	2,09(4,40)	1,44;3,19			
			Distrator	108	3,29(5,10)	2,54;4,55			
		Teste	Alvo	107	1,41(4,85)	0,87;3,33			
			Distrator	106	2,70(3,95)	2,13;3,76			
	CCL	Fam.	Alvo	184	2,53(5,59)	1,88;3,56			
			Distrator	184	3,66(6,09)	2,96;4,80			
		Teste	Alvo	182	1,72(4,07)	1,24;2,47			
			Distrator	183	2,71(4,01)	2,25;3,47			
	DA	Fam.	Alvo	68	1,45(2,60)	1,00;2,35			
			Distrator	68	3,43(4,32)	2,57;4,67			
		Teste	Alvo	68	1,16(2,92)	0,70;2,30			
			Distrator	68	2,95(2,94)	2,33;3,73			
Fixações anteriores ²	CTRL	Fam.	Alvo	108	8,17(17,00)	5,67;12,40			
			Distrator	108	13,80(24,10)	10,40;20,10			
		Teste	Alvo	107	5,37(19,80)	3,19;13,50			
			Distrator	106	9,97(14,80)	7,85;13,90			
	CCL	Fam.	Alvo	184	8,19(15,80)	6,31;11,00			
			Distrator	184	11,80(17,00)	9,85;15,00			
		Teste	Alvo	182	6,35(14,70)	4,63;9,10			
			Distrator	183	10,10(11,80)	8,65;12,10			
	DA	Fam.	Alvo	68	5,07(9,10)	3,59;8,51			
			Distrator	68	11,80(14,90)	8,89;16,20			
		Teste	Alvo	68	4,22(10,20)	2,61;8,25			
			Distrator	68	10,90(11,20)	8,60;14,00			
Duração das fixações ¹	CTRL	Fam.	Alvo	108	10,30(4,98)	9,37;11,20	***	***	*
			Distrator	108	7,49(4,07)	6,73;8,26			
		Teste	Alvo	108	7,01(4,41)	6,24;7,90			
			Distrator	108	4,90(3,70)	4,24;5,64			
	CCL	Fam.	Alvo	184	10,60(5,07)	9,87;11,30			
			Distrator	184	7,59(4,49)	6,98;8,27			
		Teste	Alvo	184	6,61(3,51)	6,11;7,13			
			Distrator	184	4,78(3,92)	4,27;5,42			
	DA	Fam.	Alvo	68	12,30(4,40)	11,30;13,40			
			Distrator	68	5,72(3,85)	4,87;6,70			
		Teste	Alvo	68	10,90(6,45)	9,55;12,60			
			Distrator	68	5,67(3,49)	4,90;6,55			
Número de fixações ¹	CTRL	Fam.	Alvo	108	37,50(20,90)	34,00;41,90	*	***	
			Distrator	108	27,30(15,90)	24,60;30,60			

		Teste	Alvo	108	30,60(21,40)	27,00;35,20			
			Distrator	108	22,40(16,50)	19,50;25,80			
	CCL	Fam.	Alvo	184	37,90(16,50)	35,50;40,30			
			Distrator	184	29,80(17,80)	27,40;32,60			
		Teste	Alvo	184	28,40(16,20)	26,20;30,90			
			Distrator	184	23,50(18,50)	21,10;26,50			
	DA	Fam.	Alvo	68	42,40(15,60)	38,80;46,20			
			Distrator	68	21,80(14,20)	18,70;25,40			
		Teste	Alvo	68	40,10(24,60)	35,10;47,00			
			Distrator	68	21,90(13,50)	19,00;25,40			
Duração das visitas ¹	CTRL	Fam.	Alvo	108	10,40(4,99)	9,49;11,40	***	***	*
			Distrator	108	7,58(4,06)	6,83;8,35			
		Teste	Alvo	108	7,21(4,57)	6,41;8,13			
			Distrator	108	5,10(3,88)	4,41;5,87			
	CCL	Fam.	Alvo	184	10,70(5,05)	10,00;11,50			
			Distrator	184	7,73(4,53)	7,11;8,41			
		Teste	Alvo	184	6,83(3,72)	6,31;7,38			
			Distrator	184	4,96(4,00)	4,44;5,60			
	DA	Fam.	Alvo	68	12,60(4,59)	11,50;13,70			
			Distrator	68	5,85(3,88)	4,99;6,83			
		Teste	Alvo	68	11,20(6,71)	9,85;13,10			
			Distrator	68	5,84(3,63)	5,04;6,76			
Número de visitas ¹	CTRL	Fam.	Alvo	108	27,40(14,40)	25,10;30,70	**	***	
			Distrator	108	19,00(9,43)	17,30;20,90			
		Teste	Alvo	108	24,10(16,80)	21,40;27,90			
			Distrator	108	17,00(11,70)	15,00;19,40			
	CCL	Fam.	Alvo	184	27,80(10,80)	26,30;29,40			
			Distrator	184	19,70(9,18)	18,40;21,00			
		Teste	Alvo	184	22,10(11,20)	20,50;23,80			
			Distrator	184	16,40(10,70)	15,00;18,10			
	DA	Fam.	Alvo	68	29,90(9,08)	27,70;32,00			
			Distrator	68	16,00(9,45)	13,90;18,40			
		Teste	Alvo	68	30,40(16,90)	26,80;34,90			
			Distrator	68	16,60(8,88)	14,70;18,90			

CTRL=controle; CCL=comprometimento cognitivo leve; DA=Doença de Alzheimer; ADI=área de interesse; M=média; DP=desvio padrão; IC=intervalo de confiança; Fam.=familiarização; F=fase; G=grupo; ¹Modelo linear de efeito misto (LMM); ²Modelo generalizado linear de efeito misto para família Poisson (GLMM); significância estatística: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p \leq 0,05$.

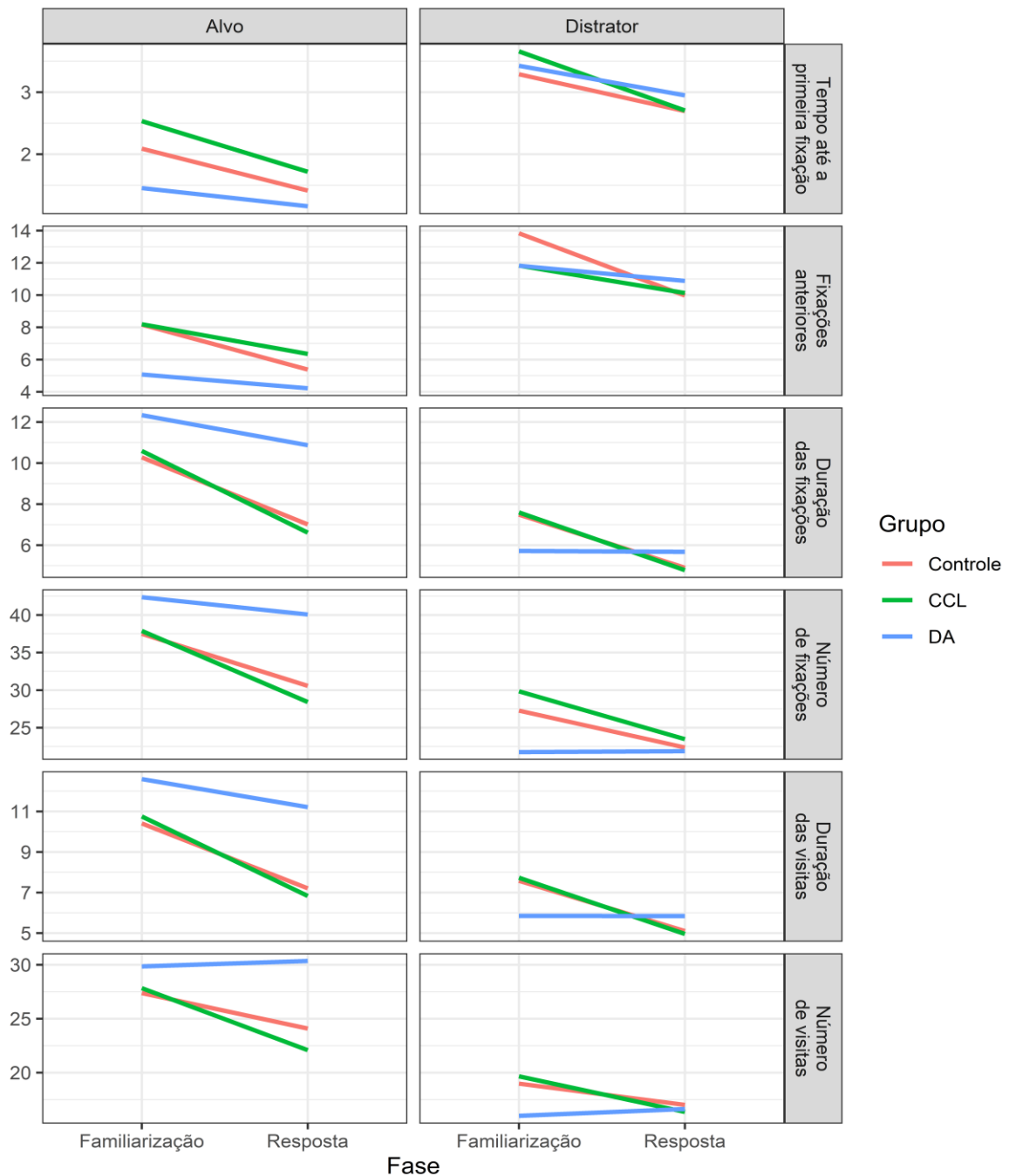


Figura 19: Gráfico de interação (fase x ADI x grupo) - Protocolo de Associação conjuntiva irregular.

Os parâmetros tempo até a primeira fixação e fixações anteriores não foram capazes de demonstrar diferença significativa entre os desempenhos dos três grupos diagnósticos.

O grupo DA revelou desempenho significativamente discrepante em relação aos demais grupos no que se refere a: 1) duração das fixações e visitas na fase de

familiarização é maior do que os demais grupos em relação ao alvo e menor em relação ao distrator, 2) na fase de teste, duração e frequência das fixações e visitas ao alvo é maior neste grupo do que nos demais, 3) o número de fixações no distrator na fase de familiarização é menor nesse grupo do que no grupo CCL.

Tabela 11 - Comparação dois a dois entre os grupos diagnósticos para o Protocolo de Associação conjuntiva regular.

Parâmetro	Fase	ADI	Comparação	Estimativa	EP	df	t	p
Tempo até a primeira fixação ¹	Fam.	Alvo	CTRL - CCL	-0,445	0,660	295	-0,674	0,779
			CTRL - DA	0,635	0,843	295	0,753	0,732
			CCL - DA	1,080	0,773	295	1,398	0,343
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	-0,305	0,662	298	-0,460	0,890
			CTRL - DA	0,280	0,844	296	0,332	0,941
			CCL - DA	0,585	0,773	296	0,756	0,730
	Fam.	Distrator	CTRL - CCL	-0,368	0,660	295	-0,557	0,843
			CTRL - DA	-0,136	0,843	295	-0,161	0,986
			CCL - DA	0,232	0,773	295	0,300	0,952
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	0,046	0,663	299	0,069	0,997
			CTRL - DA	-0,203	0,845	297	-0,240	0,969
			CCL - DA	-0,249	0,773	295	-0,322	0,944
Fixações anteriores ²	Fam.	Alvo	CTRL - CCL	-0,024	2,070	489	-0,011	1,000
			CTRL - DA	3,093	2,650	489	1,168	0,473
			CCL - DA	3,117	2,430	489	1,283	0,405
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	-0,952	2,080	495	-0,457	0,891
			CTRL - DA	1,227	2,650	491	0,463	0,889
			CCL - DA	2,179	2,430	491	0,896	0,643
	Fam.	Distrator	CTRL - CCL	2,002	2,070	489	0,965	0,599
			CTRL - DA	2,010	2,650	489	0,759	0,729
			CCL - DA	0,008	2,430	489	0,003	1,000
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	-0,072	2,090	497	-0,035	0,999
			CTRL - DA	-0,839	2,660	493	-0,316	0,947
			CCL - DA	-0,767	2,430	490	-0,316	0,947
Duração das fixações ¹	Fam.	Alvo	CTRL - CCL	-0,315	0,582	442	-0,541	0,851
			CTRL - DA	-2,052	0,743	442	-2,762	0,017
			CCL - DA	-1,737	0,681	442	-2,550	0,030
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	0,399	0,582	442	0,685	0,772
			CTRL - DA	-3,861	0,743	442	-5,195	<0,001
			CCL - DA	-4,260	0,681	442	-6,252	<0,001
	Fam.	Distrator	CTRL - CCL	-0,108	0,582	442	-0,185	0,981
			CTRL - DA	1,769	0,743	442	2,381	0,046
			CCL - DA	1,877	0,681	442	2,755	0,017
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	0,113	0,582	442	0,194	0,980
			CTRL - DA	-0,777	0,743	442	-1,046	0,548
			CCL - DA	-0,890	0,681	442	-1,306	0,392
Número de fixações ¹	Fam.	Alvo	CTRL - CCL	-0,388	2,700	229	-0,144	0,989
			CTRL - DA	-4,886	3,450	229	-1,417	0,334

			CCL - DA	-4,498	3,160	229	-1,423	0,331
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	2,146	2,700	229	0,795	0,707
			CTRL - DA	-9,494	3,450	229	-2,753	0,018
			CCL - DA	-11,640	3,160	229	-3,681	0,001
	Fam.	Distrator	CTRL - CCL	-2,559	2,700	229	-0,948	0,611
			CTRL - DA	5,513	3,450	229	1,598	0,248
			CCL - DA	8,072	3,160	229	2,553	0,030
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	-1,102	2,700	229	-0,408	0,912
			CTRL - DA	0,488	3,450	229	0,141	0,989
			CCL - DA	1,590	3,160	229	0,503	0,870
Duração das visitas ¹	Fam.	Alvo	CTRL - CCL	-0,345	0,587	477	-0,587	0,827
			CTRL - DA	-2,190	0,750	477	-2,920	0,010
			CCL - DA	-1,845	0,688	477	-2,683	0,021
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	0,375	0,587	477	0,639	0,799
			CTRL - DA	-4,004	0,750	477	-5,338	<0,001
			CCL - DA	-4,379	0,688	477	-6,369	<0,001
	Fam.	Distrator	CTRL - CCL	-0,151	0,587	477	-0,257	0,964
			CTRL - DA	1,731	0,750	477	2,308	0,056
			CCL - DA	1,882	0,688	477	2,737	0,018
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	0,140	0,587	477	0,238	0,969
			CTRL - DA	-0,742	0,750	477	-0,989	0,584
			CCL - DA	-0,882	0,688	477	-1,282	0,406
Número de visitas ¹	Fam.	Alvo	CTRL - CCL	-0,452	1,840	199	-0,246	0,967
			CTRL - DA	-2,473	2,340	199	-1,055	0,543
			CCL - DA	-2,021	2,150	199	-0,941	0,615
	Teste	Alvo	CTRL - CCL	1,996	1,840	199	1,088	0,523
			CTRL - DA	-6,270	2,340	199	-2,675	0,022
			CCL - DA	-8,266	2,150	199	-3,847	0,001
	Fam.	Distrator	CTRL - CCL	-0,678	1,840	199	-0,369	0,928
			CTRL - DA	2,991	2,340	199	1,276	0,411
			CCL - DA	3,668	2,150	199	1,707	0,205
	Teste	Distrator	CTRL - CCL	0,654	1,840	199	0,357	0,932
			CTRL - DA	0,386	2,340	199	0,165	0,985
			CCL - DA	-0,268	2,150	199	-0,125	0,991

¹Modelo linear de efeito misto (LMM); ²Modelo generalizado linear de efeito misto para família Poisson (GLMM); CTRL= controle; CCL=comprometimento cognitivo leve; DA=Doença de Alzheimer; ADI=área de interesse; Df=graus de liberdade; EP=erro padrão; significância estatística estabelecida em **0,05**.

6. DISCUSSÃO:

6.1. Perfil neuropsicológico em indivíduos com Doença de Alzheimer, Comprometimento cognitivo leve e no envelhecimento saudável.

O presente trabalho teve como principal objetivo a detecção do padrão do movimento ocular preditivo de conversão para a DA por meio do estudo do desempenho destes indivíduos, em comparação com idosos saudáveis e aqueles com CCL. Para tanto, a seleção da amostra de pacientes excluiu, entre outros critérios, indivíduos com quadros neurológicos que configurassem perfil fisiopatológico misto, de maneira a permitir a identificação do padrão de funcionamento associado exclusivamente à DA.

Os dados neuropsicológicos revelaram desempenho geral do grupo DA significativamente pior do que o obtido pelos controles. Indivíduos com CCL revelaram condição intermediária entre os outros dois grupos, resultados compatíveis com aqueles sustentados pela literatura (Ribeiro et al., 2002; Estévez Gonzalez et al., 2007; Weintraub et al., 2012; Atri, 2019). Ossenkopppele e colaboradores (2019) encontraram forte correlação de alterações fisiopatológicas da DA, especificamente aumento do depósito de proteína Tau e redução da espessura cortical em regiões temporoparietais com redução do desempenho cognitivo em pacientes em estágios prodrômicos e demenciais da DA.

O prejuízo de memória observado no grupo DA mostrou-se compatível com o descrito pela literatura, com déficits mais proeminentes em memória episódica (RAVLT evocação, RAVLT reconhecimento, RBMT perfil e triagem, Rey recordação (Weintraub et al., 2012; Atri, 2019; Ossenkopppele et al., 2019) e memória prospectiva (RBMT perfil e triagem; Grégory et al., 2019). A capacidade de aprendizagem (RAVLT total) foi capaz de discriminar os três grupos diagnósticos, novamente evidenciando maior prejuízo dessa capacidade entre os DA do que nos demais grupos, o que corrobora a literatura que indica falhas precoces na capacidade de adquirir novas informações em indivíduos com DA (Weintraub et al., 2012). Outro estudo demonstrou correlação desta tarefa de aprendizagem com o depósito de proteína beta amiloide no cérebro (Mormino et al., 2009) indicando relação entre a fisiopatologia da DA e as alterações neuropsicológicas frequentemente manifestadas por esses pacientes.

Assim como apontado pela literatura, a atenção também se mostrou alterada neste trabalho em indivíduos com DA. Especificamente a atenção sustentada (TMT A e DOD) revelaram maior dificuldade dos participantes com DA de manter a atenção por tempo mais prolongado em relação aos controles. Embora Linn e colaboradores (1995) tenham apontado a tarefa de Span de dígitos (DOD + DOI) entre aquelas com maior potencial de identificação da DA pré-clínica (Linn et al., 1995), esse achado difere daqueles encontrados neste estudo em que essa tarefa se mostrou capaz de discriminar os três grupos indicando maior prejuízo dos integrantes do grupo DA do que dos controles e desempenho intermediário do grupo CCL.

O tempo de execução do TMT A foi capaz de discriminar indivíduos com DA daqueles com CCL neste trabalho, embora estes não tenham podido ser discriminados dos controles. Segundo a literatura (Baudic et al., 2006), alterações da sustentação da atenção são precedidas por outras alterações cognitivas na DA indicando seu aparecimento apenas em condições clínicas, conforme corroboram os dados deste estudo.

Além disso, alterações na velocidade de processamento de informações parecem estar entre os déficits comumente encontrados, assim como alterações específicas no desempenho dessa tarefa (TMT A) em indivíduos com DA prodromática bem como na demência da DA (Ossenkoppele et al., 2019). O mesmo estudo relaciona esses achados neuropsicológicos com o incremento do depósito de proteína Tau no cérebro, especificamente em regiões temporoparietais, o que poderia explicar a preservação da função em indivíduos assintomáticos e prejuízo nos dois grupos cognitivamente prejudicados.

Tarefas envolvendo atenção alternada e memória operacional (TMT B e DOI) mostraram maior potencial de discriminação, revelando diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos diagnósticos. Estudos têm demonstrado que essas habilidades se encontram alteradas desde a condição sintomática (CCL; Clément et al., 2013; Kochan et al., 2010; Saunders et al., 2011), revelando potencial valor preditivo da conversão para a DA nesses indivíduos (Storandt et al., 2006; Summers et al., 2012).

Neste trabalho foram observadas falhas na manutenção da meta em diferentes tarefas o que esteve associado ao elevado número de erros cometidos por indivíduos com

DA e CCL (TMT-B). Falhas no funcionamento executivo (manutenção da meta, controle inibitório, controle mental, flexibilidade) nos estágios iniciais da DA já foram descritos como na revisão sistemática realizada por Guarino e colaboradores (2019) impactando a capacidade de tomar decisões (Baudic et al., 2006). A maior parte dos estudos citados sugere declínio dessas funções com a progressão da doença. As tarefas aplicadas nesse estudo com o objetivo de avaliar as mesmas funções (TMT B, TMB erros, DOI, Stroop II, III) corroboram esses achados e revelam desempenho preservado em indivíduos do grupo controle, alterações leves no grupo CCL e maior prejuízo em indivíduos diagnosticados com DA, mimetizando a progressão sintomática do *continuum* CCL-DA.

O desempenho em tarefa de fluência verbal (FAS) não revelou alterações nos grupos CCL e CTRL, embora tenha evidenciado prejuízo da função em indivíduos com DA. Esse dado difere daqueles anteriormente descritos pela literatura que sustentam a relevância desse instrumento como medida de detecção da DA em estágios iniciais (Mueller et al., 2015; Kim et al., 2016).

No que se refere às habilidades visuoespaciais e visuoestrutivas, as tarefas dedicadas à avaliação dessas funções revelaram desempenhos distintos entre os três grupos diagnósticos. Embora a literatura indique a piora dessas funções em indivíduos com DA, estudos nessa área, ao contrário deste, não têm demonstrado prejuízo dessas habilidades suficientes para discriminar indivíduos saudáveis daqueles com CCL (Schmidtke et al., 2007). Essa discrepância em relação à literatura pode estar relacionada à heterogeneidade da amostra do grupo de pacientes com CCL (amnésico e não amnésicos de domínio único ou múltiplos domínios) e o consequente perfil de desempenho cognitivo que especificamente inclui alterações executivas significativas que sabidamente interferem no desempenho da tarefa aqui utilizada (Zhang et al., 2021). Mais uma vez, contrariamente ao que foi encontrado neste estudo, a literatura aponta a capacidade desse teste de identificar alterações cognitivas severas, embora isoladamente não se mostre suficiente para identificar o comprometimento cognitivo (Youn et al., 2021).

Muitos dos principais domínios cognitivos estudados, embora capazes de discriminar os grupos diagnósticos na maior parte das vezes e, especificamente, identificar indivíduos com DA, sabidamente declinam mesmo no envelhecimento saudável

(memória episódica - Nyberg et al., 2003; Rönnlund, Nyberg, Bäckman, & Nilsson, 2005 – atenção e memória operacional - Verhaeghen & Cerella, 2002; Borella, Carretti, & De Beni, 2008 – velocidade de processamento – Salthouse, 2000). Além disso, a identificação de alterações não compatíveis com a idade nesses domínios implica, na expressiva maioria das vezes, a detecção em estágios sintomáticos, o que mantém a necessidade de que outras ferramentas sejam utilizadas visando a detecção precoce das alterações associadas à DA.

6.2. Movimento ocular e características sociodemográficas

A busca pela identificação de biomarcadores de doenças neurodegenerativas que acometem indivíduos idosos, especificamente a DA, tem avançado na direção da detecção da doença em estágios pré-clínicos. Marcadores cognitivos da doença idealmente devem estar livres do impacto do envelhecimento saudável e de características culturais e educacionais (Yassuda et al., 2020).

Diversos estudos já apontaram que tarefas de Associação conjuntiva não são impactadas pelo envelhecimento saudável, não havendo efeito da idade sobre os resultados obtidos pelos participantes, embora as mesmas tarefas tenham se mostrado capazes de discriminar indivíduos com DA de controles saudáveis e demais grupos diagnósticos testados em diferentes paradigmas de testagem (Brockmole et al., 2008; Brockmole e Logie, 2013; Brown et al., 2017; Isella et al., 2015; Bastin, 2017; Killin et al., 2018; Yassuda et al., 2020). O presente trabalho também não identificou correlação entre aspectos sociodemográficos (idade e escolaridade) sobre o padrão de movimentação ocular, o que, neste caso, não esteve relacionado exclusivamente à tarefa Associativa, mas aos parâmetros oculares como um todo, nos diferentes Protocolos utilizados.

6.3. Análise do movimento ocular em idosos saudáveis com Comprometimento Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer.

Desde o primeiro estudo dedicado à análise do movimento ocular em idosos com Doença de Alzheimer na década de 80 (Jones et al., 1983) muito se tem avançado no sentido de estabelecer as alterações do movimento ocular tipicamente associadas à DA. Diferentes tarefas têm sido utilizadas na detecção do padrão oculomotor desses

pacientes em comparação com indivíduos saudáveis, com CCL ou outros quadros neuropsiquiátricos (Pereira et al., 2014).

Em estudos anteriores conduzidos em nosso grupo, o esforço em mapear as diferenças no padrão de movimentação ocular na DA nos levou a análises desse padrão por meio de tarefas envolvendo memória (Pereira et al., 2016_{a,b}, 2017_{a,b,c}, 2019, 2020_{a,b}; Forlenza et al., 2019), esforço cognitivo (Camargo et al., 2016, 2017_{a,b}) e linguagem (Bellan et al., 2019). Em Pereira e colaboradores (2020), para avaliação da memória de curto prazo foram criados *clusters* de imagens cada um com características diferentes o que resultou em um protocolo extenso. Além disso, cada tela continha de três a cinco estímulos, o que representou incremento da demanda cognitiva (*cognitive load*) com conseqüente maior dificuldade na compreensão das instruções pelos participantes e resultados bastante heterogêneos dificultando a identificação de um padrão consistente em todos os *clusters*.

Os Protocolos utilizados nesse estudo, compreenderam simplificações das tarefas anteriormente utilizadas (Pereira et al., 2020), com estímulos menos complexos. Embora a literatura aponte para uma maior modulação do movimento ocular por funções hierarquicamente superiores (*top-down*) do que por características de menor nível de complexidade (cor, forma, luminância - Schütt et al., 2019), visou-se com essa simplificação atribuir de forma mais segura as eventuais alterações do movimento ocular à interação tarefa-diagnóstico, minimizando o efeito de processos senso-perceptivos básicos.

Também foram utilizados estímulos de forma homogênea através das tarefas, ou seja, sem grandes variações entre Protocolos (formas geométricas familiares ou não) e em menor quantidade por tela (apenas duas imagens), permitindo dados mais consistentes e melhor comparação entre eles através dos diferentes Protocolos. Além disso, alguns parâmetros oculomotores já se mostraram mais eficientes na detecção de alterações cognitivas, especialmente aquelas relacionadas ao esforço cognitivo (Camargo et al., 2016, 2017_{a,b}), favorecendo a escolha dos parâmetros de análise.

6.4. Padrão de movimentação ocular em idosos saudáveis, com Comprometimento Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer em tarefas de memória visual de curto prazo.

6.4.1. Protocolo de Linha de base

O presente trabalho teve como um de seus principais objetivos desenhar um padrão de movimentação ocular em indivíduos com Doença de Alzheimer. A maior parte dos estudos realizados até o momento, utilizam-se de tarefas cognitivas durante as quais os participantes têm seus eventos oculomotores rastreados para posterior análise.

Alguns dos principais estudos nesta área ocular já demonstravam na década de 60 que a instrução dada a um observador pode mudar radicalmente as regiões em que ele fixará o seu olhar (Yarbus, 1968). Segundo Yarbus, os observadores seletivamente escolhiam informações distintas em tarefas diferentes dependendo da relevância da informação para o cumprimento de sua meta atual (DeAngeluz & Pelz, 2009). Estudos como esse conduzidos por esse e outros pesquisadores desde a década de 50 revelam a interferência de fatores associados a níveis superiores de processamento sobre o movimento ocular (Tatler et al., 2006). Isso implica que a tarefa envolvida na aferição do comportamento visual exerce influência direta sobre os padrões oculomotores, sugerindo a modulação “*top-down*” desses processos (Ballard & Hayhoe, 2009; Henderson et al., 2007; Schütt et al., 2019).

Visando investigar a presença de diferenças *a priori* no padrão oculomotor entre os três grupos diagnósticos, o Protocolo de Linha de base consistia na apresentação de pares de imagens coletadas de cada um dos demais Protocolos (Cores, Formas, Associação conjuntiva regular, Associação conjuntiva irregular), distribuídas em 16 telas (8 diferentes que se repetiram na mesma ordem após a oitava tela) para as quais os participantes deveriam apenas olhar atentamente. Neste experimento, nenhuma tarefa deveria ser desempenhada ou resposta verbal emitida em relação aos estímulos apresentados no intuito de obter somente o movimento espontâneo do olhar provocado pelas características essenciais da imagem, na ausência de qualquer demanda cognitiva.

Somente dados relacionados a variáveis temporais - duração de fixações e visitas - revelaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos CTRL e CCL. O grupo CCL fez visitas ($\chi^2(83)=0,048$, $p=0,003$) e fixações ($\chi^2(83)=0,048$, $p=0,004$) mais longas ao alvo enquanto indivíduos com CCL revelam fixações ($\chi^2(83)=0,061$, $p < 0,001$) e visitas ($\chi^2(83)=0,062$, $p < 0,001$) mais longas às áreas distratoras. Os demais parâmetros analisados (tempo até a primeira fixação, fixações anteriores, número de visitas e número de fixações) em relação a qualquer uma das

ADI (alvo ou distrator) não revelaram qualquer diferença no padrão de movimentação ocular dos três grupos.

As diferenças encontradas entre os dois grupos não parecem relevantes quando considerado que elas se mostram altamente específicas uma vez que relacionam apenas dois parâmetros à área alvo e outros dois aos distratores, dificultando a identificação de um padrão oculomotor em qualquer um dos grupos diagnósticos. Além disso, qualquer padrão que eventualmente contribua para discriminar indivíduos saudáveis daqueles acometidos por uma condição potencialmente transitiva para a demência, teria relevância clínica presente em sua capacidade de também discriminar indivíduos ainda mais comprometidos, considerando a projeção do *continuum* CCL-DA.

Esses resultados também não encontram respaldo em estudos que avaliam as alterações da movimentação ocular tipicamente relacionadas ao envelhecimento (Marandi & Gazerani, 2019). Os grupos em que foi encontrada diferença estatisticamente significativa (CTRL e CCL) não guardavam diferenças em relação à faixa etária. Além disso, ambos se diferenciavam do grupo com DA, este sim significativamente mais velho, embora os resultados estatísticos sobre seu movimento ocular o tenham revelado indistinguível de CCL e CTRL nesta tarefa, dado mais uma vez sem relevância clínica.

Esses achados indicam comportamento oculomotor similar entre indivíduos cognitivamente comprometidos e controles saudáveis quando não há uma demanda cognitiva envolvida, o que também poderia sugerir que o esforço cognitivo requerido para responder a uma tarefa seria necessário para provocar mudança no comportamento oculomotor capaz de distinguir o grupo de pacientes dos controles. Outro estudo demonstrou o mesmo com metodologia diferente, corroborando a hipótese de que o olhar espontâneo e as respectivas medidas oculomotoras não são impactadas primariamente pela doença (Mosimann et al., 2004).

6.4.2. *Protocolo de Cores*

Neste estudo, o primeiro Protocolo envolvendo uma tarefa cognitiva consistia em um paradigma de MVCP utilizando uma tarefa de detecção de mudança em que os participantes deveriam considerar as cores dos estímulos apresentados e verificar se,

na tela seguinte, essas cores se mantinham iguais ou se estavam diferentes daquelas vistas na tela anterior.

Os dados do movimento ocular referentes a todos os parâmetros analisados (tempo até a primeira fixação, fixações anteriores, duração das fixações, número de fixações, duração das visitas, número das visitas) sofreram efeito de interação tripla entre as variáveis, revelando a interferência conjunta de grupo, ADI e fase (familiarização ou teste).

A análise dos gráficos de interação revela menor capacidade de diferenciação dos grupos na fase de familiarização do que na fase de teste em quase todos os parâmetros analisados. Esse dado sugere que a demanda cognitiva não depende *a priori* da complexidade do estímulo durante a exploração visual preliminar (Protocolo de Linha de base e fase de familiarização), mas sim da demanda de memória associada à fase de teste da tarefa. Por outro lado, durante a fase de teste, indivíduos com DA fizeram fixações e visitas mais longas ao alvo e aos distratores em comparação com os demais grupos. O aumento significativo na duração das fixações na fase de teste, em comparação com a fase de familiarização, representa aumento concomitante da demanda cognitiva, especialmente quando comparado ao perfil de funcionamento dos outros grupos em que ocorre redução ou relativa estabilidade da duração das fixações e visitas na fase de teste em comparação com a familiarização (Azuma et al., 2014; Luke et al., 2018; Cronin et al., 2020; Fernandez et al., 2018; Unsworth & Robinson, 2018; Meghanathan et al., 2014).

Estudos do movimento ocular em tarefas específicas têm buscado compreender em que fase do processo de memorização – decodificação da imagem original, retenção temporária da informação, comparação da imagem original com as imagens novas, finalização da comparação – é comprometida a habilidade de identificar as mudanças ocorridas nas imagens. Alguns desses estudos sugerem que é o comprometimento da atenção a principal razão para a mudança do movimento ocular em pacientes com DA (Molitor et al., 2015). A atenção dedicada à primeira fase da tarefa determinaria a codificação da informação na memória de curto prazo, impactando o padrão oculomotor durante a comparação final entre a imagem original (familiarização) e a nova (teste; Beck et al., 2007; Hollingworth et al., 2002). Além disso, fixações mais

longas poderiam representar uma capacidade reduzida na alternância de um estímulo ao próximo (Parasuraman et al., 1992; Ishizaki et al., 2013).

No entanto, as mudanças observadas nesse estudo sugerem um maior impacto da demanda de memória do que da atenção uma vez que a fase de familiarização não resultou suficiente para discriminar os grupos. A fase de teste, por sua vez, requer acesso à representação da imagem anteriormente observada em comparação com a imagem atual, de forma que mudanças oculomotoras nessa fase poderiam representar comprometimento das estratégias de exploração combinando múltiplas funções cognitivas incluindo atenção memória de curto prazo e processamento do estímulo. Pesquisadores sugerem ainda que a apatia tipicamente encontrada em indivíduos com DA poderia acarretar a redução da motivação e da curiosidade e indiretamente impactar o movimento ocular na busca por estímulos novos (Daffner et al., 1999).

Os achados clínicos apresentados nesse estudo há muito foram relacionados a disfunções neurofisiológicas e mudanças neuropatológicas tipicamente encontradas na DA (Molitor et al., 2015; Parasuraman et al., 1992; Rösler et al., 2005; Tales et al., 2004). Pacientes com doença apresentam disfunção parietal que pode representar o principal fator responsável pelo comprometimento do controle *top-down* da exploração visual. Fixações mais longas também poderiam ser explicadas por diferenças entre a disfunção das redes parieto-occipital e tempo-occipital (Mosimann et al., 2004; Rösler et al., 2005). Somado a isso, as mudanças neuropatológicas associadas ao comprometimento da exploração visual em pacientes com DA estariam mais bem relacionadas à diminuição da substância cinzenta em regiões como o lobo parietal bilateral, precuneus e os lobos occipital, temporal e frontal (Viskontas et al., 2011).

Assim como encontrado em outros estudos, a análise do número de fixações em indivíduos com DA revelou maior quantidade de visitas aos distratores o que representa olhar dedicado a áreas não relevantes para o cumprimento da tarefa (reconhecimento da cor). Esse comportamento parece resultar da eficiência visual reduzida associada ao prejuízo de múltiplas funções como baixo tempo de reação, fixações mais longas e redução do tempo de iniciação das sacadas (Pereira et al., 2020; Tales et al., 2004; Alichniewicz et al., 2013).

A diferença entre este protocolo e aqueles descritos pela literatura esteve no fato de que as áreas aqui denominadas “alvos” e “distrator” eram partes de uma mesma imagem. O efeito “distrator” das áreas chamadas distratoras esteve relacionado ao fato de que os participantes não precisavam explorar essas áreas para memorizar ou reconhecer a cor das imagens, o que torna o foco nas áreas centrais da tela suficiente e econômico. Isso poderia explicar as visitas mais frequentes dos indivíduos com DA tanto em distratores quanto em áreas alvo neste estudo, reforçando a hipótese de busca visual ineficiente nestes pacientes, evidenciada pelas constantes refixações (visitas) a diferentes regiões do estímulo.

A análise dos mapas de calor nessa tarefa, mostraram que o ponto de fixação apresentado entre as telas parece ter funcionado como pista e apoio aos controles que permaneceram por mais tempo sobre essas áreas (fora das áreas de interesse) antes de fixarem o alvo, diferente do que ocorre nos grupos CCL e DA. Adicionalmente, a busca automática pelas imagens também sugere o prejuízo de processos superiores reguladores (inibitórios e estratégicos) desse comportamento que garantam maior eficiência e economia do movimento ocular em indivíduos com prejuízo cognitivo. Schmitt e colaboradores (2016) estudaram o controle inibitório e a memória operacional em indivíduos adultos em tarefas oculomotoras e manuais e concluíram que o movimento ocular é mais difícil de inibir do que o manual e que o impacto das estratégias cognitivas utilizadas para voluntariamente inibir a resposta são menos robustas em relação aos olhos do que às mãos.

6.4.3. *Protocolo de Formas*

O segundo Protocolo envolvendo demanda cognitiva consistia mais novamente em um paradigma de MVCP utilizando uma tarefa de detecção de mudança em que os participantes deveriam considerar as formas dos estímulos apresentados e verificar a manutenção ou não, na fase de testes, das formas visualizadas na fase de familiarização.

Com exceção dos parâmetros tempo até a primeira fixação e fixações anteriores, os dados do movimento ocular referentes aos demais parâmetros analisados (duração das fixações, número de fixações, duração das visitas, número das visitas) sofreram efeito de interação dupla entre as variáveis, revelando a interferência conjunta de

grupo e fase (familiarização ou teste) e fase e ADI (alvo ou distrator). Os dois primeiros parâmetros mencionados não revelaram efeito de interação grupo e fase.

Ao contrário do que se deu no Protocolo de cores em que a análise das áreas aqui denominadas distratoras era irrelevante para a apreensão da cor dos estímulos, neste Protocolo a análise das formas requeria que a exploração visual não se limitasse às áreas consideradas alvo para favorecer a completa apreensão e retenção da imagem e seu atributo principal (forma) possibilitando seu posterior reconhecimento. Dessa forma, a análise das áreas distratoras era condição central para o bom desempenho na tarefa.

A análise dos gráficos de interação indica perfil do comportamento ocular do grupo DA semelhante ao dos demais grupos em relação ao alvo em todos os parâmetros analisados. Embora esses pacientes tenham revelado maior duração das fixações e visitas e maior número de visitas ao alvo do que o grupo CCL na fase de teste, não existe diferença entre o perfil funcionamento do grupo DA e os demais quando analisado o perfil oculomotor entre as duas fases da tarefa em relação ao alvo. Todos eles revelam decréscimo do número e duração de fixações e visitas ao alvo e relativa estabilidade no tempo até a primeira fixação e fixações anteriores às feitas ao alvo entre a primeira e a segunda fase da tarefa.

No entanto, quando analisados os dados referentes às áreas distratoras, indivíduos com DA evidenciam padrão de movimentação oposto ao observado nos demais grupos: duração e número de fixações e visitas, quando comparados os perfis de desempenho dos três grupos entre as duas fases da tarefa, revelam relativa estabilidade dos grupos menos comprometidos cognitivamente entre as duas fases enquanto o grupo DA apresenta acréscimo nesses parâmetros entre as duas fases. Além disso, indivíduos com DA evidenciaram menor duração das fixações e visitas no distrator na fase de familiarização e maior duração das fixações e visitas ao alvo na fase de teste. Esse achado revela a negligência de áreas relevantes na etapa de retenção com conseqüente aumento na duração das fixações e visitas na fase seguinte denunciando a ineficiência do rastreo inicial. O excesso no número de visitas (refixações) ao alvo somado ao aumento na duração das fixações e vistas ao distrator na fase de teste em relação à fase de familiarização reforça a hipótese de um padrão

ineficiente de rastreo nos indivíduos com DA (Pereira et al., 2020; Tales et al., 2004; Alichniewicz et al., 2013).

Esses resultados sugerem a interferência de aspectos executivos (estratégia e inibição) no rastreo eficiente de áreas relevantes na fase de familiarização (Beck et al., 2007; Hollingworth et al., 2002; Molitor et al., 2015; Schmitt et al., 2016). O aumento significativo do número de fixações e visitas na fase de teste em comparação com a fase de familiarização reforça a hipótese de que a segunda fase da tarefa representa maior demanda cognitiva para esse grupo que tende a apresentar comportamento mais discrepante em relação aos outros grupos nessa fase (Azuma et al., 2014; Luke et al., 2018; Fernandez et al., 2018; Unsworth & Robinson, 2018; Meghanathan et al., 2014; Cronin et al., 2020).

Considerando a relevância da análise das áreas distratoras pelos participantes para o sucesso no cumprimento da tarefa, análise do tempo até a primeira fixação no distrator, especialmente na fase de familiarização, pode indicar a priorização de alguns elementos da figura em relação aos outros pelos diferentes grupos diagnósticos. Neste caso, indivíduos com DA levaram mais tempo que o grupo com CCL, assim como fizeram maior número de fixações em outras regiões antes de dirigir-se a essa ADI. A priorização voluntária de áreas relevantes por indivíduos com comprometimento cognitivo requer crítica em relação à própria condição (nosognosia) e à necessidade de explorar de maneira mais engajada elementos fundamentais para a posterior recordação da figura (Zilli & Damasceno, 2007). Além disso, o próprio reconhecimento da relevância daquelas áreas para a completa apreensão da figura e elaboração de estratégias de rastreo pode estar comprometido nesses pacientes, como corroborado pelos dados neuropsicológicos anteriormente descritos neste estudo (Youn et al., 2021; Zhang et al., 2021).

Embora essa tarefa tenha se mostrado capaz de evidenciar características peculiares ao funcionamento de indivíduos com DA e esses achados encontrem sustentação na clínica e no comportamento habitual de indivíduos acometidos, a não diferenciação dos dois grupos cognitivamente comprometidos em relação aos controles saudáveis sugere insuficiência da tarefa na definição do padrão que correlacione adequadamente os parâmetros oculomotores com a clínica da DA.

6.5. *Padrão de movimentação ocular em idosos saudáveis, com Comprometimento Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer em tarefas de memória visual Associativa de curto prazo.*

6.5.1. *Protocolo de Associação Conjuntiva Regular.*

O primeiro Protocolo envolvendo tarefas de memória Associativa também envolvia um paradigma de MVCP utilizando uma tarefa de detecção de mudança em que os participantes deveriam analisar duas imagens e memorizar suas respectivas cores e formas. Cada imagem deveria portanto ser memorizada (fase de familiarização) como um binômio cor-forma indissociável. Na fase de teste, as duas imagens poderiam manter preservadas suas cores e formas ou um desses atributos, ou ambos, poderiam estar diferentes, o que representava mudança a ser apontada pelo participante.

Neste Protocolo, foi observado efeito de interação das ADI tanto com o grupo quanto com a fase. Na análise dos gráficos de interação é possível observar que, assim como evidenciado no Protocolo de Formas, em relação às áreas alvo, quando analisamos o perfil do comportamento dos parâmetros oculares de cada grupo entre a fase de familiarização e a de teste, todos os grupos obedecem a padrão semelhante: diminuição do número e duração das fixações e visitas e aumento no tempo até a primeira fixação e no número de fixações anteriores da primeira para a segunda fase.

Apesar dessa semelhança, indivíduos com DA apresentam decréscimo no número e duração de fixações e visitas ao alvo entre as duas fases menor do que o observado nos demais grupos que revelam funcionamentos mais semelhantes entre si. Esse perfil se repete em relação às áreas distratoras, dessa vez com evidente estabilidade da duração e frequência de fixações e visitas dos indivíduos com DA ao distrator em comparação com os demais grupos que, assim como em relação ao alvo, revelam decréscimo nessas métricas.

A dedicação dos indivíduos com CCL é maior aos distratores na fase de familiarização do que a observada nos demais grupos ($p < 0,05$). No entanto, na fase de teste, esse grupo volta a revelar comportamento semelhante ao do grupo CTRL como observado nos demais protocolos. A heterogeneidade do grupo de indivíduos com CCL parece amplificar o impacto de disfunções atencionais e executivas no padrão de movimentação ocular (Molitor et al., 2015).

Na comparação dois a dois entre os grupos, na fase de familiarização, o grupo DA revela maior duração das fixações e visitas ao alvo do que o grupo de indivíduos com CCL. Em relação à fase de teste, indivíduos com DA fazem visitas e fixações mais frequentes e longas ao alvo do que os demais grupos. Esse dado sugere maior capacidade da fase de teste de discriminar o grupo DA dos demais. O excessivo número e duração das fixações e vistas e a relação entre fixações e visitas (refixações) revelam o padrão irregular apresentado pelos DA na fase de maior demanda cognitiva, especificamente da memória, conforme referido anteriormente.

Na tarefa de Associação conjuntiva regular, com exceção do tempo até a primeira fixação e fixações anteriores que não mostraram qualquer diferença entre os grupos em nenhum dos parâmetros analisados, os dados relativos aos parâmetros oculomotores do grupo DA se mostraram mais consistentes do que os observados nos demais Protocolos. A fase de teste discrimina esse grupo dos demais na análise do alvo em todos os demais parâmetros analisados, além de evidenciar padrões mais homogêneos de funcionamento na comparação entre a fase de familiarização e a fase de teste tanto em relação ao distrator quanto ao alvo.

Tendo em vista o tipo de exigência da tarefa, e a melhor discriminação do grupo DA na fase de teste, os resultados sugerem mais uma vez o efeito da demanda cognitiva (memória) identificável no padrão divergente do grupo DA na fase de teste em relação aos demais grupos (Fernandez et al., 2018; Unsworth & Robinson, 2018; Meghanathan et al., 2014). Nesta tarefa, esses resultados se mostraram mais consistentes entre os parâmetros analisados, indicando perfis de funcionamento entre as fases e resultados na fase de teste mais homogêneos do que os observados nas tarefas anteriores.

6.5.2. Protocolo de Associação Conjuntiva Irregular.

O segundo Protocolo envolvia tarefa de memória Associativa idêntica à primeira porém com estímulos não familiares (hexágonos irregulares).

A análise dos gráficos de interação deste Protocolo revelou comportamento dos dados bastante semelhante ao observado na tarefa anterior. Assim como na Associação conjuntiva regular, em relação às áreas alvo, quando analisamos o perfil do comportamento dos parâmetros oculares de cada grupo entre a fase de familiarização

e a de teste, todos os grupos obedecem a padrão semelhante: diminuição do número e duração das fixações e visitas e aumento no tempo até a primeira fixação e no número de fixações anteriores da primeira para a segunda fase. No entanto, na comparação dois a dois entre os diferentes grupos diagnósticos, os mesmos dados relativos às áreas alvo que na tarefa anterior discriminaram apenas o grupo DA do CCL, evidenciaram capacidade de discriminar o grupo DA dos demais (duração da fixação, duração das visitas).

Em relação às áreas distratoras, o grupo DA mostrou menor duração de fixações e visitas na fase de familiarização do que os demais grupos, contrastando com os dados da tarefa anterior que mostrou resultados menos homogêneos entre os parâmetros e com menor potencial discriminativo, uma vez que somente discriminava dois dos grupos diagnósticos (DA e CCL). Na fase de resposta, os resultados permaneceram os mesmos, indicando maior número e duração das fixações do grupo de DA no alvo, ADI em que o grupo também fez visitas mais curtas do que os demais grupos. A frequência de fixações no distrator, como na tarefa anterior, mostrou-se capaz de discriminar o grupo CCL que faz mais fixações nessa ADI do que os indivíduos com DA.

A consistência dos dados entre as duas tarefas de memória Associativa conjuntiva sugere que o comportamento oculomotor aqui aferido de fato é modulado pela instrução e demanda cognitiva inerentes à tarefa e não por fatores associados ao estímulo, como, por exemplo a familiaridade das figuras na tarefa de Associação conjuntiva regular.

A análise comparada entre as duas tarefas permite delimitar a presença de um padrão oculomotor associado a essa tarefa, presente nos indivíduos com DA e que apresentou características mais estáveis e homogêneas entre parâmetros e entre as duas tarefas.

7. CONCLUSÃO

O presente trabalho teve como principais objetivos analisar o padrão de movimento ocular de sujeitos controles e com DA em tarefas de memória associativa, buscando identificar possíveis diferenças existentes entre o padrão de movimento ocular em tarefas de reconhecimento de estímulos isolados (cores e formas) e em tarefas de associação de características em cada grupo. Além disso, o trabalho se propôs a investigar o potencial preditivo dos parâmetros oculares em tarefas de memória associativa conjuntiva na conversão para a DA.

A impossibilidade de discriminar os grupos em tarefa que não envolvia demanda cognitiva sugere que as alterações oculomotoras observadas na DA estejam sob a influência de processos cognitivos de alta ordem (*top-down*) o que se sobrepõe aos atributos básicos (cor, forma, luminância) da cena observada. Aparentemente o padrão de movimentação ocular encontrado em pacientes com DA é específico dessa condição neurológica, corroborando a relação com as mudanças patológicas tipicamente observadas na doença. Aparentemente o padrão de movimentação ocular encontrado em pacientes com DA é específico dessa condição neurológica, corroborando a relação com as mudanças patológicas tipicamente observadas na doença.

Tarefas de memória não associativa se mostraram capazes de distinguir o grupo DA dos demais, embora com menor consistência entre as métricas. Tarefas de Associação conjuntiva revelaram melhor potencial discriminativo dos indivíduos com DA, evidenciando resultados mais homogêneos, que indicaram maior número de fixações e visitas dos indivíduos com DA em áreas alvo na fase de resposta em todos os parâmetros analisados, sugerindo um padrão especificamente relacionado à doença.

Embora não tenha sido possível identificar entre os indivíduos com CCL aqueles com maior potencial de conversão para a DA por meio dessa metodologia, estudos mais recentes e a experiência de nosso grupo de pesquisa na análise de projetos posteriores envolvendo dados de movimento ocular, têm nos mostrado que outras

análises poderiam ser conduzidas visando aprimorar a abordagem desses dados tendo em vista principalmente o volume de informações geradas por essa metodologia e suas características.

A metodologia de classificação automática tem mostrado ser eficaz e robusta, com propriedades desejáveis de eficiência, escalabilidade e boa generalização de dados não analisados, sendo particularmente adequado para estudos com grande volume de características/variáveis. Os algoritmos utilizados poderão aprender de forma automática o ponto de discriminação entre os grupos, tendo como base todas as características do movimento ocular que se mostram significativas na análise. O modelo pondera aquelas que não contribuem para a discriminação entre os grupos e permite que sejam selecionadas aquelas que possam aumentar seu poder de discriminação.

8. REFERÊNCIAS

- Alberoni, M., Baddeley, A., Della Sala, S., Logie, R., & Spinnler, H. (1992). Keeping track of a conversation: impairments in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 7, 639-646.
- Alichniewicz KK, Brunner F, Klünemann HH, Greenlee MW (2013) Neural correlates of saccadic inhibition in healthy elderly and patients with amnesic mild cognitive impairment. *Front Psychol* 4, 1–12.
- Allen, R. J., Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (2006). Is the binding of visual features in working memory resource-demanding? *Journal of Experimental Psychology. General*, 135, 298-313.
- Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2018; 14:367-429.
- Andersen TJ, MacAskill MR: Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurol.* advance online publication 2013: 1-12.
- Armstrong RA: Visual signs and symptoms of Parkinson's disease. *Clin Exp Optom* 2008; 91: 129–138.
- Armstrong RA: Alzheimer's Disease and the Eye. *J Optom* 2009, 2:103-111.
- Atkinson, R., Shiffrin, R. Human memory: a proposed system and its control processes. *Psychol. Learn. Motiv.*, 1968, 89-195. Doi:10.1016/S0079-7421(08)60422-3.
- Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum. *Med Clin North Am [Internet]*. 2019 Mar;103(2):263–93. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.009
- Azuma M, Minamoto T, Yaoi K, Osaka M, Osaka N (2014) Effect of Memory Load on Eye Movement Control: A Study Using the Reading Span Test. *JEMR* 7
- Bäckman L, Small BJ, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*. January 1, 2001;124(1):96-102.
- Baddeley AD, Hitch GJ. 1974. Working memory. In *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*, ed. GA Bower, pp. 47–89. New York: Academic
- Baddeley AD, Papagno C, Vallar G. 1988. When long-term learning depends on short-term storage. *J. Mem. Lang.* 27:586–95
- Baddeley AD. 1996. Exploring the central executive. *Q. J. Exp. Psychol. A* 49:5–28

- Baddeley AD. 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends. Cogn. Sci.* 4:417–23.
- Baddeley, A.D. (2002). The psychology of memory. In A.D. Baddeley et al. (Eds.), *The handbook of memory disorders*. Chichester, UK: Wiley
- Baddeley AD, Allen RJ, Hitch GJ. 2011. Binding in visual working memory: the role of the episodic buffer. *Neuropsychologia* 49:1393–400
- Ballard D. H. Hayhoe M. M. (2009). Modelling the role of task in the control of gaze. *Visual Cognition*, 17, 1185–1204.
- Barnett, J.H., Blackwell, A.D., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., 2015. The paired associates learning (PAL) test: 30 Years of CANTAB translational neuroscience from laboratory to bedside in dementia research. In: Robbins, T.W., Sahakian, B.J. (Eds.), *Translational Neuropsychopharmacology, Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol. 28. Springer, Cham, pp. 449–474.
- Bastin, C. (2018). Differential age-related effects on conjunctive and relational visual short-term memory binding, *Memory*, 26:9, 1181-1190, DOI:[10.1080/09658211.2017.1421228](https://doi.org/10.1080/09658211.2017.1421228)
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012 Aug 30;367(9):795-804.
- Baudic, S., Barba, G. D., Thibaudet, M. C., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 15–21. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.07.002>
- Beck MR, Peterson MS, Angelone BL (2007) The roles of encoding, retrieval, and awareness in change detection. *Mem Cognit* 35, 610-20.
- Belan, AFR; Camargo, MVZA; Pereira, MLGF; Filho JÁ; Santos A; Vieira S; Rêgo T; Forlenza OV. Monitoring Oculomotor behavior during a visual inference language test: Contribution of eyetracking technology. (Ago, 2019) Poster at the XII RPDA- Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas, Campinas, SP.
- Bertolucci PHF, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR (2001). Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr.* 59(3A):532-6.
- Bier, N., Van Der Linden, M., Gagnon, L., et al., 2008. Face–name association learning in early Alzheimer's disease: a comparison of learning methods and their underlying mechanisms. *Neuropsychol. Rehabil.* 18, 343–371.

Blackwell, A. D., Sahakian, B. J., Vesey, R., Semple, J. M., Robbins, T. W., & Hodges, J. R. (2004). Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17, 42-48.

Bottino CM, Azevedo D Jr, 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(4):291-9

Brandt, J., Shpritz, B., Munro, C. A., Marsh, L., & Rosenblatt, A. (2005). Differential impairment of spatial location memory in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76, 1516-1519.

Breton, A., Casey, D., Arnaoutoglou, N.A. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34 (2) (2019), pp. 233-242

Brockmole, J.R., Parra, M.A., Della Sala, S., Logie, R.H., 2008. Do binding deficits account for age-related decline in visual working memory? *Psychon. Bull. Rev.* 15, 543–547.

Brockmole, J.R., Logie, R.H., 2013. Age-related change in visual working memory: a study of 55,753 participants aged 8–75. *Front. Psychol.* 4, 1–5

Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM: Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007, 3:186-191.

Brown, L.A., Niven, E.H., Logie, R.H., Rhodes, S., Allen, R.J., 2017. Visual feature binding in younger and older adults: encoding and suffix interference effects. *Memory* 25, 261–275

Burr, D. C., Morrone, M. C., and Ross, J. (1994). Selective Suppression of the Magnocellular Visual Pathway during Saccadic Eye Movements. *Nature* 371, 511–513. doi:10.1038/371511a0

Camargo, MVZA; Pereira, MLGF; Belan, AF; Santos, B; Forlenza, OV. (August, 2017). Time Interval and Stimuli Similarity as Measures of Cognitive Effort: Eye Movement Behavior in Early Alzheimer's Disease. Poster submitted and accepted at the 20th European Conference on Eye Movements, Wuppertal, Germany.

Camargo, MVZA; Pereira, MLGF; Belan, AF; Santos, B; Forlenza, OV. (July, 2017). Eye movement behavior in early Alzheimer' disease: The impact of time and stimuli similarity as a measure of cognitive effort. Poster at the Alzheimer's Association International Conference 2017, London, UK.

Camargo, MVZA; Pereira, MLGF; Belan, AF; Santos, B; Forlenza, OV. (June, 2016). The impact of time and cognitive effort in eye movement behavior: contributions of oculomotor parameters in the early detection of Alzheimer's disease. Poster at the 2016 Alzheimer's Disease Congress, London, UK.

Campanholo KR, Romão MA, Machado MAR, Serrao VT, Coutinho DGC, Benute GRG, de Lucia MCS (2014) Performance of an adult Brazilian sample on the trail making test and stroop test. *Dement Neuropsychol* 8, 26–31.

Cecchini, M.A., Yassuda, M.S., Bahia, V.S., et al., 2017. Recalling feature bindings differentiates Alzheimer's disease from frontotemporal dementia. *J. Neurol.* 264, 2162–2169

Cecchini, M.A., Foss, M.P., Tumas, V., et al., 2020. Profiles of cognitive impairment in the continuum from normal cognition to Alzheimer's clinical syndrome: contributions of the short-term memory binding tests. *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* 35, 1331–1340.

Cecchini MA, Yassuda MS, Squarzoni P, Coutinho AM, de Paula FD, Duran FLS, et al. Deficits in short-term memory binding are detectable in individuals with brain amyloid deposition in the absence of overt neurodegeneration in the Alzheimer's disease continuum. *Brain Cogn.* 2021;152:105749.

Chalfonte, B. L. & Johnson, M. K. (1996). Feature memory and binding in young and older adults. *Memory & Cognition*, 24, 403-416.

Chen, T., Naveh-Benjamin, M., 2012. Assessing the associative deficit of older adults in long-term and short-term/working memory. *Psychol. Aging* 27, 666–682.

Chong FP, Ng KY, Koh RY, Chye SM. Tau proteins and tauopathies in Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38:965-980.

Clément, F., Gauthier S., and Belleville S., “Executive functions in mild cognitive impairment: emergence and breakdown of neural plasticity,” *Cortex*, vol. 49, no. 5, pp. 1268–1279, 2013.

Corkin, S. (1968). Acquisition of motor skill after bilateral medial T-lobe excision. *Neuropsychologia*, 6, 255–266

Cordici F, Lanzafame P, Marino S, et al. Deficit of pursuit ocular movements in early Alzheimer's disease ☆●. *中国神经再生研究 (英文版)*. 2010;5(20).

Cowan, N., Naveh-Benjamin, M., Kilb, A., & Saults, J. S. (2006). Life-span development of visual working memory: when is feature binding difficult? *Developmental Psychology*, 42, 1089-1102.

Cronin DA, Peacock CE, Henderson JM (2020) Visual and verbal working memory loads interfere with scene-viewing. *Atten Percept Psychophys* 82, 2814-2820. doi: 10.3758/s13414-020-02076-1.

Crowder RG. *Principles of Learning and Memory*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1976.

Crutcher MD, Calhoun-Haney R, Manzanares CM, Lah JJ, Levey AI, Zola SM: Eye tracking during a visual paired comparison task as a predictor of early dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009, 24(3): 258–266.

Cui, Y; Hondzinski, J.M. Gaze tracking accuracy in humans: Two eyes are better than one. *Neuroscience Letters*.2006.396(3):257-262. ISSN 0304-3940, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.11.071>.

Currie J, Ramsden B, McArthur C, Maruff P (1991) Validation of a clinical antisaccadic eye movement test in the assessment of dementia. *Arch Neurol* **48**, 644–648.

Daffner KR, Mesulam MM, Cohen LG, Scinto LF: Mechanisms underlying diminished novelty-seeking behavior in patients with probable Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999, 12(1):58-66.

Daffner KR, Scinto LF, Weintraub S, Guinessey JE, Mesulam MM: Diminished curiosity in patients with probable Alzheimer's disease as measured by exploratory eye movements. *Neurology* 1992, 42(2):320-8.

DeAngelus M. Pelz J. B. (2009). Top-down control of eye movements: Yarbus revisited. *Visual Cognition*, 17, 790–881.

De-Paula, V.J., Radanovic, M., Diniz, B., Forlenza, O. (2012). Alzheimer's Disease. In: Harris, J. (eds) *Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease*. Subcellular Biochemistry, vol 65. Springer, Dordrecht.

De Santi, L, Lanzafame P, Spanò B, D'Aleo G, Bramani P, Marino S: Pursuit ocular movements in Multiple Sclerosis: a video-based eye-tracking study. *Neurol Sci* 2011, 32:67-71.

Della Sala, S. & Logie, R. (2002). Neuropsychological impairments of visual and spatial working memory. In A. Baddeley, M. D. Kopelman, & B. 310 A. Wilson (Eds.), *The Handbook of Memory Disorders* (2 ed., pp. 271-292). New York: Wiley.

Della Sala, S., Parra, M.A., Fabi, K., Luzzi, S., Abrahams, S., 2012. Short-term memory binding is impaired in AD but not in non-AD dementias. *Neuropsychologia* 50, 833–840.

Denys, K., Vanduffel, W., Fize, D., Nelissen, K., Peuskens, H., Van, E. D., & Orban, G. A. (2004). The processing of visual shape in the cerebral cortex of human and nonhuman primates: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 24, 2551-2565.

Duchowski, A. T. (2017). *Eye Tracking Methodology: Theory and Practice*. Springer.

Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S. A., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43, 1266-1276.

Ebert PL and Anderson ND: Proactive and Retroactive Interference in Young Adults, Healthy Older Adults, and Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2009, 15: 83-93.

Ecker, U. K., Zimmer, H. D., & Groh-Bordin, C. (2007). Color and context: an ERP study on intrinsic and extrinsic feature binding in episodic memory. *Memory & Cognition*, 35, 1483-1501.

Eng, H. Y., Chen, D., & Jiang, Y. (2005). Visual working memory for simple and complex visual stimuli. *Journal of Vision*, 5, 611.

Estévez-Gonzalez, A., Kulisevsky, J., Boltes, A., Otermín, P., García-Sánchez, C., Rey verbal learning test is useful too for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's Disease: Comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2003;18:1021-1028.

Fandakova, Y., Sander, M.C., Werkle-Bergner, M., Shing, Y.L., 2014. Age differences in short-term memory binding are related to working memory performance across the lifespan. *Psychol. Aging* 29, 140–149.

Fernández G, Orozco D, Agamennoni O, Schumacher M, Sañudo S, Biondi J, Parra MA. Visual Processing during Short-Term Memory Binding in Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(1):185-194. doi: 10.3233/JAD-170728. PMID: 29614644.

Ferreira S, Raimundo A, Menezes R, Martins I. Islet amyloid polypeptide & amyloid beta peptide roles in Alzheimer's disease: two triggers, one disease. *Neural Regen Res*. 2021;16:1127.

Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14:101-115.

Fischer, B., and Breitmeyer, B. (1987). Mechanisms of Visual Attention Revealed by Saccadic Eye Movements. *Neuropsychologia* 25, 73–83. doi:10.1016/0028-3932(87)90044-3

Fletcher WA, Sharpe JA. Smooth pursuit dysfunction in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1988; 38(2):272-272.

Forlenza, OV; Pereira MLGF, Camargo, MVZA, Belan, AFR. Visual search efficiency in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: An eye movement study. (Ago, 2019). Oral Presentation at the XII RPDA- Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas, Campinas, SP.

Fowler, K. S., Saling, M. M., Conway, E. L., Semple, J. M., & Louis, W. J. (2002). Paired associate performance in the early detection of DAT. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 58-71.

Gallo, D. A., Sullivan, A. L., Daffner, K. R., Schacter, D. L., & Budson, A. E. (2004). Associative recognition in Alzheimer's disease: evidence for impaired recall-to-reject. *Neuropsychology*, 18, 556-563.

Garbutt S, Matlin A, Hellmuth J, et al. Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders, and Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*. 2008; 131(5):1268-1281.

Ghose, G. M. & Maunsell, J. (1999). Specialized representations in visual cortex: a role for binding? *Neuron*, 24, 79-25.

Grady CL, Craik FI. Changes in memory processing with age. *Current opinion in neurobiology*. Apr 2000;10(2):224-231.

Grady CL, McIntosh AR, Craik FI. Age related differences in the functional connectivity of the hippocampus during memory encoding. *Hippocampus*. 2003;13(5):572-586.

Granholm, E. & Butters, N. (1988). Associative encoding and retrieval in Alzheimer's and Huntington's Disease. *Brain and Cognition*, 7, 335-347.

Gregg V. *Human Memory*. London: Methuen & Company Ltd.; 1975.

Grégory, L., Alexandrine, M., Julie, G. Pascale, P. Eric, O. Alice, P., Laurence, F.S., Vincent, L.S., Francis, E., Béatrice, D. An Impairment of Prospective Memory in Mild Alzheimer's Disease: A Ride in a Virtual Town. *Frontiers in Psychology*. 2019. 10. DOI=10.3389/fpsyg.2019.00241

Groh-Bordin, C., Zimmer, H. D., & Mecklinger, A. (2005). Feature binding in perceptual priming and in episodic object recognition: evidence from event-related brain potentials. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 24, 556-567.

Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2019). Executive Functions in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00437>

Guzman-Martinez L, Maccioni RB, Andrade V, Navarrete LP, Pastor MG, Ramos-Escobar N. Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders. *Front Pharmacol*. 2019;10:1008.

Hempel H, Cummings J, Blennow K, Gao P, Jack CR Jr, Vergallo A. Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. *Nat Rev Neurol*. 2021 Sep;17(9):580-589. doi: 10.1038/s41582-021-00520-w. Epub 2021 Jul 8.

Hannula, D.E., Tranel, D., Cohen, N.J., 2006. The long and the short of it: relational memory impairments in amnesia, even at short lags. *J. Neurosci*. 26, 8352–8359

Hannula DE, Althoff, RR, Warren DE, Riggs L, Cohen NJ, and Ryan JD: Worth a glance: Using eye movements to investigate the cognitive neuroscience of memory. *Front. Hum. Neurosci* 2010, 4:166.

Hannula DE, Jennifer DR, Tranel D and Cohen NJ: Rapid Onset Relational Memory Effects are Evident in Eye Movement Behaviour, but Not in Hippocampal Amnesia. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2007, 19(10): 1690-1705.

Hashtroudi, S., Johnson, M. K., & Chrosniak, L. D. (1989). Aging and source monitoring. *Psychology and Aging*, 4, 106-112.

Hejtmancik, J. F., Cabrera, P., Chen, Y., M'Hamdi, O., and Nickerson, J. M. (2017). "Vision," in Conn's Translational Neuroscience. Editor P. M. Conn (San Diego: Academic Press), 399–438. doi:10.1016/B978-0-12-802381-5.00031-2

Henderson JM, Hollingworth A: Eye Movements and Visual Memory; Detecting Changes to Saccade Targets in Scenes. *Perception & Psychophysics* 2003. 65(1): 58-71.

Henderson J. M. Brockmole J. R. Castelhana M. S. Mack M. van R. P. G. Fisher, M. H. Murray, W. S. Hill R. L. (2007). Visual saliency does not account for eye movements during visual search in realworld scenes. *Eye movements: A window on mind and brain*. (pp. 537–562). Amsterdam, Netherlands: Elsevier xxv, 720 pp.

Henkel, L. A., Johnson, M. K., & De Leonardis, D. M. (1998). Aging and source monitoring: cognitive processes and neuropsychological correlates. *Journal of Experimental Psychology. General*, 127, 251-68.

Hessels, R. S., Kemner, C., van den Boomen, C., and Hooge, I. T. C. (2016). The Area-Of-Interest Problem in Eyetracking Research: A Noise-Robust Solution for Face and Sparse Stimuli. *Behav. Res.* 48, 1694–1712. doi:10.3758/s13428-015-0676-y

Hodges, J. R. & Greene, J. D. (1998). Knowing about people and naming them: can Alzheimer's disease patients do one without the other? *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A Human Experimental Psychology*, 51, 121-134.

Hollingworth A, Williams CC, Henderson JM: To see and remember: Visually specific information is retained in memory from previously attended objects in natural scenes. *Psychonomic Bulletin & Review* 2001, 8(4): 761-768.

Hollingworth A: Two forms of scene memory guide visual search: Memory for scene context and memory for the binding of target object to scene location. *Vis. Cogn.* 2009, 17: 273–291.

Hollingworth A, Henderson JM (2002) Accurate visual memory for previously attended objects in natural scenes. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 28, 113–136. doi: 10.1037/0096-1523.28.1.113.

Holmqvist, K., Nyström, M., Andersson, R., Dewhurst, R., Jarodzka, H., and Van de Weijer, J. (2011). *Eye Tracking: A Comprehensive Guide to Methods and Measures*. Oxford, UK: OUP Oxford.

Huat TJ, Camats-Perna J, Newcombe EA, Valmas N, Kitazawa M, Medeiros R. Metal toxicity links to Alzheimer's disease and neuroinflammation. *J Mol Biol.* 2019;431:1843-1868.

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

Hutton JT, Nagel J, Loewenson RB (1984). Eye tracking dysfunction in Alzheimer-type dementia. *Neurology.* 34(1):99-99.

Ibanez, A., Parra, M.A., 2014. Mapping memory binding onto the connectome's temporal dynamics: toward a combined biomarker for Alzheimer's disease. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 1–4.

Isella, V., Molteni, F., Mapelli, C., Ferrarese, C., 2015. Short term memory for single surface features and bindings in ageing: a replication study. *Brain Cognit.* 96, 38–42
Ishizaki J, Meguro K, Nara N, Kasai M, Yamadori A (2013) Impaired shifting of visuospatial attention in Alzheimer's disease as shown by the covert orienting paradigm: Implications for visual construction disability. *Behav Neurol* **26**, 121–129.

Jackson, M. C. & Raymond, J. E. (2005). Visual Working Memory: capacity is dependent on perceived, not physical, stimulus complexity. *Journal of Vision*, 5, 621.

Jahn, H. (2013) Memory loss in Alzheimer's disease, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15:4, 445-454

Johnson, M. K., De Leonardis, D. M., Hashtroudi, S., & Ferguson, S. A. (1995). Aging and single versus multiple cues in source monitoring. *Psychology and Aging*, 10, 507-517.

Jones A, Friedland R, Koss B, Stark L, Thompkins-Ober B. Saccadic intrusions in Alzheimer-type dementia. *Journal of neurology.* 1983;229(3):189-194.

Kandel, E. R. & Wurtz, R. H. (2000). Constructing the visual image. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of Neural Sciences* (4 ed., pp. 492-506). USA: McGraw-Hill.

Kandel, E.R., Dudai, Y. Mayford, M.R. *The Molecular and Systems Biology of Memory.* Cell 2014;157-163. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.001.

Kan, I.P., Giovanello, K.S., Schnyer, D.M., Makris, N., Verfaellie, M., 2007. Role of the medial temporal lobes in relational memory: neuropsychological evidence from a cued recognition paradigm. *Neuropsychologia* 45, 2589–2597.

Killin, L., Abrahams, S., Parra, M.A., Della Sala, S., 2018. The effect of age on the FCSRT-IR and temporary visual memory binding. *Int. Psychogeriatr.* 30, 331–340.

Kim S, Kang Y, Yu KH, Lee BC. Disproportionate Decline of Executive Functions in Early Mild Cognitive Impairment, Late Mild Cognitive Impairment, and Mild Alzheimer's Disease. *Dement Neurocogn Disord.* 2016 Dec;15(4):159-164. doi:

10.12779/dnd.2016.15.4.159. Epub 2016 Dec 31. PMID: 30906359; PMCID: PMC6428012.

Kochan N. A., Breakspear M., Slavin M. J. et al., "Functional alterations in brain activation and deactivation in mild cognitive impairment in response to a graded working memory challenge," *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 30, no. 6, pp. 553–568, 2010.

Kozlova, I., Parra, M.A., Titova, N., Gantman, M., Della Sala, S., 2020. Alzheimer's disease and Parkinson dementia distinguished by cognitive marker. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 1–9.

Lagun D, Manzanares C, Zola SM, Buffalo EA, Agichtein E: Detecting cognitive impairment by eye movement analysis using automatic classification algorithms. *Journal of Neuroscience Methods* 2011, 201:196-203.

Leblhuber F, Ehrlich D, Steiner K, et al. The immunopathogenesis of Alzheimer's disease is related to the composition of gut microbiota. *Nutrients*. 2021;13:361.

Lezak M.D., Howieson, D.B., Bigler, E.D., Tranel, D. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press; 2012.

Liang, Y., Pertzov, Y., Nicholas, J.M., et al., 2016. Visual short-term memory binding deficit in familial Alzheimer's disease. *Cortex* 78, 150–164

Lindeboom, J., Schmand, B., Tulner, L., Walstra, G., & Jonker, C. (2002). Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73, 126-33.

Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, Kaplan EF, D'Agostino RB. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol*. 1995 May;52(5):485-90. doi: 10.1001/archneur.1995.00540290075020. PMID: 7733843.

Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB. Genetics of dementia. *Lancet*. 2014; 383:828-40

Luck, S.J., Vogel, E.K., 1997. The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature* 390, 279–281

Luke SG, Darowski ES, Gale SD (2018) Predicting eye-movement characteristics across multiple tasks from working memory and executive control. *Mem Cognit* 46, 826-839. doi: 10.3758/s13421-018-0798-4.

Lu ZL, Neuse J, Madigan S and Doshier B: Fast decay of iconic memory in observers with mild cognitive impairments. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2005, 102(5): 1797–1802.

- Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV (2007) The Rey auditory-verbal learning test: applicability for the Brazilian elderly population. *Braz J Psychiatry* **29**, 324–329.
- Marandi, R. Z., & Gazerani, P. (2019). Aging and eye tracking: in the quest for objective biomarkers. *Future Neurology*, *14*(4), FNL33. <https://doi.org/10.2217/fnl-2019-0012>
- Matthews FE, Stephan BC, Robinson L, et al. Cognitive Function and Ageing Studies (CFAS) collaboration. A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun*. 2016;7:11398. doi:10.1038/ncomms11398
- McKhann, G., Knopman, D., Chertkow, H., 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. *Alzheimers Dement*. 2011; 7:263-269.
- Meghanathan RN, van Leeuwen C, Nikolaev AR (2014) Fixation duration surpasses pupil size as a measure of memory load in free viewing. *Front Hum Neurosci* 8: 1063.
- Milner, B. (1962). Les troubles de la mémoire accompagnant des lésions hippocampiques bilatérales. In *Physiologie de l'hippocampe*. Paris, France: Centre National de la Recherche Scientifique.
- Milner, B. (1965). Memory disturbance after bilateral hippocampal lesions. In P.M. Milner & S. Glickman (Eds.), *Cognitive processes and the brain*. Princeton: Van Nostrand.
- Milner, B. (1972). Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clinical Neurosurgery*, *19*, 421–446.
- Mitchell, K.J., Johnson, M.K., Raye, C.L., et al., 2000. Aging and reflective processes of working memory: binding and test load deficits. *Psychol. Aging* *15*, 527–541.
- Mitchell, K. J., Raye, C. L., Johnson, M. K., & Greene, E. J. (2006). An fMRI investigation of short-term source memory in young and older adults. *Neuroimage*, *30*, 627-633.
- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(4):252-265.
- Molitor RJ, Ko PC, Ally BA (2015) Eye movements in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **44**, 1-12. doi: 10.3233/JAD-141173.
- Monti, J.M., Cooke, G.E., Watson, P.D., Voss, M.W., Kramer, A.F., Cohen, N.J., 2015. Relating Hippocampus to relational memory processing across domains and delays. *J. Cognit. Neurosci*. *27*, 234–245.

Mormino, E.C., Kluth, J.T. Madison, C.M., Rabinovici, G.D., Baker, S.L. Miller, B.L. et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated deposition in elderly subjects. *Brain* 2009;132:1310-23. Doi:10.1093/brain/awn320.

Moscovitch M: Recovered consciousness: A hypothesis concerning modularity and episodic memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1995, 17: 276–291.

Moscovitch M: The hippocampus as a “stupid”, domain-specific module: Implications for theories of recent and remote memory, and of imagination. *Canadian Journal of Experimental Psychology* 2008, 62(1): 62-79.

Moses, S. N. & Ryan, J. D. (2006). A comparison and evaluation of the predictions of relational and conjunctive accounts of hippocampal function. *Hippocampus*, 16, 43-65.

Mosimann UP, Felblinger J, Ballinari P, Hess CW, Müri RM (2004) Visual exploration behavior during clock reading in Alzheimer's disease. *Brain* 127, 431-8. doi: 10.1093/brain/awh051. Epub 2003 Dec 22

Morris J. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules (1993). *Neurology*. 43(11):2412-4.

Mueller, K. D., Kosciak, R. L., LaRue, A., Clark, L. R., Hermann, B., Johnson, S. C., & Sager, M. A. (2015). Verbal Fluency and Early Memory Decline: Results from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(5), 448–457. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv030>

Nakashima Y, Morita K, Ishii Y, Shouji Y, Uchimura N: Characteristics of exploratory eye movements in elderly people: possibility of early diagnosis of dementia. *Psychogeriatrics* 2010, 10:124-130.

Nascimento E (2004) “Adaptation, validation and normatization of the WAIS-III in a Brazilian sample [Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira],” in WAIS-III: Manual para administração e avaliação, ed D. Wechsler (São Paulo: Casa do Psicólogo), 161–192.

Neath I. *Human Memory: An Introduction to Research, Data, and Theory*. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing Company; 1997.

Nichols, E.A., Kao, Y.-C., Verfaellie, M., Gabrieli, J.D.E., 2006. Working memory and long-term memory for faces: evidence from fMRI and global amnesia for involvement of the medial temporal lobes. *Hippocampus* 16, 604–616.

Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, Maestre GE, Ramos-Cerqueira AT, Caramelli P. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009 Aug;21(4):622-30.

Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population based data. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):788–794. doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X

Norton, D.J., Parra, M.A., Sperling, R.A., et al., 2020. Visual short-term memory relates to tau and amyloid burdens in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer Res. Ther.* 12, 1–11.

Nyström, M., Andersson, R., Holmqvist, K. et al. The influence of calibration method and eye physiology on eyetracking data quality. *Behav Res* 45, 272–288 (2013). <https://doi.org/10.3758/s13428-012-0247-4>.

O'Connell, H., Coen, R., Kidd, N., Warsi, M., Chin, A. V., & Lawlor, B. A. (2004). Early detection of Alzheimer's disease (AD) using the CANTAB paired Associates Learning Test. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 1207-1208.

O'Connor MK, Ally BA: Using stimulus form change to understand memorial familiarity for pictures and words in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2010, 48:2068-2074.

Old, S.R., Naveh-Benjamin, M., 2008. Differential effects of age on item and associative measures of memory: a meta-analysis. *Psychol. Aging* 23, 104–118

Oliveira M, Rigoni M, Andretta I, Moraes JF (2004.) Validação do Teste Figuras Complexas de Rey na população brasileira [Validation of the rey complex figures test in the Brazilian population]. *Aval psicol* 3, 33–38. Available online at: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?>

Olsen, R.K., Moses, S.N., Riggs, L., Ryan, J.D., 2012. The hippocampus supports multiple cognitive processes through relational binding and comparison. *Front. Hum. Neurosci.* 6, 1–13.

Olson, I.R., Page, K., Moore, K.S., Chatterjee, A., Verfaellie, M., 2006. Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. *J. Neurosci.* 26, 4596–4601

Olson IR, Jiang Y. Is visual short-term memory object based? Rejection of the “strong-object” hypothesis. *Perception & Psychophysics.* 2002;64(7):1055-1067.

Olson, I. R., Zhang, J. X., Mitchell, K. J., Johnson, M. K., Bloise, S. M., & Higgins, J. A. (2004). Preserved spatial memory over brief intervals in older adults. *Psychology and Aging*, 19, 310-317.

Ossenkoppele, R., Smith, R., Ohlsson, T., Strandberg, O., Mattsson, N., Insel, P. S., Palmqvist, S., & Hansson, O. (2019). Associations between tau, A β , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease. *Neurology*, 92(6), e601. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006875>

Osterrieth P (1944) Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory [Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire]. *Arch Psychol* 30, 206–356.

Parasuraman R, Greenwood PM, Haxby JV, Grady CL (1992) Visuospatial attention in dementia of the Alzheimer type. *Brain* 115, 711–733.

Parra, M.A., Abrahams, S., Fabi, K., Logie, R., Luzzi, S., Della Sala, S., 2009a. Short-term memory binding deficits in Alzheimer's disease. *Brain* 132, 1057–1066.

Parra, M.A., Della Sala, S., Logie, R.H., Abrahams, S., 2009b. Selective impairment in visual short-term memory binding. *Cogn. Neuropsychol.* 26, 583–605.

Parra MA, Abrahams S, Fabi K, Logie R, Della Sala S: Short-term memory binding deficits in Alzheimer's disease. *Brain* 2009c, 132:1057-1066.

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*. 2010 Sep;133(9):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. *Journal of neurology*. 2010;257(7):1160-1169.

Parra, M.A., Cubelli, R., Della Sala, S., 2011a. Lack of color integration in visual short-term memory binding. *Mem. Cognit.* 39, 1187–1197.

Parra, M.A., Della Sala, S., Abrahams, S., Logie, R.H., Méndez, L.G., Lopera, F., 2011b. Specific deficit of colour-colour short-term memory binding in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 49, 1943–1952.

Parra, M.A., Schumacher, M., Fernández, G. (2020). A novel biomarker for mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *The Journal of The Alzheimer's Disease Association*.16(4). DOI:10.1002/alz.044956.

Pereira ML, Camargo Mv, Aprahamian I, Forlenza OV. Eye movement analysis and cognitive processing: detecting indicators of conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Jul 9;10:1273-85. doi: 10.2147/NDT.S55371. PMID: 25031536; PMCID: PMC4096446.

Pereira, MLGF; Camargo, MVZA; Belan, AF; Santos, B; Forlenza, OV. (August, 2017). Eye movement behavior in MCI and AD: using automatic classification algorithms to identify cognitive decline. Poster submitted and accepted at the 20th European Conference on Eye Movements, Wuppertal, Germany.

Pereira, MLGF; Camargo, MVZA; Belan, AFR; Forlenza OV. Saccadic eye movements associated to executive function decline in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. (Ago, 2019). Oral Presentation at the XII RPDA- Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas, Campinas, SP.

Pereira, MLGF; Camargo, MVZA; Belan, AF; Santos, B; Forlenza, OV. (July, 2016). Eye movement analysis in pre-clinical Alzheimer's disease: oculomotor parameters and their relation to cognitive decline. Poster at the Alzheimer's Association International Conference 2016, Toronto, Canadá.

Pereira, MLGF; Camargo, MVZA; Belan, AF; Santos, B; Forlenza, OV. (June, 2016). Eye movement behavior and Alzheimer's disease: oculomotor parameter predictive of cognitive decline. Poster at the 2016 Alzheimer's Disease Congress, London, UK.

Pereira, M. L. G. F.; Camargo, MVZA; Bellan, A. F.; Santos, J.; NUNES, F. L. S.; Forlenza, O. V. Eye movement behavior in MCI and AD: using automatic classification algorithms to identify cognitive decline. In: Alzheimer's Association International Conference, 2017. Londres, Reino Unido.

Pereira, MLGF; Camargo, MVZA; Santos, J; Nunes, FLS; Forlenza, OV. (July, 2017). Eye movement behavior in MCI and AD: using automatic classification algorithms to identify cognitive decline. Poster at the Alzheimer's Association International Conference 2017, London, UK.

Pereira, MLGF; Camargo, MVZA; Belan, AFR; Tahira AC; Santos B; Santos JS; Machado-Limad AM; Nunes FLS; Forlenza OV. Visual Search Efficiency in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: An Eye Movement Study. *Journal of Alzheimer's Disease* 75 (2020) 261–275.

Pereira, MLGF; Villa, M; Koh, DH; Camargo, MVZA; Belan, AFR; Radanovic, M; Pompun, M; Forlenza OV. Saccadic eye movements associated with executive function decline in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2020;16(Suppl. 4):e040036.

Pertzov, Y., Heider, M., Liang, Y., Husain, M., 2015. Effects of healthy ageing on precision and binding of object location in visual short term memory. *Psychol. Aging* 30, 26–35.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303-8.

Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004;256(3):183-194.

Piekema, C., Rijpkema, M., Fernández, G., et al., 2010. Dissociating the neural correlates of intra-item and inter-item working-memory binding. *PLoS One* 5, 1–8.

Pinto C, Gomes F, Moreira I, Rosa B, Santos E, Silva AM, Cavaco, S: Emotion recognition in Multiple Sclerosis. *Journal of Eye Tracking, Visual Cognition and Emotion* 2012, vol 2(1): 1647-7677.

Prince M, Guerchet M, Prina M. *The Global Impact of Dementia 2013-2050*. London: Alzheimer's Disease International, 2013. 8 p.

Prince M, Albanese E, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction an Analysis of Protective and Modifiable Factors, 2014.

Rasmussen, J., Langerman, H. Alzheimer's Disease – Why We Need Early Diagnosis. 2019; 9: 123–130

Read, C.A., Rogers, J.M., Wilson, P.H., 2016. Working memory binding of visual object features in older adults. *Aging Neuropsychol. Cognit.* 23, 263–281.

Rey A (1964) *The Clinical Examination in Psychology [L'examen clinique en psychologie]*, Paris, Presses Universitaires.

Ribeiro, F. Guerreiro M., Mendonça, M. Verbal learning and memory deficits in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 2007; 29(2):187-197.

Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Nawrot M: Vision and Cognition in Alzheimer's Disease. *Neuropsychologia* 2000. 38: 1157-1169.

Roediger HL, Dudai Y, Fitzpatrick SM. *Science of Memory: Concepts.* New York: Oxford University Press; 2007.

Rosenbaum RS, Priselac S, Köhler S, Black SE, Gao F, Nadel L, et al: Remote spatial memory in an amnesic person with extensive bilateral hippocampal lesions. *Nature Neuroscience* 2000, 3:1044 –1048.

Roskies, A. L. (1999). The binding problem. *Neuron*, 24, 7-25.

Rösler A, Billino J, Müller NG, Weidauer S, Steinmetz H, Kleinschmidt A (2005) Visual search in patients with subcortical vascular dementia: short fixations but long reaction times. *Dement Geriatr Cogn Disord* **20**, 375-80. doi: 10.1159/000089104. Epub 2005 Oct 20.

Ryan JD, Althoff RR, Whitlow S, Cohen NJ: Amnesia is a deficit in relational memory. *Psychol. Sci.* 2000, 11: 454–461.

Sadun AA, Borchert M, DeVita E, Hinton DR, Bassi CJ. Assessment of visual impairment in patients with Alzheimer's disease. *Am J Ophthalmol.* 1987;104(2):113-120.

Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*, 54, 35–54. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(00\)00052-1](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00052-1)

Saunders N. L. J. and Summers M. J., “Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment,” *Neuropsychology*, vol. 25, no. 2, pp. 237–248, 2011.

Schacter DL: *Implicit Memory: History and Current Status.* *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 1987, 13(3): 501-518.

Schmidtke K, Olbrich S. The Clock Reading Test: validation of an instrument for the diagnosis of dementia and disorders of visuo-spatial cognition. *Int Psychogeriatr*. 2007 Apr;19(2):307-21. doi: 10.1017/S104161020600456X. Epub 2006 Dec 6. PMID: 17147844.

Schmitt, L. M., Ankeny, L. D., Sweeney, J. A., & Mosconi, M. W. (2016). Inhibitory Control Processes and the Strategies That Support Them during Hand and Eye Movements. *Frontiers in Psychology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01927>

Schneegans, S., Bays, P.M., 2019. New perspectives on binding in visual working memory. *Br. J. Psychol.* 110, 207–244.

Schütt HH, Rothkegel LOM, Trukenbrod HA, Engbert R, Wichmann FA. Disentangling bottom-up versus top-down and low-level versus high-level influences on eye movements over time. *J Vis.* 2019 Mar 1;19(3):1. doi: 10.1167/19.3.1. PMID: 30821809.

Snider, J., Spence, R. J., Engler, A.-M., Moran, R., Hacker, S., Chukoskie, L., et al. (2021). Distraction “Hangover”: Characterization of the Delayed Return to Baseline Driving Risk after Distracting Behaviors. Thousand Oaks, CA: Human factors, 00187208211012218.

Spaan PE, Raaijmakers JG, Jonker C. Early assessment of dementia: the contribution of different memory components. *Neuropsychology*. Sep 2005;19(5):629-640.

Spreeen O, Strauss E (1998) A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary, 2nd Ed., Oxford University Press.

Stanciu GD, Luca A, Rusu RN, et al. Alzheimer’s disease pharmacotherapy in relation to cholinergic system involvement. *Biomolecules*. 2019;10:40.

Staresina, B.P., Davachi, L., 2010. Object unitization and associative memory formation are supported by distinct brain regions. *J. Neurosci.* 30, 9890–9897.

Storandt M., Grant E. A., Miller J. P., Morris J. C., “Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI,” *Neurology*, vol. 67, no. 3, pp. 467–473, 2006.

Sullivan KJ, Dodge HH, Hughes TF, et al. Declining incident dementia rates across four population-based birth cohorts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018. doi:10.1093/gerona/gly236.

Summers M. J., Saunders N. L. J., “Neuropsychological measures predict decline to alzheimer's dementia from mild cognitive impairment,” *Neuropsychology*, vol. 26, no. 4, pp. 498–508, 2012.

Suß P, Lana A, Schlachetzki JM. Chronic peripheral inflammation: a possible contributor to neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2021;16:1711.

Swainson, R., Hodges, J. R., Galton, C. J., Semple, J., Michael, A., Dunn, B. D., Iddon, J. L. et al. (2001). Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 12, 265-280.

Takada LT, Smid J, Nitrini R. Doença de Alzheimer. In: Forlenza OV, Radanovic M, Aprahamian I. *Neuropsiquiatria Geriátrica*. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2014;p. 254-266.

Tales A, Muir J, Jones R, Bayer A, Snowden RJ (2004) The effects of saliency and task difficulty on visual search performance in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 42, 335-45. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2003.08.002.

Tranel, D. & Damasio, A.R. (2002). Neurobiological foundations of human memory. In A.D. Baddeley et al. (Eds.), *The handbook of memory disorders* (2nd ed.) New York:John Wiley and Sons.

Treisman, A. (1996). The binding problem. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 171-178.

Treisman, A. (1998). Feature binding, attention, and object perception. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 353, 1295-1306.

Treisman, A. (1999). Solutions to the binding problem: progress through controversy and convergence. *Neuron*, 24, 105-125.

Treisman, A. M. & Gelade, G. (1980). A feature-integration theory of attention. *Cognitive Psychology*, 12, 97-136.

Treisman, A., Zhang, W., 2006. Location and binding in visual working memory. *Mem. Cognit.* 34, 1704–1719

Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1-25.

Unsworth N, Robison, MK (2018) Tracking working memory maintenance with pupillometry. *Attention, perception & psychophysics*. 80(2): 461-84.

Van Essen, D. C. & Drury, H. A. (1997). Structural and Functional Analyses of Human Cerebral Cortex Using a Surface-Based Atlas. *The Journal of Neuroscience*, 17, 7079-7102.

Valdés Hernández, M.C., Clark, R., Wang, S.-H., et al., 2020. The striatum, the hippocampus, and short-term memory binding: volumetric analysis of the subcortical grey matter's role in mild cognitive impairment. *NeuroImage Clin*. 25, 1–13.

van Geldorp, B., Parra, M.A., Kessels, R.P.C., 2015. Cognitive and neuropsychological underpinnings of relational and conjunctive working memory binding across age. *Memory* 23, 1112–1122.

Vecchio, I., Sorrentino, L., Paoletti, A., Marra, R., Arbitrio, M. (2021). The State of The Art on Acetylcholinesterase Inhibitors in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of Central Nervous System Disease*, 13: 11795735211029113.

Vinuesa A, Pomilio C, Gregosa A, Bentivegna M. Inflammation and insulin resistance as risk factors and potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. 2021;15:1-25.

Viskontas IV, Boxer AL, Fesenko J, et al. Visual search patterns in semantic dementia show paradoxical facilitation of binding processes. *Neuropsychologia*. 2011;49(3):468-478.

von der Malsburg, C. (1995). Binding in models of perception and brain function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 520-526.

von der Malsburg, C. (1999). The what and why of binding: the modeler's perspective. *Neuron*, 24, 95-25.

Wechsler D (1997) Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio, TX, The Psychological Corporation.

Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4):a006171.

Wheeler, M.E., Treisman, A.M., 2002. Binding in short-term visual memory. *J. Exp. Psychol. Gen.* 131, 48–64.

Wilson B, Cockburn J, Baddeley A, Hiorns R (1989) The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J Clin Exp Neuropsychol* 11, 855–870.

Xu W, Tan L, Wang H-F, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86: 1299–1306.

Xu, Y., 2007. The role of the superior intraparietal sulcus in supporting visual short-term memory for multifeature objects. *J. Neurosci.* 27, 11676–11686.

Yarbus, A.L. (1967). *Eye movements and vision* (trans. B. Haigh). New York: Plenum Press.

Yassuda MS, Flaks MK, Viola LF, Pereira FS, Memória CM, Nunes PV, Forlenza OV (2010) Psychometric characteristics of the Rivermead behavioral memory test (RBMT) as an early detection instrument for dementia and mild cognitive impairment in Brazil. *Int Psychogeriatr* 22, 1003–1011.

Yassuda, M.S., Carthery-Goulart, M.T., Cecchini, M.A., et al., 2020. Free recall of bound information held in short-term memory is unimpaired by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 35, 165–175.

Yeung LK: Investigating the Mechanisms of Forgetting in Aging Using Eyetracking 2011 [dissertation]. Toronto: University of Toronto; 2011.

Youn, Y.C., Pyun, JM., Ryu, N. *et al.* Use of the Clock Drawing Test and the Rey–Osterrieth Complex Figure Test-copy with convolutional neural networks to predict cognitive impairment. *Alz Res Therapy* **13**,85 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00821-8>

Ziegler-Graham K, Brookmeyer R, Johnson E, Arrighi HM: Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. *Alzheimers Dement* 2008, **4**:316-323

Zilli, B., & Damasceno, B. P. (2007). Anosognosia in Alzheimer's disease: A neuropsychological approach. *Dementia & neuropsychologia*, *1*(1), 81–88. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642008DN10100013>

Zimmer, H. D., Mecklinger, A., & Lindenberger, U. (2006). Leves of binding: types, mechanisms, and functions of binding. In H. D. Zimmer, A. Mecklinger, & U. Lindenberger (Eds.), *Handbook of binding and memory, perspective from cognitive neuroscience* (pp. 3-25). New York: Oxford University Press.

Zola SM, Manzanares CM, Clopton P, Lah JJ, Levey AI: A Behavioral task predicts conversion to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2013, **28**(2): 179-184.

Zola SM, Squire LR, Teng E, Stefanacci L, Buffalo EA, Clark RE: Impaired Recognition Memory in Monkeys after Damage Limited to the Hippocampal Region. *The Journal of Neuroscience* 2000, **20**(1): 451-463.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados da Pesquisa

Título do Projeto: “Análise do movimento ocular em tarefas de memória associativa no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer”

Pesquisadores Responsáveis: PROF. DR. ORESTES VICENTE FORLENZA

Departamento/Instituto: Instituto de Psiquiatria HCFMUSP

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE
DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F DATA NASCIMENTO:
...../...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

Convidamos o (a) Sr. (a) a participar, como voluntário, do projeto de pesquisa “Análise do movimento ocular em tarefas de memória associativa no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer”, de responsabilidade dos pesquisadores PROF. DR. ORESTES VICENTE FORLENZA e MARINA ZUBEN DE ARRUDA CAMARGO, para a validação de um método não invasivo e de baixo custo que possa identificar sinais indicativos da presença da Doença de Alzheimer antes que ela se manifeste com sintomas ou quando os sintomas são apenas leves,

Leia cuidadosamente o que segue e me pergunte sobre qualquer dúvida que você tiver. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso aceite fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que consta em duas vias. Uma via pertence a você e a outra ao pesquisador

responsável. Em caso de recusa você não sofrerá nenhuma penalidade. Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

1.. Sua participação nesta pesquisa consistirá em participar de uma avaliação Neuropsicológica será aplicada por profissional habilitado, devidamente treinado. O protocolo terá duração média de 90 minutos, onde será aplicado a Entrevista de anamnese semiestruturada, Teste de Memória Comportamental de Rivermead , Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey , Teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth , Teste de Trilhas e Teste de Stroop, Tarefa de Fluência Verbal Fonêmica , Subteste de Dígitos da Escala de Inteligência de Weschler para Adultos – Revista. Este procedimento pode causar um pequeno desconforto de cansaço pelo tempo de concentração nas atividades.

2. Posteriormente será realizado com a sua permissão protocolo de avaliação clínica será conduzida por médicos psiquiatras ou neurologistas e terá duração média de 45 minutos. Os instrumentos utilizados serão: Exame neurológico e psiquiátrico, Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Escala de Depressão Geriátrica, Lawton Instrumental Activities of Daily Living. Durante o protocolo, você poderá sentir um pequeno desconforto mental pelo tempo dedicado as atividades;

Os resultados obtidos nos protocolos 1 e 2 definirá sua participação no protocolo 3, poderá ocorrer que os dados obtidos estejam dentro do critério de exclusão e sua participação será encerrada.

4. No caso dos resultados obtidos nos protocolos 1 e 2 estejam dentro do critério de inclusão, iremos contatá-lo(a) novamente para realizar o protocolo com o equipamento eye-tracking, você ficará sentado em frente a um computador e observar as imagens que irão aparecer na tela do computador, esse procedimento poderá causar um pequeno desconforto visual e mental.

5. Ao participar desse trabalho contribuirei para compreender detalhes sobre fases iniciais da Doença de Alzheimer e possivelmente no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes no futuro;

6. Os participantes da pesquisa serão acompanhados no ambulatório de Psicogeriatria do IPQHC FMUSP por equipe multidisciplinar especializada. Está garantido ao paciente a manutenção deste acompanhamento ambulatorial enquanto ele lhe for necessário, mesmo que haja desistência de participação no presente estudo.

7. Não terei nenhuma despesa ao participar da pesquisa e poderei deixar de participar ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e não sofrerei qualquer prejuízo;

8. Fui informado e estou ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação, no entanto, caso eu tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, serei ressarcido;

9. Caso ocorra algum dano comprovadamente decorrente de minha participação no estudo, poderei ser compensado conforme determina a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde;

10. Meu nome será mantido em sigilo, assegurando assim a minha privacidade, e se eu desejar terei livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação;

11. Fui informado que os dados coletados serão utilizados, única e exclusivamente, para fins desta pesquisa, e que os resultados poderão ser publicados;

12. Caso concorde em participar da pesquisa, você tem plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade Garantia de que o participante receberá uma via do termo de consentimento;

13. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dra. Marina Zuben Arruda Camargo .que pode ser encontrado no endereço. Rua Dr. Ovídio de Campos, 785, 3º andar Ala Norte Telefone(s) : (11) 98148-4541, e-mail. mvzacamargo@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “.....”.

Eu discuti as informações acima com a Dra. Marina von Zuben Arruda Camargo sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante :

Representante legal :

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: / /

APÊNDICE B – Artigo submetido

IMPACT OF COGNITIVE DEMAND ON EYE MOVEMENT PATTERN IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

Marina von Zuben de Arruda **Camargo**¹; Marcos Vasconcelos **Pais**¹, Ariella Fornachari Ribeiro **Bellan**¹; Ana Carolina **Tahira**², Bernardo dos Santos³, Livea Carla Fidalgo Garcêz **Sant'Ana**¹; Marcia **Radanovic**¹, Orestes Vicente **Forlenza**¹.

¹*Laboratory of Neuroscience (LIM-27), Department and Institute of Psychiatry, Faculty of Medicine, Universidade de Sao Paulo (USP), Sao Paulo, SP, Brazil.*

²*Instituto Butantan, Sao Paulo, SP, Brazil*

³*School of Nursing, University of São Paulo (USP), Sao Paulo, Brazil*

Running title: "Eye movement in Alzheimer's disease"

Correspondence: *Marina von Zuben de Arruda Camargo. Laboratorio de Neurociencias (LIM-27), Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Rua Dr. Ovideu Pires de Campos, 785, 16 andar, sala 7, CEP 05403-010, Sao Paulo, SP, Brazil. Phone: +55 (11) 98148-4541. E-mail: marinavz@usp.br*

ABSTRACT

Background: Eye-movement behavior has been used as a reliable tool to identify cognitive and behavioral patterns in individuals with different neuropsychiatric disorders including Alzheimer's Disease (AD). Most studies in the field have been dedicated to evaluate eye movement behavior during cognitive tasks in different protocols using multiple parameters. **Objectives:** We aimed to evaluate the differences of eye-movement behavior in healthy subjects, subjects with mild cognitive impairment (MCI), and those with AD in a simple color task with and without cognitive demand. **Methods:** 91 subjects: 18 AD, 47 MCI, and 26 healthy controls had their oculomotor parameters assessed during baseline (no cognitive demand involved) and during a simple computational color memory task using an eye-tracker. **Results:** Baseline showed statistically different and heterogeneous results between NC and MCI groups. Familiarization phase of the task could not discriminate between groups in any of the analyzed parameters. AD subjects made longer fixations and visits on distractors, and more frequent fixations and visits on the target areas than other groups during the response phase. **Conclusion:** Eye-tracking time-related parameters differentiate AD subjects from other groups under cognitive demand even in a simple color memory task. **Key-words:** Alzheimer's disease, eye movement, eye-tracking, cognitive impairment, mild cognitive impairment, visual search impairment.

INTRODUCTION

The underlying pathogenic processes in Alzheimer's disease (AD) are present several years before the onset of clinical symptoms and the diagnosis should ideally be established at the pre-dementia stages. Fluid and neuroimaging biomarkers provide in vivo evidence of these pathogenic processes in patients in the AD *continuum*, from preclinical AD to mild cognitive impairment (MCI) and dementia [1]. These biomarkers are now well-established and available in research settings. However, their clinical use is still limited by the high cost and invasive nature of some procedures (e.g., lumbar puncture). Non-

invasive methods for early diagnosis and more accessible biomarkers have been the focus of research in recent years.

Different research fields analyzed over the years the eye movement behavior using eye-tracking (ET) to identify cognitive and behavioral patterns in individuals with different neuropsychiatric disorders [2,3,4]. Preliminary data suggest that eye-tracking and cognitive computational testing combined to access eye movement parameters may favor the identification of impairment in memory processes. Furthermore, the detection of those impairments could improve the discrimination of MCI patients from healthy subjects, with possible implications for the early identification of individuals with a high risk of developing AD [5,6].

Eye movement can be analyzed in the form of saccades and fixations. Saccades are quick shifts in eye position. Fixations refer to the subject's vision focused on a point in space over time. Different fixation characteristics can be measured, such as duration, count, and rate [6,7]. Using these oculomotor parameters, approaches focused on high-order cognitive functions (cognitive demand) have established fixation duration and pupil response as relevant tools for assessing attention, memory, and processing load. Fixation duration is sensitive to the attentional dedication to a fixated location and will be lengthened by memory load. On the other hand, fixation duration increases as processing becomes more effortful [8-11]. Most studies using eye-tracking metrics to assess brain functions in AD have been dedicated to evaluate eye movement behavior during tasks involving cognitive effort. However, literature on eye-tracking shows multiple protocols and chosen parameters of study with a major focus on fixation duration and saccadic movements. Other parameters, i.e., fixation count and visit count or duration on targets or regions of interest are less studied. In addition, it is essential to determine whether the differences in eye movement patterns of AD subjects are related to the task's cognitive demand or if it is also present at baseline when no high-order brain function is involved.

We, therefore, aimed to evaluate the differences in eye-movement behavior in healthy subjects, subjects with MCI, and those with AD, assessing oculomotor parameters during baseline and a simple memory color task.

METHODS

Overview and design

We present a study of eye movement patterns in older adults using an eye-tracking device. All subjects were submitted to a baseline assessment phase before the memory task when no action was required. The color task was divided into “familiarization” and “response” phases, each consisting of 16 screens. During these three phases, specific parameters were measured and analyzed (see below). Written informed consent was obtained specifying volunteer participation, anonymous handling of data, safety guidelines, and good clinical practice at the local institution. The study was approved by the local Ethics Committee.

Population

Participants in this study either sought medical attention at our service due to actual memory complaints/symptoms or voluntarily joined the cohort of older adults to learn about their cognitive state.

Inclusion and exclusion criteria

Participants were sixty years or older with or without cognitive complaints, with normal or corrected-to-normal vision. Patients with moderate or severe dementia due to AD were excluded from the study. In addition, subjects with non-AD dementia, visual or oculomotor disabilities, monocular vision, illiterates, and those with other neurological or psychiatric comorbidities were also ruled out.

Cognitive and functional assessments

The attending psychiatrist performed a general mental state examination, and the protocol included the Brazilian versions of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [12], Geriatric Depression Scale (GDS) [13], and Scale of Instrumental Activities of Daily Living [14].

Clinical assessment

Laboratory tests (blood count, biochemistry, serum levels of glucose, thyroid hormones, folic acid, vitamin B12, lipid profile, and immune tests for syphilis) and neuroimaging scans such as computerized tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) were obtained for all participants as per protocol, and additional tests/scans were requested on a clinical basis.

Neuropsychological Assessment and clinical diagnosis

All participants underwent a comprehensive neuropsychological examination, including Rivermead Behavioral Memory Test [15,16]; Trail Making Test [17,18]; Digit Span [19,20]; FAS-COWA [17]; Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT [21,22], Stroop test [17,18], and Rey-Osterrieth Complex Figure [23,24].

Diagnosis and respective group definitions were established by multidisciplinary consensus considering all available clinical information and carried out by an experienced physician team, including psychiatrists and neurologists, and well-trained neuropsychologists who performed the cognitive evaluation. The diagnosis of MCI followed the Mayo Clinic guidelines [25], and the diagnosis of probable AD was made according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) [26].

Apparatus

We used a Tobii TX300 eye-tracker to record eye movements. The system sampling capacity was 300Hz, with a processing latency of 1-3.3ms. The participants were seated 65 cm from the 23" screen presenting the stimuli (total visual angle of 10.1 deg.). Head movements were not restrained:

participants' head movement could vary freely by ± 37 cm along the horizontal, and by ± 17 cm vertically. We conducted an eye movement register and the following data filtering using the Tobii Studio Software. Images were presented in colors on a white background and were designed specifically for this project.

Eye-tracking assessment

Calibration

Before the task presentation, a nine-point (3x3 grid) calibration procedure was accomplished by having the participant fixate nine points at specific locations on the screen by following a moving marker (red circle) that appeared across the nine points. The calibration occurred until the equipment accurately mapped the participant's gaze on the screen. We excluded participants to whom the equipment could not be calibrated.

Baseline

Images used on baseline protocol consisted of two types of shapes: regular (familiar) geometric shapes, and irregular hexagons. Regular shapes were colored, while irregular hexagons could be either colored or black. We presented stimuli (figure 1) on the computer screen and asked all the subjects to look carefully at those images, with no specific cognitive goal or active response required. The protocol consisted of sixteen test screens containing two different images each, presented for 3 seconds. The two images were either regular shapes or irregular hexagons. A fixation point was presented for 900ms at the center of the screen between each stimulus to avoid participants gazing at any other part of the monitor when we presented the next stimulus screen. The first eight screens (cycle 1) were presented again (cycle 2), in the same order after the eighth screen.

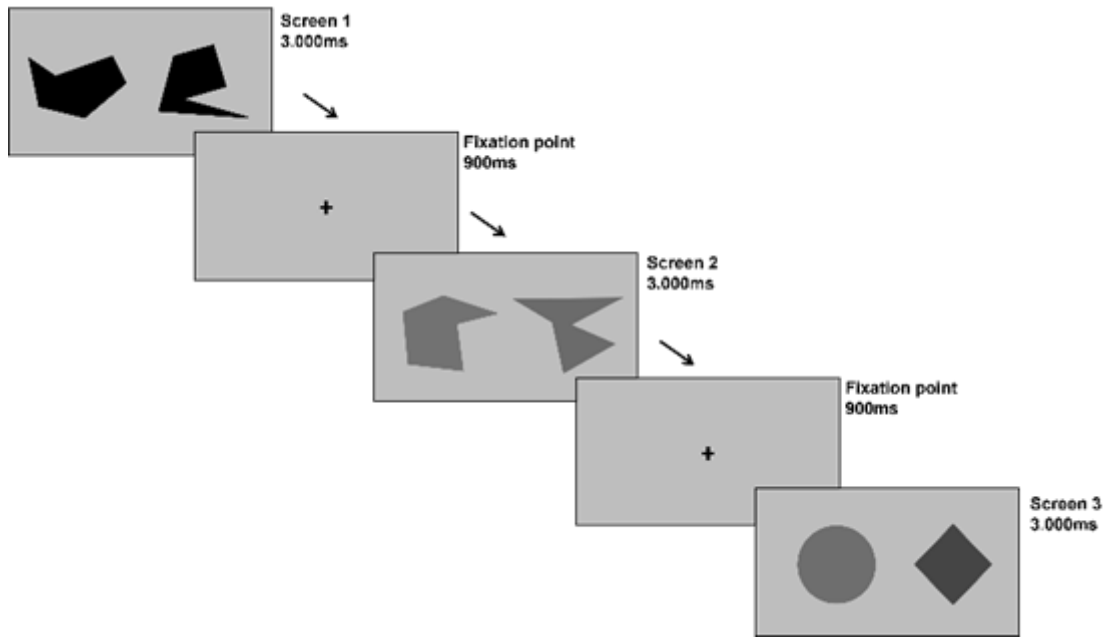


Figure 1: Baseline protocol - the stimuli selected were distributed in eight different test screens, each containing two different images presented for 3 seconds. A fixation point was presented for 900ms at the center of the screen between each stimulus presentation to avoid participants gazing at any other part of the monitor when we presented the next stimulus screen.

Color protocol

Only one type of irregular hexagon was used in this task so that color would be the only changing element on the screen (figure 2). During the familiarization phase, subjects should memorize the color of the pair of images presented on the screen to tell whether the ones presented afterward (response phase) had the same or different colors from those previously seen. The position of the hexagons on the left or right side of the screen during the response phase was irrelevant.

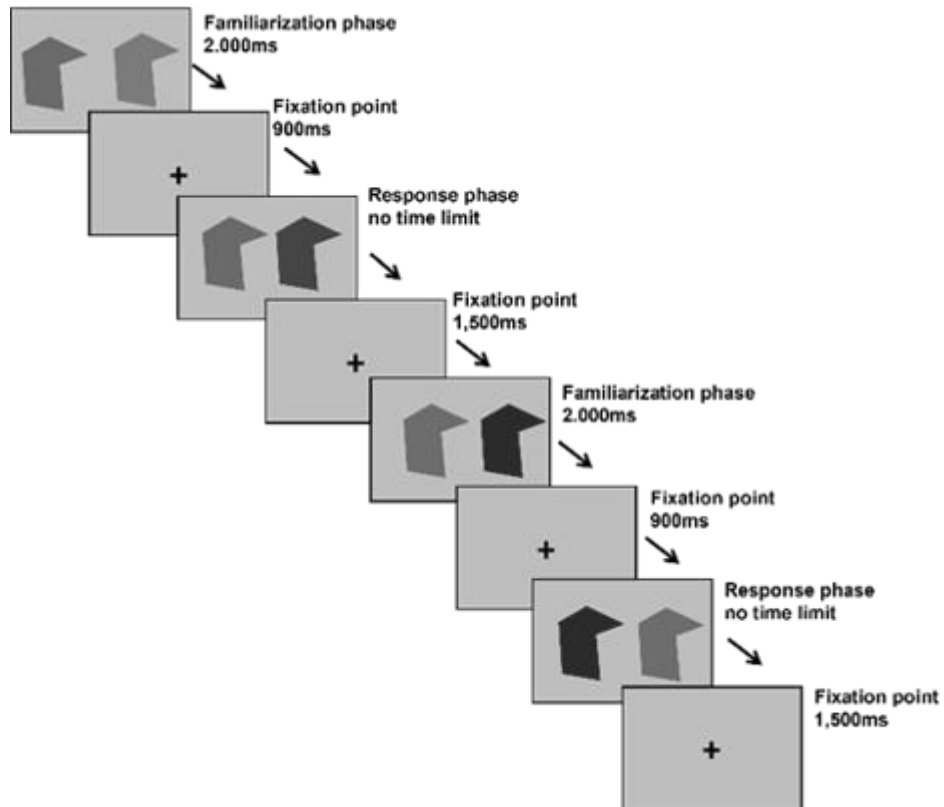


Figure 2: Color protocol - was divided into “familiarization” and “response” phases. During the familiarization phase, the screen presented two identical irregular hexagons of two different colors for 2000ms. Another pair of irregular hexagons of two different colors (either equal or different from the familiarization phase) were presented at the response phase. A fixation point presented for 900ms separated the two phases, and another one was presented for 1500ms before each new familiarization screen.

This test comprised 32 screens: 16 familiarization and 16 response screens containing two stimuli, eight of which will be similar, and eight will differ from those presented in the familiarization phase. The colors were distributed to avoid the consecutive presentation of the same colors that could give distracting characteristics to the screens. The 32 screens (cycle 1) were presented again in the same order after the first cycle (cycle 2).

Parameters of analysis

We defined fixations as the constant gaze direction to a point on the screen of 1° of visual angle for a minimum of 100 milliseconds. Regions of Interest (ROI) were defined as the spatial delimitation in

which fixations and other ocular movements were counted (Figure 3). Every figure in this protocol contained four ROIs, which consisted of the four quadrants of each figure.

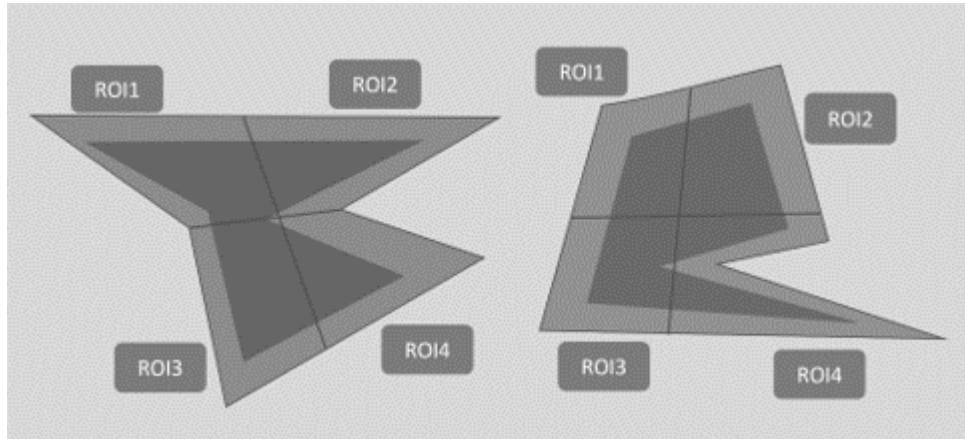


Figure 3: Example of a stimulus screen adapted to present the designed regions of interest. Every figure contained four ROI, which consisted of the four quadrants of each figure

Delimitation of the quadrants was essential for a better analysis of the oculomotor behavior, especially in tasks that required a verbal answer with underlying cognitive demand. We hypothesize that memorizing the colors of the images in the Color protocol would not require gazing at any specific part of the image, but the fixation point presented between every screen could make fixations happen closer to the center of the screen.

We analyzed the following oculomotor parameters: (a) *fixation duration (FD)*: the total sum of the duration for all fixations inside a ROI; (b) *fixation count (FC)*: the number of fixations made on a specific ROI; (c) *visit duration (VD)*: the total sum of the duration for all visits inside a ROI; (d) *visit count (VC)*: the sum of all visits inside an ROI during a single visit. Noteworthy, during a single visit the subject can fixate different parts of the ROI and each fixation can have different durations. Superior central quadrants were considered targets after the visual analysis of control subjects' eye movement behavior. We then named the superior central quadrants *target areas*, and the remaining regions were *distractors*.

Statistical analysis

Continuous variables were described as mean and standard deviation and baseline measurements were compared between groups using an ANOVA model or Kruskal-Wallis test, and chi square test. In addition, pairwise comparisons were carried out with Tukey or Steel-Dwass-Critchlow-Fligner (SDCF) methods. As for the eye-tracking data, normal linear mixed-effects models (LMM) were fit. Interaction graphs were constructed to aid interpretation of results as well as estimated marginal means. Residual normality assumption was verified by inspecting the QQ plots for each case and Levene's test was used to test for homoscedasticity. Significance was set at 0.05.

RESULTS

Overview

We studied a total of 91 individuals. Subjects were divided into three groups, 26 in the NC group, 47 in the MCI group, and 18 were AD patients. All participants were able to complete the study and perform all tasks.

Sociodemographic characteristics

As presented in Table 1, subjects were equally distributed regarding gender and age ($p > 0.05$). AD patients were found to have significantly fewer years of education than NC ($p < 0.05$) and MCI ($p < 0.05$).

Table 1 - Sociodemographic and neuropsychological assessment data of all three diagnostic groups

	post-hoc teste ^(b)							
	NC	MCI	AD	df	<i>p</i>	AD x MCI	NC x MCI	AD x NC
n (=91)	26	47	18					
Gender	14(12)	22(25)	9(9)	2	0.965			
F(M) ^(a)								
Age	70.5(7.64)	69.2(6.41)	73.8(5.38)	5.1	0.08	0.003*	0.994	0.018*
Education	14.9(2.55)	13.17(4.33)	8.78(4.68)	12.63	0.001*	0.0133*	(ns)	0.002*
MoCA	27.8(14.4)	24.3(3.25)	18.1(3.76)	2	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
GDS	3.42(4.94)	8.04(6.14)	8.22(3.67)	2	< 0.001*	0.55	< 0.001*	< 0.001*
L.B	26.5(1.5)	26(2.6)	20.9(4.21)	2	< 0.001*	< 0.001*	0.03*	< 0.001*
RBMT.screening	10.6(1.5)	9.3(1.9)	3.5(3.09)	2	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
RBMT.profile	22.1(2.17)	19.1(3.63)	8.67(6.64)	2	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
RAVLT.total	47.1(7.18)	36.2(7.90)	27.6(8.86)	2.88	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
RAVLT.recall	10.2(2.32)	6.68(2.84)	2.61(3.05)	2.88	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
RAVLT.recognition	8.9(6.18)	6.8(5.57)	2.4(7.31)	2.87	0.004*	0.033*	0.336	0.003*
TMT.A.time	43.6(16.35)	57.9(31.78)	86.9(44.56)	2	< 0.001*	< 0.001*	0.157	< 0.001*
TMT.A.errors	0(0)	0.17(0.48)	0.28(0.57)	2	0,068	0.401	0.430	0.171
TMT.B.time	103.1(109.6)	139.7(94.61)	275(119.53)	2	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
TMT.B.errors	0.5(1.03)	1.17(1.34)	1.69(1.66)	2	0,007*	0.44	0.002*	< 0.001*

Stroop.I.time	17.1(3.47)	19.7(6.86)	23.5(7.72)	2	0.003*	< 0.002*	0.092	< 0.001*
Stroop.II.time	20.4(3.50)	24.5(8.66)	35.1(10.96)	2	< 0.001*	< 0.001*	0.008*	< 0.001*
Stroop.III.time	28.3(8.03)	37.7(13.26)	54.9(20.09)	2	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
DSF	9.5(2.49)	8.3(2.51)	7.5(1.95)	2	0.024*	0.217	0.016	< 0.001*
DSB	6.9(1.28)	5.1(1.84)	4.2(1.42)	2	< 0.001*	0.022*	< 0.001*	< 0.001*
Total Digit Span	16.3(3.43)	13.4(3.65)	11.7(2.99)	2	< 0.001*	0.031*	< 0.001*	< 0.001*
FAS	43.3(8.56)	38.0(10.96)	31.6(11.68)	2.88	0.002*	0.075	0.109	0.001*
Rey.copy	42.9(41.24)	34.0(15.24)	30.2(6.28)	2	0.001*	0.003*	0.002*	< 0.001*
Rey.recall	21.3(16.94)	15.3(13.55)	7.34(6.5)	2	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*

NC, normal cognition; MCI, mild cognitive impairment; AD, Alzheimer's disease; DSF, digit span forward; DSB, digit span backwards; (a), Pearson's Chi-squared test; H, Kruskal-Wallis test was used as non-parametric statistical test; (b), Post-hoc comparison used Bonferroni alpha adjustment; df, degrees of freedom; Significance set at 0.05 (*).

Baseline

The analysis of the selected parameters in the baseline protocol did not show statistically significant differences in the eye-movement behavior of the three diagnostic groups.

Color protocol

The familiarization phase did not discriminate between groups, neither when related to target areas nor distractors in any selected parameters.

However, during the response phase, AD subjects showed longer FD (NC-AD_{target}: -5.54, SE=0.56, t=-9.97, $p<0.001$; MCI-AD_{target}: -5.74, SE: 0.51, t=-11.32, $P<0.001$; NC-AD_{distractor}: -1.66, SE=0.56, t=-2.98, $p=0.008$; MCI-AD_{distractor}: -1.42, SE: 0.51, t=-2.80, $P=0.015$) and VD (NC-AD_{target}: -5.77, SE=0.57, t=-10.21, $p<0.001$; MCI-AD_{target}: -5.89, SE: 0.52, t=-11.43, $P<0.001$; NC-AD_{distractor}: -1.70, SE=0.57, t=-3.01, $p=0.008$; MCI-AD_{distractor}: -1.46, SE: 0.52, t=-2.83, $P=0.013$) in both targets and distractors. AD's FC was higher than the other groups in target areas (NC-AD_{target}: -18.51, SE=2.70, t=-6.86; $p<0.001$; MCI-AD_{target}: -

18.66, SE: 2.45, $t=-7.60$ $P<0.001$), but only higher than controls in the distractors (NC-AD_{distractor}: -6.51, SE=2.70, $t=-2.41$; $p=0.043$). VC showed more frequent visits from AD subjects in both targets and distractors (NC-AD_{target}: -10.92, SE=1.63, $t=-6.70$, $p<0.001$; MCI-AD_{target}: -10.90, SE: 1.48, $t=-7.35$, $P<0.001$; NC-AD_{distractor}: -4.64, SE=1.63, $t=-2.85$, $p=0.013$; MCI-AD_{distractor}: -3.79, SE: 1.48, $t=-2.56$, $P=0.030$) when compared to the other groups.

Table 2 - Eye-movement metrics, group comparisons

Metrics	Phase	Stimulus	Group (M/SD)			Group	Phase	ROI	Interaction
			NC	MCI	AD				
Fixation duration	Baseline	Target	7.31(2.19)	6.91(2.16)	7.13(2.05)	<0.001¹	<0.001¹	<0.001¹	<0.001¹
		Distractor	1.93(1.59)	2.46(2.02)	2.05(2.25)				
	Familiarization	Target	9.64(3.29)	9.42(3.79)	9.77(3.81)				
		Distractor	0.48(0.99)	1.05(2.14)	1.05(2.24)				
	Response	Target	5.9(4.42)	5.70(3.73)	11.4(8.41)				
		Distractor	0.58(1.14)	0.81(2.11)	2.23(3.92)				
Fixation count	Baseline	Target	23.5(8.78)	22.9(7.44)	23.9(8.11)	0.028¹	<0.001¹	<0.001¹	<0.001¹
		Distractor	6.92(4.51)	9.79(8.43)	7.81(8.29)				
	Familiarization	Target	35.2(13.0)	36.2(14.7)	37.6(16.3)				
		Distractor	2.84(5.41)	5.3(8.42)	4.83(8.57)				
	Response	Target	25.3(21.9)	25.2(16.6)	43.9(41.5)				
		Distractor	4.17(7.52)	5.30(9.13)	10.7(19.0)				
Visit	Baseline	Target	7.36(2.20)	6.96(2.16)	7.29(2.12)	<0.001¹	<0.001¹	<0.001¹	<0.001¹

duration	Distractor		1.94(1.58)	2.49(2.04)	2.09(2.29)					
		Familiarization	Target	9.77(3.35)	9.60(3.82)	9.97(3.84)				
	Distractor		0.49(0.99)	1.08(2.20)	1.06(2.24)					
		Response	Target	6.06(4.56)	5.94(3.90)	11.8(8.74)				
	Visit count	Baseline	Target	16.1(5.14)	15.3(4.28)	15.0(4.57)	0.059 ¹	<0.001 ¹	<0.001 ¹	<0.001 ¹
			Distractor	5.62(3.37)	7.23(5.21)	5.33(4.28)				
Familiarization		Target	24.5(7.07)	24.6(8.27)	25.4(9.34)					
		Distractor	2.23(3.95)	4.04(5.72)	3.92(6.23)					
Response		Target	18.6(10.5)	18.6(10.4)	29.5(23.9)					
		Distractor	3.38(5.78)	4.22(6.26)	7.99(13.6)					

¹Linear mixed-effects models (LMM)

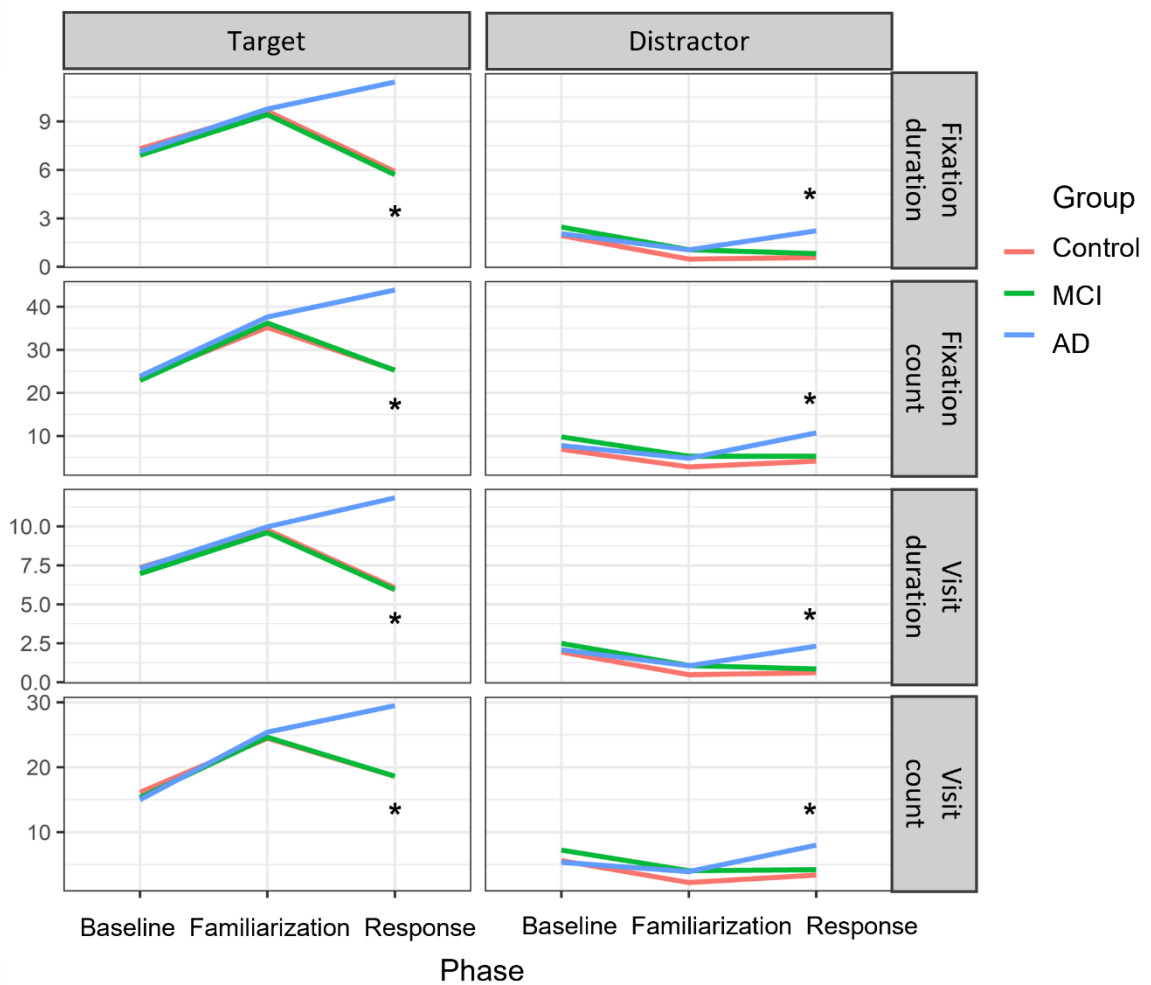


Figure 4: Results from both baseline and task for each oculomotor parameter. Baseline showed no statistically significant differences between diagnostic groups nor did the familiarization phase of the task for any of the analyzed parameters. During the response phase, AD subjects make longer fixations and visits and more frequent visits to both target and distractors than the other groups. AD subjects make more frequent fixations on the target areas than the other groups, but fixations in the distractor could only discriminate between AD and NC. (*) $p \leq 0.05$

DISCUSSION

In the present study we used an eye-tracking device and a simple memory color task to assess eye movement patterns of three diagnostic groups - NC, MCI, and AD - at baseline and under cognitive demand. Time-related parameters (FD duration and VD duration) together with FC and VC differentiated AD subjects from other groups during the response phase of the task. In addition, these variables pointed to a slower and hectic pattern of eye movements in AD patients. In summary, our findings showed that AD subjects did i) longer and more frequent fixations on target areas, ii) longer

fixations on distractors, iii) longer and more frequent visits to target areas, and iv) longer visits to distractors.

We have previously shown that MCI and AD subjects have a similar pattern of visual search impairment [4]. However, the present study represents an improvement from our previous observations. We were now able to distinguish AD patients from all other diagnostic groups. In addition, we were able to determine a particular profile of eye movements in AD patients using no more than four eye-tracking parameters. Our findings showed that AD subjects did longer and more frequent fixations on distractors and target areas than NC subjects. In addition, there was also a statistically significant difference between these parameters when comparing AD and MCI subjects. Conversely, although we chose not to include “time to first fixation” and “fixations before” parameters at this time, we hypothesized that the simplification of the eye-tracking metrics would represent a significant improvement in the reproducibility of the study. Simpler protocols could also fit better in clinical practice.

Baseline

There is a lack of studies showing measurements of spontaneous gaze parameters. In our study, during baseline when no action was required from subjects, data showed no statistically significant differences between any of the diagnostic groups. These findings suggest an oculomotor behavior similarity between cognitively impaired subjects and healthy controls when no cognitive demand mediates their visual tracking, which could also represent that the cognitive effort required to respond to a task is necessary to distinguish patient groups from controls, and visual exploration may be specific to the task. This was previously demonstrated by another study with a different method [27], supporting the idea that spontaneous gaze and the respective oculomotor measures are not impacted by the disease. In parallel, few studies have demonstrated impairment in eye-movement patterns in MCI subjects. Most findings are related to saccadic movements and are yet conflicting showing both intact and impaired movements [28-31]. We found no studies presenting alterations on time-related

parameters associated with MCI diagnosis. Further analyses and studies are needed to comprehend the specific eye movement patterns related to MCI and how they can predict the conversion to dementia.

Color protocol

Data from the familiarization phase of the color protocol did not discriminate between groups regarding all parameters neither on target areas nor on distractors. This finding suggests that the cognitive demand was not dependent *a priori* on the complexity of the stimuli during the preliminary visual exploration, i. e., at baseline and familiarization phase, but with the memory load associated with the task in the response phase. Conversely, during the response phase, AD subjects did longer and more frequent fixations and visits on target areas and distractors compared to other groups. The significant increase in the fixation duration in the response phase, when compared to the familiarization phase, represents a concurrent increase in the cognitive demand [8,9,10].

Studies of eye movements in specific tasks have been trying to understand which phase of the memorization process - decoding of the original image, temporary retention of the information, comparison between original and new images, or realization of this comparison - impairs the ability to identify changes between images. Some have stated that impaired attention is the main reason eye movement changes in AD patients occur [32]. The attention dedicated to the tasks' first phase would determine the information coding on short-term memory (STM), thus impacting the eye movement pattern during the final comparison between original and new images [33,34]. In addition, longer fixations could represent a reduced capacity to shift attention from one stimulus to the next [35,36]. However, the observed changes in our study seem to suggest a greater impact of memory load rather than attention load since the response phase of the task requires access to the representation of the image previously observed and comparison with the current image. This could represent impairment of exploration strategies combining multiple cognitive functions, including attention, STM, and

stimulus processing. Researchers suggest that decreased motivation and curiosity could also be involved as a result of apathy, typically found in AD patients [37].

As in other recent studies, AD patients' analysis of FC and VC parameters demonstrated their excessive dedication to distractors, which meant gazing at regions of the images not relevant to favor color memorization. This behavior seems to be a result of reduced visual search efficiency, with reported impairment of multiple functions such as slower reaction times, longer fixations, and slower saccade initiation times [4,11,38]. The difference in our protocol compared to those from the literature is that the areas named "target" and "distractors" were actually parts of the same image. The distracting effect of "distractor" areas was related to the fact that subjects did not have to explore those areas to memorize the image's color, which makes focusing on the central areas sufficient and economical. This could explain why AD patients made significantly more frequent visits and fixations on both the distractors and target areas in our study, reinforcing the hypothesis of inefficient visual search evidenced by the constant refixations on different parts of the stimuli.

The clinical findings presented in this study have long been related to specific neurophysiological dysfunctions and neuropathological changes classically found in AD patients [11,32,35,39]. In fact, patients with AD show parietal dysfunction that could represent the main underlying culprit of the impaired top-down control of exploration. Longer fixations could also be explained by differences between the dysfunction of occipital-parietal and occipital-temporal networks [27,40]. Additionally, neuropathological changes associated with impairment of visual exploration in AD patients would be mostly related to reduced gray matter in regions such as bilateral parietal lobes, precuneus, occipital, temporal, and frontal lobes [41]. It seems that eye movement patterns found in AD patients are specific to the condition, supporting the relationship with the underlying pathological changes. This notion is reinforced by research showing that eye movement tasks can differentiate patients with AD from those with cognitive impairment resulting from depression [42].

Our study has some limitations. First, although statistical tests were not impaired by our sample size, we have to acknowledge that a larger sample of subjects in NC and AD groups would be preferable to allow for more robust generalizations of our findings. Finally, we did not study the correlation of the parameters presented with neuropsychological assessment data. This correlation could contribute to a better understanding of the top-down mediation of cognitive function on eye movement patterns. As previously demonstrated, neuropsychological test scores correlate with some eye-tracking parameters [43]. The task used in this experiment proved to be sufficient to evidence significant differences in patients' performance compared to MCI and healthy controls. The routine neuropsychological evaluation is extensive and time-consuming, representing significant clinical practice limitations. Eye-tracking tasks could represent a faster and more objective tool in diagnosing cognitive decline due to AD.

Treisman and Gelade [44] suggested that the visual search requires the processing of multiple stimuli characteristics such as color, shape, and pattern and that these characteristics should be grouped to determine the adequate distinction between targets and distractors. However, in our study, there was an increase in AD's time-related parameters during the response phase even with the simplification of the task, now focused only on one image feature (color). The tasks used by researchers to study eye movement patterns are numerous and there are no standardized protocols. We believe that the simplification of the protocol would represent a first step in widening the use of eye movement as a marker of cognitive decline. However, we agree that more complex strategies could increase the number of possible parameters evaluated and would allow further understanding of the complex manifestations of neuropsychiatric and neurodegenerative diseases.

In our study, the MCI group was composed of different subtypes, i.e., amnesic and non-amnesic MCI, with no previous distinction. Research shows that the visual search impairment present in amnesic MCI could represent an AD early diagnostic marker [32]. Some MCI subjects outside the AD *continuum* could have similar visual search patterns to NC subjects or a different pattern not yet characterized.

The analysis of similar data considering MCI's different subtypes and using machine learning methods to account for numerous variable outputs could lead to a promising tool in the early diagnosis of AD.

The advancement of eye-tracking metrics and the standardization of protocols of study are of utmost importance. The use of eye-tracking as a diagnostic tool requires a further definition of the best parameters of study for each task, the creation of a gold standard set of tasks, and universal validation, widening their use. This could represent eye-tracking being used as a rehabilitation tool for cognitive decline. Neuropathological changes related to AD are found early in the course of the disease and some of these changes are reflected in the plasma concentrations of specific biomarkers. In parallel, molecular neuroimaging is capable of demonstrating early changes related to the disease before the onset of dementia. Determining early changes in both eye movement patterns and classical AD biomarker profiles, and their correlations could represent a means of integrating novel tools for early diagnosis of causes of cognitive decline.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (projects 2017/12339-3, 2013/23135-9 and 2015/19632-2). The Laboratory of Neuroscience (LIM-27) receives financial support from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Project 2014/20913-3) and Associação Beneficente Alzira Denise Hertzog da Silva (ABADHS).

CONFLICT OF INTEREST/DISCLOSURE STATEMENT

The authors have no conflict of interest to report.

REFERENCES

[1] Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF (2010) Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's Disease. *BMC Medicine* **8**, 89.

- [2] Eckstein MK, Guerra-Carrillo B, Miller Singley AT, Bunge SA (2017) Beyond eye gaze: What else can eyetracking reveal about cognition and cognitive development? *Developmental cognitive neuroscience* **25**, 69-91.
- [3] Pereira MLGF, Camargo MVZA., Arahamian I, Forlenza OV (2014) Eye movement analysis and cognitive processing: detecting indicators of conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* **10**, 1273-1285.
- [4] Pereira MLGF, Camargo MVZA, Bellan AFR, Tahira AC, dos Santos B, dos Santos J, Machado-Lima A, Nunes FLS, Forlenza OV (2020) Visual Search Efficiency in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: An Eye Movement Study. *J Alzheimers Dis* **75**, 261 – 275.
- [5] Tao L, Wang Q, Liu D, Wang J, Zhu Z, Feng L (2020) Eye tracking metrics to screen and assess cognitive impairment in patients with neurological disorders. *Neurol Sci* **41**:1697-1704.
- [6] Carlin JD, Calder AJ (2013) The neural basis of eye gaze processing. *Current Opinion in Neurobiology* **23**, 450–455.
- [7] Mahanama B, Jayawardana Y, Rengarajan S, Jayawardena G, Chukoskie L, Snider J, Jayarathna S (2022) Eye Movement and Pupil Measures: A Review. *Front Comput Sci* **3**, 733531.
doi.org/10.3389/fcomp.2021.733531
- [8] Azuma M, Minamoto T, Yaoi K, Osaka M, Osaka N (2014) Effect of Memory Load on Eye Movement Control: A Study Using the Reading Span Test. *JEMR* **7**.
- [9] Cronin DA, Peacock CE, Henderson JM (2020) Visual and verbal working memory loads interfere with scene-viewing. *Atten Percept Psychophys* **82**, 2814-2820. doi: 10.3758/s13414-020-02076-1.

- [10] Luke SG, Darowski ES, Gale SD (2018) Predicting eye-movement characteristics across multiple tasks from working memory and executive control. *Mem Cognit* **46**, 826-839. doi: 10.3758/s13421-018-0798-4.
- [11] Tales A, Muir J, Jones R, Bayer A, Snowden RJ (2004) The effects of saliency and task difficulty on visual search performance in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **42**, 335-45. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2003.08.002.
- [12] Sarmiento ALR (2009) *Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira da MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para rastreio de comprometimento cognitivo leve*. Thesis. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de Sao Paulo (UNIFESP), Sao Paulo.
- [13] Almeida OP, Almeida SA (1999) Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão Geriátrica (GDS) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiatr* **57**, 421-426.
- [14] Santos RL, Virtuoso JSJ (2008) Confiabilidade da versão brasileira da escala de atividades instrumentais da vida diária. *Rev Bras Promoç Saúde* **21**, 290-296.
- [15] Wilson B, Cockburn J, Baddeley A, Hiorns R (1989) The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J Clin Exp Neuropsychol* **11**, 855-870.
- [16] Yassuda MS, Flaks MK, Viola LF, Pereira FS, Memória CM, Nunes PV, Forlenza OV (2010) Psychometric characteristics of the Rivermead behavioral memory test (RBMT) as an early detection instrument for dementia and mild cognitive impairment in Brazil. *Int Psychogeriatr* **22**, 1003-1011.
- [17] Spreen O, Strauss E (1998) *A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary*, 2nd Ed., Oxford University Press.

- [18] Campanholo KR, Romão MA, Machado MAR, Serrao VT, Coutinho DGC, Benute GRG, de Lucia MCS (2014) Performance of an adult Brazilian sample on the trail making test and stroop test. *Dement Neuropsychol* **8**, 26–31.
- [19] Wechsler D (1997) *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*. San Antonio, TX, The Psychological Corporation.
- [20] Nascimento E (2004) “Adaptation, validation and normatization of the WAIS-III in a Brazilian sample [Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira],” in WAIS-III: Manual para administração e avaliação, ed D. Wechsler (São Paulo: Casa do Psicólogo), 161–192.
- [21] Rey A (1964) *The Clinical Examination in Psychology [L'examen clinique en psychologie]*, Paris, Presses Universitaires.
- [22] Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV (2007) The Rey auditory-verbal learning test: applicability for the Brazilian elderly population. *Braz J Psychiatry* **29**, 324–329.
- [23] Osterrieth P (1944) Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory [Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire]. *Arch Psychol* **30**, 206–356.
- [24] Oliveira M, Rigoni M, Andretta I, Moraes JF (2004) Validação do Teste Figuras Complexas de Rey na população brasileira [Validation of the rey complex figures test in the Brazilian population]. *Aval psicol* **3**, 33–38. Available online at: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?>
- [25] Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* **256**, 183–194.
- [26] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from

the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 263–269.

[27] Mosimann UP, Felblinger J, Ballinari P, Hess CW, Müri RM (2004) Visual exploration behavior during clock reading in Alzheimer's disease. *Brain* **127**, 431-8. doi: 10.1093/brain/awh051. Epub 2003 Dec 22.

[28] Yang Q, Wang T, Su N, Liu Y, Xiao S, Kapoula Z (2011) Long latency and high variability in accuracy speed of prosaccades in Alzheimer's disease at mild to moderate stage. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* **1**, 318–329.

[29] Yang Q, Wang T, Su N, Xiao S, Kapoula Z (2012) Specific saccade deficits in patients with Alzheimer's disease at mild to moderate stage and in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Age* **35**, 1287–1298.

[30] Heuer HW, Mirsky JB, Kong EL, Dickerson BC, Miller BL, Kramer JH, Boxer AL (2013) Antisaccade task reflects cortical involvement in mild cognitive impairment. *Neurology* **81**, 1235-1243; doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cbfe

[31] Alichniewicz KK, Brunner F, Klünemann HH, Greenlee MW (2013) Neural correlates of saccadic inhibition in healthy elderly and patients with amnesic mild cognitive impairment. *Front Psychol* **4**, 1–12.

[32] Molitor RJ, Ko PC, Ally BA (2015) Eye movements in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **44**, 1-12. doi: 10.3233/JAD-141173.

[33] Beck MR, Peterson MS, Angelone BL (2007) The roles of encoding, retrieval, and awareness in change detection. *Mem Cognit* **35**, 610-20.

- [34] Hollingworth A, Henderson JM (2002) Accurate visual memory for previously attended objects in natural scenes. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* **28**, 113–136. doi: 10.1037/0096-1523.28.1.113.
- [35] Parasuraman R, Greenwood PM, Haxby JV, Grady CL (1992) Visuospatial attention in dementia of the Alzheimer type. *Brain* **115**, 711–733.
- [36] Ishizaki J, Meguro K, Nara N, Kasai M, Yamadori A (2013) Impaired shifting of visuospatial attention in Alzheimer's disease as shown by the covert orienting paradigm: Implications for visual construction disability. *Behav Neurol* **26**, 121–129.
- [37] Daffner KR, Mesulam MM, Cohen LG, Scinto LFM (1999) Mechanisms underlying diminished novelty-seeking behavior in patients with probable Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* **12**, 58–66.
- [38] Cormack F, Gray A, Ballard C, Tovee MJ (2004) A failure of 'Pop-Out' in visual search tasks in dementia with Lewy bodies as compared to Alzheimer's and Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **19**, 763-772
- [39] Rösler A, Billino J, Müller NG, Weidauer S, Steinmetz H, Kleinschmidt A (2005) Visual search in patients with subcortical vascular dementia: short fixations but long reaction times. *Dement Geriatr Cogn Disord* **20**, 375-80. doi: 10.1159/000089104. Epub 2005 Oct 20.
- [40] Rösler A, Mapstone ME, Hays AK, Mesulam MM, Rademaker A, Gitelman DR, Weintraub S (2000) Alterations of visual search strategy in Alzheimer's disease and aging. *Neuropsychology* **14**, 398-408. doi: 10.1037//0894-4105.14.3.398.
- [41] Viskontas IV, Boxer AL, Fesenko J, Matlin A, Heuer HW, Mirsky J, Miller BL (2011) Visual search patterns in semantic dementia show paradoxical facilitation of binding processes. *Neuropsychologia* **49**, 468–478.

[42] Currie J, Ramsden B, McArthur C, Maruff P (1991) Validation of a clinical antisaccadic eye movement test in the assessment of dementia. *Arch Neurol* **48**, 644–648.

[43] Anderson TJ, MacAskill MR (2013) Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *NatRev Neurol* **9**, 74–85.

[44] Treisman AM, Gelade G (1980) A feature-integration theory of attention. *Cogn Psychol* **12**, 97-136.