



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes

Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento – PPGNEC

Thiago Regis Gouveia Lima

**UTILIZAÇÃO DE MEDIDAS DE MEMÓRIA VISUOESPECIAL NA
DIFERENCIADA DE COMPROMETIMENTOS COGNITIVOS LEVES
VASCULAR E DEGENERATIVO**

João Pessoa

2020

Thiago Regis Gouveia Lima

**UTILIZAÇÃO DE MEDIDAS DE MEMÓRIA VISUOESPACIAL NA
DIFERENCIARÃO DE COMPROMETIMENTOS COGNITIVOS LEVES
VASCULAR E DEGENERATIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento (PPGNeC) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Bernardino Fernández Calvo

Membro interno: Ricardo Basso Garcia

Membro externo: Maria José Nunes Gadelha

João Pessoa

Março de 2020

**Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação**

L732u Lima, Thiago Regis Gouveia.

Utilização de medidas de memória visuoespacial na diferenciação de comprometimentos cognitivos leves vascular e degenerativo / Thiago Regis Gouveia Lima. - João Pessoa, 2020.

71 f. : il.

Orientação: Bernardino Fernández Calvo.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Disfunção cognitiva. 2. Neurodegeneração. 3. Vascular. 4. Memória. 5. Visuoespacial. I. Calvo, Bernardino Fernández. II. Título.


UFPB/BC

**UTILIZAÇÃO DE MEDIDAS DE MEMÓRIA VISUOESPECIAL NA
DIFERENCIACÃO DE COMPROMETIMENTOS COGNITIVOS LEVES
VASCULAR E DEGENERATIVO**

Thiago Regis Gouveia Lima

FOLHA DE APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Banca Examinadora



Prof. (a) Dr. Bernardino Fernández Calvo (CPF: 017.254.694-05)

Orientador

Universidade Federal Da Paraíba



Prof. (a) Dr. Ricardo Basso Garcia (CPF: 224.118.948-05)

Membro Interno

Universidade Federal Da Paraíba



Prof. (a) Dr. (a) Maria José Nunes Gadelha (CPF: 064.551.204-42)

Membro Externo

Universidade Federal do Rio Grande do Norte

AGRADECIMENTOS

Com a conclusão deste suado passo em minha formação, gostaria de deixar aqui registrado minha gratidão a algumas pessoas que tornaram esta trajetória possível e o fim do caminho alcançável. Pessoas que acreditaram em mim quando eu, particularmente, não conseguia entender por quê.

A minha família, Tarcísio, Fernanda, Jorge e Juliana, que sempre estiveram ali para mim, nunca pestanejaram em investir em minha formação e me deram todo o apoio para que enxergasse cada vez mais longe. Amo vocês.

A Gabriella Mendes, por todo o apoio e paciência nos últimos momentos do mestrado. Você foi paz quando num caos de cobranças minha companhia não me fazia nenhum bem. Eu não poderia ser mais grato.

Ao professor Bernardino Fernández Calvo por todos os conhecimentos compartilhados e confiança depositada. O senhor é um exemplo e uma inspiração. Sem sua presença, eu não teria um norte nos últimos quatro anos.

Ao professor Leandro Sauer, cuja humanidade e fé em meu trabalho me faz constantemente repensar meu valor.

A tudo que o LAND e o SENE significaram e às pessoas com que me presentearam. Em 2016 comecei uma trajetória meio incerto do que esperar, e construímos um serviço que ajudou mais de 500 famílias que poderiam não ter tido condição de receber atendimento neuropsicológico. Fizemos isso com uma qualidade primorosa. Tenho orgulho de ter sido parte desta história, e sei que ela não poderia ter sido tão bela se não fossem vocês os protagonistas.

A Vandeise e Geórgia, eu tenho certeza que esse trabalho não teria funcionado se não fosse a ajuda que me deram quando eu tinha certeza que tudo ia dar errado.

A Beatriz, Silvia, Antonio, Heloisa, Joenilton, Vanessa, Alan, Crislany, Laís, Mayara. A parceria de vocês sempre fez tudo fluir com muita facilidade. As conversas, os perrengues e as risadas jamais serão esquecidas.

A Rafaela e Felipe por todo o companheirismo, sensibilidade e dicas sempre que me vi incerto de por onde seguir com o trabalho.

A Égina. Desde 2014 trabalhamos juntos e eu não poderia pedir companhia melhor. Começamos juntos, sofremos juntos e agora terminamos esta etapa juntos. Você tem um caminho lindo pela frente e não tenho a menor dúvida que você vai fazer isso da melhor forma possível. Tu és incrível.

A Mariana. Eu não sei nem o que escrever aqui, mas também sei que não preciso. Você entendeu. Eu sei que entendeu.

Aos amigos e colegas que o PPGNeC me presenteou. Ana Paula, Maria Paula, César, por todo o apoio mútuo que toda a turma sempre prestou.

E aos demais amigos que sempre estiveram por perto e nunca largaram minha mão. É incomum para um introvertido se sentir tão querido e se ver em meio de tantas pessoas sensacionais. Não sei o que vocês viram em mim, mas definitivamente não estou reclamando. Gabriel, Brenno, Pedro, Hermano, Lucas, Miguel, Teixeira, Bia, Feliphe, Marcos, entre tantos outros. Sem vocês não teria eu.

Em memória de José Gildo de Lemos Vasconcelos Neto.

Que tenha encontrado paz com fim de seus dias.

“To those who can hear me, I say - do not despair.

The misery that is now upon us is but the passing of greed - the bitterness of men who fear the
way of human progress.

The hate of men will pass, and dictators die, and the power they took from the people will
return to the people.

And so long as men die, liberty will never perish.”

— Charlie Chaplin

RESUMO

A proporção de idosos na população vem se expandindo rapidamente em todo o mundo. Tendo em vista o caráter de risco desta parcela da sociedade para o desenvolvimento de transtornos neurodegenerativos, torna-se cada vez mais relevante os estudos voltados a esta faixa etária. No continuum das patologias demenciais há uma fase prodrômica denominada comprometimento cognitivo leve (CCL) que vem sendo amplamente estudada desde os anos 1990. Da mesma forma que os transtornos demenciais podem ter diversas origens (degenerativa, vascular, psiquiátrica, traumática), o mesmo ocorre nos CCLs. Distinções dos CCL foram feitas baseadas nos domínios cognitivos afetados, no entanto é importante que seja facilitada a categorização do comprometimento pela etiologia, com o objetivo de se formular um prognóstico mais preciso para tais quadros. Considerando que as duas causas mais frequentes de CCL são degenerativa e vascular, e que apesar da sugestão de que haveria maior afetação da memória visuoespacial associado aos pacientes vasculares, a literatura é inconclusiva, é proposto um estudo comparando pacientes com CCL vascular ($N = 13$), degenerativo ($N = 7$) e um grupo controle ($N = 23$) para a observação e comparação do desempenho em uma tarefa de memória visuoespacial de apresentação sequencial (RULIT) e uma simultânea (La Ruche) para compreender os padrões de comprometimentos. Encontramos que ambos os grupos apresentaram déficit quando comparados ao GC, mas padrões divergentes foram revelados, visto que diferente do apresentado pela literatura, o grupo vascular trouxe melhores resultados que o degenerativo na tarefa sequencial, enquanto demonstrou pior resultado na tarefa simultânea. Em ensaio de reconhecimento o grupo vascular também foi superior. Isto mostra a relevância da utilização de tarefas diferentes de memória visuoespacial, em oposição ao fato de que usualmente é utilizada apenas um instrumento, de base construtiva, no contexto de avaliação neuropsicológica.

Palavras chave: Disfunção Cognitiva, Neurodegeneração, Vascular, Memória, Visuoespacial

ABSTRACT

The proportion of elderly population is expanding rapidly around the world. Given the increased risk of neurodegenerative disorders development in this portion of society, studies focused on this age group are becoming increasingly relevant. In the continuum of dementia pathologies there is a prodromic phase called mild cognitive impairment (MCI) which has been widely studied since the 1990s. In the same way that dementia disorders can have several origins (degenerative, vascular, psychiatric, traumatic), the same occurs in MCI's. Distinctions of MCI's were made based on the affected cognitive domains, however it is important to facilitate the categorization of the impairment by etiology, in order to formulate an accurate prognosis for such conditions. Considering that the two most frequent causes of MCI are degenerative and vascular, and that despite the suggestion that there would be greater impairment of visuospatial memory associated with vascular patients, the literature is inconclusive, a study is proposed comparing patients with vascular ($N = 13$), degenerative ($N = 7$) MCI and a control group ($N = 23$) for the observation and comparison of performance in a task of visuospatial memory with sequential presentation (RULIT) and a simultaneous presentation (La Ruche) to understand the patterns of impairment. We found that both groups presented deficits when compared to the GC, but different patterns were revealed, since different from the literature, the vascular group brought better results in the sequential task than the degenerative, while showing worse results in the simultaneous task. Recognition was also better on the vascular group. This shows the relevance of using different visuospatial memory tasks, opposing the fact that it's usually used only one, construction-based, test in the neuropsychologic assessment context.

Keywords: Cognitive Dysfunction, Neurodegeneration, Vascular, Memory, Visuospatial

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de participantes do estudo	30
Figura 2. Cartão de estímulo 1 do teste RULIT.....	33
Figura 3. Matriz de recordação imediata do teste La Ruche.	34
Figura 4. Aprendizagem ao longo dos ensaios no teste RULIT.....	43
Figura 5. Quantidade de erros ao longo dos ensaios no teste RULIT.....	43
Figura 6. Total de acertos entre grupos no teste RULIT	45
Figura 7. Total de erros entre grupos no teste RULIT.	45
Figura 8. Escores Z dos acertos dos ensaios nos grupos CCLd e CCV.	46
Figura 9. Escores Z dos erros dos ensaios do RULIT nos grupos CCLd e CCV..	46
Figura 10. Resultados dos grupos ao longo dos ensaios no teste La Ruche.....	48
Figura 11. Escores Z dos ensaios do La Ruche nos grupos CCLd e CCV.....	50
Figura 12. Comparação entre grupos de escore Z no teste RULIT.	51
Figura 13. Comparação entre grupos de escore Z no teste La Ruche.	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados sociodemográficos e neuropsicológicos.....	37
Tabela 2. Comparação entre grupos e pares nos acertos teste RULIT.	41
Tabela 3 Comparação entre grupos e pares nos erros teste RULIT.....	42
Tabela 4. Comparação entre grupos e pares no teste La Ruche.	47

SUMÁRIO

1. Referencial teórico	15
1.1. Comprometimento Cognitivo Leve	15
1.2. Memória.....	19
2. Memória Visuoespacial e Comprometimento Cognitivo Leve.....	22
3. Justificativa.....	25
3.1. Objetivos	27
3.2. Hipóteses	28
4. Método.....	29
4.1. Caracterização do estudo	29
4.2. Aspectos Éticos	29
4.3. Cálculo amostral	29
4.4. Participantes	30
4.5. Critérios de Elegibilidade.....	30
4.5.1. Critérios de inclusão.....	30
4.5.2. Critérios de exclusão	31
4.6. Instrumentos.....	32
4.7. Procedimento	35
4.8. Análise Estatística	36
5. Resultados	37
5.1. Avaliação Neuropsicológica	37

5.2. Desempenho nas tarefas de memória visuoespacial	40
5.2.1. RULIT	40
5.2.2. La Ruche	46
5.2.3. Comparações por escores Z.....	50
6. Discussão	52
7. Limitações	57
8. Conclusão.....	58
9. Implicações para a Avaliação Neuropsicológica	58
10. Sugestões para estudos futuros	59
11. Referências.....	60

1. Referencial teórico

Em todo o mundo, a proporção de idosos na população vem se expandindo rapidamente. Tal fato se dá pelos avanços em medicina e medidas de saúde pública, aumento nos padrões de vida e melhorias da educação e nutrição, que aumentaram a expectativa de vida (Cabeza et al., 2018). Dados do IBGE comprovam que esta tendência se espelha no contexto brasileiro, havendo a iminência de uma busca mudança na pirâmide etária no caminho de haver aumento no número de idosos e redução de número de jovens.

O declínio cognitivo é uma importante preocupação que acomete os idosos, e considerando o caráter silencioso do desenvolvimento deste comprometimento e a expansão deste grupo de risco, o envelhecimento se tornou um tópico de grande importância para a saúde pública (Daffner, 2010; Dale et al., 2018). Torna-se então cada vez mais relevante que haja uma larga compreensão do declínio cognitivo e de meios de prevenção, detecção e tratamento.

A fase prodrônica da demência é entendida como um estado em que ocorre um comprometimento cognitivo, mas os critérios diagnósticos para demência não são satisfeitos (Kondo et al., 2016). O comprometimento cognitivo leve (CCL) vem evoluindo enquanto entidade diagnóstica desde os anos 1990 para capturar a transição entre o comprometimento associado a um envelhecimento saudável e a demência. Este é caracterizado como um estágio dentro do contínuo entre a cognição normal e a demência, em que existe algum comprometimento, mas não severo o suficiente para o diagnóstico demencial, havendo mínima ou nenhuma perda de capacidades funcionais (Kawa, Bednorz, Stępień, Derejczyk & Bugdol, 2017; Nyström, Wallin & Nordlund 2015; Petersen, 2004).

Recentemente, na quinta edição do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-V – American Psychiatric Association, 2014), foi introduzido, como uma alternativa ao Comprometimento Cognitivo Leve, o Transtorno Neurocognitivo Leve. No entanto, devido à baixa aderência ao uso deste termo no meio acadêmico, será utilizado ao longo do trabalho o termo CCL.

1.1. Comprometimento Cognitivo Leve

Na evolução do conceito de comprometimento cognitivo leve, vemos em Petersen et al. (1999) que na época este era diretamente associado à Doença de Alzheimer (DA), sendo vista como uma fase prévia desta patologia. Tais autores, no entanto trazem que pacientes com CCL teriam mais chances de desenvolver DA, mas que este se diferenciava de uma fase muito sutil de demência pelo comprometimento funcional, não obtido no CCL, e de outros domínios que

poderiam estar comprometidos na DA. Assim, se diferenciava o Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes, Berg, Danziger, Coben & Martin, 1982) em 0 para idosos sem comprometimento cognitivo, 0,5 para pacientes com “demência questionável” (sem comprometimento funcional), onde se encaixariam o CCL e DA muito leve e 1 para DA. Ainda, aqui a memória era tida como principal domínio para o critério diagnóstico, sendo necessário um declínio objetivo de 1,5 desvios padrão (DP) com relação a outras pessoas na mesma faixa de idade e escolaridade; e uma diferença de até 0,5 DP na inteligência global.

Dois anos mais tarde, Petersen et al. (2001) já abordaram a noção de que podem haver CCLs amnésicos ou não, comprometendo diferentes domínios, sendo, portanto, provavelmente associados a diferentes etiologias. Petersen (2004), seguindo os estudos na área, estabeleceu os critérios diagnósticos que diferenciam o comprometimento em amnésico ou não amnésico, e de único domínio ou múltiplos domínios. O CCL amnésico traz então como critérios diagnósticos (1) uma queixa subjetiva de memória, idealmente corroborada por um informante; (2) um comprometimento objetivo de memória associado à idade, demonstrado por testagem neuropsicológica a partir de 1,5 DP abaixo da média para idade e escolaridade; (3) outras funções cognitivas preservadas; (4) atividades funcionais essencialmente normais, podendo ter uma mínima perda funcional; e (5) o paciente não apresenta processo demencial. No CCL não amnésico, outra das funções cognitivas precisa ter o comprometimento exposto no critério 2. Nos casos de CCL de múltiplos domínios, mais de uma função atende a este critério. No mesmo ano, Winblad et al. (2004) complementaram este critério, recomendando que as atividades básicas da vida diária (AVDs) deveriam estar intactas, podendo haver, no entanto algum mínimo comprometimento nas habilidades instrumentais complexas. Petersen e Morris (2005) seguiram a mesma linha, e descreveram mais a fundo a importância de destacar as outras causas por trás do CCL, como outras doenças neurodegenerativas (demência frontotemporal, demência por corpos de Lewy, etc), doença cerebrovascular, e causas psiquiátricas.

Observa-se então que pacientes de CCL são um grupo heterogêneo de acordo com a patologia subjacente e manifestação clínica, e passou a ser alvo de muito interesse neste século justamente por sua diversidade de etiologias. Apesar de uma doença de Alzheimer (DA) prodromica ser a causa degenerativa mais diagnosticada de CCL entre os idosos, foi demonstrado que o maior risco deste tipo de evolução do quadro se dá no CCL amnésico, podendo este ter a causa mais relacionada aos marcadores da doença, no entanto, se sabe que para a evolução do quadro de comprometimento cognitivo associado à depressão, por exemplo,

o prognóstico é mais difuso, tendo por sua vez uma maior chance de evolução a um quadro vascular (Divya et al., 2017; Liao et al., 2017).

Nystrom et al., (2015), por sua vez, expõem que as duas principais causas de CCL seriam neurodegenerativas ou de doença vascular. Os autores explicam que a etiologia degenerativa se refere à patologia marcada por morte celular localizada e degeneração no sistema nervoso, seguido por disfunção cortical que leva ao declínio cognitivo, enquanto na doença cerebrovascular, o denominador comum é que ocorre um suprimento sanguíneo insuficiente para o cérebro devido a uma perfusão reduzida, que lesiona as estruturas cerebrais.

Ainda, observa-se que doenças cardiovasculares e síndromes demenciais vem se tornando cada vez mais prevalentes, havendo crescentes evidências de que os fatores de risco cardiovascular estão associados aos déficits cognitivos, mesmo antes de sintomas clínicos de demência. Assim, ao longo dos anos foi evidenciado que alguns fatores mais comumente estudados, como idade, sexo, obesidade, diabetes, nível de colesterol, hipertensão, ingestão de álcool e tabagismo, podem ter influência no risco de desenvolvimento de doença vascular, estando associados ao desenvolvimento de comprometimento cognitivo leve e lesões de substância branca no cérebro (DeRight, Jorgensen & Cabral, 2015).

Por estes motivos, ao longo dos anos foram também elaborados diversos critérios para o diagnóstico de comprometimentos cognitivos de causas vasculares (CCV). Um estudo conduzido por Skrobot et. al. (2018) objetivou a formulação de critérios diagnósticos baseados em consenso clínico com o “Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study” (VICCCS). Em tal critério, são apresentados como essenciais a avaliação das funções executivas, atenção, memória, linguagem e funções visuoespaciais; sendo optativos os domínios da aprendizagem, neuropsiquiatria e cognição social, a não ser que haja evidência forte para sua inclusão. O consenso aborda diversos fenótipos como subgrupos de CCV, como a demência pós-infarto, um guarda-chuva isolado de demências mistas, doença vascular subcortical isquêmica (dentro da qual a causa mais comum é a doença de pequenos vasos) e demência multi-infarto. A diferenciação entre provável e possível comprometimento vascular se faz a partir da existência ou não de exame de neuroimagem. A ressonância magnética é tida como padrão de referência, mas quando não se faz presente, também pode ser aceita a tomografia computadorizada. O diagnóstico de possível CCV é obtido quando não existe exame de neuroimagem, sendo baseada totalmente na avaliação clínica. Ainda, é descrito que os CCV podem ser diferenciado entre um comprometimento cognitivo leve ou demência vascular (DVA), baseado na quantidade de domínios afetados e atividades da vida diária. Desta forma,

enquanto na DVa há déficits severos em ao menos um domínio cognitivo (podendo ser presentes em múltiplos domínios) e severo rompimento de atividades da vida diária (independente das sequelas sensório-motoras de evento vascular), no CCV leve deve haver déficit em ao menos um domínio cognitivo e pouco ou nenhum comprometimento das atividades da vida diária (independente de sequelas sensório-motoras do evento vascular).

O critério recomenda ainda que casos com risco de CCV sejam diagnosticados após seis meses de comprometimento sustentado, mesmo que muito leve, e não em comprometimentos transitórios. Em situações onde a avaliação é comprometida por afasia, pacientes com evidências documentadas de funcionamento cognitivo normal pré-evento podem ser classificados como tendo provável CCV quando há exame de neuroimagem com sinais de lesões, ou possível se não há exame. Todas as outras potenciais causas de comprometimento sustentado (e.g: depressão, deficiência de vitamina D) devem ser excluídas, e pacientes que passaram por situação de abuso/dependência de álcool ou outras drogas dentro de 3 meses do primeiro reconhecimento de comprometimento ou *delirium* também não devem ter este diagnóstico (Skrobot et al., 2018).

Para relação de severidade da lesão, toma-se como base para o CCV um valor de 2 ou 3 na escala Fazekas, como trabalhado em Chiti et al. (2018)

Assim, é clara a necessidade de observação tanto dos comprometimentos em meio clínico como dos substratos neurológicos observados por meio de exames de neuroimagem para a delimitação deste tipo de transtorno.

Se mostra importante ainda destacar dentro da discussão acerca do comprometimento vascular, a “hipótese da depressão vascular” sugerida por Alexopoulos, Bruce, Silbersweig, Kalayam e Stern (1999) que aborda que doenças cerebrovasculares, como pequenas mudanças causadas por isquemias de pequenos vasos podem predispor, precipitar ou perpetuar sintomas depressivos como consequência do dano estrutural. Em revisão recente, foi mostrado que a apresentação clínica da depressão vascular é caracterizada por uma lentidão psicomotora, perda de iniciativa, apatia, ausência de histórico familiar de depressão e história médica de hipertensão (Aizenstein et al., 2016). O mesmo estudo ainda expõe que a literatura de ressonância magnética aponta que a perda de volume cerebral e integridade da substância branca estão associados com um resultado pobre dos tratamentos para depressão, e que esta forma depressiva se mostra como um fator de risco para desenvolvimento de demência vascular, mas não para a DA.

Desta forma, considerando as diferentes etiologias subjacentes aos transtornos cognitivos, é também de grande relevância levar em conta os domínios cognitivos afetados para elaboração de diagnóstico sindrômico que facilita a classificação dos quadros.

1.2. Memória

Um longo caminho foi percorrido no desenvolvimento dos conhecimentos acerca da memória. Desde o século XIX muito vem sendo estudado acerca do domínio. Em 1885 Ebbinghaus foi o primeiro a demonstrar que a memória poderia ser estudada experimentalmente a partir de um estudo de dois anos sobre condições e quantidade de aprendizagem (Baddeley, Eysenck & Anderson, 2015). Inicialmente a memória era anatomicamente associado ao lobo frontal, até os anos 1950-1960, quando os estudos com o clássico caso H.M. permitiram avanços no tema que levaram a associá-la a estruturas temporais mediais. No entanto, sabe-se hoje que nenhum dos dois pontos de vista está de todo errado, dado que se trata de um construto multidimensional com diversos processos (DeLuca & Chiaravalloti, 2004).

Atkinson e Schiffrin (1968) idealizaram um sistema de memória baseado em um registro sensorial, armazenamento de curto prazo e por último no direcionamento, estas se acomodariam num armazenamento de longo prazo. Tal modelo ainda hoje, apesar de ter sofrido alterações, visto que o sistema não funciona de forma tão linear, tem grande valor em sua estrutura.

Craik e Lockhart (1972) questionaram a adequação deste modelo em que uma memória de longo prazo teria obrigatoriamente passado por uma memória de curto prazo e trouxeram uma abordagem focada numa hierarquia de estágios de processamento baseada na profundidade deste. Assim, memórias com um processamento mais profundo seriam aquelas com maior análise semântica ou cognitiva.

Com o passar do tempo, o armazenamento de curto prazo foi novamente trabalhado por Baddeley e Hitch (1974), passando a ser abordado como memória de trabalho, que se refere àquela utilizada na retenção e manipulação de informação por um pequeno período de tempo, para resolução de uma tarefa. Ainda, a memória de trabalho conta com um sistema de três partes para seu funcionamento: um executivo central, responsável pelo controle atencional; uma alça visuoespacial, responsável pela manipulação visual de imagens; e uma alça fonológica, responsável pelas informações baseadas no discurso e é necessária para aquisição de vocabulário (Baddeley, 1992).

Enquanto isso, foi também desenvolvido um novo modelo para definir a memória de longo prazo, passando agora a ser definida a partir de um caráter declarativo (ou explícito) ou

não-declarativo (ou implícito). No primeiro deles, vemos uma memória baseada em fatos e eventos, associada a uma recordação consciente, e ligada a estruturas do lobo temporal medial e diencéfalo, causando, portanto, um comprometimento amnésico quando há dano em tais áreas. A memória não-declarativa, por sua vez, não se identifica como um único tipo de memória ou se relaciona a um único sistema cerebral, mas se refere a um conjunto heterogêneo de habilidades em que a experiência modifica o comportamento inconscientemente, relacionando-se a diferentes estruturas. Esta se refere ao aprendizado de competências ou hábitos, priming, condicionamento clássico e aprendizados não associativos, que não necessitam de um esforço consciente para serem acessados, e estariam associadas a diferentes estruturas do cérebro. Ainda, certos aprendizados podem misturar tais modelos de memória (Squire & Zola-Morgan, 1991; Squire, 1992).

Além disso, Tulving (1972, 2002) descreve sistemas de memória episódica e semântica, onde a primeira diria respeito àquela em que se encontram informações sobre acontecimentos, que possuem um contexto no tempo e espaço, portanto, informações sobre “o que”, “quando” e “onde”, como por exemplo lembranças de sua infância; e a memória semântica estaria associada aos significados.

Posteriormente, outro modelo de memória de trabalho foi proposto por Cornoldi e Vecchi (2003), em que se observa um contínuo bidimensional onde uma dimensão está relacionada com a necessidade de controle atencional numa tarefa (passivo em tarefas que requerem apenas recordação, ou ativo em tarefas que requerem mais processamento antes da recordação), e outra ao formato de apresentação das tarefas (verbal, visual, espacial, etc.) (Lanfranchi, De Mori, Mammarella, Carretti & Vianello, 2015).

A perda de memória é observada como a queixa mais comum entre idosos, incluindo tendência a perder objetos, dificuldade em lembrar compromissos e esquecimento de detalhes de eventos e conversas (Lu & Lee, 2017). Uma causa de esquecimento é a interferência, que pode se dar de forma proativa quando informações previamente obtidas dificultam a aprendizagem de novas informações; ou retroativa quando informações novas interrompem a recordação de informações anteriores (Crawford & Loprinzi, 2019). O comprometimento mnemônico pode ocorrer na codificação, armazenamento ou recuperação de uma informação, desta forma há diferentes padrões amnésicos apresentados dependendo da lesão. Por exemplo, em uma disfunção hipocampal, como caso da Doença de Alzheimer (DA), é apresentado um padrão em que não há muita diferença no desempenho na recordação em se tratando de uma recordação livre, guiada ou reconhecimento (Grande et al., 2018), embora lesões subcorticais

apresentem um desempenho superior em tarefas de recordação guiada e de reconhecimento. Ainda, a memória é avaliada em contexto neuropsicológico nas modalidades verbal e não-verbal; sendo a segunda feita majoritariamente pela via visual (Lu & Lee, 2017).

Supostamente, a aprendizagem destas modalidades ocorre por vias diferentes, e Santana e Galera (2014) explicam que para a formação da memória visuoespacial, há a integração de dois sistemas de armazenamento; o sistema visual, que processa informações de forma, cor, brilho e propriedades estáticas; e um sistema espacial, relacionado a informações de localização e trajetória. Os dois tipos de informação de memória de trabalho seriam, segundo os autores, integrados no buffer episódico.

Oltra-Cucarella et al. (2018) abordam que tradicionalmente a memória verbal foi associada ao volume cerebral do hemisfério esquerdo, e a visual ao hemisfério direito; sendo indicado que a redução volumétrica da substância cinzenta do hemisfério esquerdo é um melhor preditor para o desenvolvimento da DA, mas ainda, lesões bilaterais do hipocampo podem gerar comprometimentos em ambas as modalidades de memória.

No contexto de avaliação neuropsicológica, os testes de memória verbal mais utilizados na literatura são testes de aprendizagem de listas de palavras em diferentes ensaios, com uma recordação livre tardia, como o teste de aprendizagem auditório-verbal de Rey (RAVLT) (Diniz, da Cruz, Torres & Cosenza, 2000; Rey., 1958.). Para a avaliação de memória não-verbal, o teste da Figura Complexa de Rey (Oliveira & Rigoni, 2010; Osterrieth, 1944) é um dos mais utilizados, se configurando como padrão de referência para a avaliação. Tal teste requer a cópia e recordação tardia de um estímulo complexo, necessitando assim não só da memória e habilidades visuoespaciais, mas também de capacidades construtivas, sendo possível, portanto, que um baixo desempenho neste modelo de teste tenha causas difusas (Divya et al., 2017; Liao et al., 2017; Lu & Lee, 2017; Mohammadi, Kargar & Hesami, 2018; Rusconi, Suardi, Zanetti & Rozzini, 2015; Strauss, Sherman & Spreen, 2006; Ye et al., 2015). DeLuca e Chiaravalloti (2004) apontam como crítica ao modelo de avaliação de memória não-verbal o fato de que muitos dos testes usados apresentam estímulos facilmente verbalizáveis. Tal estratégia é abordada por Brandimonte, Hitch e Bishop (1992), que sugerem em seu estudo que existe uma forte tendência a se tentar verbalizar informação apresentada visualmente, e que isso pode melhorar a performance da memória.

Ainda, é sugerido que a memória de trabalho visuoespacial (visuospatial working memory - VSWM) pode ser processada de forma simultânea ou sequencial. Numa apresentação sequencial cada item é isolado durante a codificação, podendo haver uma mudança na

configuração global para uma organização mais específica de cada item. Existem estudos comparando estas formas de apresentação, demonstrando vantagem na apresentação simultânea, justificando o resultado por uma provável maior relevância da organização global (Blalock & Clegg, 2010). No entanto, Yamamoto e Shelton (2009) em estudo com apresentação simultânea ou sequencial de um ambiente, discutem que a apresentação sequencial traz uma representação mnemônica equivalente ou potencialmente mais precisa, mesmo num contexto com ausência da percepção direta do estímulo completo, tendo assim uma vantagem sobre a apresentação simultânea na aprendizagem espacial. Manohar, Pertzov e Husain (2017) complementam expondo que uma ordem sequencial ou temporal dá uma alternativa na localização espacial para indexar múltiplas peças de informação, podendo facilitar a integração de traços em objetos. Seguir uma sequência pode também produzir benefícios de primazia e recência (caracterizado consecutivamente por lembrar-se dos primeiros ou últimos estímulos apresentados).

A memória visuoespacial é uma habilidade crucial para atividades da vida diária, como lembrar onde colocou um objeto, operar aparelhos, dirigir e encontrar rotas (Zaninotto et al., 2016). Tendo em vista a importância desta, o menor destaque dado, quando comparado à memória verbal, e a escassez de literatura associando tal habilidade ao quadro de CCL, este será o foco do presente estudo.

2. Memória Visuoespacial e Comprometimento Cognitivo Leve

É comum encontrar na literatura estudos em que não foi observada diferença significativa entre grupos saudáveis e de CCL em tarefas de memória visuoespacial. É sugerido, no entanto que tal ocorrência se dá, entre outros possíveis motivos, pela utilização de testes muito simples, cuja sensibilidade não distingue os grupos. Por este motivo, Kessels, Overbeek e Bouman (2015) indicam que testes mais complexos com paradigmas diferenciados sejam utilizados para que se delimite de forma clara o comprometimento de memória visuoespacial no CCL.

Abordando pesquisas que comparam formas de CCL, observa-se que Liao et al. (2017) em seu estudo trabalharam com a comparação dos sintomas de pacientes com comprometimento cognitivo associado à remissão da depressão de vida tardia e do comprometimento cognitivo leve amnésico (CCL-a), e pacientes controle pareados por gênero e escolaridade. A avaliação envolveu uma bateria neuropsicológica e compreendeu medidas de funções executivas, velocidade de processamento, memória, atenção e habilidades

visuoespaciais. Foi encontrado que o grupo CCL-a apresentou resultados significativamente mais baixos que o grupo controle na performance de funções executivas, memória, velocidade de processamento e atenção quando comparadas ao grupo controle. O grupo de remissão da depressão, por outro lado, mostrou um comprometimento nos domínios de funções executivas e memória, que, no entanto, foram significativamente mais leves do que os do grupo CCL-a. Ainda, ambos os grupos experimentais demonstraram um valor significativamente abaixo do grupo controle na única medida de memória visual administrada (figura complexa de Rey - FCR).

Nyström et al. (2015) investigaram pacientes com comprometimento cognitivo leve vascular e não-vascular buscando diferenças no padrão de comprometimento com a bateria de avaliação cognitiva. Um grupo controle foi melhor que ambos os grupos experimentais. O grupo vascular obteve uma performance significativamente pior que o não-vascular em memória, linguagem e funções executivas, mas não em atenção, funções visuoespaciais e linguagem. A amostra, no entanto, obteve diferenças significativas em idade e escolaridade, necessitando procedimentos estatísticos para normatização.

Rusconi et al. (2015) testaram um novo instrumento de orientação espacial feito em LegoTM com um grupo controle, um grupo de CCL amnésico (CCL-a) e um de CCL não amnésico (CCL-na). Pacientes de CCL-a mostraram pior performance no aprendizado de novas rotas, recolocar pontos de referência e desenhar mapas, enquanto a performance do grupo CCL-na não diferiu do grupo controle, exceto por um maior tempo na aprendizagem da rota. Na bateria de avaliação complementar, foi encontrada diferença entre os grupos experimentais somente nas medidas de memória verbal e escala de deterioração global, mas não de memória visual ou habilidades visuoespaciais.

Divya et al. (2017) objetivaram comparar o perfil neuropsicológico de um grupo de comprometimento cognitivo leve vascular (CCV) pós-infarto com o de um grupo CCL de causa não-vascular e um grupo controle. Em seu estudo, foi encontrado que o grupo vascular, em comparação ao grupo CCL, apresentou um comprometimento significativamente maior na recordação verbal tardia e nas medidas de memória visual, com um pequeno prejuízo nos testes de velocidade de processamento e funções executivas. No entanto, deve-se considerar que as avaliações foram feitas entre três e seis meses após o infarto, o que significa que estando ainda num período hábil de possível recuperação, em um follow-up o resultado poderia mudar.

Ye et al. (2015) compararam longitudinalmente por 3 anos, 3 diferentes grupos de CCL amnésico (CCL-a), baseado no tipo de comprometimento de memória envolvido, buscando

padrões de progressão para demência associado ao tipo de comprometimento e capacidade reconhecimento. Um grupo de CCL-a-visual, com déficits de memória visual, um CCL-a-verbal com déficits de memória verbal, e um CCL-a-ambos com déficits de memória visual e verbal. Observou-se o grupo CCL-a-verbal e CCL-a-ambos apresentaram maior chance de progressão. A falha na memória de reconhecimento só se associou com aumento no risco de progressão no grupo CCL-a-visual. Os autores observaram então que o grupo CCL-a-visual sem perda de reconhecimento era mais heterogêneo e este foi subdividido em um grupo vascular, de depressão e um não-classificado.

Por outro lado, Oltra-Cucarella et al. (2018) em seu estudo compararam dados longitudinais de pacientes com cognição normal, CCL amnésicos (CCL-a) com comprometimento verbal, CCL-a com comprometimento visual e CCL-a com ambos os comprometimentos, e não encontraram diferença no risco de progressão para DA entre o grupo verbal e o visual, mas no grupo de ambos os comprometimentos houve um maior risco. Os autores justificam a diferença para o estudo anterior pelo critério mais liberal de comprometimento usado por Ye et al. (2015), que definiram o CCL por um critério de 1 desvio padrão abaixo da média, no lugar de 1,5 desvios.

Elias et al. (2004) efetuaram seu estudo com uma amostra de pessoas livres de acidentes vasculares ou demência, nas quais se aplicou o perfil de risco vascular de Framingham, e foram submetidos a uma testagem neuropsicológica incluindo tarefas de abstração e inteligência verbal; aprendizagem, recordação imediata, tardia e reconhecimento verbais; recordação imediata, tardia e reconhecimento visuoespaciais; atenção, concentração, exploração visual, velocidade motora, organização visual e função executiva. Com isto, foi encontrado que os participantes com um maior risco vascular obtiveram uma pior performance nas tarefas de memória visuoespacial, atenção, organização, exploração e abstração.

Desta forma, pode ser observado que em grande parte dos estudos encontrados na literatura, a etiologia subjacente ao CCL não é um fator considerado na distinção entre os grupos, sendo tal separação feita baseada unicamente nos domínios afetados pela enfermidade. No entanto, mesmo dentre aqueles que trabalham com grupos baseados na causa do comprometimento, podem ser vistas sugestões semelhantes de padrões de déficits entre algumas das pesquisas, mas não há consenso sobre a forma que estes se dão de acordo com a etiologia associada.

3. Justificativa

Atualmente existe uma tendência global de aumento na população idosa (Chatterji, Byles, Cutler, Seeman & Verdes, 2015). Apesar de variações nos dados baseados em áreas geográficas, vem sendo documentada uma tendência de aumento de expectativa de vida, e diminuição da taxa de natalidade, o que resulta num envelhecimento das populações, encontrado tanto em países desenvolvidos como subdesenvolvidos (Bloom, 2011). O Brasil segue esta tendência, e vemos um aumento de 20 anos na expectativa de vida apenas nos últimos 50 anos (Beard et al. 2015). Considerando a natureza geriátrica associada às demências, os idosos são o grupo etário mais acometido por transtornos cognitivos (Langa et al., 2008), e a convergência destas informações revela a crescente necessidade da atenção do meio científico direcionada à idade avançada, visto que a compreensão do funcionamento dos diferentes tipos de declínios cognitivos pode auxiliar no estabelecimento de prognóstico e tratamentos mais precisos.

Estudos sobre o CCL amnésico são comumente focados na entidade como estágio prévio ao quadro demencial de DA (De Simone et al., 2020; Petersen et al. 2001; Udeh-Momoh et al., 2019), e estudos do CCL de outras causas como precursores de outras possíveis demências, como a demência vascular (DVa) são menos comuns na literatura (Divya et al., 2017), apesar de a compreensão acerca dos comprometimentos cognitivos vasculares (CCV) terem evoluído substancialmente recentemente (Gorelick et al., 2013). Parte dessa escassez se dá porque os estudos com CCL são direcionados amplamente ao domínio da memória sem avaliar os domínios executivo ou visuoespacial, por exemplo, que são cruciais para a avaliação de um comprometimento cognitivo vascular (Divya et al., 2017). Tal forma de comprometimento cobre um espectro de transtornos, desde déficits discretos à DVa, mas considerando que fatores de risco vascular, como hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, uso de álcool e tabaco, sedentarismo, obesidade e fatores de nutrição, são modificáveis, pode ser possível prevenir acidentes vasculares ou mitigar os infartos silenciosos (Gorelick et al., 2011; Van der Flier et al., 2018).

Fazendo uma comparação entre os quadros, existe um consenso de que a memória episódica seria o domínio mais comprometido na DA, enquanto o processamento executivo e atencional estariam mais afetados em comprometimentos vasculares, especialmente em pacientes com DVa subcortical. Além disso, pacientes com comprometimento vascular poderiam mostrar maior comprometimento em memória semântica e funções visuoespaciais do que pacientes de DA (Divya et al. 2017).

Ainda, dentro do espectro de comprometimentos mnemônicos, observa-se que a capacidade de reconhecimento tende a ser mais afetada em comprometimentos associados à DA (Grande, et al., 2018), devido a sua forte associação ao hipocampo já documentada (Jeneson, Kirwan, Hopkins, Wixted & Squire, 2010). Tal padrão não é comumente encontrado no espectro de comprometimentos vasculares, cujos danos são costumeiramente associados ao lobo frontal, nos quais se encontra maior preservação de recordação guiada e reconhecimento (Jetter, Poser, Freeman Jr & Markowitsch, 1986).

Portanto, é sabido que o CCL de origem neurodegenerativa é mais comumente associado a déficits na memória, principalmente verbal; e o comprometimento vascular tradicionalmente foi ligado à disfunção executiva (Deright et al., 2015), no entanto, Acharya et al. (2019) expõem que a memória episódica também está entre os domínios mais afetados no comprometimento cognitivo vascular, e Elias et al. (2004) corroboram que não só as funções executivas, como também o funcionamento da memória visuoespacial pode estar comprometido no quadro vascular.

Assim, a literatura sugere que pode haver uma variação na performance deste tipo de memória entre pacientes com comprometimento cognitivo leve de diferentes causas, mas dada a escassez de estudos diferenciando o CCL a partir da etiologia associada, e de estudos abordando a memória visuoespacial na patologia; é ainda inconclusiva a forma como se apresentam os padrões deste tipo de memória nos diferentes grupos da doença.

Acerca dos modelos de apresentação sequencial e simultânea de memória visuoespacial, há estudos os comparando entre grupos de adultos saudáveis (Blalock & Clegg, 2010; Lupo et al., 2018; Yamamoto & Shelton, 2009) e crianças com diferentes problemas associados (Lanfranchi et al., 2015; Mammarella et al., 2006), mas não foram encontrados estudos comparando grupos de CCL baseado nestes paradigmas. Apesar disso, o argumento trazido por Manohar et al. (2017) aponta na direção de que a apresentação sequencial está conectada a um paradigma de aprendizagem guiada, que pode trazer benefícios na performance de pacientes com CCL, o que não deve ser visto na apresentação simultânea, dado que será necessário o desenvolvimento de estratégia para recordação.

É aqui proposto então a comparação entre grupos de comprometimento cognitivo leve de origem degenerativa (CCLd) e vascular (CCV) a partir do uso do Ruff-Light Trail Learning Test (RULIT) (Ruff, Light & Parker, 1996; Ruff & Allen, 1999) e o Test de Perception et d'Apprentissage Progressif en Mémoire Visuelle (La Ruche) (Violon & Wijns, 1984; Zimmermann, Fonseca e Delaere, 2019) como medidas de aprendizagem e recordação

visuoespacial sequencial e simultânea, consecutivamente, em busca de diferenças entre os grupos etiológicos de comprometimento cognitivo leve. O primeiro deles é um teste neuropsicológico que se apresenta como um instrumento de caráter livre da dependência de desenho, podendo mostrar-se como uma avaliação mais direcionada ao construto. O estímulo apresenta uma forma dificilmente verbalizável, dificultando o uso de estratégias de associação verbal do objeto para facilitar a abstração de estímulos visuais, restringindo o alvo do instrumento a uma medida mais pura de aprendizagem visuoespacial (Pickering, Gathercole, Hall & Lloyd 2001; Ruff et al., 1996; Strauss et al., 2006). O segundo, por sua vez, é um teste de aprendizagem simultânea e recordação de uma matriz de losangos que dificulta a elaboração de estratégias para a recordação das posições. Isto é feito por cinco ensaios de aprendizagem e memória imediata, um de memória tardia e um de reconhecimento das matrizes (Violon & Wijns, 1984).

Tal pesquisa pode trazer valiosas informações acerca do funcionamento cognitivo subjacente ao padrão de memória de comprometimentos de causa vascular e não-vascular, que podem facilitar ou aprimorar o processo diagnóstico, levando a um prognóstico mais preciso; a partir da utilização de uma medida não invasiva e de baixo custo no contexto de avaliação neuropsicológica.

3.1. Objetivos

3.1.1. Objetivo geral

- Investigar o padrão de comprometimento da memória visuoespacial em pacientes com CCL de etiologia vascular e degenerativa a partir da aplicação do RULIT e La Ruche.

3.1.2. Objetivos específicos

- Avaliar diferenças na performance de memória visuoespacial em pacientes de CCLd e CCV;
- Encontrar padrões de aprendizagem e recordação nos diferentes grupos de participantes;
- Avaliar a prevalência de comprometimento de memória visuoespacial nos grupos vascular e degenerativo.

3.2. Hipóteses

I. Comprometimentos cognitivos leves de diferentes etiologias apresentarão diferentes padrões de respostas aos instrumentos de memória visuoespacial (Elias et al. 2004; Divya et al., 2017; Liao et al., 2017; Ye et al., 2015). Portanto, espera-se que:

- I(a) “*Participantes com comprometimento cognitivo leve associado a causas vasculares pontuem significativamente mais baixo nos testes RULIT e La Ruche que os participantes com CCL associado a causa degenerativa e que os participantes do grupo controle*”;
- I(b) “*Participantes com comprometimento cognitivo leve associado a causa degenerativa pontuem significativamente mais baixo que os participantes do grupo controle nos testes RULIT e La Ruche*”;

II. Considerando os diferentes paradigmas associados aos testes utilizados, os grupos experimentais apresentarão melhores resultados no teste de apresentação sequencial (Yamamoto & Shelton, 2009; Manohar et al., 2017), independente da etiologia, a partir disto espera-se que:

- II(a) “*Haverão diferenças significativas entre o grupo controle e os grupos experimentais no teste associado a este paradigma (RULIT)*”;
- II(b) “*Ao longo dos ensaios, a performance do grupo degenerativo tenderá a ser superior à do grupo vascular*”;

III. Os grupos clínicos demonstrarão piores resultados no teste de apresentação simultânea (Manohar et al., 2017), mas, na tarefa de reconhecimento do teste, o grupo vascular apresentará resultados próximos à normalidade (Ye et al. 2015). Desta forma, espera-se que:

- III(a) “*Haverão diferenças significativas entre o grupo controle e os grupos experimentais do teste associado a este paradigma (La Ruche)*”;
- III(b) “*A diferença entre o grupo controle e ambos os experimentais tenderá a aumentar ao longo dos ensaios de aprendizagem*”;
- III(c) “*O grupo vascular apresentará resultados piores que o grupo degenerativo nos ensaios de aprendizagem, interferência e recordação tardia*”;
- III(d) “*O grupo vascular apresentará resultados superiores ao grupo degenerativo na tarefa de reconhecimento*”.

4. Método

4.1. Caracterização do estudo

O estudo é do tipo observacional caso-controle e tem como variável independente os grupos de participantes (controle, CCLd e CCV), e como variável dependente o desempenho em tarefas de memória visuoespacial.

4.2. Aspectos Éticos

Os participantes foram recrutados através do serviço do Ambulatório da Memória, situado no Hospital Universitário Lauro Wanderley, na Universidade Federal da Paraíba. A pesquisa foi encaminhada e aprovada pelo CEP da UFPB sob CAAE 13152219.3.0000.5188 em 09/2019. Todos os participantes foram voluntários, confirmando sua participação e autorizando a utilização dos dados através da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), elaborado de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que trata das diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos.

4.3. Cálculo amostral

Através do software *GPower* foi estimado um tamanho amostral com base com base em estudo piloto com dados obtidos de pacientes do Serviço de Neuropsicologia do Envelhecimento (SENE) que concordaram em termo de consentimento com a divulgação dos dados de sua avaliação. Tal cálculo foi efetuado com 28 participantes, dos quais 13 se enquadravam quanto envelhecimento normal (média = 13,69, DP = 1,251) e 15 participantes eram diagnosticados com CCL (média = 10,27, DP = 3,283). As informações de média e desvio acima expostas dizem respeito à pontuação na tarefa de recordação em sessenta minutos, considerando $\alpha = 0,05$, poder do teste = 0,9532187 e tamanho do efeito $d = 1,3416408$. Desta forma, foi obtido um tamanho amostral total de 32 participantes, que significaria um mínimo de 16 participantes por grupo. No entanto, considerando que o cálculo foi feito sem diferenciação da etiologia subjacente ao comprometimento cognitivo, havendo assim a necessidade de um terceiro grupo na presente pesquisa, observou-se a necessidade de um mínimo de 48 participantes divididos em três grupos. Entretanto, foi planejado um mínimo de 20 participantes por grupo, prevendo possíveis desistências e imprevistos.

4.4. Participantes

Dentre os pacientes adquiridos e, conjunto com o Ambulatório da Memória, foram selecionados aqueles cujos quadros clínicos se adequavam a nossos grupos para que fosse dado prosseguimento com os protocolos. Inicialmente participaram deste estudo 52 pessoas. Destes, 9 foram excluídos das análises, um dos casos por problemas de visão, não se adequando aos critérios de inclusão, e os outros oito por não apresentar um diagnóstico claro no momento da avaliação, totalizando 43 participantes, que foram distribuídas da seguinte forma: 23 participantes cognitivamente saudáveis, 7 cumpriram critérios de CCLd e 13 de possível ou provável CCV, de acordo com o exposto na Figura 1.

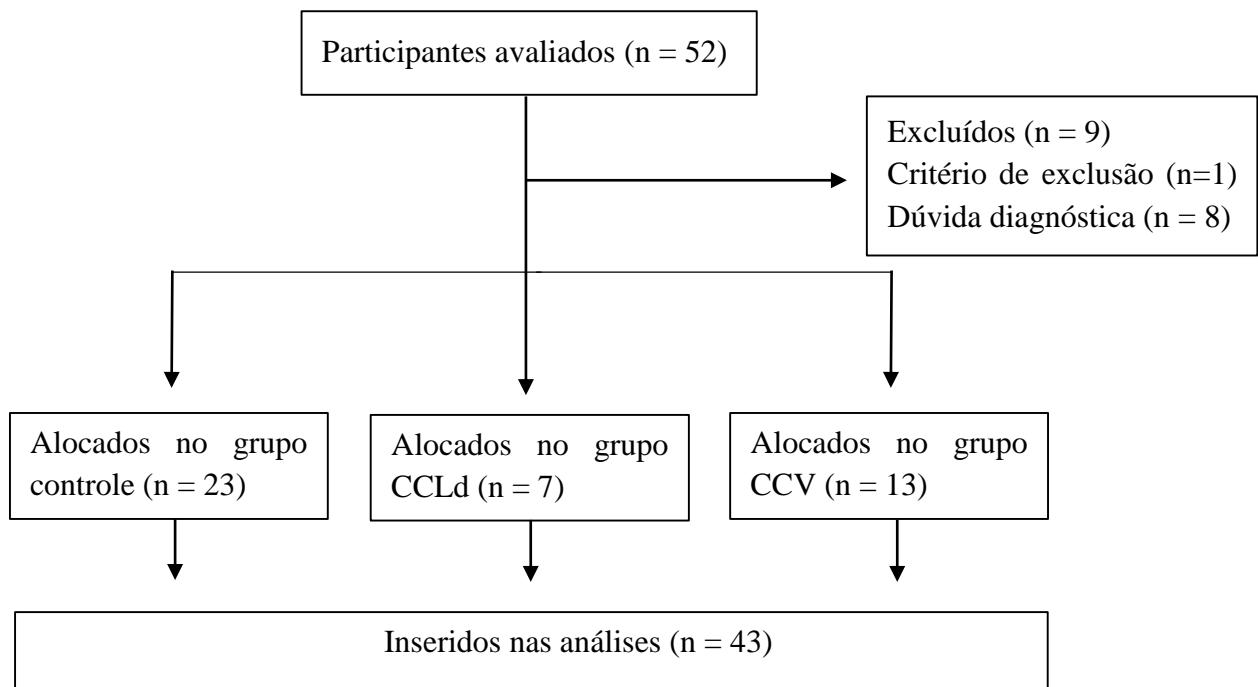


Figura 1. Fluxograma de participantes do estudo

4.5. Critérios de Elegibilidade

Foi estabelecida a participação de apenas adultos a partir de 55 anos na presente pesquisa em todos os grupos para evitar efeitos associados à idade (Divya et al., 2017; Jefferson et al., 2015; Vik, Legarreta & Riffel, 2017).

4.5.1. Critérios de inclusão

Para o Grupo Controle (GC) foram utilizados como critérios de inclusão: (1) não apresentar queixas cognitivas; (2) apresentar um funcionamento cognitivo dentro da normalidade ajustada pela idade e escolaridade no Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

(Folstein, Folstein & McHugh, 1975), com ponto de corte estabelecido conforme escolaridade segundo Brucki, Nitrini, Caramelli, Bertolucci e Okamoto (2003); (3) ausência de sintomas depressivos (confirmados por uma pontuação ≤ 5 na Escala de Depressão Geriátrica (GDS) – versão curta (Sheikh & Yesavage, 1986); (4) apresentar funcionalidade preservada, mensurada a partir de pontuação 0 na versão brasileira da Pfeffer's Functional Activities Questionnaire (FAQ-BR) (Sanchez, Correa & Lourenço, 2001) e Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes et al., 1982).

Para a inclusão ao grupo CCLd, foram utilizados os critérios propostos por Winblad et al. (2004), sendo necessário que os participantes apresentassem: (1) auto relato ou relato de informante sobre alteração cognitiva em relação a um período prévio; (2) evidência objetiva de comprometimento em pelo menos um domínio cognitivo, avaliado por bateria de testes, com pontuação $\leq -1,5$ DP em comparação a seu grupo etário e de escolaridade; (3) não cumprimento de critérios de Transtorno Neurocognitivo Maior segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição – DSM V (American Psychiatric Association, 2014); (4) funcionamento cognitivo global preservado segundo os pontos de corte do MEEM (Brucki et al., 2003); (5) funcionalidade preservada ou mínimo impacto nas atividades da vida diária (AVDs) nas habilidades instrumentais complexas, confirmado por pontuação 0,5 no CDR (Hughes et al., 1982) e pontuação ≤ 5 no FAQ-BR (Sanchez et al., 2011).

Para inclusão ao grupo CCV foram utilizados os critérios apresentados em Skrobot et al. (2018), portanto se fez necessário: (1) cumprir os critérios de CCL segundo Winblad et al. (2004); (2) apresentar um diagnóstico de provável ou possível CCV de acordo com a disponibilidade de exames de neuroimagem para análise; (3) ausência de histórico de doenças neurodegenerativas.

4.5.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos participantes (1) sem grau de escolaridade suficiente para que sejam alfabetizados; (2) com patologias neurológica ou psiquiátrica que possam interferir na execução dos testes, como: abuso de drogas, traumatismo crânioencefálico, epilepsia, tumores cerebrais, transtornos psiquiátricos graves (como esquizofrenia, depressão maior); (3) com deficiências visuais que dificultassem ou impossibilitassem a aplicação dos testes; (4) pacientes afásicos; (5) seriam aceitos participantes com sintomas depressivos apenas no grupo vascular desde que estes sejam parte de uma depressão vascular causada por suas lesões.

4.6. Instrumentos

Todos os participantes foram avaliados com a mesma bateria neuropsicológica que inclui os testes comumente usados para detecção de CCL e DA tanto em ambientes clínicos quanto em pesquisas, utilizados como medidas diagnósticas e para caracterização dos grupos. Em seguida, foram manuseados os dois instrumentos destinados a avaliar a memória visuoespacial, tidos como medidas experimentais da pesquisa.

A bateria neuropsicológica padronizada é composta pelos seguintes testes: **Funcionamento cognitivo global:** Mini-Exame do Estado Mental (Brucki et al., 2003; Folstein et al., 1975); **Atenção:** Trial Making Test – A (Campanholo et al., 2014; Reitan, 1992) e Códigos - WAIS-III (Wechsler, 1997); **Memória:** Aprendizagem verbal de Hopkins (Brandt & Benedict, 2001; Miotto et al., 2012); Figura Complexa de Rey-Osterrieth -3 minutos (Oliveira & Rigoni, 2010; Osterrieth, 1944); **Linguagem:** Teste de Denominação de Boston (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983; Leite, Miotto, Nitrini, & Yassuda, 2016); **Funções Executivas:** Teste de Stroop versão Victoria (Campanholo et al., 2014; Spreen & Strauss, 1998), Semelhanças - WAIS-III (Wechsler, 1997) e Trail-Making Test – B (Campanholo et al., 2014; Reitan, 1992); **Motricidade:** Nine Hole Peg Test (Kellor, Frost, Silberberg, Iversen & Cummings, 1971); **Visuoespacialidade/Visuoconstrução:** Cubos - WAIS-III (Wechsler, 1997) e Cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (Oliveira & Rigoni, 2010; Osterrieth, 1944); **Alterações neuropsiquiátricas:** Questionário do Inventário Neuropsiquiátrico (NPI-Q; Camozzato, Godinho, Kochhann, Massochini & Chaves, 2015) e Escala de Depressão Geriátrica (GDS) – versão curta (Sheikh & Yesavage, 1986); **Funcionalidade:** Pfeffer's Functional Activities Questionnaire (FAQ-BR) (Sanchez, Correa & Lourenço, 2011), Disability Assessment for Dementia (DAD) (Gélinas, Gauthier, McIntyre & Gauthier, 1999; Carthery-Goulart et al., 2007; Bahia et al., 2010); e **Estágio da demência:** Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes, Berg, Danziger, Coben & Martin, 1982). Foi ainda utilizada a escala Fazekas (Fazekas, Chawluk, Alavi, Hurtig & Zimmerman, 1987; Wahlund et al., 2001) para avaliação dos exames de neuroimagem, quando apresentados.

A mensuração da memória visuoespacial foi feita através do **Ruff-Light Trail Learning Test (RULIT)** (Ruff et al., 1996; Ruff & Allen, 1999) e da versão modificada do **Test de Perception et d'Apprentissage Progressif en Mémoire Visuelle – La Ruche** (Violon & Wijns, 1984; Zimmerman, Fonseca e Delaere, 2019).

O teste RULIT se trata de um teste neuropsicológico desenvolvido para cobrir a necessidade de um instrumento de aprendizagem visuoespacial para adultos, de forma a evitar

um paradigma que necessitasse de (a) habilidades de desenho, (b) visão aguçada, (c) um bom controle motor, (d) integração visuoespacial refinada e (e) uma avaliação de aprendizagem baseada majoritariamente no reconhecimento. Ainda, foi planejado para minimizar a mediação verbal para que se diferenciasse o máximo possível de tarefas de aprendizagem verbal; e se correlacionar com medidas de habilidades visuoespaciais e memória visual, e ser sensível a disfunções do hemisfério direito.

No teste constam cartões de estímulo e um caderno de aplicação, sendo necessário além destes, apenas uma caneta para a aplicação.

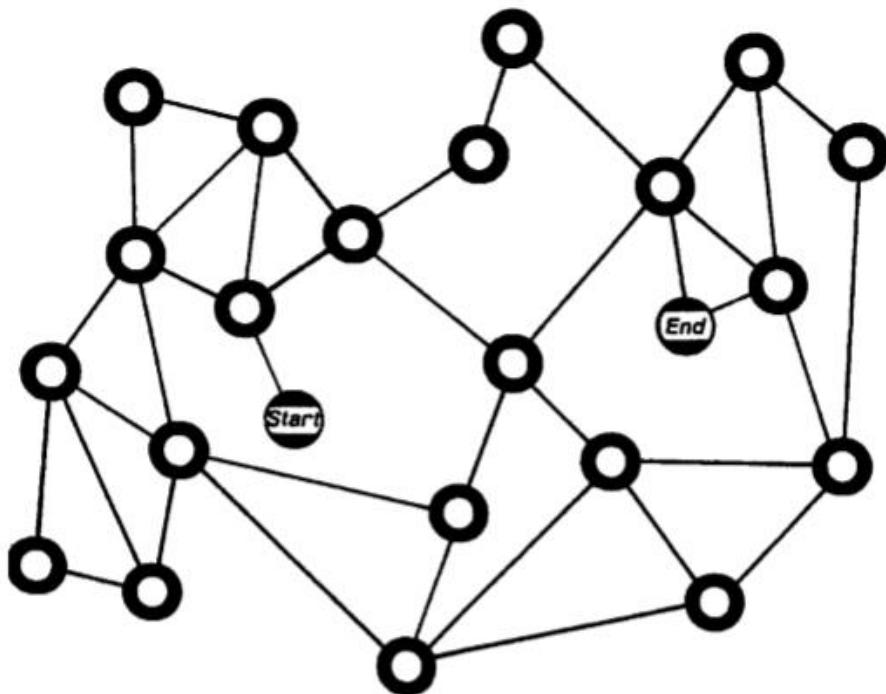


Figura 2. Cartão de estímulo 1 do teste RULIT. Fonte: Ruff et al., 1996).

Para administrar o RULIT, o participante deve apontar com o dedo indicador uma linha conectando as linhas da trilha correta entre os pontos *Start* e *End* com o intuito de aprender uma trilha específica anteriormente aprendida pelo administrador, mas que o sujeito não teve contato prévio. A partir de cada círculo ele terá de duas a cinco opções para o seguinte passo, a não ser no primeiro passo. A cada resposta, o aplicador deverá informar se a escolha foi correta ou incorreta de acordo com a trilha validada. Se incorreta, o respondente deve retornar ao ponto anterior e tentar novamente. Caso esteja correto, segue-se ao próximo passo da trilha. A administração continua até que o participante complete a trilha de 15 passos. Desta forma, o primeiro ensaio é o primeiro contato com a trilha, e, portanto, não tem sua pontuação avaliada.

A partir deste ponto, a trilha deve ser repetida por até 10 ensaios, ou até que o sujeito seja capaz de efetuar dois ensaios consecutivos sem erros.

Após a administração dos ensaios de aprendizagem descritos acima, deve haver um intervalo de sessenta minutos, depois do qual será aplicada a tarefa de recordação tardia, em que mais uma vez o participante deverá efetuar a trilha.

Para sua correção, são contabilizados os acertos e erros de cada ensaio. O primeiro ensaio não é contabilizado como medida de memória. A partir disto são recomendadas (Ruff & Allen, 1999) medidas de aprendizagem, memória imediata e memória tardia. Foram utilizadas para a aprendizagem o Total de Corretos (soma dos acertos dos ensaios 2 a 10) e Total de Erros (soma dos erros dos ensaios 2 a 10). Para memória imediata é orientado o uso do o número de Acertos e de Erros do ensaio 2. Para memória tardia, são sugeridos os Acertos e Erros do ensaio tardio (sessenta minutos).

O teste La Ruche é um teste não verbal que consiste na apresentação por quarenta e cinco segundos de uma matriz de quarenta e um losangos, dos quais dez localizados em diferentes posições da matriz são pintados de preto. Do paciente é pedido então que memorize a posição dos losangos pintados para que possa colori-los numa matriz vazia. A tarefa consiste em um ensaio de percepção (P) com uma matriz isolada, e de cinco ensaios sucessivos de recordação imediata com uma outra matriz (A1, A2, A3, A4, A5), seguidos de um ensaio de recordação tardia (R) e um de reconhecimento (RD).

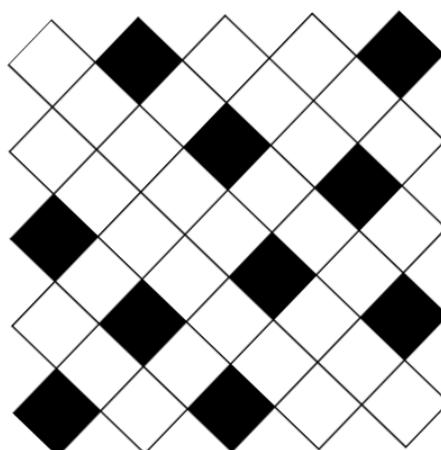


Figura 3. Matriz de recordação imediata do teste La Ruche. Fonte: Violon e Wijns, 1984)

Em sua versão modificada por Zimmermann et al. (2019) (RUCHE-M), o tempo de apresentação dos estímulos foi reduzido para quinze segundos em cada ensaio, foi introduzida uma interferência verbal durante a tarefa. Após os 5 ensaios de recordação imediata presentes no teste original (A1, A2, A3, A4, A5) foi incluído um ensaio de intrusão com uma matriz com diferentes losangos pintados de rosa (B1), seguido de um sexto ensaio de recordação imediata (A6), para então haver o intervalo de vinte minutos para a recordação tardia (A7) e reconhecimento (REC). Em nossa pesquisa, o teste foi utilizado nos moldes da versão modificada (RUCHE-M), mas com o objetivo de manter a tarefa exclusivamente visual para maior fidelidade das comparações, não foram introduzidas as interferências verbais no teste. Além disso, por não ser nosso objetivo avaliar velocidade de processamento, o tempo de apresentação dos estímulos usado foi de quarenta e cinco segundos, como na versão original do teste, com intervalo entre 20 e 25 minutos para recordação.

Para a correção da versão original do instrumento, é registrada a quantidade de acertos em cada um dos ensaios (Violon & Wijns, 1984), e, em sua versão modificada são propostos índices de aprendizagem, retenção e interferência (Zimmermann et al., 2019), ambas modalidades de correção foram incluídas em nossas análises. Os índices de aprendizagem propostos são de Escore Total (soma dos acertos dos primeiros cinco ensaios de recordação. [A1 + A2 + A3 + A4 + A5]) e Aprendizagem ao longo das tentativas (soma dos acertos dos cinco primeiros ensaios de recordação, dividida por cinco vezes o valor do primeiro ensaio. [(A1 + A2 + A3 + A4 + A5)/(5*A1)]). Como índice de retenção temos a Velocidade de esquecimento (número de acertos na evocação tardia dividido pelo total de itens evocados no sexto ensaio de recordação. [A7/A6]). Enquanto índices de interferência, temos a Interferência Proativa (total de itens evocados na interferência dividido pelos itens evocados no primeiro ensaio [B1/A1]), e a Interferência Retroativa (total de itens evocados no sexto ensaio de recordação dividido pelos itens evocados no quinto ensaio [A6/A5]).

4.7. Procedimento

Todos os participantes passaram por um processo de avaliação neuropsicológica. Tal processo consistiu em uma entrevista inicial, onde se tomou conhecimento da história clínica dos participantes e obtenção das informações acerca de seus fatores de risco vascular (Kannel, McGee & Gordon, 1976; Hachinski et al., 1975; Molsa, Paljärvi, Rinne, Tinne, Säkö, 1985), seguida de uma análise dos exames de neuroimagem quando disponíveis através da escala Fazekas (Fazekas et al., 1987; Wahlund et al., 2001), e então teve prosseguimento com a bateria

neuropsicológica com testes comumente utilizados para detecção de CCL e DA tanto em ambientes clínicos quanto em pesquisas, objetivando a caracterização da amostra. Feito isto, foram aplicadas as medidas experimentais de memória visuoespacial.

Os participantes foram avaliados individualmente utilizando o espaço do Laboratório de Neurociência Social, situado no Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes da UFPB. O processo como um todo levou de três a seis horas, divididas entre encontros de uma hora e meia (portanto, até quatro encontros) para evitar o efeito de fadiga relacionado a jornadas muito longas de testes. Após a administração dos testes, foi necessária a correção dos instrumentos. Isto feito, foi efetuado com cada participante uma devolutiva acerca dos dados encontrados no que diz respeito ao estado cognitivo dos mesmos. Os dados foram, então tabulados para análises estatísticas.

4.8. Análise Estatística

As análises estatísticas dos dados foram efetuadas com o software *IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 25; tendo como variáveis dependentes os resultados obtidos nas etapas dos testes RULIT e La Ruche, e como variáveis independentes as informações sociodemográficas, grupo em que o participante está inserido (GC, CCLd, CCV).

Na estatística descritiva foram avaliadas medidas de tendência central, desvio padrão e frequência de variáveis de interesse. Para estatística inferencial, foram utilizados testes não paramétricos devido ao número amostral e a divergência entre a distribuição dos grupos.

Para comparação entre os grupos foi utilizado o teste Kruskall-Wallis, e quando encontradas diferenças significativas, este foi seguido do post-hoc Dunn com correção de Hochberg para identificar em quais comparações se situaram as diferenças.

Visando avaliar a magnitude das diferenças, foram utilizadas medidas de Tamanho De Efeito (TDE). O F_i de Cramer foi utilizado para dados categóricos, o eta quadrado parcial (η^2_p) foi feito para determinação de quanto da variabilidade dos dados se deve à manipulação das variáveis independentes, e o r para quantificação da variabilidade entre pares (comparações entre dois grupos) com diferença estatisticamente significativa. Na análise do η^2_p foi considerado pequeno quando $\geq 0,01$, moderado quando $\geq 0,06$, e elevado quando $\geq 0,138$. O r foi considerado pequeno quando $\geq 0,10$, moderado $\geq 0,30$, e elevado quando $\geq 0,50$. Os cálculos dos TDE foram efetuados a partir de uma planilha do Microsoft Excel com a fórmula estabelecida por Fritz, Morris e Richler (2012) e Tomczak e Tomczak (2014).

Por fim, para avaliar o nível de comprometimento dos grupos nos testes experimentais, foi efetuada a ponderação dos resultados a partir do Escore Z, utilizando os dados do GC como norma para o cálculo. Para tanto, foi considerado como ponto de corte para comprometimento o valor de -1,5 DP, como estabelecido por Petersen (2004).

5. Resultados

5.1. Avaliação Neuropsicológica

Os dados demográficos, clínicos e o perfil neuropsicológico dos grupos podem ser encontrados na Tabela 2 abaixo. Segundo as características da amostra, observamos que os grupos foram equiparados por gênero, idade e escolaridade.

Tabela 1. Dados sociodemográficos e neuropsicológicos.

Variável	GC	CLLd	CCV	H/X ²	p	η ² p/Fi	Post-hoc
Gênero (n, % mulheres)	16 (69,6)	3 (42,9)	8 (61,5)	1,651	0,438	0,196	-
Idade	66,35 (7,73)	71,43 (9,29)	69,69 (5,84)	4,152	0,125	0,051	-
Escolaridade (anos)	15,39 (4,39)	15,14 (5,96)	12,62 (5,71)	2,507	0,285	0,012	-
Fazekas	0 (0)	0 (0)	2,25 (1,387)	30,523	<0,001	0,920	1<3 2<3
CDR	0,02 (0,10)	0,43 (,19)	0,46 (0,14)	31,161	<0,001	0,694	1<2 1<3
GDS - 15	1,87 (1,74)	1,29 (,95)	2,31 (1,97)	1,27	0,530	-0,017	-
NPI	0,78 (1,48)	7,57 (7,14)	3,77 (5,07)	13,573	0,001	0,275	1<2 1<3
FAQ	0,17 (0,65)	2,43 (1,90)	2,85 (3,26)	23,492	<0,001	0,512	1<2 1<3
DAD %	99,31 (2,21)	97,83 (3,07)	91,52 (9,97)	14,732	0,001	0,310	1>3
MEEM	29,17 (0,65)	25,29 (2,75)	26,62 (3,1)	14,682	0,001	0,302	1>2 1>3
TMT - A	49,09 (20,42)	85,62 (29,54)	92,0 (47,27)	13,348	0,001	0,270	1<2 1<3
TMT - B	105,95 (36,55)	248,11 (96,15)	226,83 (77,06)	18,913	<0,001	0,403	1<2 1<3
WAISIII – Códigos	49,41 (13,31)	23,43 (10,44)	25,69 (11,51)	23,085	<0,001	0,514	1>2 1>3

Continuação na próxima página.

Tabela 1.
Continuação.

WAISIII - Semelhanças	26,04 (5,23)	15,29 (7,74)	16,85 (7,80)	16,086	<0,001	0,335	1>2 1>3
WAISIII - Cubos	29,35 (7,99)	18,71 (9,29)	17,92 (6,71)	14,852	0,001	0,306	1>2 1>3
Boston	14,70 (0,56)	13,29 (2,50)	13,54 (1,76)	5,89	0,053*	0,093	-
Stroop - A	15,04 (2,98)	21,70 (6,21)	23,69 (8,84)	13,447	0,001	0,279	1<2 1<3
Stroop - B	18,84 (4,71)	32,29 (9,31)	32,84 (14,81)	17,726	<0,001	0,384	1<2 1<3
Stroop - C	31,45 (10,17)	63,63 (33,94)	52,82 (29,21)	13,579	0,001	0,282	1<2 1<3
Nine Hole - D	20,01 (2,29)	21,38 (2,14)	22,18 (3,19)	5,101	0,078	0,076	-
Nine Hole - ND	21,89 (4,37)	24,01 (5,54)	22,90 (5,14)	1,455	0,483	-0,013	-
FCR - cópia	33,11 (2,97)	25,50 (9,30)	21,92 (10,06)	14,548	0,001	0,299	1>3
FCR – Memória	17,54 (5,81)	7,71 (3,77)	7,65 (5,95)	19,250	0,001	0,411	1>2 1>3
HVLT – aprendizagem	27,45 (4,15)	15,86 (4,49)	19,15 (5,14)	23,512	<0,001	0,525	1>2 1>3
HVLT - tardia	9,05 (1,68)	2,71 (2,36)	5,31 (3,22)	23,248	<0,001	0,518	1>2 1>3
HVLT - reconhecimento	10,41 (1,53)	6,57 (4,54)	8,08 (2,96)	9,942	0,007	0,194	1>2 1>3

Nota: Média e desvio padrão entre parênteses. GC: Grupo Controle; CCLd: Comprometimento Cognitivo Leve Degenerativo; CCV: Comprometimento Cognitivo Leve Vascular; H: Estatística de teste Kruskal-Wallis; X²: Estatística do teste Chi-Quadrado; *p*: teste de significância; η²_p: Eta quadrado parcial; *F*_i: tamanho do efeito para comparações categóricas; Post-hoc: Dunn com correção de Hochberg. 1: GC; 2:CCLd; 3:CCV. CDR: Clinical Dementia Rating; GDS-15: Geriatric Depression Scale-15; NPI: Questionário do Inventário Neuropsiquiátrico; FAQ: Pfeffer's Funcional Activities Questionnaire; DAD %: Disability Assessment for Dementia. MEEM: Mini Exame do Estado Mental; TMT: Trail Making Test; Códigos: subteste de Códigos do WAIS-III; Semelhanças: subteste de Semelhanças do WAIS-III; Cubos: Subteste de Cubos do WAIS-III; Boston: Teste de Denominação de Boston; Stroop: Teste de Stroop versão Victoria; Nine Hole (D, ND): Nine Hole Peg Test (com mão Dominante e Não-Dominante; FCR: Figura Complexa de Rey; HVLT: Hopkins Verbal Learning Test. *: Valor próximo à significância.

A saber, nos instrumentos Fazekas, GDS, NPI, FAQ, TMT, Stroop e Nine Hole, os valores são inversamente proporcionais, de forma que os melhores resultados são aqueles de menores números. Os demais são diretamente proporcionais. Para a medida Fazekas, os exames foram apresentados em vinte participantes do GC, 4 do grupo CCLd e 8 do grupo CCV. Os dados demonstram uma diferença significativa com tamanho de efeito elevado entre grupos, apresentando valores mais elevados no CCV que nos outros dois grupos ($p < 0,001$; $\eta^2_p = 0,920$). No instrumento de estágio da demência (CDR) houve também uma diferença significativa entre os grupos com elevado TDE ($p < 0,001$; $\eta^2_p = 0,694$), presente nas comparações entre GC e os dois grupos clínicos. Na medida do inventário neuropsiquiátrico (NPI) foram encontradas diferenças entre GC e ambos os grupos de pacientes, com um TDE elevado ($p = 0,001$; $\eta^2_p = 0,275$). As duas medidas de funcionalidade aplicadas apresentaram o mesmo padrão de resultados, em que ambas apresentaram significância nas comparações do GC com CCLd e GC com CCV, e um efeito elevado (FAQ: $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,512$; DAD: $p = 0,001$, $\eta^2_p = 0,310$).

Para a medida de cognição global utilizada no estudo (MEEM) também presente na Tabela 2, foi observada uma diferença significativa ($p = 0,001$) que se apresentou nas comparações do GC com os dois grupos de pacientes, com um TDE elevado ($\eta^2_p = 0,302$).

O instrumento utilizado para avaliar a linguagem (teste de Boston) não alcançou diferenças significativas, mas apresentou uma tendência a significância devido a seu resultado marginal ($p = 0,053$), tendo demonstrado, ainda, um efeito moderado ($\eta^2_p = 0,093$).

Para a avaliação de visuopercepção e visuoconstrução, foi encontrado que o subteste de Cubos do WAIS-III apresentou diferenças significativas ($p = 0,001$) que foi observada entre os grupos GC e CCLd, e entre GC e CCV, com um TDE elevado ($\eta^2_p = 0,306$). Enquanto isto, na cópia da Figura Complexa de Rey (FCR – cópia), houve significância ($p = 0,001$) encontrada apenas na diferença entre o GC e CCV, com um efeito também elevado ($\eta^2_p = 0,299$).

Na avaliação de atenção e funções executivas um mesmo padrão foi encontrado em todos os instrumentos utilizados, havendo diferenças significativas encontradas entre o GC e ambos os grupos clínicos, com efeitos elevados associados à comparação entre grupos. (TMT – A [$p = 0,001$, $\eta^2_p = 0,270$]; TMT – B [$p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,403$]; Códigos-WAIS-III [$p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,514$]; Semelhanças-WAIS-III [$p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,335$]; Stroop – A [$p = 0,001$, $\eta^2_p = 0,279$]; Stroop – B [$p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,384$]; Stroop – C [$p = 0,001$, $\eta^2_p = 0,282$]).

No HVLT utilizado para avaliação de memória verbal, foi encontrado um padrão idêntico entre as etapas de aprendizagem ($p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,525$), tardia ($p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,518$)

e de reconhecimento ($p = 0,007$, $\eta^2_p = 0,194$), em que se encontrou significância nas comparações do GC com os dois grupos de pacientes e TDE elevado.

Para a etapa de recordação da Figura Complexa de Rey (FCR – Memória) utilizada enquanto medida de memória visuoespacial diagnóstica, foi alcançada a significância na comparação entre os grupos, vista nas comparações de GC com CCLd, e de GC com CCV, e alcançando um TDE elevado ($p = 0,001$, $\eta^2_p = 0,411$).

Desta forma, observamos que em ambos os grupos experimentais trabalhados, tratavam-se de pacientes com comprometimentos cognitivos leves amnésicos de múltiplos domínios, com leve comprometimento funcional, apesar da diferente etiologia associada. Em ambos os grupos foram encontradas diferenças quando comparados ao grupo controle nos campos de memória verbal e visuoespacial, atenção, funções executivas, visuopercepção/visuoconstrução, cognição global e uma tendência em linguagem. No entanto, apenas o grupo de CCV apresentou diferenças em relação ao grupo controle em uma das medidas utilizadas de funcionalidade (DAD) e no aspecto da visuoconstrução grafomotora (FCR- cópia).

5.2. Desempenho nas tarefas de memória visuoespacial

5.2.1. RULIT

As comparações entre os grupos e entre pares do RULIT podem ser observadas nas Tabelas 2 e 3. Em tal tarefa, pôde ser visto que todas as etapas apresentaram significância na diferença entre grupos ($p < 0,05$). As curvas de aprendizagem de acerto e erro dos grupos podem ser vistas nas Figuras 4 e 5 abaixo. Os efeitos de todas as comparações entre grupos foram elevados ($\eta^2_p \geq 0,138$), salvo nos acertos do ensaio 10 ($\eta^2_p = 0,126$) erros do ensaio 5 ($\eta^2_p = 0,124$) e acertos do ensaio 4 ($\eta^2_p = 0,105$), cujo tamanho de efeito encontrado foi moderado.

Tabela 2. Comparação entre grupos e pares nos acertos teste RULIT.

Variável	GC	CCLd	CCV	H	p	η^2_p	Post-hoc[r]
RULIT_AC_2	9,04 (2,10)	6,71 (1,11)	7,92 (2,02)	9,198	0,010	0,171	1>2 [0,53] 1=3 [0,27] 2=3 [0,33]
RULIT_AC_3	10,43 (1,90)	7,29 (2,06)	8,54 (2,222)	12,328	0,002	0,246	1>2 [0,58] 1>3 [0,40] 2=3 [0,26]
RULIT_AC_4	11,00 (2,58)	8,43 (1,51)	9,31 (2,75)	6,431	0,040	0,105	1>2* [0,43] 1=3 [0,27] 2=3 [0,22]
RULIT_AC_5	11,74 (1,96)	8,71 (2,06)	9,46 (2,85)	10,382	0,006	0,200	1>2 [0,50] 1>3 [0,40] 2=3 [0,16]
RULIT_AC_6	11,78 (2,37)	7,57 (2,15)	9,62 (3,28)	11,143	0,004	0,218	1>2 [0,58] 1=3 [0,31] 2=3 [0,35]
RULIT_AC_7	12,35 (2,27)	7,86 (2,34)	9,85 (3,39)	13,439	0,001	0,272	1>2 [0,63] 1>3* [0,36] 2=3 [0,36]
RULIT_AC_8	12,87 (2,38)	7,29 (2,06)	10,31 (3,45)	15,090	0,001	0,312	1>2 [0,68] 1>3* [0,36] 2<3* [0,41]
RULIT_AC_9	13,17 (2,15)	8,00 (2,08)	11,54 (3,18)	13,720	0,001	0,279	1>2 [0,67] 1=3 [0,27] 2<3* [0,48]
RULIT_AC_10	13,04 (2,51)	10,00 (1,63)	11,31 (3,54)	7,280	0,026	0,126	1>2 [0,47] 1=3 [0,25] 2=3 [0,29]
RULIT_AC_TT	105,43 (16,76)	72,71 (13,66)	87,69 (24,12)	13,365	0,001	0,270	1>2 [0,63] 1>3* [0,37] 2=3 [0,34]
RULIT_AC_Tardia	12,96 (2,08)	8,86 (2,27)	10,46 (2,96)	13,267	0,001	0,268	1>2 [0,60] 1>3 [0,41] 2=3 [0,27]

Nota: AC: Acertos do ensaio. Média e desvio padrão entre parênteses. Z: Escore Z utilizando GC como normativo. GC: Grupo Controle; CCLd: Comprometimento Cognitivo Leve Degenerativo; CCV: Comprometimento Cognitivo Leve Vascular; H: Estatística de teste Kruskal-Wallis; p: teste de significância; η^2_p : Eta quadrado parcial; Post-hoc: Dunn com correção de Hochberg. 1: GC; 2: CCLd; 3: CCV; [r]: Tamanho do efeito r, primeira comparação entre GC e CCLd, segunda comparação entre GC e CCV, terceira comparação entre CCLd e CCV. *: valor alcançado próximo à significância.

Tabela 3 Comparação entre grupos e pares nos erros teste RULIT.

Variável	GC	CCLd	CCV	H	p	η^2_p	Post-hoc[r]
RULIT_ER_2	9,43 (3,89)	17,86 (5,08)	12,00 (4,16)	12,307	0,002	0,245	1<2 [0,64] 1=3 [0,24] 2<3* [0,48]
RULIT_ER_3	7,22 (3,91)	13,86 (4,22)	10,85 (5,46)	10,908	0,004	0,212	1<2 [0,57] 1=3 [0,32] 2=3 [0,33]
RULIT_ER_4	6,00 (4,12)	12,43 (5,56)	9,85 (7,17)	7,810	0,020	0,138	1<2 [0,50] 1=3 [0,22] 2=3 [0,34]
RULIT_ER_5	5,74 (5,02)	11,00 (3,92)	9,38 (8,07)	7,214	0,027	0,124	1<2 [0,47] 1=3 [0,24] 2=3 [0,29]
RULIT_ER_6	4,91 (4,31)	13,71 (5,09)	9,38 (7,56)	12,135	0,002	0,241	1<2 [0,62] 1=3 [0,30] 2=3 [0,40]
RULIT_ER_7	3,78 (3,42)	12,29 (5,19)	8,38 (6,69)	13,324	0,001	0,270	1<2 [0,63] 1<3* [0,36] 2=3 [0,35]
RULIT_ER_8	3,83 (4,64)	14,14 (6,09)	7,54 (7,50)	11,419	0,003	0,224	1<2 [0,61] 1=3 [0,26] 2=3 [0,43]
RULIT_ER_9	2,26 (2,93)	11,43 (3,55)	6,38 (7,22)	14,790	0,001	0,304	1<2 [0,68] 1<3* [0,32] 2<3* [0,45]
RULIT_ER_10	2,57 (3,59)	8,29 (3,09)	6,23 (7,32)	9,331	0,009	0,174	1<2 [0,55] 1=3 [0,24] 2=3 [0,38]
RULIT_ER_TT	46,39 (29,33)	113,57 (28,36)	80,00 (56,25)	12,639	0,002	0,253	1<2 [0,63] 1=3 [0,29] 2=3 [0,42]
RULIT_ER_Tardia	3,57 (4,29)	10,86 (4,26)	7,15 (5,49)	12,142	0,002	0,241	1<2 [0,61] 1=3 [0,33] 2=3 [0,36]

Nota: ER: Erros do ensaio. Média e desvio padrão entre parênteses. Z: Escore Z utilizando GC como normativo. GC: Grupo Controle; CCLd: Comprometimento Cognitivo Leve Degenerativo; CCV: Comprometimento Cognitivo Leve Vascular; H: Estatística de teste Kruskal-Wallis; p: teste de significância; η^2_p : Eta quadrado parcial; Post-hoc: Dunn com correção de Hochberg. 1: GC; 2: CCLd; 3: CCV; [r]: Tamanho do efeito r, primeira comparação entre GC e CCLd, segunda comparação entre GC e CCV, terceira comparação entre CCLd e CCV. *: valor alcançado próximo à significância.

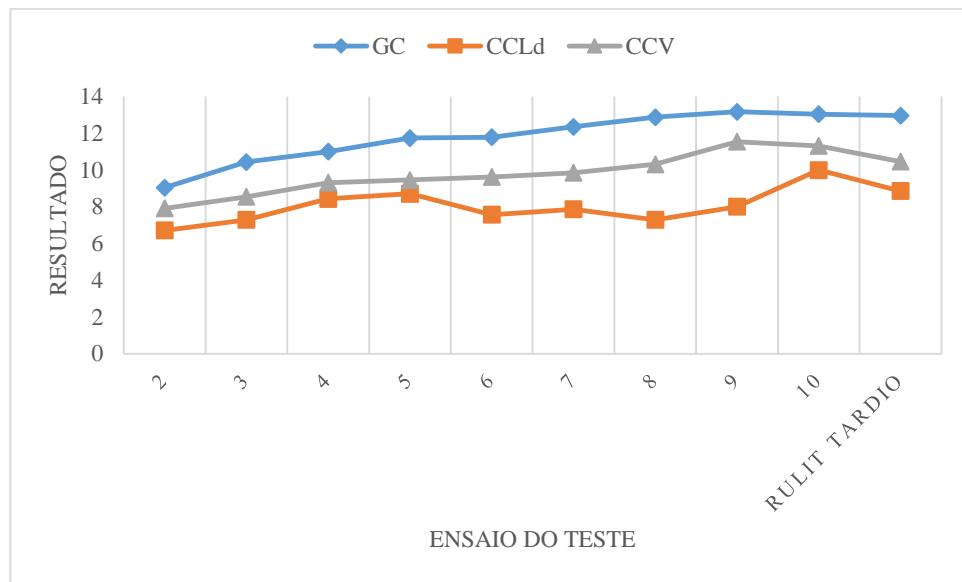


Figura 4. Aprendizagem ao longo dos ensaios no teste RULIT.

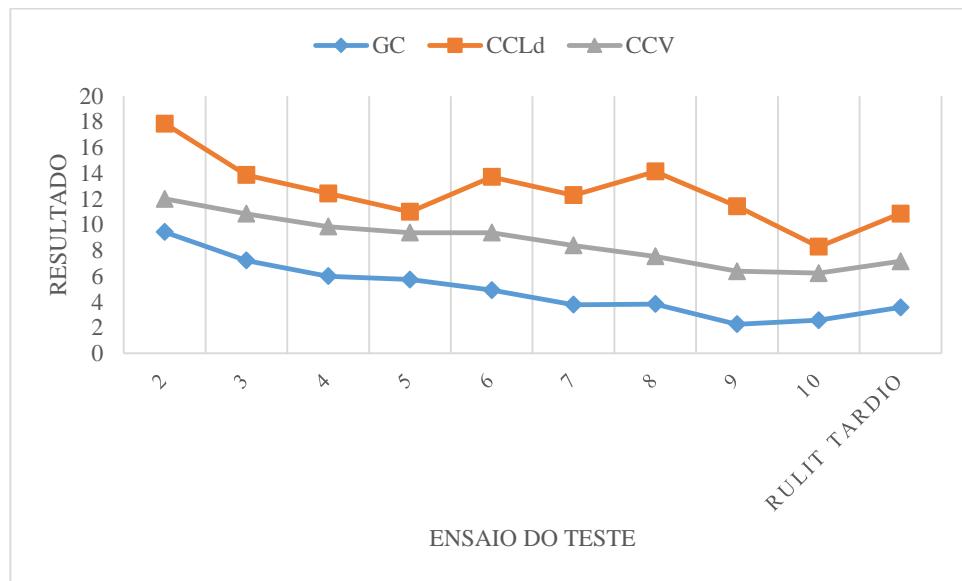


Figura 5. Erros ao longo dos ensaios no teste RULIT.

Em análise de post hoc, foi encontrado que houve diferença entre o GC e o grupo CCLd em todas as etapas, salvo os acertos do ensaio 4, em que apesar de não ser encontrada diferença significativa, houve uma tendência à significância observada no resultado marginal ($p = 0,057$). Quanto às comparações entre GC e o grupo CCV, foram encontradas diferenças significativas em alguns passos (acertos do ensaio 3, acertos do ensaio 5, acertos tardios), além de valores marginais próximos à significância nos acertos do ensaio 7 ($p = 0,062$), erros do ensaio 7 ($p =$

0,060), acertos do ensaio 8 ($p = 0,062$), erros do ensaio 9 ($p = 0,052$) e acertos totais ($p = 0,054$). Nas comparações entre CCLd e CCV não foram encontradas diferenças significativas, apesar da performance superior do grupo CCV. Houve, no entanto, valores próximos à significância, revelando uma tendência à diferença nos erros do ensaio 2 ($p = 0,064$), acertos do ensaio 8 ($p = 0,067$), acertos do ensaio 9 ($p = 0,062$) e erros do ensaio 9 ($p = 0,052$).

Na análise de tamanhos de efeito para comparação de pares r , encontramos na comparação entre GC e CCLd um TDE moderado nos acertos do ensaio 4 ($r = 0,43$), erros do ensaio 5 ($r = 0,47$) e acerto do ensaio 10 ($r = 0,47$), as mesmas variáveis onde não foi elevado o valor de η^2_p . Para todas as outras variáveis do teste, a comparação entre estes dois grupos apresentou um tamanho de efeito elevado ($r \geq 0,50$). Na comparação entre o GC e o grupo CCV foram encontrados TDE moderados em todas as etapas com diferenças significativas ou marginais ($r \geq 0,30$). Comparando os dois grupos clínicos, observamos que em todos os ensaios onde houve um p à margem da significância, foram obtidos também TDE moderados ($r \geq 0,30$). Uma ilustração das comparações de acertos e erros totais podem ser vistas à frente nas figuras 6 e 7.

Nas tarefas de aprendizagem (acertos totais [$p = 0,001$, $\eta^2_p = 0,270$] e erros totais [$p = 0,002$, $\eta^2_p = 0,253$]) também foi encontrada significância entre o GC e CCLd. Nas análises de TDE, encontramos que nestas comparações significativas foram obtidos efeitos elevados (nos acertos, $r = 0,63$; nos erros, $r = 0,63$). Para comparações entre GC e CCV, foi observado um efeito moderado ($r = 0,37$) nos acertos totais, que alcançou valor próximo à significância.

Também, observou-se que nas variáveis relacionadas à memória de curto prazo – [acerto do ensaio 2 ($p = 0,010$, $\eta^2_p = 0,171$) e erro ($p = 0,002$, $\eta^2_p = 0,245$)] houveram diferenças significativas apenas entre o GC e o grupo CCLd, com fortes TDE (nos acertos, $r = 0,53$; nos erros, $r = 0,64$), havendo no entanto um efeito moderado ($r = 0,48$) na comparação de erros do ensaio 2 entre os grupos CCLd e CCV, que obteve valor próximo à significância.

Na tarefa de recordação tardia (acertos: $p = 0,001$, $\eta^2_p = 0,268$; erros: $p = 0,002$, $\eta^2_p = 0,241$), a significância foi obtida nas comparações entre GC e CCLd no número de acertos e erros, ambos com TDE elevados (nos acertos, $r = 0,60$; nos erros, $r = 0,61$), e entre GC e CCV apenas nos acertos com um TDE moderado ($r = 0,41$).

Ainda, analisando as Figuras 6 e 7, foi observado que os valores do teste RULIT seguiram um padrão de resposta em que o GC apresentou os valores mais elevados, seguido do grupo CCV, e por último o grupo CCLd.

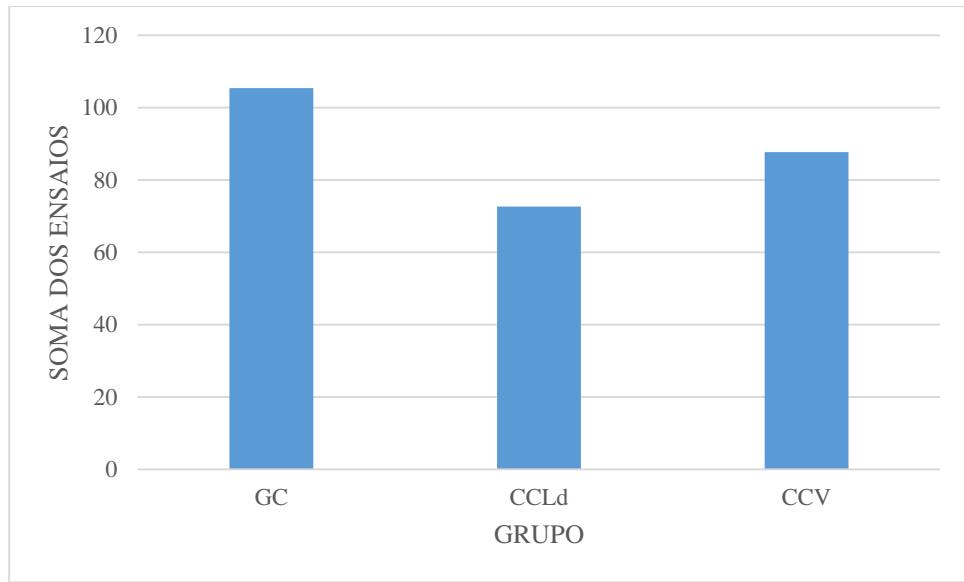


Figura 6. Total de acertos entre grupos no teste RULIT

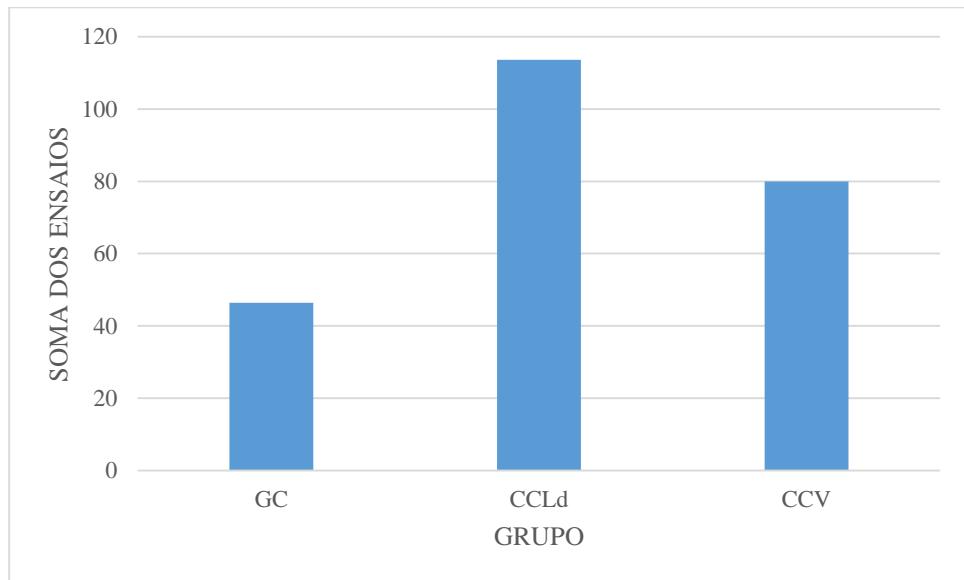


Figura 7. Total de erros entre grupos no teste RULIT.

Ponderando os dados a partir do Escore Z, utilizando os valores do GC como normas (Figuras 8 e 9), pôde ser observado que o grupo CCV não apresentou resultados abaixo de 1,5 desvios abaixo da normalidade, apesar de apresentar valores próximos a este nos erros dos ensaios 7 ($Z = -1,34$) e 9 ($Z = -1,41$). O grupo CCLd por sua vez apresentou tais valores não só em diversos ensaios (acertos dos ensaios 3, 5, 7, 8, 9; erros dos ensaios 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10), como nos erros do ensaio 2, referente à memória imediata ($Z = -2,17$), no total de acertos ($Z =$

-1,95) e erros ($Z = -2,29$) referentes à aprendizagem, e nos ensaios tardios em acertos ($Z = -1,97$) e erros ($Z = -1,70$).

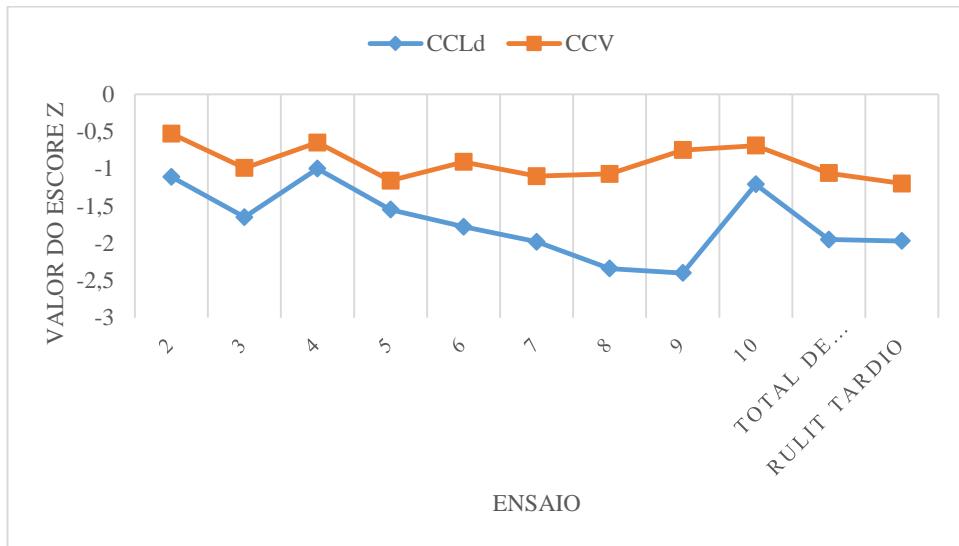


Figura 8. Escores Z dos acertos dos ensaios nos grupos CCLd e CCV.

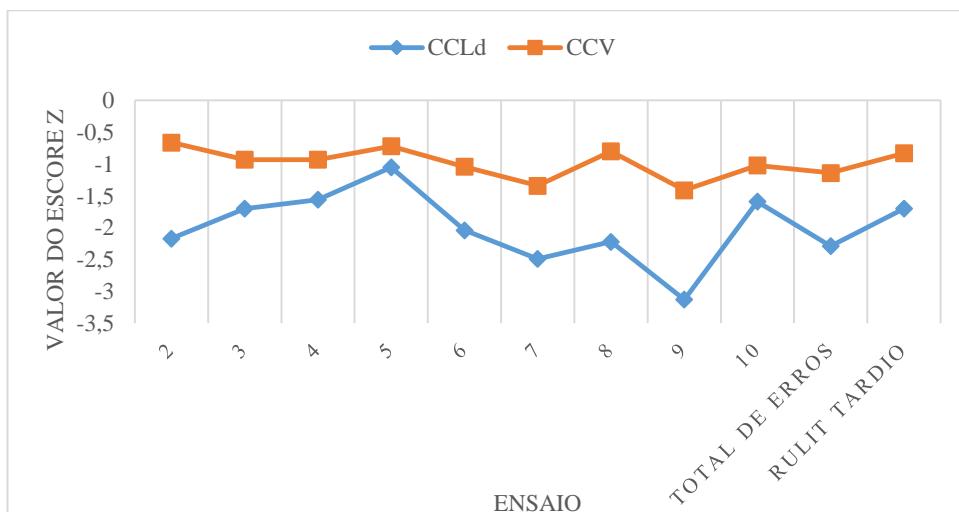


Figura 9. Escores Z dos erros dos ensaios do RULIT nos grupos CCLd e CCV.

5.2.2. La Ruche

As comparações entre os grupos e entre pares do teste La Ruche podem ser observadas na Tabela 4. A ilustração dos resultados dos grupos ao longo dos ensaios pode ser encontrada na Figura 10 abaixo.

Tabela 4. Comparação entre grupos e pares no teste La Ruche.

Variável	GC	CCLd	CCV	H	p	η^2_p	Post-hoc [r]
LARUCHE_P	9,87 (0,34)	9,86 (0,38)	8,77 (2,24)	6,303	0,043	0,102	1=2 [0,11] 1>3 [0,40] 2=3 [0,39]
			Z = -0,03	Z = -3,23			
LARUCHE_A1	5,09 (1,88)	4,00 (1,41)	3,38 (1,85)	5,919	0,052	0,093	-
			Z = -0,58	Z = -0,91			
LARUCHE_A2	6,30 (2,32)	4,71 (1,50)	4,15 (1,95)	8,285	0,016	0,203	1=2 [0,31] 1>3 [0,45] 2=3 [0,10]
			Z = -0,68	Z = -0,93			
LARUCHE_A3	7,70 (2,48)	5,14 (1,77)	4,85 (1,21)	13,783	0,001	0,280	1>2 [0,44] 1>3 [0,56] 2=3 [0,06]
			Z = -1,03	Z = -1,15			
LARUCHE_A4	8,35 (2,39)	5,86 (1,86)	4,62 (2,33)	16,772	<0,001	0,352	1>2 [0,42] 1>3 [0,65] 2=3 [0,17]
			Z = -1,04	Z = -1,56			
LARUCHE_A5	8,65 (2,01)	4,86 (2,12)	5,31 (1,93)	19,635	<0,001	0,420	1>2 [0,60] 1>3 [0,63] 2=3 [0,06]
			Z = -1,88	Z = -1,66			
LARUCHE_B1	6,00 (2,19)	3,86 (2,12)	3,38 (1,85)	11,550	0,003	0,227	1>2* [0,38] 1>3 [0,53] 2=3 [0,10]
			Z = -0,98	Z = -1,20			
LARUCHE_A6	7,39 (2,29)	3,86 (1,21)	3,92 (2,25)	17,240	<0,001	0,372	1>2 [0,55] 1>3 [0,60] 2=3 [0,02]
			Z = -1,54	Z = -1,51			
LARUCHE_A7	7,26 (2,58)	3,29 (1,89)	4,00 (1,68)	17,564	<0,001	0,371	1>2 [0,61] 1>3 [0,56] 2=3 [0,14]
			Z = -1,54	Z = -1,26			
LARUCHE_REC	9,09 (1,34)	7,29 (1,50)	8,92 (1,44)	7,106	0,029	0,122	1>2 [0,48] 1=3 [0,08] 2>3* [0,47]
			Z = -1,34	Z = -0,13			
LaRuche escore total	36,09 (8,56)	24,57 (7,43)	21,92 (6,17)	18,918	<0,001	0,403	1>2 [0,49] 1>3 [0,68] 2=3 [0,12]
			Z = -1,34	Z = -1,65			
LaRuche aprendizagem ao longo dos ensaios	10,65 (7,17)	4,57 (5,80)	5,00 (8,38)	5,306	0,070	0,081	-
			Z = -0,85	Z = -0,79			
LaRuche velocidade de esquecimento	1,01 (0,33)	0,85 (0,47)	1,24 (0,74)	1,021	0,600	-0,023	-
			Z = 0,48	Z = -0,70			
LaRuche interferência proativa	1,31 (0,79)	1,06 (0,60)	1,00 (0,63)	0,526	0,769	-0,035	-
			Z = -0,32	Z = -0,39			
LaRuche interferência retroativa	0,88 (0,26)	0,84 (0,24)	0,84 (0,50)	0,719	0,698	-0,030	-
			Z = -0,15	Z = -0,15			

Nota: P: Percepção; A: Ensaios de memória; B: Ensaio de interferência; REC: Reconhecimento. Média e desvio padrão entre parênteses. Z: Escore Z utilizando GC como normativo. GC: Grupo Controle; CCLd: Comprometimento Cognitivo Leve Degenerativo; CCV: Comprometimento Cognitivo Leve Vascular; H: Estatística de teste Kruskal-Wallis; p : teste de significância; η^2_p : Eta quadrado parcial; Post-hoc: Dunn com correção de Hochberg. 1: GC; 2:CCLd; 3:CCV; [r]: Tamanho do efeito r, primeira comparação entre GC e CCLd, segunda comparação entre GC e CCV, terceira comparação entre CCLd e CCV. *: valor alcançado próximo à significância

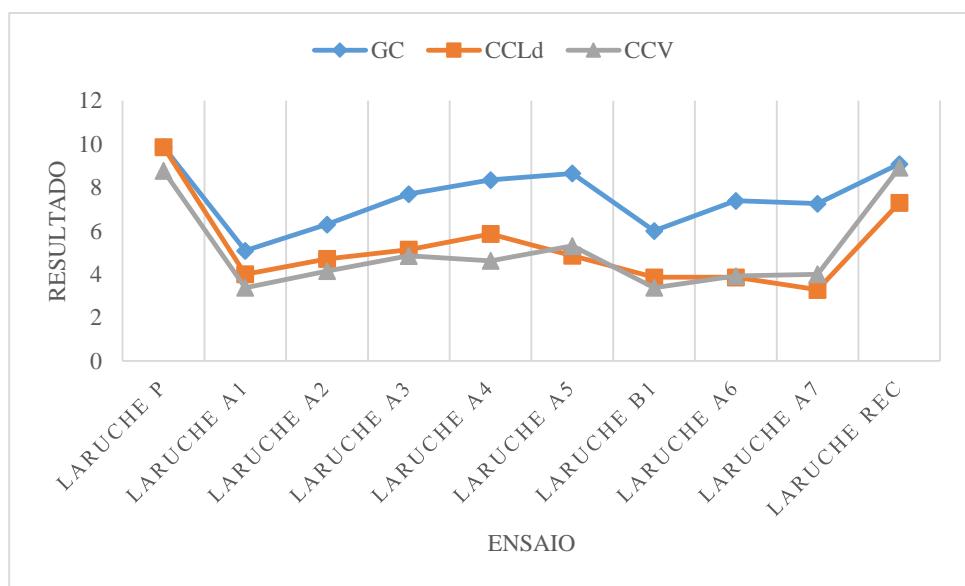


Figura 10. Resultados dos grupos ao longo dos ensaios no teste La Ruche.

Na etapa de Percepção (P) do teste, foi encontrada uma diferença significativa na comparação entre grupos ($p = 0,043$), com TDE moderado ($\eta^2_p = 0,102$). Nas comparações entre pares, a significância se apresentou entre GC e CCV, com um TDE moderado ($r = 0,40$).

No ensaio A1, em que se pode associar a memória imediata, não foram encontradas diferenças significativas ($p = 0,052$) apesar do valor próximo à significância, e um efeito moderado entre grupos ($\eta^2_p = 0,093$).

Dentre os seguintes ensaios de aprendizagem (A2 – A5), todos apresentaram significância ($p < 0,05$) e efeitos elevados entre grupos ($\eta^2_p \geq 0,138$), no entanto houveram discretas variações nas comparações entre pares. Em A2 ($p = 0,016$, $\eta^2_p = 0,203$) a única diferença significativa entre pares foi entre os grupos GC e CCV, com um TDE moderado ($r = 0,45$). No ensaio A3 ($p = 0,001$, $\eta^2_p = 0,280$) houveram diferenças significativas nas comparações de GC e CCLd com TDE moderado ($r = 0,44$), e entre GC e CCV com TDE

elevado ($r = 0,56$). Para o ensaio A4 ($p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,352$), houve significância nas comparações entre GC e CCLd com efeito moderado ($r = 0,42$), e entre GC e CCV com efeito elevado ($r = 0,65$). Em A5 ($p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,420$), houve significância e efeitos elevados entre GC e CCLd ($r = 0,60$) e entre GC e CCV ($r = 0,63$).

No ensaio de interferência pró-ativa (B1) foi encontrada diferença significativa entre grupos com um efeito elevado ($p = 0,003$, $\eta^2_p = 0,227$), sendo encontrado na comparação entre pares que a diferença esteve presente na comparação entre GC e CCV, com efeito elevado ($r = 0,53$). Apesar de não alcançar o critério de significância, a comparação entre GC e CCLd apresentou uma tendência por seu resultado marginal ($p = 0,074$) com tamanho de efeito moderado ($r = 0,38$). Enquanto isso, no ensaio de interferência retroativa (A6) houve também diferença significativa com efeito elevado entre grupos ($p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,372$), mas foram encontradas entre pares diferenças entre GC e CCLd ($r = 0,55$) e entre GC e CCV ($r = 0,60$), ambos com efeitos elevados.

No ensaio de memória tardia (A7), foi alcançada a significância entre grupos com efeito elevado ($p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,371$). Nas comparações entre pares foi encontrada significância, com um TDE elevado, nas comparações entre GC e CCLd ($r = 0,61$) e entre GC e CCV ($r = 0,56$).

Para a tarefa de reconhecimento (REC), houve significância com um efeito moderado entre grupos ($p = 0,029$, $\eta^2_p = 0,122$). Na comparação de pares, houve diferença entre GC e CCLd, com um efeito moderado ($r = 0,48$). Porém, houve ainda um valor próximo à significância na comparação entre CCLd e CCV ($p = 0,074$), também com um efeito moderado ($r = 0,47$).

Dentre os índices calculados a significância só foi observada no escore total do teste ($p < 0,001$), apresentando um elevado TDE ($\eta^2_p = 0,403$), e diferenças entre pares vista nas comparações de GC e CCLd com efeito moderado ($r = 0,49$) e entre GC e CCV com efeito elevado ($r = 0,68$).

Assim, analisando o gráfico de médias (Figura 10) pode ser visto que ao longo dos ensaios se apresentou um padrão em que em grande parte dos ensaios de aprendizagem o grupo controle obteve uma melhor performance, seguido do grupo CCLd, e por último o grupo CCV, com algumas ressalvas em certos ensaios; e uma performance superior de CCV na memória tardia e reconhecimento.

A partir da ponderação dos dados utilizando o Escore Z (Figura 11) utilizando o GC como norma, foi observado que ambos os grupos apresentaram valores abaixo de -1,5 desvios

abaixo da normalidade em determinados ensaios. Para o grupo CCLd estes ensaios foram o ensaio A5 ($Z = -1,88$), A6 ($Z = -1,54$) e A7 ($Z = -1,54$); apresentando ainda valores próximos no ensaio de reconhecimento ($Z = -1,34$) e no escore total ($Z = -1,34$). O grupo CCV por sua vez, apresentou tais valores nos ensaios P ($Z = -3,23$), A4 ($Z = -1,56$), A5 ($Z = -1,66$), A6 ($Z = -1,51$) e no escore total ($Z = -1,65$).

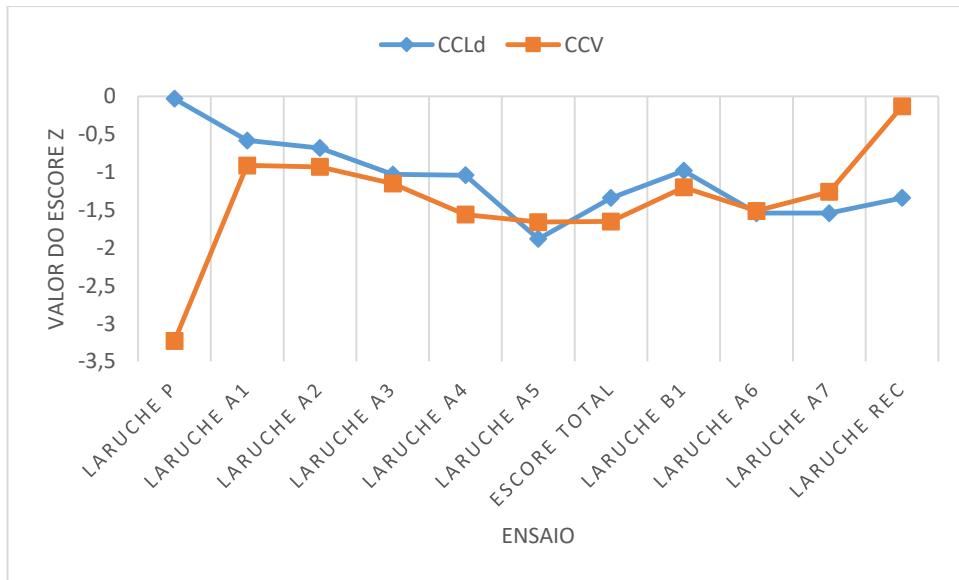


Figura 11. Escores Z dos ensaios do La Ruche nos grupos CCLd e CCV.

5.2.3. Comparações por escores Z

Objetivando demonstrar comparações dos escores Z apresentados entre os grupos nas etapas dos testes, são apresentadas as figuras 12 e 13 abaixo. A partir destes gráficos podemos observar que o grupo CCLd apresentou mais dificuldades no teste RULIT enquanto o grupo CCV no teste La Ruche.

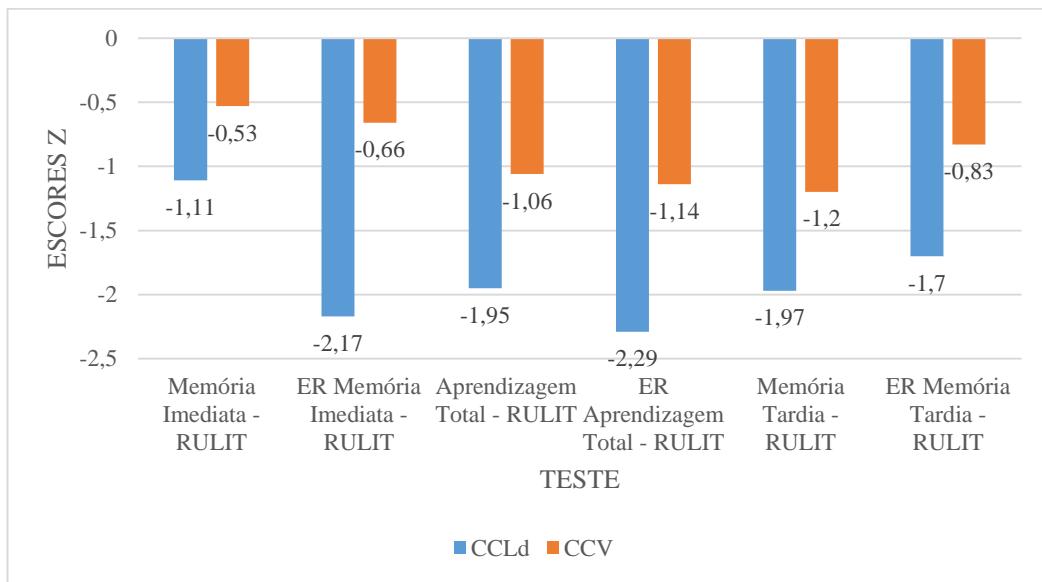


Figura 12. Comparação entre grupos de escore Z no teste RULIT.

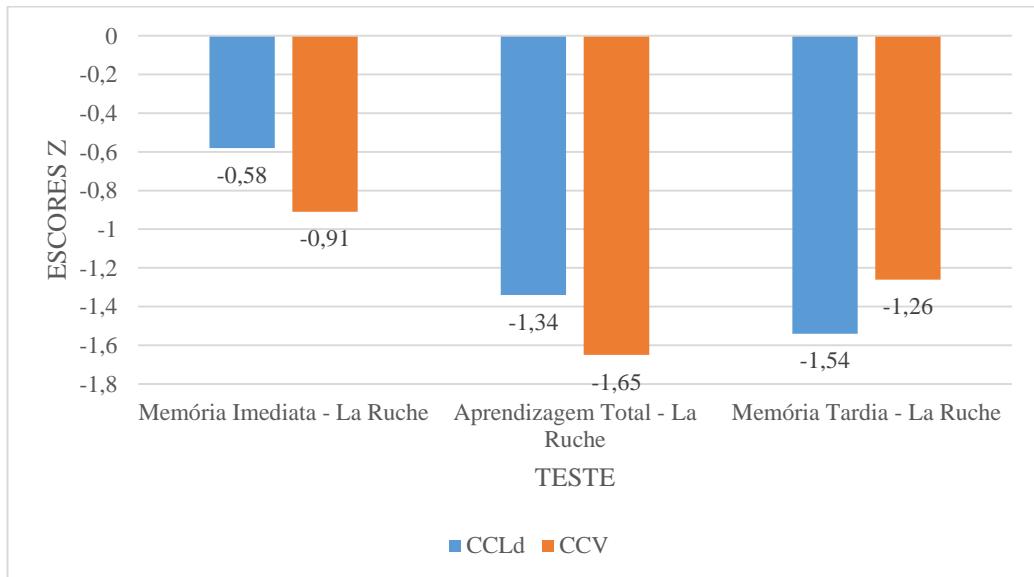


Figura 13. Comparação entre grupos de escore Z no teste La Ruche.

Vemos então que nos ensaios de memória imediata só houve comprometimento observado na quantidade de erros do ensaio de memória imediata do RULIT, por parte do grupo CCLd ($Z = -2,17$). Nos escores totais do RULIT, o grupo CCLd apresentou comprometimento objetivo nos acertos ($Z = -1,95$) e erros ($Z = -2,29$) enquanto o grupo CCV demonstrou um padrão reduzido, mas não suficiente para um comprometimento ($Z = -1,06$ nos acertos; $Z = -1,14$ nos erros). Nos escores totais do La Ruche o grupo CCLd se apresentou à margem do comprometimento ($Z = -1,34$) enquanto o CCV apresentou comprometimento ($Z = -1,65$). Na

memória tardia do RULIT o grupo CCLd apresentou comprometimento objetivo nos acertos ($Z = -1,97$) e erros ($Z = -1,7$), enquanto o CCV apesar do resultado abaixo da média nos acertos, não alcançou o comprometimento ($Z = -1,2$). Em memória tardia do La Ruche o grupo CCLd obteve um valor significativo de comprometimento objetivo ($Z = -1,54$), enquanto o grupo CCV demonstrou um valor próximo ao comprometimento ($Z = -1,26$).

6. Discussão

O objetivo deste trabalho foi investigar diferentes padrões de comprometimento de memória visuoespacial em pacientes com CCL de etiologia vascular e degenerativa a partir da aplicação de testes com dois diferentes paradigmas de apresentação de estímulos, sendo o RULIT utilizado como instrumento de apresentação sequencial, e o La Ruche enquanto instrumento de apresentação simultânea. Em contexto clínico é comum a utilização de apenas um instrumento de avaliação de memória visual, comumente associado à dependência de habilidades grafomotoras, deixando de lado as diferentes formas que os testes podem se apresentar.

Vik et al. (2017) expõem que a natureza de um problema visual pode variar de acordo com a localização e/ou sistemas neurológicos impactados pela condição. Existe valor, então, no refinamento de métodos de avaliação clínica da memória visuoespacial. Instrumentos melhores de avaliação do domínio otimizariam a detecção de dificuldades cognitivas associadas ao declínio neurológico e poderia aumentar a sensibilidade de baterias de avaliação para discernir questões localizacionais, como de lateralidade, anterior/posterior, cortical/subcortical.

Uma subdivisão clara das funções entre os hipocampos dos hemisférios é ainda desconhecida, mas existe evidência da lateralização de alguns componentes da memória, de forma que é aceito que o do hemisfério direito está associado no processamento e codificação de informação espacial, tendo, portanto, um importante papel na memória visuoespacial, enquanto o do hemisfério esquerdo está ligado à memória episódica contribuindo com o material verbal (Longoni et al., 2015).

Sobre a característica clínica da DA, é comumente considerado que o CCL amnésico é uma fase prodrômica da doença (Divya, et al. 2017), mas é proposto que existem diferentes formas que ela se manifesta, podendo não só ser relacionada com a perda de memória verbal, como apresentar sinais de déficit de linguagem, função visuoespacial ou motoras (Tellechea et al., 2018). De acordo com Oltra-Cuccarella et al. (2018), lesões bilaterais do hipocampo levam

a déficit tanto na modalidade verbal como visual, e é o caso em que se apresenta a maior chance de progressão para DA.

Martins-Rodrigues et al. (2019) trazem ainda que disfunções visuoespaciais são também reconhecidos como marcadores cognitivos na detecção de DA prodrômica. Salimi et al. (2018), em convergência, declararam que a disfunção visuoespacial é um sintoma subestimado, com potencial de ser um marcador pré-clínico da doença, e expõem que testes de aprendizagem visuoespacial tem grande valia na predição de conversão de CCL para DA. Tais informações contradizem a literatura tradicional que associa DA exclusivamente problemas direcionados à memória verbal, mas tal confusão pode ter sido causada por uma associação simplificada de comprometimento-área cerebral.

No presente estudo, observou-se que o grupo CCLd, composto de pacientes com CCL amnésico degenerativo, apresentou também problemas associados à memória não-verbal em ambos os paradigmas estudados, o que segundo a literatura exposta, corrobora para a hipótese de que a DA seja a causa do comprometimento dos pacientes aqui analisados.

Nas performances aqui apresentadas dos grupos com o teste RULIT, pôde ser observado que tanto em seus parâmetros de memória imediata quanto tardia, e somas totais dos ensaios, foi obtido um padrão em que o grupo de CCLd apresentou os piores resultados entre os grupos, enquanto o grupo CCV só apresentou déficit em relação ao GC no que disso respeito aos acertos do ensaio tardio, no qual ainda assim apresentou resultado superior ao CCLd.

Quanto à medida ponderada utilizada a partir da consideração dos dados do GC quanto normalidade para obtenção de valores mais próximos aos clínicos, observamos que no RULIT o grupo CCLd apresentou comprometimentos objetivos na memória imediata, aprendizagem total e memória tardia, percebidos por valores $< -1,5$ DP abaixo da norma como proposto por Petersen (2004), enquanto o grupo CCV não apresentou comprometimentos, apesar dos valores abaixo da média na aprendizagem total e memória tardia.

Desta forma, retomando as hipóteses do estudo, observa-se diferente do esperado o grupo CCV apresentou uma melhor performance no instrumento RULIT do que o grupo CCLd, se aproximando muito da normalidade em seus resultados.

Araújo, Schwarze e White (2009) em seu estudo com pacientes pré-cirúrgicos de epilepsia compararam resultados do RULIT em pacientes com lesão no hemisfério direito e esquerdo, e encontraram que aqueles associados ao hemisfério esquerdo apresentaram piores resultados no ensaio referente à memória imediata, diferente do que esperavam. Tal fato foi justificado pelos autores pelo aspecto verbalmente guiado do teste, considerando o feedback

oferecido pelo aplicador. Na amostra aqui apresentada houve um valor próximo à significância na diferenciação entre grupos do teste de linguagem utilizado, em que os grupos clínicos apresentaram resultados próximos, mas o grupo CCV ainda demonstrou pior performance, o que diverge do argumento dos autores em questão. No entanto, o caráter guiado do teste pode de fato explicar a divergência entre os grupos na tarefa, considerando que são sempre presentes as opções de caminho disponíveis para o próximo passo, e, visto que em quadros associados à DA não há grande alteração de performance da memória em tarefas guiadas, diferentemente de disfunções secundárias à déficits atencionais e executivas, como é costumeiramente o caso dos CCV (Grande et al. 2018).

Isto posto, observou-se que o grupo CCV apesar de apresentar resultados à margem da significância em uma aprendizagem total do teste, e uma diferença objetiva em recordação tardia, o que coerente com a característica amnésica de nossa amostra, ainda assim apresentou menos dificuldade de aprendizagem quando a apresentação foi feita de forma sequencial, que se refletiu num tamanho de efeito reduzido em relação às comparações entre GC e CCLd, que indica haver maior facilidade associada a este modelo. Apesar de não ser encontrada literatura associando tais paradigmas em idosos, ou em pacientes de CCL, esta afirmativa está de acordo com o apresentado por Yamamoto e Shelton (2009), quando expuseram que a apresentação sequencial tem vantagens sobre a simultânea na codificação da memória, o que justificaram pela possível atenção aumentada direcionada à localização específica do objeto na aprendizagem.

Assim, pudemos inferir que o padrão de aprendizagem do grupo CCV segue uma linha mais próxima à do GC que o grupo CCLd. Isso pode ter ocorrido devido à natureza cortical do déficit do CCLd, que apesar de ser tradicionalmente associada apenas a problemas de memória verbal, demonstra um padrão que compromete não só a recordação tardia, como também a aprendizagem (Broadhouse et al., 2019). Estes resultados demonstram de que na tarefa de memória visuoespacial de paradigma sequencial o grupo degenerativo apresentou maior dificuldade que o grupo vascular.

Quanto ao teste La Ruche, os dados padronizados trazidos a partir dos Escores Z revelaram que comprometimentos objetivos foram vistos na percepção e escore total de aprendizagem do CCV, com valor próximo ao do comprometimento na recordação tardia; enquanto o grupo CCLd apresentou os comprometimentos na recordação tardia, com valores próximos no escore total de aprendizagem e reconhecimento.

Observamos que na tarefa de percepção foi encontrado um déficit apenas no grupo CCV, sugerindo uma maior dificuldade visuoespacial, congruente com o resultado da cópia da FCR e no teste de Cubos do WAIS-III. Quanto aos ensaios de recordação, não houveram diferenças significativas no A1 referente a uma memória imediata, o que pode sugerir uma maior dificuldade associada ao paradigma de apresentação simultânea mesmo em participantes sem déficits cognitivos (Yamamoto & Shelton, 2009). No entanto, foi alcançado um valor próximo à significância com TDE moderado, apresentando um padrão GC > CCLd > CCV, apesar das médias próximas dos grupos experimentais.

Sobre os ensaios seguintes, no A2 houve diferença apenas entre GC e CCV, mas nos demais houve também diferença entre GC e CCLd. Isso mostra uma diferença no padrão de aprendizagem da tarefa, em que enquanto o GC melhorou substancialmente seus resultados, os dois grupos experimentais ficaram para trás, e mesmo entre os dois, o grupo CCLd demonstrou menos dificuldade associada à visuoespacialidade, observada em resultados superiores nos primeiros ensaios, mas uma menor capacidade de aprendizagem em relação ao grupo CCV, que se reflete nos ensaios A5 e A6, além do ensaio de recordação tardia A7, nos quais foram encontrados TDE elevados nas duas comparações com o GC, mas médias inferiores associadas ao grupo CCLd.

Tal resultado corrobora com a hipótese trazida de que haveriam diferenças significativas entre o GC e ambos os grupos experimentais, e que estas diferenças aumentariam ao longo dos ensaios, tendo o grupo CCV maior dificuldade nos ensaios de aprendizagem. No entanto, diferente do esperado, o grupo vascular apresentou melhor resultado no ensaio tardio. A dificuldade do grupo CCV se reflete nos escores totais do teste, onde houveram diferenças entre o GC e ambos os grupos, mas com um efeito superior associado a este, demonstrando que no teste baseado em apresentação simultânea, o grupo CCV expôs um déficit superior quando comparado à uma medida sequencial que pode ser relacionado a sua maior dificuldade. (Lanfranchiet al., 2015; Manohar et al., 2017; Yamamoto & Shelton, 2009).

Nos resultados apresentados dos ensaios relativos à interferência proativa (B1) e retroativa (A6), observamos que no primeiro houve diferença entre GC e CCV e uma tendência à significância entre GC e CCLd, com tamanho de efeito intermediário, enquanto no segundo o resultado dos dois grupos experimentais foi similar, com diferença em relação ao GC. Assim, diferente do esperado, não houve um pior resultado nas duas modalidades de interferência associado ao grupo CCV, mas sim uma divergência do padrão entre os grupos.

A literatura aponta que pacientes saudáveis apresentam um efeito significativo com a retroativa, mas não proativa (Crawford, Dickson & Baños, 2000). Este padrão se mantém apesar de intensificado em pacientes com CCL amnésico, como visto em Loewenstein et al. (2004), que utilizando um teste de memória com elementos verbais e visuais observaram que um grupo de CCL amnésico apresentou resultados similares à DA em interferência retroativa, mas superiores na proativa, e apontaram que a segunda está associada não só a estruturas hipocampais, como também ao lobo frontal. No entanto, ao utilizar testes de memória verbal, Crocco, Curiel, Acevedo, Czaja e Loewenstein (2014) apontaram que um grupo de CCL amnésico apresentou déficit nas duas categorias de interferência. Assim, analisamos que nos dados aqui presentes, o fato de não ter sido alcançada a significância no grupo CCLd, apesar da proximidade, pode estar relacionado à natureza não-verbal do teste utilizado, dada a associação do comprometimento do grupo a estruturas e lateralidade associados a déficits verbais e considerando a menor influência no lobo frontal.

Acerca dos índices propostos por Zimmermann et al. (2019), não foram encontrados resultados significativos. Aqui, por se tratar de um instrumento recente, não foram encontrados estudos que relacionem as variáveis, mas a ausência de diferenças pode ser explicada por se tratar, no presente estudo, de comparações com CCL, em que os déficits são menos proeminentes que em pacientes em estágios demências. Desta forma, tais medidas podem conter em suas medidas psicométricas uma pequena sensibilidade na detecção de CCL.

Por fim, no ensaio de reconhecimento (REC) foi encontrado um déficit do grupo CCLd, que apresentou diferença significativa em relação ao GC e uma tendência a significância reforçada por um TDE similar ao da comparação anterior, na relação com o grupo CCV, confirmando a hipótese de que o grupo vascular teria melhores resultados nesta tarefa. Os dados aqui encontrados fortificam o que é trazido por Ye et al. (2015) no que diz respeito às diferenças na capacidade de reconhecimento enquanto elementos importantes na distinção entre as diferentes etiologias, visto que assim como em seu estudo anterior, foi aqui observado que pacientes de etiologia vascular conservaram uma maior capacidade de reconhecimento de estímulos, enquanto aqueles degenerativos, cujo prognóstico é mais direcionado ao desenvolvimento de DA ou outras demências, apresentaram uma maior dificuldade nestas tarefas. Estes dados são confirmados por Markowitsch e Staniloiu (2012), que afirmam que pacientes com lesões no lobo frontal, demonstram uma discrepância em resultados de tarefas de recordação livre e reconhecimento, como aqui visto no grupo CCV.

Analisando os escores Z entre os testes, encontramos um padrão oposto de resposta entre os grupos, em que enquanto o grupo CCLd apresentou mais comprometimento no teste RULIT, o grupo CCV apresentou mais comprometimento no teste La Ruche, salvo a tarefa de reconhecimento. Assim, a relação intragrupos dos testes se refletiu da mesma forma entre os grupos, de modo que cada grupo performou melhor no teste associado a um dos paradigmas. Tal achado traz força à hipótese abordada de que os comprometimentos de diferentes etiologias apresentariam diferentes padrões de respostas aos instrumentos propostos. Como esperado, os grupos obtiveram resultados abaixo do GC, mas diferente do hipotetizado, o grupo CCV não trouxe os piores resultados nos dois instrumentos, nem foram apresentados os piores resultados dos dois grupos na medida proposta de apresentação simultânea.

Foi então observado que existiu entre os grupos uma diferença no padrão de resposta entre os testes propostos, em que numa medida sequencial de memória visuoespacial um grupo de CCV apresenta maior capacidade de aprendizagem que um grupo de CCLd, apesar de ambos demonstrarem déficits de memória tardia. Além disso, o grupo vascular demonstrou resultados superiores em tarefas de reconhecimento visual. Ademais, em tarefa com medida simultânea de memória visuoespacial, o grupo de CCV apresentou uma maior dificuldade de aquisição das informações, apesar de não haver diferença entre os grupos experimentais na tarefa de memória tardia. Tal dado é congruente com o trazido por Mammarella, Pazzaglia e Cornoldi (2008) quando expuseram em seu estudo que a apresentação espacial simultânea apresentou a maior correlação com o construto de memória de trabalho visuoespacial ativa, que é mais dependente de controle atencional (Cornoldi & Vecchi, 2003), enquanto a apresentação espacial sequencial apresentou uma correlação menor, semelhante à do componente verbal e do construto visual. Desta forma, é condizente que o comprometimento mais diretamente associado a déficits executivos e atencionais tenha apresentado pior performance no teste de apresentação simultânea, e resultados mais próximos da normalidade pela via sequencial, e que por não se beneficiar da natureza guiada do teste, o grupo degenerativo tenha apresentado um importante déficit sequencial.

7. Limitações

É importante abordar pontos que se caracterizaram como problemáticos ao longo do trabalho. Primeiro, o tamanho da amostra foi menor do que o planejado e esperado pelo cálculo de tamanho amostral (buscava-se 60 participantes, 20 de cada grupo, o estudo foi concluído com 43 participantes com uma distribuição desigual entre os grupos). Isto pode ter dificultado

o aparecimento de resultados mais contundentes por levar a uma diminuição da confiabilidade dos testes estatísticos. Apesar disto, várias diferenças com altos TDE foram encontrados, revelando a sensibilidade dos testes e a relevância do construto estudado. Além disto, a ausência de um grupo normativo mais robusto para o cálculo do Escore Z diminuiu a possibilidade de generalização de nossos dados. Foi observado ainda como limitação o controle de exames de neuroimagem. Por ser o ambiente em que a pesquisa foi desenvolvida um contexto público com poucos recursos a dispor, não foi possível que todos os participantes tivessem imagens para análise a partir da escala Fazekas (Fazekas et al., 1987), para que se pudesse utilizar apenas a categoria de provável comprometimento cognitivo vascular no grupo CCV (Skrobot et al., 2018). Ainda, os CCL não foram divididos de acordo com os domínios cognitivo afetados, apenas por sua etiologia. Tal divisão, obtendo-se uma amostra considerável, poderia trazer resultados importantes para a discussão proposta no presente trabalho.

8. Conclusão

Este trabalho objetivou investigar o padrão de comprometimento da memória visuoespacial em pacientes com CCL de etiologia vascular e degenerativa a partir da aplicação dos testes RULIT e La Ruche. Os achados nos permitem concluir que:

I – Baseado na etiologia do CCL, pode-se observar performances diferentes nos testes propostos

II – Padrões divergentes foram encontrados nos testes de acordo com o paradigma utilizado de apresentação dos estímulos. No teste de apresentação sequencial houve uma performance superior do grupo vascular, enquanto este mesmo grupo apresentou maior dificuldade de aprendizagem num teste de apresentação simultânea, ao passo que o grupo degenerativo apresentou piores resultados na tarefa de apresentação sequencial, apesar de apresentar um padrão mais estável entre as condições.

III – Em ambos os casos foram encontradas diferenças significativas em relação ao grupo controle, revelando que em ambos os casos de CCL foram apresentados problemas de memória visuoespacial, mas os padrões destes trouxeram pontos interessantes para discussão.

9. Implicações para a Avaliação Neuropsicológica

Este trabalho demonstra que a avaliação multifacetada da memória visuoespacial baseada em diferentes paradigmas podem apresentar marcadores importantes da doença

subjacente em certos pacientes. Defende-se aqui que sejam utilizados não só medidas construtivas de memória, mas que se trabalhe com medidas menos dependentes de habilidades grafomotoras e abordem apresentações sequenciais e simultâneas para que se possa auxiliar na hipótese diagnóstica de casos onde é incerta a causa do problema clínico observado, a partir da apresentação das diferenças de padrão de respostas. Por serem medidas não invasivas e de fácil acesso, são passíveis de aplicação em pacientes fragilizados, não só em ambientes clínicos como hospitalares.

10. Sugestões para estudos futuros

Sugere-se para estudos futuros o uso de uma amostra maior e mais bem distribuída entre os grupos e com diferenciação entre os domínios cognitivos afetados. A divisão entre grupos de CCL amnésicos e não amnésicos, aliada a divisão por grupo etiológico poderia demonstrar de forma mais precisa a forma como se apresentam os déficits. Sugere-se ainda que sejam utilizados participantes com diferentes etiologias. Devido a dificuldades de obtenção de amostra trabalhamos apenas com a divisão entre degenerativo e vascular, mas, em condições ideais, poderia ser feito um grupo de causa psiquiátrica, dividir o grupo degenerativo pela doença específica subjacente, como demência devida à doença de Parkinson, doença por Corpos de Lewy, etc. Além disso, este modelo poderia ser trabalhado com demências para observações mais profundas nos problemas em questão. Uma análise mais a fundo de interferências pode também ser frutífera em futuras pesquisas. Por fim, a utilização de um teste sequencial que não utiliza um paradigma de recordação guiada pode dar ainda mais força à importância da correlação de apresentações sequencial-simultânea.

11. Referências

- Acharya, A., Liang, X., Tian, W., Jiang, C., Han, Y., & Yi, L. (2019). White Matter Hyperintensities Relate to Basal Ganglia Functional Connectivity and Memory Performance in aMCI and SVMCI. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1204.
- Aizenstein, H. J., Baskys, A., Boldrini, M., Butters, M. A., Diniz, B. S., Jaiswal, M. K., ... Taylos, W. D. (2016). Vascular depression consensus report—a critical update. *BMC medicine*, 14(1), 161.
- Alexopoulos, G. S., Bruce, M. L., Silbersweig, D., Kalayam, B., & Stern, E. (1999). Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 1(2), 68-80.
- American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Artmed Editora.
- Araujo, G. C., Schwarze, N. J., & White, D. A. (2009). Lateralizing seizure focus in presurgical patients with temporal lobe epilepsy: Utility of the Ruff-Light Trail Learning Test. *Epilepsy & Behavior*, 15(4), 496-499.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K. Spence & J. T. Spence (Eds), *Psychology of learning and motivation* (Vol. 2, pp. 89-195). Academic Press.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In H. G. Bower (Ed), *Psychology of learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-89). Academic press.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Baddeley, A., Anderson, M. C., & Eysenck, M. W. (2015). *Memory*. London and New York: Psychology Press
- Bahia, V. S., Carthery-Goulart, M. T., Novelli, M. M., Kato-Narita, E. M., Areza-Fegyveres, R., Caramelli, P., & Nitrini, R. (2010). Functional disability in Alzheimer disease: a validation study of the Brazilian version of the Disability Assessment for Dementia (DAD-Br). *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 24(3), 291-295.

- Blalock, L. D., & Clegg, B. A. (2010). Encoding and representation of simultaneous and sequential arrays in visuospatial working memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 63(5), 856-862.
- Bloom, D. E. (2011). 7 billion and counting. *Science*, 333(6042), 562-569.
- Brandimonte, M. A., Hitch, G. J., & Bishop, D. V. (1992). Verbal recoding of visual stimuli impairs mentalimagetransformations. *Memory & Cognition*, 20(4), 449-455.
- Brandt, J., & Benedict, R. H. (2001). *Hopkins verbal learning test--revised: professional manual*. Psychological Assessment Resources.
- Broadhouse, K. M., Mowszowski, L., Duffy, S., Leung, I., Cross, N., Valenzuela, M. J., & Naismith, S. L. (2019). Memory Performance Correlates of Hippocampal Subfield Volume in Mild Cognitive Impairment Subtype. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 259.
- Brucki, S. M., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H., & Okamoto, I. H. (2003). Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 61(3B), 777-781.
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I., Duarte, A., Grady, C. L., ... Rajah, N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(11), 701-710.
- Camozzato, A. L., Godinho, C., Kochhann, R., Massochini, G., & Chaves, M. L. (2015). Validity of the Brazilian version of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q). *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 73(1), 41-45.
- Campanholo, K. R., Romão, M. A., Machado, M. D. A. R., Serrao, V. T., Coutinho, D. G. C., Benute, G. R. G., & Lucia, M. C. S. D. (2014). Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dementia & Neuropsychologia*, 8(1), 26-31.
- Carthery-Goulart, M. T., Areza-Fegyveres, R., Schultz, R. R., Okamoto, I., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., & Nitrini, R. (2007). Cross-cultural adaptation of the Disability Assessment for Dementia (DAD). *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 65(3B), 916-919.

- Chatterji, S., Byles, J., Cutler, D., Seeman, T., & Verdes, E. (2015). Health, functioning, and disability in older adults—present status and future implications. *The Lancet*, 385(9967), 563-575.
- Chiti, A., Cecchi, P., Pesaresi, I., Orlandi, G., Giannini, N., Gialdini, G., ... Bonuccelli, U (2018). Functional magnetic resonance imaging with encoding task in patients with mild cognitive impairment and different severity of leukoaraiosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 282, 126-131.
- Cornoldi, C., & Vecchi, T. (2003). *Visuo-spatial working memory and individual differences*. Psychology Press Taylor & Francis Group.
- Craik, F. I., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11(6), 671-684.
- Crawford, L., & Loprinzi, P. D. (2019). Alzheimer's Disease: Memory Interference and the Role of Exercise. In *Alzheimer's Disease [Internet]*. Codon Publications.
- Crawford, S. M., Dickson, A. L., & Baños, J. H. (2000). A revised spatial serial learning and memory procedure using Corsi's block-tapping apparatus. *Perceptual and Motor Skills*, 91(2), 669-674.
- Crocco, E., Curiel, R. R., Acevedo, A., Czaja, S. J., Loewenstein, D. A. (2014). An Evaluation of Deficits in Semantic Cueing and Proactive and Retroactive Interference as Early Features of Alzheimer's Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(9), 889-897.
- Daffner, K. R. (2010). Promoting successful cognitive aging: a comprehensive review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(4), 1101-1122.
- Dale, W., Kotwal, A. A., Shega, J. W., Schumm, L. P., Kern, D. W., Pinto, J., ... McClintock, M. K. (2018). Cognitive function and its risk factors among older US adults living at home. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 32(3), 207-213.
- DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Memory and learning in adults. In G. Goldstein, S. T. Beers, & M. Hersen (Eds), *Comprehensive handbook of psychological assessment, 1. Intellectual and Neuropsychological assessment* (217-236). John Wiley & Sons Inc.

- DeRight, J., Jorgensen, R. S., & Cabral, M. J. (2015). Composite cardiovascular risk scores and neuropsychological functioning: A meta-analytic review. *Annals of Behavioral Medicine, 49*(3), 344-357.
- De Simone, M. S., De Tolis, M., Fadda, L., Perri, R., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2020). Lost or unavailable? Exploring mechanisms that affect retrograde memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *Journal of Neurology, 267*(1), 113-124.
- Diniz, L. F. M., da Cruz, M. D. F., Torres, V. D. M., & Cosenza, R. M. (2000). O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: Normas para uma população brasileira. *Revista Brasileira de Neurologia, 36*(3), 79-83.
- Divya, K. P., Menon, R. N., Varma, R. P., Sylaja, P. N., Thomas, B., Kesavadas, C., ... Deepak, S. (2017). Post-stroke cognitive impairment-A cross-sectional comparison study between mild cognitive impairment of vascular and non-vascular etiology. *Journal of the Neurological Sciences, 372*, 356-362.
- Elias, M. F., Sullivan, L. M., D'agostino, R. B., Elias, P. K., Beiser, A., Au, R., ... Wolf, P. A. (2004). Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke, 35*(2), 404-409.
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology, 149*(2), 351-356.
- Field, A. (2009). *Descobrindo a estatística usando o SPSS*. Porto Alegre: Artmed.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research, 12*(3), 189-198.
- Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology: General, 141*(1), 2-18.

- Gélinas, I., Gauthier, L., McIntyre, M., Gauthier, S. (1999). Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *American Journal of Occupational Therapy*, 53(5), 471-481.
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., DeCarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., ... Seshadri, S. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(9), 2672-2713.
- Grande, G., Vanacore, N., Vetrano, D. L., Cova, I., Rizzuto, D., Mayer, F., ... Pomati, S. (2018). Free and cued selective reminding test predicts progression to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Neurological Sciences*, 39(11), 1867-1875.
- Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., ... Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of Neurology*, 32(9), 632-637.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 140(6), 566-572.
- Jefferson, A. L., Hohman, T. J., Liu, D., Haj-Hassan, S., Gifford, K. A., Benson, E. M., ... Ruberg, F. L. (2015). Adverse vascular risk is related to cognitive decline in older adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(4), 1361-1373.
- Jeneson, A., Kirwan, C. B., Hopkins, R. O., Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2010). Recognition memory and the hippocampus: A test of the hippocampal contribution to recollection and familiarity. *Learning & Memory*, 17(1), 63-70.
- Jetter, W., Poser, U., Freeman Jr, R. B., & Markowitsch, H. J. (1986). A verbal long term memory deficit in frontal lobe damaged patients. *Cortex*, 22(2), 229-242.
- Juncos-Rabadán, O., Facal, D., Pereiro, A. X., & Lojo-Seoane, C. (2014). Visual memory profiling with CANTAB in mild cognitive impairment (MCI) subtypes. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(10), 1040-1048.
- Kannel, W. B., McGee, D., & Gordon, T. (1976). A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *The American Journal of Cardiology*, 38(1), 46-51.

- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Kawa, J., Bednorz, A., Stępień, P., Derejczyk, J., & Bugdol, M. (2017). Spatial and dynamical handwriting analysis in mild cognitive impairment. *Computers in Biology and Medicine*, 82, 21-28.
- Kellor, M., Frost, J., Silberberg, N., Iversen, I., & Cummings, R. (1971). Hand strength and dexterity. *The American Journal of Occupational Therapy*, 25(2), 77–83.
- Kessels, R. P., Overbeek, A., & Bouman, Z. (2015). Assessment of verbal and visuospatial working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(3), 301-305.
- Kondo, D., Ota, K., Kasanuki, K., Fujishiro, H., Chiba, Y., Murayama, N., ... Iseki, E. (2016). Characteristics of mild cognitive impairment tending to convert into Alzheimer's disease or dementia with Lewy bodies: A follow-up study in a memory clinic. *Journal of the Neurological Sciences*, 369, 102-108.
- Lanfranchi, S., De Mori, L., Mammarella, I. C., Carretti, B., & Vianello, R. (2015). Spatial-sequential and spatial-simultaneous working memory in individuals with Williams Syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 120(3), 193-202.
- Langa, K. M., Larson, E. B., Karlawish, J. H., Cutler, D. M., Kabato, M. U., Kim, S. Y., & Rosen, A. B. (2008). Trends in the prevalence and mortality of cognitive impairment in the United States: is there evidence of a compression of cognitive morbidity?. *Alzheimer's & Dementia*, 4(2), 134-144.
- Leite, K. S. B., Miotto, E. C., Nitrini, R., & Yassuda, M. S. (2017). Boston Naming Test (BNT) original, Brazilian adapted version and short forms: normative data for illiterate and low-educated older adults. *International Psychogeriatrics*, 29(5), 825-833.
- Liao, W., Zhang, X., Shu, H., Wang, Z., Liu, D., & Zhang, Z. (2017). The characteristic of cognitive dysfunction in remitted late life depression and amnestic mild cognitive impairment. *Psychiatry Research*, 251, 168-175.

- Longoni, G., Rocca, M. A., Pagani, E., Riccitelli, G. C., Colombo, B., Rodegher, M., ... Filippi, M. (2015). Deficits in memory and visuospatial learning correlate with regional hippocampal atrophy in MS. *Brain Structure and Function*, 220(1), 435-444.
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Luis, C., Crum, T., Barker, W. W., & Duara, R. (2004). Semantic interference deficits and the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(1), 91-100.
- Lu, P. H., & Lee, G. J. (2017). The role of neuropsychology in the assessment of the cognitively impaired elderly. *Neurologic Clinics*, 35(2), 191-206.
- Lupo, M., Ferlazzo, F., Aloise, F., Di Nocera, F., Tedesco, A. M., Cardillo, C., & Leggio, M. (2018). New protocol for dissociating visuospatial working memory ability in reaching space and in navigational space. *Behavior Research Methods*, 50(4), 1602-1613.
- Mammarella, I. C., Cornoldi, C., Pazzaglia, F., Toso, C., Grimoldi, M., & Vio, C. (2006). Evidence for a double dissociation between spatial-simultaneous and spatial-sequential working memory in visuospatial (nonverbal) learning disabled children. *Brain and Cognition*, 62(1), 58-67.
- Mammarella, I. C., Pazzaglia, F., & Cornoldi, C. (2008). Evidence for different components in children's visuospatial working memory. *British Journal of Developmental Psychology*, 26(3), 337-355.
- Manohar, S. G., Pertzov, Y., & Husain, M. (2017). Short-term memory for spatial, sequential and duration information. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 17, 20-26.
- Markowitsch, H. J., & Staniloiu, A. (2012). Amnesic disorders. *The Lancet*, 380(9851), 1429-1440.
- Martins-Rodrigues, R., da Fonsêca, É. K. G., Lucena-Alves, S. S., Contador, I., Trojano, L., Grossi, D., & Fernández-Calvo, B. (2019). Clinical Utility of Two-and Three-Dimensional Visuoconstructional Tasks in Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 00, 1-9

- Miotto, E. C., Campanholo, K. R., Rodrigues, M. M., Serrao, V. T., Lucia, M., & Scaff, M. (2012). Hopkins verbal learning test-revised and brief visuospatial memory test-revised: preliminary normative data for the Brazilian population. *Arquivos de Neuro-psiquiatria, 70*(12), 962-965.
- Mohammadi, A., Kargar, M., & Hesami, E. (2018). Using virtual reality to distinguish subjects with multiple-but not single-domain amnestic mild cognitive impairment from normal elderly subjects. *Psychogeriatrics, 18*(2), 132-142.
- Mölsä, P. K., Paljärvi, L., Rinne, J. O., Rinne, U. K., & Säkö, E. (1985). Validity of clinical diagnosis in dementia: a prospective clinicopathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 48*(11), 1085-1090.
- Nyström, O., Wallin, A., & Nordlund, A. (2015). MCI of different etiologies differ on the Cognitive Assessment Battery. *Acta Neurologica Scandinavica, 132*(1), 31-36.
- Oliveira, M. D. S., & Rigoni, M. S. (2010). *Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Lipnicki, D. M., Crawford, J. D., Lipton, R. B., Katz, M. J., ... Ferrer-Cascales, R. (2018). Visual memory tests enhance the identification of amnestic MCI cases at greater risk of Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics, 1*-10.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution a l'étude de la perception et de la memoire. *Archives de Psychologie, 30*, 206-356.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology, 56*(3), 303-308.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology, 58*(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine, 256*(3), 183-194.

- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, 62(7), 1160-1163.
- Pickering, S. J., Gathercole, S. E., Hall, M., & Lloyd, S. A. (2001). Development of memory for pattern and path: Further evidence for the fractionation of visuo-spatial memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 54(2), 397-420.
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test: Manual for administration and scoring*. Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Rey, A. (1958). L'examen clinique en psychologie.
- Ruff, R. M., & Allen, C. C. (1999). *RULIT: Ruff-Light Trail Learning Test: Professional Manual*. Psychological Assessment Resources, Incorporated.
- Ruff, R., Light, R., & Parker, S. (1996). Visuospatial learning: Ruff Light trail learning test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11(4), 313-327.
- Rusconi, M. L., Suardi, A., Zanetti, M., & Rozzini, L. (2015). Spatial navigation in elderly healthy subjects, amnestic and non amnestic MCI patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 359(1-2), 430-437.
- Sachdev, P., Kalaria, R., O'brien, J., Skoog, I., Alladi, S., Black, S. E., ... Scheltens, P. (2014). Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 28(3), 206-218.
- Salimi, S., Irish, M., Foxe, D., Hodges, J. R., Piguet, O., & Burrell, J. R. (2018). Can visuospatial measures improve the diagnosis of Alzheimer's disease?. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 10, 66-74.
- Sanchez, M. A. D. S., Correa, P. C. R., & Lourenço, R. A. (2011). Cross-cultural adaptation of the " Functional Activities Questionnaire-FAQ" for use in Brazil. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(4), 322-327.
- Santana, J. J. R. A. D., & Galera, C. (2014). Visual-spatial and verbal-spatial binding in working memory. *Psychology & Neuroscience*, 7(3), 399-406.

- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*, 5(1-2), 165-173.
- Skrobot, O. A., Black, S. E., Chen, C., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Ford, G. A., ... Kehoe, P. G. (2018). Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia*, 14(3), 280-292.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380-1386.
- Squire, L. R. (1992). Declarative and Nondeclarative Memory: Multiple Brain Systems Supporting Learning and Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 232–243.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. Oxford University Press.
- Tellechea, P., Pujol, N., Esteve-Belloch, P., Echeveste, B., García-Eulate, M. R., Arbizu, J., & Riverol, M. (2018). Early-and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity?. *Neurología (English Edition)*, 33(4), 244-253.
- Tomczak, M., & Tomczak, E. W. A. (2014). The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size. *Trends in Sport Sciences*, 21(1), 19-25.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds), *Organization of Memory* (pp 381-403). New York & London: Academic Press.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 1-25.
- Udeh-Momoh, C., Price, G., Ropacki, M. T., Ketter, N., Andrews, T., Arrighi, H. M., ... Middleton, L. (2019). Prospective Evaluation of Cognitive Health and Related Factors in Elderly at Risk for Developing Alzheimer's Dementia: A Longitudinal Cohort Study. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 6(4), 256-266.

- Van Der Flier, W. M., Skoog, I., Schneider, J. A., Pantoni, L., Mok, V., Chen, C. L., & Scheltens, P. (2018). Vascular cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-16.
- Vik, P., Legarreta, M., & Riffel, S. (2017). Visual-Spatial Memory and Recall Test (V-SMART): validity and reliability. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(8), 1454-1474.
- Violon. A. & Wijns, C. (1984). Le test de la Ruche. Test de perception et d'apprentissage progressif en mémoire visuelle. In *L'application des techniques modernes*. Braine le Château Belgique.
- Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjogren, M., ... Scheltens, P. (2001). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, 32(6), 1318-1322.
- Wechsler, D. (1997). *WAIS-III, Wechsler adult intelligence scale: Administration and scoring manual*. Psychological Corporation.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246.
- Yamamoto, N., & Shelton, A. L. (2009). Sequential versus simultaneous viewing of an environment: Effects of focal attention to individual object locations on visual spatial learning. *Visual Cognition*, 17(4), 457-483.
- Ye, B. S., Chin, J., Kim, S. Y., Lee, J. S., Kim, E. J., Lee, Y., ... Seo, S. W. (2015). The heterogeneity and natural history of mild cognitive impairment of visual memory predominant type. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(1), 143-152.
- Yin, S., Zhu, X., Huang, X., & Li, J. (2015). Visuospatial characteristics of an elderly Chinese population: results from the WAIS-R block design test. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 17.

- Zaninotto, A. L., Vicentini, J. E., Solla, D. J. F., Silva, T. T., de Paula Guirado, V. M., Feltrin, F., ... Paiva, W. S. (2016). Visuospatial memory improvement in patients with diffuse axonal injury (DAI): a 1-year follow-up study. *Acta Neuropsychiatrica*, 29(1), 35-42.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370.
- Zimmermann, N., Fonseca, R. P. & Delaere, F. J. (2019) Teste de Ruche de Aprendizagem Visuoespacial Modificado (RUCHE-M). In N. Zimmermann, F. J. Delaere, R. P. Fonseca (Eds), *Tarefas para Avaliação Neuropsicológica: Avaliação de memória episódica, percepção, linguagem e componentes executivos para adultos*. (pp. 75-98). São Paulo: MEMNON.