



UC/FPCE_2015

Universidade de Coimbra
Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação

Defeito Cognitivo Ligeiro: Análise comparativa dos resultados nos Testes de Recordação Selectiva Livre e Guiada (TRSLG), Memória Lógica (ML, WMS-III) e Memória Visuo-espacial (TBMV-VR)

Sandra Isabel Teixeira Bernardino (e-mail: sandra_bernardino92@live.com.pt)

Dissertação de Mestrado Integrado em Psicologia, área de especialização em Psicologia Clínica e Saúde e subárea de especialização em Psicogerontologia Clínica, sob orientação da Professora Doutora Isabel Santana^{1,2}, do Professor Doutor Mário Simões^{3,4}

- 1- Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- 2- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- 3- Laboratório de Avaliação Psicológica e Psicometria. Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra
- 4- Centro de Investigação do Núcleo de Estudos e Intervenção Cognitivo-Comportamental, Coimbra

Defeito Cognitivo Ligeiro: Análise comparativa dos resultados nos Testes de Recordação Selectiva Livre e Guiada (TRSLG), Memória Lógica (ML, WMS-III) e Memória Visuo-espacial (TBMV-VR)

O Defeito Cognitivo Ligeiro amnésico (DCL-A) é uma entidade de risco para o desenvolvimento de demência, particularmente de Doença de Alzheimer (DA). A identificação precoce de défices cognitivos tem recebido considerável destaque na literatura, nomeadamente a distinção entre alterações de memória relacionadas com o envelhecimento fisiológico e com o “envelhecimento patológico”. Assim, é fundamental a identificação de instrumentos de avaliação neuropsicológica com elevada acuidade de diagnóstico. Embora não exista uma indicação consensual de um instrumento de avaliação específico para o diagnóstico de DCL, o *International Working Group on Alzheimer’s Disease* (2007) propôs a utilização do Teste de Recordação Seletiva Livre e Guiada (TRSLG) para avaliar a memória episódica na DA e nas patologias do seu espectro.

Objetivos: Comparar as propriedades psicométricas e a acuidade classificatória de três instrumentos de avaliação da memória episódica - Teste de Recordação Seletiva Livre e Guiada (TRSLG), Memória Lógica (ML; WMS-III) e Teste Breve de Memória Visuo-espacial – Versão Revista (TBMV-VR), num grupo de sujeitos com, diagnóstico prévio, de DCL-A.

Metodologia: A amostra integra 60 sujeitos com DCL-A avaliados com uma bateria neuropsicológica extensa que incluiu o TRSLG, a ML e o TBMV-VR. Foram analisadas a fiabilidade e validade convergente das pontuações nos três instrumentos e comparou-se a sua capacidade classificatória. O desempenho dos sujeitos foi estandardizado de acordo com o respectivo grupo normativo e foi considerada a presença de defeito de memória quando os resultados foram $\leq 1,5$ desvios-padrão do intervalo normativo. Além disso, para cada instrumento foram consideradas quatro medidas equivalentes: evocação imediata (EI), aprendizagem (AP), evocação diferida (ED) e capacidade de retenção (RT).

Resultados: Os três instrumentos revelaram bons índices de consistência interna e, no geral, de validade convergente. O TRSLG foi significativamente melhor na classificação dos sujeitos com defeito de memória, comparativamente com todas as medidas da ML e do TBMV-VR. Especificamente a EI foi a medida que permitiu

identificar mais sujeitos com desempenho alterado (45%), seguindo-se a RT (42%). No TBMV-VR e na ML as medidas que permitiram classificar mais sujeitos com desempenho alterado foram a RT (18%; 15% respectivamente) e a ED (15%; 13% respectivamente), mas a sua acuidade foi substancialmente inferior à do TRSLG.

Conclusões: O TRSLG mostrou ser o instrumento mais útil na classificação de DCL-A comparativamente com a ML e com o TBMV-VR que têm subjacentes diferentes paradigmas de codificação e recuperação. Apenas cerca de metade dos sujeitos do grupo clínico foram classificados com defeito de memória independentemente do teste em análise. Como justificação aponta-se a a diferença de acuidade avaliativa dos três instrumentos e a heterogeneidade dos doentes deste grupo, que tem subjacente a controvérsia em torno da definição e conceito de DCL.

Palavras-chave: Memória Episódica, Defeito Cognitivo Ligeiro, Teste de Recordação Seletiva Livre e Guiada, Memória Lógica, Teste Breve de Memória Visuo-espacial.

Mild Cognitive Impairment: Comparative analysis of the results in Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), Logical Memory (WMS-III) and Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMT-R)

Amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI) represents an increased risk for the development of dementia, particularly Alzheimer's disease (AD). Early identification of cognitive deficits has received a considerable emphasis in the literature, specifically the distinction between memory changes associated with normal aging and pathological aging. To this end, it is critical to identify neuropsychological assessment tools with high accuracy for the diagnosis. Although there's not a consensual suggestion of a specific evaluation instrument for the diagnosis of MCI, the *International Working Group on Alzheimer's Disease* (2007) proposed the use of Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) to assess episodic memory impairment in AD and its spectrum conditions.

Objectives: To compare the psychometric properties and classification accuracy of three memory tests – Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), Logical Memory (WMS-III) and Brief Visuospatial Memory Test - Revised (BVMT-R), in a group of subjects with a previous diagnosis of aMCI.

Methods: The sample includes 60 subjects with aMCI assessed with an extensive neuropsychological battery which included FCSRT, LM and BVMT-R. The scores of these three instruments were analyzed regarding their reliability and convergent validity and were compared regarding their classification capacity. The performance of the subjects was standardized according to the respective normative group and it was considered the presence of memory defect when the results were ≤ 1.5 standard deviations from the normative range. In addition, for each instrument four equivalent measures were considered: immediate recall (IR), learning capacity (LC), delayed recall (DR) and retention capacity (RC).

Results: The three instruments showed good levels of internal reliability and, in general, convergent validity. FCSRT performed significantly better in the classification of subjects with memory impairment compared to all measures of LM and BVMT-R. Specifically, the IR measure of the FCSRT allowed the identification of most of the subjects with abnormal performance (45%), followed by RC (42%). Concerning BVMT-R and LM, the measures that allowed the highest identification rate of subjects

with a poor performance were RC (18%; 15% respectively) and DR (15%; 13% respectively), but their accuracy was substantially lower than the FCSRT.

Conclusions: The FCSRT proved to be the most useful tool for the classification of aMCI compared with the LM and the BVMT-R, which have different underlying paradigms regarding encoding and retrieval. Only about a half of the subjects from the clinical group were classified with memory impairment regardless of the test in question. The justification is associated with the difference between evaluative acuity difference of the three instruments and heterogeneity of subjects in this group, underlying the controversy about the MCI definition and concept.

Key Words: Episodic Memory, Mild Cognitive Impairment, Free and Cued Selective Reminding Test, Logical Memory, Brief Visuospatial Memory Test-Revised

Agradecimentos

A concretização deste trabalho foi possível graças à orientação e colaboração de alguns em particular, mas também graças ao amparo e motivação de outros no geral. A ambos deixarei algumas palavras de apreço que nunca terão a capacidade de traduzir o contentamento e gratidão que em mim cabe.

*À Professora Doutora Isabel Santana pela oportunidade de integrar a sua equipa de trabalho, por todo o percurso de aprendizagem, exigência e mestria, pelos desafios propostos e pela confiança. Ao Professor Doutor Mário Simões pelo apoio, rigor, alento, sentido de responsabilidade e pela segurança transmitida. À Dra. Raquel Lemos pela inteira disponibilidade para as minhas dúvidas, pela atenção, preocupação, organização, pelos esclarecimentos e apoio imprescindíveis. À Dra. Diana Duro pela partilha de conhecimentos, pela paciência, compreensão e por me inspirar com a sua dedicação e curiosidade. A todos os pacientes, familiares e cuidadores, médicos e funcionários com que me cruzei ao longo deste ano, pelas suas palavras, simpatia e colaboração. A todos os professores que tive oportunidade de conhecer ao longo do meu percurso académico. Em especial, à Professora Doutora Manuela Vilar pela sua imensa disponibilidade, atenção, sinceridade, pelo rigor que coloca no muito que faz, pelas críticas construtivas e pelo ânimo com que nos brindou. Aos meus pais por todo o carinho, apoio e sacrifícios. À minha irmã e à minha avó pelas “implicâncias” e distrações bem-vindas. Às Catarinas (Gaspar e Santos) por darmos sentido ao nome da “nossa” rua, pelo apoio nos dias difíceis de lamentações e/ou choraminguices, pelos desabafos, cantorias desafinadas e pelas saídas para relaxar. À Vânia, ao Daniel, à Cátia e à Sara pelas poucas horas, mas de muita qualidade, que fomos passando juntos ao longo deste ano tão preenchido, pelas histórias, comidinhas boas e gargalhadas. À Daniela e à Rita pela partilha de receios e sonhos, pela preocupação, apoio e carinho. À(o)s colegas de Psicogerontologia pelos desabafos, dúvidas e sobretudo pelo ânimo partilhado nesta jornada percorrida. À Linha SOS Estudante que me transformou e redefiniu enquanto pessoa, pela aprendizagem, sentido de realização e por todos os que conheci e ouvi, sem excepção. Às pessoas simpáticas no autocarro e nas ruas de Coimbra pelo poder de empatia. A Coimbra pelo encanto. **Obrigada.***

Índice

Introdução	1
I – Enquadramento conceptual	2
1. A Memória humana	2
1.1. Caracterização, funcionamento e neuroanatomia	2
2. O envelhecimento cognitivo normal.....	7
2.1. A memória no envelhecimento cognitivo normal.....	8
3. O envelhecimento cognitivo patológico	9
3.1. O Defeito Cognitivo Ligeiro	9
3.1.1. A memória no Defeito Cognitivo Ligeiro.....	12
II – Objectivos	16
III – Metodologia	16
1. Descrição da amostra.....	16
2. Procedimentos de avaliação.....	18
2.1. Instrumentos de avaliação	18
2.1.1. Teste de Recordação Seletiva Livre e Guiada (TRSLG).....	18
2.1.2. Memória Lógica (ML; WMS-III).....	19
2.1.3. Teste Breve de Memória Visuo-espacial – Versão Revista (TBMV-VR)	20
3. Análise Estatística.....	21
IV – Resultados.....	21
1. Caracterização da amostra	21
2. Propriedades psicométricas	22
2.1. Consistência interna	22
2. 2. Validade Convergente.....	22
3. Desempenho dos sujeitos.....	23
4. Capacidade de precisão da classificação dos testes	25
V – Discussão	29
VI – Conclusões.....	35
Referências bibliográficas	36

Introdução

A população portuguesa apresenta um perfil de envelhecimento demográfico marcado por um aumento da esperança média de vida e, que tem sido acompanhado por um incremento da prevalência de doenças degenerativas associadas à idade, tal como a demência (Alzheimer Portugal, 2009; INE, 2011). A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência (Alzheimer Portugal, 2009), pelo que a sua identificação precoce é essencial para o desenvolvimento de planos de intervenção na demência (Petersen et al., 2009; Santana, 2003). Nos últimos anos tem existido um particular interesse no estudo dos défices cognitivos em fases iniciais da demência e da DA, dado que as alterações cognitivas associadas a estas situações podem surgir antes de se atingir um estágio funcional de demência (Collie & Maruff, 2000; Santana, 2003). Na verdade, estes défices cognitivos pré-demenciais parecem constituir um estado intermediário entre o envelhecimento cognitivo normal/saudável e a DA (Petersen, 2004), com um risco acrescido de uma progressão gradual e lenta para demência (Albert et al., 2011). Ao longo dos anos a literatura científica procurou definir este estado intermédio, ao qual foi atribuindo diferentes designações, tais como “Declínio Cognitivo Associado à Idade” (Levy, 1994), “Declínio Cognitivo Relacionado com a Idade” (DSM-IV, 1994) ou “Perturbação Cognitiva Ligeira” (ICD-10). Atualmente, o termo amplamente aceite é o de Defeito Cognitivo Ligeiro – DCL (*Mild Cognitive Impairment* - MCI, para os anglo-saxónicos) (Petersen et al., 2014). Porém, a delimitação deste construto continua a ser alvo de discussão, sendo entendido por uns como um estado transitório entre o envelhecimento cognitivo normal e a demência (Petersen et al., 1999; 2004) ou como uma fase incipiente/prodómica da DA (Dubois & Albert, 2004; Dubois et al, 2007; 2010; 2014). Apesar desta ambivalência é indiscutível que o DCL representa um risco acrescido para o desenvolvimento de demência, particularmente de DA (Petersen et al., 2009; Santana, 2003).

O defeito de memória é característico da DA e do DCL, especialmente do DCL amnésico (Petersen et al., 1999) e as alterações de memória associadas a estas condições patológicas devem ser distinguidas das alterações que podem caracterizar o envelhecimento cognitivo normal/saudável (Collie & Maruff, 2000). Neste âmbito, a avaliação neuropsicológica é uma ferramenta imprescindível que permite quantificar eventuais défices de memória ou de outros domínios cognitivos (Simões, 2012) e a

neuropsicologia tem procurado identificar instrumentos com elevada acuidade na detecção precoce da DA (Grober et al., 2008). Com este trabalho pretendemos analisar qual de três instrumentos de memória terá maior acuidade classificatória na detecção do DCL, com o intuito de estudar o perfil de memória destes sujeitos e a capacidade diagnóstica de cada teste.

Assim, a presente dissertação é constituída por seis partes principais que pretendem descrever e sustentar o trabalho e investigação desenvolvidos. Primeiramente será efetuada uma revisão teórica que inclui uma breve caracterização da memória humana, do seu perfil no envelhecimento cognitivo normal e patológico, especificamente no DCL. Segue-se a enunciação dos objectivos pretendidos com este estudo, a descrição da metodologia utilizada, caracterizando a amostra e os procedimentos de avaliação neuropsicológica aplicados, a apresentação dos resultados obtidos, a discussão destes resultados em articulação com a pesquisa teórica desenvolvida e a análise das limitações encontradas. Para terminar será efectuada uma breve reflexão acerca das implicações teóricas e práticas desta investigação e uma síntese das principais conclusões obtidas.

I – Enquadramento conceptual

1. A Memória humana

1.1. Caracterização, funcionamento e neuroanatomia

A memória é uma função cerebral complexa, considerando a sua conexão com outras áreas da cognição e a sua integração numa extensa rede neuronal, cujo funcionamento depende da integridade de todo o sistema (Pais, Cruz & Nunes, 2008b). De um modo sumário, a memória consiste na recordação explícita ou implícita de informação, codificada, num passado recente ou distante (Brickman & Stern, 2009).

No geral, o sistema da memória envolve três fases distintas e sequenciais, a saber: a codificação, o armazenamento e a recuperação (Baddeley, 2004).

A codificação compreende os processos de aquisição e registo que ocorrem após a informação ser recebida pelos recetores dos órgãos dos sentidos (Baddeley, 2004). Esta informação é em seguida organizada e processada por diferentes áreas cerebrais, primárias ou secundárias, de acordo com a especificidade e o nível de integração

referentes a cada modalidade (Pais et al., 2008b). A natureza e a extensão da codificação, que ocorre aquando da aprendizagem inicial, são influenciadas por diversos factores, tais como o número de vezes que, por exemplo, um evento ou facto é repetido, a sua importância, e a sua relação e organização face a conhecimentos anteriormente adquiridos (Squire & Kandel, 2002).

Outra fase, o armazenamento, diz respeito à manutenção da informação ao longo do tempo, sendo estudado através da mensuração do esquecimento (Baddeley, 2004). Nesta fase a informação é consolidada, as memórias são armazenadas automaticamente, passando para estruturas de armazenamento permanente, originando e dependendo de mudanças a vários níveis na hierarquia de processos celulares (Baddeley, 2015).

Por último, a recuperação refere-se ao processo de recordação consciente de informações ou de competências aprendidas (Baddeley, 2015). O acesso a estas informações pode ser realizado espontaneamente, através do recurso a ajudas e dicas ou através do reconhecimento (Pais et al., 2008b).

A memória humana é composta por diversos sistemas e subsistemas com diferentes princípios de funcionamento e que envolvem diferentes circuitos anatómofuncionais (Squire, 2004; Tulving & Schacter, 1990).

Até à década de 60 do século passado, a memória foi compreendida como um sistema mental unitário (Baddeley, 2004). Esta abordagem tradicional foi inicialmente questionada considerando a diferenciação entre a memória a longo prazo e a memória a curto prazo, entendidas como sistemas distintos/separados (Baddeley, 2004; Tulving & Schacter, 1990). Este pressuposto foi fundamental na organização e estruturação do conhecimento acerca da memória humana (Baddeley, 2015). Atualmente, o conceito de memória assenta na noção de múltiplos sistemas (Squire, 2004). Assim, a sua constituição é dividida em módulos taxonómicos hierárquicos que têm por base tanto a duração da retenção como o tipo de informação envolvido na recuperação (Brickman & Stern, 2009). Importa ressaltar que continua a discutir-se acerca de quantos sistemas constituem a memória humana e quais as suas designações. No entanto, existe um relativo consenso quanto aos principais sistemas de memória e quanto às áreas cerebrais envolvidas em cada um destes (Squire & Kandel, 2002).

Numa evolução temporal destes conceitos, referimos primeiramente Atkinson e Shiffrin (1968), que expandiram um dos modelos teóricos mais influentes e

desenvolvidos acerca da organização da memória humana, denominado “modelo modal”, no qual distinguiram três sistemas: a memória sensorial, a memória a curto prazo (MCP) e a memória a longo prazo (MLP).

A memória sensorial consiste no registo de informação que é captada através dos órgãos dos sentidos e armazenada no sistema perceptivo. Portanto, a informação flui através de memórias sensoriais breves que constituem o sistema perceptual (Baddeley, 2004). Relativamente ao conteúdo, os tipos de memória sensorial mais estudados são a visual e a auditiva. A memória sensorial visual ou memória icónica envolve o sinal de entrada dos estímulos visuais, permitindo manter informações acerca das propriedades perceptivas dos estímulos observados (Luck & Hollingworth, 2008). A memória auditiva ou ecóica refere-se à percepção de estímulos auditivos apresentados através do discurso (Baddeley, 2015).

A MCP refere-se ao armazenamento temporário, num breve período de tempo, de uma quantidade reduzida de informação, que pode incluir quer material verbal como material visual ou espacial (Atkinson & Shiffrin, 1968; Baddeley, 2015). Apresenta uma capacidade de armazenamento limitada, sendo que a informação pode perder-se ou ser transferida para a MLP (Atkinson & Shiffrin, 1968). A transferência para o “armazém” a longo prazo depende do tempo que dado item se encontra retido na MCP (Baddeley, 2004). Segundo Baddeley e Hitch (1974) não será correto considerar a MCP como um sistema unitário simples, nomeadamente no que se refere à sua interação com a MLP. Os autores propõem o conceito de memória de trabalho (MT) como um processo mental no qual uma quantidade limitada de informação, mantida temporariamente na MCP, é manipulada e relacionada com informações armazenadas na MLP (Baddeley, 2015; Brickman & Stern, 2009). Portanto, a MT refere-se a uma forma de processamento mental que fornece uma base para o pensamento e que se supõe estar relacionada com a atenção (Baddeley, 2015), sendo que o córtex frontal parece ser importante na retenção de informação na MT (Squire & Kandel, 2002).

A MLP permite manter informação armazenada durante um período ilimitado de tempo, que pode variar entre minutos e anos (Brickman & Stern, 2009). Este sistema pode dividir-se em duas subcomponentes, a memória explícita (declarativa ou consciente) e a implícita (não-declarativa ou inconsciente) (Baddeley, 2004). A memória declarativa enquadra-se no domínio da cognição ou do pensamento, enquanto

o domínio da memória procedimental é comportamental (Tulving & Schacter, 1990).

A memória declarativa pode dividir-se em dois subsistemas, originalmente definidos por Tulving (1972): a memória episódica e a semântica, que envolvem respectivamente a recordação consciente de eventos e factos acerca do mundo. Esta subcomponente da memória permite modelar o mundo externo, uma vez que é representacional, assim como converter informações em recordações conscientes sob a forma de proposições verbais ou de imagens visuais (Squire, 2004). O principal componente anatómico associado à memória declarativa é o lobo temporal medial, mais especificamente o hipocampo, mas também áreas contíguas, como o córtex entorrinal, perirrinal, e parahipocampal (Squire, 2009; Zola-Morgan & Squire, 1993).

A memória episódica refere-se à capacidade para recordar episódios ou eventos individuais específicos e inclui a recordação de informações contextuais e temporais acerca de dado evento (Baddeley, 2004). De acordo com Tulving (2002), a memória episódica implica uma "viagem mental no tempo", isto é, envolve um sentido consciente de que se está a re-experimentar algo do passado. Os processos subjacentes à memória episódica têm sido associados aos lobos temporais, especificamente ao hipocampo (Budson, 2009), e também aos lobos frontais (Squire & Kandel, 2002; Tulving, 1993). A memória episódica é a mais vulnerável à disfunção/doença nos seres humanos (Tulving, 2002) e uma vez que se refere à capacidade de aprender novas informações pode ser avaliada através de tarefas de recordação livre, com ajuda ou de reconhecimento, incluindo material verbal ou não-verbal (Spaan, Raaijmakers, & Jonker, 2003).

Por outro lado, a memória semântica reporta-se a conhecimentos gerais ou factuais acerca do mundo, tais como o conhecimento do significado das palavras, da sociedade e do seu modo de funcionamento, bem como a natureza e utilização de ferramentas (Baddeley, 2004; Brickman & Stern, 2009). O conhecimento semântico é consolidado em locais de armazenamento corticais com o apoio das estruturas mesiais do lobo temporal (Squire & Kandel, 2002). Na avaliação da memória semântica utilizam-se frequentemente tarefas de fluência verbal e nomeação (Spaan et al., 2003).

A relação entre a memória episódica e a semântica pode considerar-se hierárquica, dado que, considerando a evolução humana, a memória episódica evoluiu a partir da semântica (Tulving, 1993, 2002). Assim, a memória semântica permite

codificar e armazenar informações de forma independente da memória episódica e o inverso não se verifica (Tulving, 1993).

A memória implícita abrange situações caracterizadas pela ocorrência de algum tipo de aprendizagem de competências e de hábitos, podendo incluir habilidades motoras, perceptuais e cognitivas (Squire, 1992). Este sistema de memória manifesta-se através do desempenho que é modelado pela experiência, sem a necessidade de recorrer a conteúdos da memória consciente ou a recordação evidente (Squire, 2009). A memória implícita pode dividir-se entre procedimental, *priming* e paradigmas de condicionamento simples (Brickman & Stern, 2009). Sabe-se que pode estar associada a múltiplas regiões cerebrais, tais como a amígdala, cerebelo, córtex estriado, sistemas motores e sensoriais específicos recrutados para as tarefas reflexas (Squire & Kandel, 2002).

A memória implícita e a explícita funcionam em paralelo para modelar o comportamento. Squire (2009) menciona o seguinte exemplo: se uma criança é atacada por um cão na infância, posteriormente cria uma memória declarativa estável (explícita) deste episódio, assim como um medo persistente de cães, criando também uma memória implícita.

No que se refere às bases anatómicas e associadas à memória, os lobos temporais e os frontais constituem as duas regiões com maior envolvimento no processamento mnésico, e de um modo geral e sucinto, as estruturas cerebrais mais relevantes são: o hipocampo, importante na codificação de memórias conscientes ou inconscientes; a amígdala, relevante no vínculo entre eventos e emoções; e o diencéfalo que inclui o tálamo e hipotálamo, pontos importantes no circuito da memória humana (Schwartz, 2011). As áreas do lobo frontal mais envolvidas na memória são as áreas mais anteriores do cérebro, isto é, as áreas pré-frontais, que têm como função iniciar o processo consciente de recordação (Schwartz, 2011). Existe evidência de maior envolvimento do lobo temporal esquerdo no processamento da informação verbal e do lobo temporal direito no processamento de informação visuo-espacial (Pais, Cruz & Nunes, 2008a; Schwartz, 2011).

2. O envelhecimento cognitivo normal

De acordo com Petersen (2004), o estudo do envelhecimento pode assentar em dois modelos empíricos: o envelhecimento bem-sucedido e o envelhecimento típico. Enquanto o “envelhecimento bem-sucedido” estuda o envelhecimento ideal, nomeadamente a saúde óptima dos idosos, focando-se apenas nas alterações que decorrem com o passar do tempo e excluindo a influência de qualquer doença na cognição (Petersen, 2004; Smith & Ivnik, 2004); o “envelhecimento típico” estuda sujeitos com comorbilidades, típicas do idoso, como as doenças do cérebro e cardiovasculares, diabetes e depressão sujeitos a medicações, com impacto cognitivo, questionando-se se as alterações cognitivas que ocorrem estão associadas à doença ou ao processo de envelhecimento (Petersen, 2004; Smith & Ivnik, 2004). Além disso é importante salvaguardar que o desempenho dos adultos idosos pode ser influenciado por défices sensoriais, tais como diminuição na visão ou audição, ou pela fadiga ou atitude menos competitiva (Lindebooma & Weinstein, 2004).

As alterações cognitivas associadas ao envelhecimento cognitivo decorrem de modificações neuro-anatómicas e funcionais do cérebro que reduzem a eficiência do funcionamento das sinapses interneuronais, sem alterar de forma significativa a sua integridade estrutural (Smith & Rush, 2006).

O conhecimento acerca do envelhecimento cognitivo pode assentar em conclusões obtidas através de estudos transversais, em que o desempenho de adultos jovens é comparado com o de idosos num dado momento, ou de estudos longitudinais, em que é efetuada uma comparação do desempenho dos mesmos sujeitos ao longo de décadas (Smith & Rush, 2006). O recurso a estudos transversais pode ter como limitação a não ponderação de efeitos de coorte, como por exemplo a presença de diferenças no nível educacional entre os sujeitos (Smith & Rush, 2006); os estudos longitudinais necessitam de prazos de avaliação alargados. A estimativa do impacto do envelhecimento na cognição é uma tarefa difícil, mas os estudos referidos confirmam o perfil de declínio com a idade. Esta conclusão não significa que o declínio cognitivo seja uma consequência inevitável do envelhecimento, na verdade é um processo heterogéneo com uma grande variação individual (Lindebooma & Weinstein, 2004).

O envelhecimento cognitivo é caracterizado por uma diminuição da velocidade de processamento com um consequente impacto na eficiência do funcionamento

cognitivo noutros domínios (Smith & Rush, 2006). Os domínios cognitivos mais vulneráveis ao envelhecimento são a atenção, a memória, a capacidade perceptiva e espacial e as funções executivas (Lindebooma & Weinstein, 2004). Os adultos idosos tendem a ter melhor desempenho em tarefas que avaliam a inteligência cristalizada, que inclui conhecimentos adquiridos através da escolaridade e experiência de vida, comparativamente com a inteligência fluída que envolve a resolução de problemas e o raciocínio acerca de problemas pouco familiares (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013; Lindebooma & Weinstein, 2004).

2.1. A memória no envelhecimento cognitivo normal

A memória constitui uma das capacidades cognitivas mais susceptíveis ao envelhecimento normal e patológico, associado a processos degenerativos (Pais, 2008). Contudo, é importante referir que o declínio na memória associado ao envelhecimento normal não é um processo uniforme. A variabilidade inerente ao envelhecimento cognitivo pode depender de fatores como o risco cerebrovascular ou cardiovascular e a reserva cognitiva (Brickman & Stern, 2009). Os adultos idosos revelam um declínio gradual no desempenho em tarefas que envolvem a memória episódica, comparativamente com adultos jovens (Brickman & Stern, 2009; Dixon, Rust, Feltmate & See, 2007). De entre as causas apontadas para estas diferenças contam-se um menor desempenho nas operações de codificação inicial, com um prejuízo no processamento da informação contextual, uma diminuição na velocidade de processamento perceptual ou uma redução nos recursos cognitivos de processamento. Este último factor tem recebido maior suporte na literatura, sugerindo-se que com o aumento da idade ocorre uma redução nos recursos cognitivos primários, tais como na atenção, memória de trabalho ou controlo inibitório (Brickman & Stern, 2009). Por outras palavras, as dificuldades de memória podem ser secundárias a alterações em funções cognitivas mais globais (Pais, 2008). Na verdade a memória de trabalho é uma das funções mais sensíveis à idade, com impacto ligeiro em tarefas simples que requerem apenas a retenção de informação, mas robusto em tarefas complexas, que exigem um processamento mais activo (Pais, 2008). A presença de declínio na MT pode estar relacionada com a menor eficácia de inibição e menor extensão, particularmente vulneráveis aos efeitos do envelhecimento (Brickman & Stern, 2009). Comparativamente à MT e à MLP, a MCP parece manter-se relativamente estável até

uma fase tardia, por volta dos 70 anos de idade, altura em que começa a diminuir (Brickman & Stern, 2009). O mesmo se passa com a memória implícita e com a memória semântica que permanecem relativamente estáveis ao longo da vida adulta, podendo esta última aumentar devido ao acumular de conhecimento semântico (Brickman & Stern, 2009; Hedden & Gabrieli, 2004; Pais, 2008). De acordo com Grady e Craik (2000), no envelhecimento é evidente um declínio na memória prospectiva que envolve a capacidade de antever a realização de uma tarefa no futuro.

3. O envelhecimento cognitivo patológico

3.1. O Defeito Cognitivo Ligeiro

A investigação em torno do envelhecimento tem sido, ao longo dos anos, direcionada para identificar os primeiros sinais e sintomas da demência no sentido de permitir um diagnóstico cada vez mais precoce (Petersen et al., 2014).

Admite-se a existência de um *continuum* entre o envelhecimento cognitivo normal e as doenças neurodegenerativas (Petersen, 2004; Petersen & Bennett, 2005). A transição entre estes dois processos é gradual e mediada por um estado intermediário que foi recebendo várias definições e denominações, sendo o termo mais consensual o de Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) (Petersen et al., 2014; Santana, 2003). Este conceito permitiu definir um grupo de sujeitos com elevado risco de desenvolverem demência, particularmente Doença de Alzheimer (DA) (Petersen et al., 2009).

O DCL representa uma condição patológica que envolve um prejuízo no desempenho cognitivo num grau superior ao considerado normal no envelhecimento cognitivo normativo (Petersen, 2011). No entanto, permanece a dificuldade em delimitar este construto, uma vez que a distinção entre o envelhecimento cognitivo normal e o DCL pode ser bastante subtil (Petersen, 2004). Para efetuar com precisão o diagnóstico de DCL será necessário recorrer a critérios clínicos, à aplicação de instrumentos de avaliação neuropsicológicos, a biomarcadores e a exames de neuroimagem (Petersen, 2004).

Originalmente, o conceito de DCL caracterizava-se pela presença de um defeito puro de memória, superior ao considerado normal para a idade e escolaridade do sujeito, mantendo-se os outros domínios cognitivos relativamente intactos (Petersen, 2004).

Com base neste pressuposto, Petersen e colaboradores (1999) definiram um conjunto de critérios para o diagnóstico de DCL-amnésico¹. Contudo, verificou-se que muitos doentes apresentavam um défice menor noutros domínios além da memória e também progrediam para DA; também se identificaram défices não mnésicos, isolados ou multidomínios a representar estádios pré-sintomáticos de outras demências, sendo necessário redefinir o conceito de modo a considerar a disfunção cognitiva em outros domínios (Petersen, 2004; Petersen et al., 2009; 2014). É assim que surge a classificação de DCL de acordo com o tipo e também gravidade de domínios cognitivos afetados, originando quatro subtipos distintos: (i) DCL-amnésico domínio único, (ii) DCL-amnésico múltiplos domínios, (iii) DCL-não-amnésico domínio único e (iv) DCL-não-amnésico múltiplos domínios (Petersen et al., 2009). O DCL-amnésico, o subtipo mais comumente reportado, caracteriza-se por uma diminuição significativa na memória e o DCL não-amnésico por um defeito num qualquer domínio cognitivo que não a memória, tais como linguagem, atenção, funções executivas ou habilidades construtivas. Se o declínio é circunscrito a um domínio denomina-se DCL domínio único, se abrange vários domínios cognitivos classifica-se como DCL multi-domínios (Petersen, 2011; Petersen et al., 2009).

Em termos etiológicos o DCL pode ter subjacente uma de várias causas: (i) degenerativa, com início gradual e progressão insidiosa, (ii) vascular, com início abrupto, (iii) psiquiátrica, quando existe história de depressão ou ansiedade, ou (iv) secundária a outras doenças médicas (Petersen & Negash, 2008). Quando a causa é degenerativa, o DCL-amnésico, domínio único ou multidomínios, tende a evoluir para DA (Petersen et al., 2009).

Atualmente, a Direção-Geral de Saúde (2011) defende que o diagnóstico de DCL deve assentar nos critérios clínicos elaborados por Albert e colaboradores (2011) sob o desafio do *National Institute on Aging* e da *Alzheimer's Association*. Tais critérios² pressupõem (i) a existência de queixas de uma alteração cognitiva, (ii) défice

¹ Critérios de diagnóstico de DCL-amnésico propostos por Petersen e colaboradores (1999): (i) queixa de memória corroborada por um informante; (ii) defeito de memória objetivo; (iii) função cognitiva geral essencialmente preservada; (iv) atividades de vida diária intactas; (v) ausência de demência.

² Detalhes, considerados relevantes, dos critérios de diagnóstico - (i) Queixa de alterações na cognição tendo em consideração o nível cognitivo apresentado pelo sujeito. Assim, os défices na função cognitiva são progressivos, representando um agravamento face às capacidades cognitivas prévias. Estas queixas

em um ou mais domínios cognitivos, (iii) preservação da independência em atividades funcionais e (iv) ausência de demência.

O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) incorpora o conceito de DCL enquanto fase pré-demencial, adotando a designação de “*Perturbação Neurocognitiva Ligeira*” (American Psychiatric Association, 2013; Petersen et al., 2014). A perturbação neurocognitiva ligeira compreende a evidência de declínio cognitivo modesto no desempenho em um ou mais domínios cognitivos, sendo que estes défices não interferem na capacidade de independência das AVDs (a execução de tarefas complexas está preservada mas pode ser necessário mais esforço ou o recurso a estratégias compensatórias) (American Psychiatric Association, 2013). A evidência ou não de interferência na capacidade funcional é um factor preponderante na distinção entre a demência e o DCL, respectivamente (McKhann et al., 2011).

Dubois e colaboradores (2010) clarificaram a definição de vários conceitos relacionados com as patologias no espectro da DA de forma a abranger fases precoces, tal como o DCL. O conceito de DCL refere-se a uma condição heterogénea caracterizada por alterações cognitivas ligeiras, incluindo sujeitos que não satisfazem os critérios de diagnóstico de DA prodómica. A DA prodómica refere-se a sujeitos com uma síndrome amnésica por disfunção do hipocampo e com um biomarcador de amiloidose cerebral (Dubois et al., 2010).

O DCL é assim considerado por alguns autores uma situação de risco para demência e, para outros, já uma forma prodrómica (pré-demencial) de demência. Mas na verdade é uma situação mais heterogénia, podendo permanecer estável ou até reverter (Portet et al., 2006). Nos casos de DCL estáveis ou reversíveis, admite-se que o défice cognitivo se relaciona com causas não degenerativas, tais como doença vascular, ansiedade, depressão ou outras comorbilidades sistémicas (Collie & Maruff, 2000;

podem ser referidas pelo paciente, por um informador (próximo do paciente) ou observada pelo clínico. (ii) Diminuição no desempenho num ou mais domínios cognitivos, como na memória, funções executivas, atenção, linguagem e/ou capacidade visuo-espacial, superior ao esperado para a sua idade e/ou escolaridade. É frequente observar um declínio na memória episódica em pacientes que progridem posteriormente para um diagnóstico de demência. (iii) A independência funcional nas Atividades de Vida Diária (AVD) permanece intacta. Porém, podem ocorrer dificuldades na execução de tarefas funcionais complexas (como pagar contas, preparar refeições ou fazer compras) executadas anteriormente. (iv) As alterações cognitivas devem estar presentes em grau ligeiro e não afetar de modo significativo o funcionamento social ou ocupacional do indivíduo (Albert et al., 2011).

Petersen et al., 2014). A percentagem de progressão de DCL-amnésico para DA varia entre 10 a 15% ao ano. Contudo, as estimativas apontadas têm sido variáveis devido ao uso de diferentes critérios de diagnóstico e instrumentos de medição e de amostras de pequena dimensão (Petersen et al., 1999). Segundo Belleville e colaboradores (2008), os adultos idosos com diagnóstico de DCL têm dez vezes mais risco de desenvolver DA. Por outro lado, embora a maioria dos sujeitos com DCL amnésico, que desenvolve demência manifeste características clínicas ou patológicas da DA, uma minoria desenvolve características de outras condições e evolui para outras formas de demência (Jicha et al., 2006).

3.1.1. A memória no Defeito Cognitivo Ligeiro

A existência de défices cognitivos em grau ligeiro e particularmente na memória, constitui a assinatura neuropsicológica da DA (Arnáiz & Almkvist, 2003). É por isso, como dissemos, que existe um grande interesse em estudar a evolução do declínio de memória a longo prazo na fase que antecede a DA, isto é, no DCL (Grober et al., 2008). De entre as queixas subjetivas mais frequentemente reportadas pelos sujeitos contam-se o esquecimento de informações relevantes, como por exemplo acerca de consultas, conversas ou de acontecimentos recentes, que aparecem de novo e são progressivas (Petersen, 2011).

Na verdade, o envolvimento precoce do hipocampo e das suas estruturas adjacentes, característico do DCL e da fase inicial da DA, tem sido associado a um comprometimento da memória episódica (Belleville et al., 2008; Collie & Maruff, 2000; Dubois et al., 2007). Portanto, a memória episódica é o domínio cognitivo mais afetado no DCL e na DA (Rabin et al., 2009). A consolidação da memória e as tarefas de evocação diferida são particularmente sensíveis à disfunção do hipocampo (Lemos et al., 2014a).

A avaliação neuropsicológica é uma ferramenta essencial na avaliação do compromisso de memória no DCL e na DA, permitindo caracterizar e monitorizar as fases iniciais, a progressão da doença e a resposta ao tratamento (Saka, Mihci, Topcuoglu & Balkan, 2006). Petersen (2004) sugeriu que o défice de memória objetivo é tipicamente estabelecido através de avaliação neuropsicológica na qual o desempenho do sujeito é igual ou inferior a um desvio-padrão e meio do considerado normal para a sua idade e escolaridade. Os défices na memória episódica característicos do DCL e da

DA incluem défices na codificação e no armazenamento de informação (Belleville et al., 2008; Dubois et al., 2007; Moulin, James, Freeman & Jones, 2004; Ribeiro; Guerreiro & Mendonça, 2007; Wang & Zhou, 2002). Estes défices no processamento mnésico devem ser distinguidos de outros défices que podem afetar a memória diferida, incluindo défices de atenção, ou o recurso a estratégias de recuperação ineficientes associadas ao envelhecimento normal ou a outras patologias (Dubois et al., 2007; Grober, Sanders, Hall & Lipton, 2010; Sarazin et al., 2010). Portanto, o desempenho alterado em tarefas de evocação diferida não evidencia, por si só, a presença de um défice mnésico no espectro da DA (Dubois et al., 2007).

Ainda que não haja consenso na indicação de um instrumento de avaliação específico para o diagnóstico de DCL (Tremont, Miele, Smith & Westervelt, 2010), o *International Working Group on Alzheimer's Disease* propôs a utilização do Teste de Recordação Seletiva Livre e Guiada (TRSLG) para avaliar objetivamente o defeito de memória na DA e nas patologias do seu espectro (Dubois et al., 2007).

O TRSLG (*Free and Cued Selective Reminding Test*, em Inglês, Buschke, 1984) utiliza um paradigma que se baseia no controlo das condições de codificação e recuperação da informação através da utilização das mesmas pistas semânticas na fase de aprendizagem e de recuperação (Lemos et al., 2012). Assim, é assegurado o princípio de codificação específica, que defende que o modo como a informação é codificada determina a forma como é retida e armazenada. Portanto, a utilização de uma pista maximiza a eficácia na recuperação de informação se a mesma tiver sido utilizada na fase de codificação (Tulving & Thomson, 1973). A utilização de um instrumento que segue o paradigma de codificação específica aumenta a capacidade de precisão no diagnóstico do défice de memória episódica (Dubois et al., 2007).

Este paradigma, de recordação seletiva, no sentido de caracterizar a disfunção mnésica na DA e no DCL amnésico foi alvo de diversos estudos de investigação (Grober et al., 2000; Grober et al., 2008; Ivanoiu et al., 2005; Lemos et al., 2014b; Saka et al., 2006; Sarazin et al., 2007). Consideram-se indiciadores de declínio mnésico um desempenho deficitário na fase de aprendizagem, um prejuízo na aquisição de informação que não beneficia com o uso de pistas semânticas e uma alteração significativa na evocação diferida (Petersen, Smith, Kokmen, Ivnik, & Tangalos, 1992). Alguns destes estudos revelaram que a pontuação total obtida na evocação imediata (EI)

é a que apresenta melhor sensibilidade e especificidade na identificação de sujeitos com DCL (Saka et al., 2006) e também se apontam correlações significativas com atrofia no lobo temporal mesial esquerdo (Sarazin et al., 2010). No entanto, Lemos e colaboradores (2014b) chegaram a outras conclusões: nos seus estudos com o TRSLG, o índice total de evocação imediata (EI) era o mais específico na identificação de sujeitos com DCL e com DA, enquanto o total de evocação diferida (ED) revelou ser uma medida com maior sensibilidade. Um baixo desempenho na evocação total do TRSLG evidencia um mau armazenamento da informação o que é típico da disfunção do hipocampo (Sarazin et al., 2007) e efectivamente, a evocação diferida parece ser importante para captar formas mais ligeiras de declínio cognitivo, como o DCL, e evitar a inclusão de falsos negativos que podem ocorrer quando a evocação imediata é a única medida em análise (Ivanoiu et al., 2005; Lemos et al., 2014b). Num estudo de Belleville e colaboradores (2008), com duas condições de codificação: com e sem ajuda semântica, o desempenho de sujeitos com DCL foi semelhante ao dos sujeitos do grupo de controlo na condição de codificação sem ajuda semântica, embora tenha sido deficitário na condição com ajuda semântica. Este resultado apoia a hipótese da presença de um défice acentuado na codificação eficiente de informação durante a aprendizagem no DCL (Belleville et al., 2008).

O Subteste da Memória Lógica (ML; WMS-R; WMS-III) tem sido também amplamente usado na caracterização do défice de memória episódica no DCL (Dudas et al., 2005; Rabin et al., 2009; Silva et al., 2012; Tremont et al., 2010) e um estudo efetuado por Rabin e colaboradores (2009) revelou que a capacidade classificatória de sujeitos com DCL aumentou quando foram combinados dois instrumentos de memória: o *California Verbal Learning Test* (CVLT-II) e a ML (WMS-III). Especificamente, os resultados demonstraram que a pontuação total de aprendizagem no CVLT-II foi mais precisa na classificação, seguindo-se o reconhecimento da ML (WMS-III) e a evocação diferida do CVLT-II. A inclusão de um ensaio diferido da ML aumentou a acuidade classificatória global. Além disso, o reconhecimento da ML foi o melhor preditor na deteção de progressão do DCL para DA, seguindo-se a evocação diferida no CVLT-II (Rabin et al., 2009).

Um estudo de comparação da capacidade classificatória do TRSLG e da ML (WMS-R) no DCL amnésico permitiu concluir que o TRSLG classificou mais pacientes

com defeito de memória. No entanto, os ensaios diferidos da ML e do TRSLG revelaram elevados valores de sensibilidade na discriminação do DCL e da DA (Lemos et al., 2014a).

Até agora referimo-nos especificamente ao estudo da memória episódica verbal mas as alterações na memória episódica em sujeitos com DCL incluem o domínio não-verbal ou visual (Belleville et al., 2008; Perri et al., 2005). Aliás, alguns autores admitem que a memória visual é mais vulnerável ao DCL e a presença de défices no domínio visual pode ser um bom preditor da conversão para DA (Belleville et al., 2008). Segundo a investigação de Perri e colaboradores (2005) os sujeitos com DCL revelaram défices na aprendizagem de material verbal e visual, elevada taxa de esquecimento e défices na capacidade de beneficiar de apoio cognitivo (informação semântica ou repetição). Em termos qualitativos os défices na memória episódica dos sujeitos com DCL foi comparável ao dos sujeitos com DA ligeira (Perri et al., 2005). Um estudo longitudinal realizado por Ivanoiu e colaboradores (2005) permitiu concluir que os sujeitos com DCL que posteriormente evoluíram para DA apresentaram um desempenho alterado na memória episódica verbal e visual cinco anos antes da conversão do seu estado clínico. Contrariamente, os sujeitos com DCL que não progrediram para DA apresentaram desempenho alterado apenas na memória verbal. Estes resultados são apoiados pelo estudo de Kwas e colaboradores (2003): um fraco desempenho na memória visual foi considerado representativo de uma expressão precoce da DA até 15 anos antes do seu diagnóstico. Este resultado pode estar relacionado com o elevado grau de familiaridade da informação usada na avaliação da memória episódica verbal e com a possibilidade de se apoiar na codificação semântica. Por outro lado, a codificação de material visual exige o recurso de estratégias de atenção e controlo utilizadas com menos frequência (Belleville et al., 2008).

O Teste Breve de Memória Visuo-espacial (TBMV-R) (Benedict, 1997) tem sido utilizado na avaliação da memória visual no DCL (Duff, Hobson, Beglinger, & O'Bryant, 2010; Johnson, Schmitz, Asthana, Gluck, & Myers, 2008; Ries et al., 2007; Tremont et al., 2010). Este instrumento permite avaliar o defeito de memória visual em adultos e idosos e apresenta como vantagens a baixa complexidade dos estímulos apresentados, a facilidade de administração, a inclusão de 3 ensaios de aprendizagem e a elevada especificidade na discriminação entre um defeito associado ao

envelhecimento normal ou a uma fase ligeira da DA (Benedict et al., 1996).

Além das alterações na memória episódica, no DCL tem sido referida a ocorrência de défices na memória semântica (Dudas et al., 2005) e na memória de trabalho (Belleville et al., 2008). No que diz respeito às alterações na memória de trabalho sabe-se que no DCL podem ocorrer défices em tarefas de atenção dividida e na capacidade de manipulação de material, mas nalguns estudos verificou-se que isso só ocorria nos sujeitos com progressão para demência (Belleville et al., 2008).

II – Objectivos

A presente dissertação tem como principal objectivo analisar o perfil de desempenho cognitivo de um grupo clínico, composto por sujeitos com DCL amnésico, em três instrumentos de avaliação neuropsicológica: o Teste de Recordação Seletiva Livre e Guiada (TRSLG), o subteste Memória Lógica (ML; WMS-III) e o Teste Breve de Memória Visuoespacial (TBMV-VR). Especificamente, os objectivos estabelecidos foram os seguintes: (i) explorar as propriedades psicométricas dos três testes, nomeadamente a consistência interna e validade convergente e (ii) comparar a acuidade classificatória entre os três instrumentos num grupo de sujeitos com DCL amnésico.

III - Metodologia

1. Descrição da amostra

A elaboração do presente estudo tem como base a análise de um grupo clínico constituído por 60 sujeitos com diagnóstico de DCL amnésico, recrutados na Consulta de Demência no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. O diagnóstico de DCL amnésico (domínio único ou multi-domínios) foi previamente estabelecido por médico neurologista de acordo com os critérios mais recentes, propostos por Albert e colaboradores (2011), e fundamenta-se numa avaliação holística e compreensiva que incluiu uma avaliação neuropsicológica compreensiva, instrumentos de classificação funcional, global e psicológica e ainda um questionário de queixas cognitivas³. O diagnóstico é complementado com uma investigação laboratorial

³ Esta avaliação incluiu a administração dos seguintes instrumentos (i) ao paciente: Exame Breve do Estado Mental (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; adaptação portuguesa: Guerreiro et al., 2008), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA; Nasreddine et al., 2005; adaptação portuguesa: Simões et

standard e estudos de neuroimagem que confirmam a sua natureza degenerativa e genotipagem da Apolipoproteína E.

No presente estudo, em particular, os critérios de inclusão dos sujeitos consideraram uma classificação de 0,5 na escala *Avaliação Clínica da Demência* (CDR; Garrett et al., 2008) para a classificação clínica global. Além disso, foram considerados os seguintes critérios de exclusão: (i) ausência de escolaridade formal (ii) presença de sintomatologia depressiva severa (> 20 pontos) na Escala de Depressão Geriátrica (GDS-30; Barreto, Leuschner, Santos, & Sobral, 2008), (iii) comorbilidades neurológicas e/ou psiquiátricas com impacto no desempenho cognitivo (iv) presença de défices motores e/ou sensoriais com possível influência na avaliação do desempenho de funções nervosas superiores, (v) instabilidade do quadro clínico ou agravamento significativo recente.

Na análise comparativa dos resultados foram consideradas duas fontes de dados relativos a sujeitos “normais”/saudáveis: (i) na análise do TRSLG e do TBMV-VR, utilizaram-se os resultados de um grupo com 60 sujeitos, seleccionados do estudo de validação do Teste de Recordação Seletiva Livre e Guiada (Lemos et al., 2014b) e emparelhados com os sujeitos do grupo clínico; como resultado deste emparelhamento, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto ao género ($\chi^2 = .536, p = .464$), idade ($U = 1703.5, p = .612$) e escolaridade ($U = 1790.5; p = .959$); (ii) na análise dos resultados referentes à ML (WMS-III) foram considerados os dados normativos aferidos para a população portuguesa tendo em conta a idade (Wechsler, 2008b).

al., 2008; Freitas, Simões, Martins, Vilar, & Santana, 2010), Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – Cognitiva (ADAS-Cog; Mohs, Rosen, & Davis, 1983; Rosen, Mohs, & Davis, 1984; adaptação portuguesa: Guerreiro, Fonseca, Barreto, & Garcia, 2008), Avaliação Clínica da Demência (CDR- Questionário para o doente; Hughes et al., 1982; Morris, 1993; adaptação portuguesa: Garrett et al., 2008), Entrevista Estruturada para a Escala de Classificação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A; Hamilton, 1959; adaptação portuguesa: tradução não oficial), Escala de Queixas Subjetivas de Memória (SMC; Schmand Jonker, Hooijer, & Lindeboom, 1996; adaptação portuguesa: Ginó et al., 2008); Escala de Depressão Geriátrica (GDS-30; Yesavage et al., 1983; adaptação portuguesa: Barreto, Leuschner, Santos, & Sobral, 2008) e Bateria de Lisboa para a Avaliação da Demência (BLAD; Garcia, 1984); (ii) ao informador: CDR (Questionário para o Cuidador e Atividade na Comunidade), a SMC, o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI; Cummings et al., 1994; adaptação portuguesa: Leitão & Nina, 2008), a Escala de Demência de Blessed (BDR; Blessed, Tomlinson, & Roth, 1968; adaptação portuguesa: Garcia, 2008) e a Avaliação da Incapacidade Funcional na Demência (DAD; Gelinas, Gauthier, McIntyre, & Gauthier, 1999; adaptação portuguesa: Leitão & Santana, 2008).

2. Procedimentos de avaliação

A recolha da amostra e aplicação do protocolo de estudo foram efetuados no período entre Novembro de 2014 e Junho de 2015 na Unidade de Neuropsicologia e na consulta de Demência do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. O protocolo de avaliação, desenhado especificamente para este projecto e aplicado a todos os doentes incluiu: (i) a CDR para estabelecer o grau de severidade de deterioração cognitiva; (ii) o MMSE e o MoCA como medida de avaliação da capacidade cognitiva geral; (iii) a GDS-30 para avaliar a sintomatologia depressiva; (iv) o TRSLG (Lemos et al., 2012), ML (WMS-III; Wechsler, 2008b) e o TBMV-VR (Benedict, 1997) para avaliação da memória verbal e visual, alvo de estudo na presente investigação; e (v) uma mini-bateria cognitiva para avaliar outras formas de memória, incluindo a Fluência Verbal Semântica (Alimentos e Animais; Nascimento, 2009), Memória de Dígitos (WAIS-III; Wechsler, 2008a), Código (WAIS-III; Wechsler, 2008a) e o *Trail Making Test A e B* (Reitan, 1958).

2.1. Instrumentos de avaliação

2.1.1. Teste de Recordação Seletiva Livre e Guiada (TRSLG)

O TRSLG (Buschke, 1984) avalia a aprendizagem e a memória verbal, permitindo controlar as condições de codificação e de recuperação através da utilização de pistas semânticas no controlo da aprendizagem e na evocação (Lemos et al., 2012). Assim, o TRSLG permite controlar a atenção e o processamento cognitivo com o intuito de identificar um comprometimento de memória que não é secundário a outros défices cognitivos (Buscke, 1984). É constituído por três ensaios de evocação imeditada e um ensaio diferido. Inicialmente são apresentados quatro cartões com quatro palavras cada, e é pedido ao sujeito que identifique os itens em resposta a uma categoria semântica – aprendizagem controlada. Cada ensaio de evocação é dividido em duas partes: evocação livre, em que o sujeito deve recordar os itens aprendidos, e evocação com ajuda, dirigida aos itens não recordados e em que são fornecidas as mesmas pistas semânticas usadas na aprendizagem. Se o sujeito mesmo com a categoria de ajuda evocar incorretamente o item ou não conseguir recuperá-lo, é recordado/corrigido com a palavra correcta. Após cada ensaio de evocação imediata segue-se uma tarefa de interferência, durante 20 segundos. O ensaio de evocação diferida é realizado 30

minutos após o último ensaio imediato (Buschke, 1984; Lemos et al., 2012).

As variáveis do TRSLG selecionadas para análise na presente investigação foram: o total de evocação imediata (EI), total de evocação diferida (ED), aprendizagem (AP) e percentagem de retenção (RT). O EI resulta da soma dos 3 ensaios imediatos de recordação livre e com ajuda (TL1+TL2+TL3) e o ED resulta da soma de recordação livre e com ajuda do ensaio diferido. A AP constitui a diferença entre a melhor pontuação obtida no segundo (TL2) ou no terceiro (TL3) ensaio livre e o primeiro (TL1); o índice RT resulta da divisão do ED pela melhor pontuação do TL2 ou do TL3 e da multiplicação do resultado por 100.

2.1.2. Memória Lógica (ML; WMS-III)

A ML é um subteste que integra a *Escala de Memória de Wechsler* (WMS-III; Wechsler, 2008b) e é constituído pela ML-I e II, que se referem à evocação imediata e diferida respetivamente. A ML permite avaliar a memória verbal, particularmente a memória declarativa episódica dado que a informação apresentada é nova e está contextualizada pela situação de avaliação (Wechsler, 2008b). Na ML-I são lidas ao sujeito duas histórias (A e B) exigindo-se a aprendizagem e a imediata recuperação da informação após cada leitura; na ML-II, realizada após um intervalo de tempo, de 30 minutos, ocupado com a realização de outras provas, o sujeito deve reproduzir o máximo de informação possível acerca das mesmas histórias. Segue-se uma tarefa de reconhecimento com questões do tipo sim/não. A pontuação para cada história considera as unidades de história, que se referem a uma evocação literal e específica da informação, e as unidades temáticas, que incluem a evocação de informação geral. A obtenção de pontuações baixas na ML pode evidenciar a presença de um défice na aprendizagem ou na retenção de material verbal (Wechsler, 2008b).

As variáveis selecionadas para análise, no presente estudo, foram as seguintes: EI (soma da pontuação de evocação imediata das unidades de história A e B), AP (total das unidades história B 2ª Evocação a subtrair pelo total de unidades história B 1ª Evocação), ED (soma das pontuações de evocação unidade de história A e B diferidas) e RT (ED a dividir pela soma da pontuação de evocação total da unidade história A e total 2ª evocação da história B, multiplicado por 100).

2.1.3. Teste Breve de Memória Visuo-espacial – Versão Revista (TBMV-VR)

O TBMV-R (Benedict et al.,1996) permite avaliar a aprendizagem não-verbal e a memória visual em adultos e idosos. Inicialmente são apresentadas ao sujeito seis figuras geométricas localizadas de acordo com uma matriz 2×3 , durante dez segundos. De seguida é pedido ao sujeito que reproduza numa folha em branco o maior número de figuras que conseguir, sendo o sujeito incentivado a desenhar as figuras com precisão e no local correto, sem limitação no tempo de realização. O TBMV-VR é composto por três ensaios de exposição/reprodução imediatos – evocação imediata. O ensaio diferido realiza-se 25 minutos após o último ensaio imediato. Segue-se uma tarefa de reconhecimento com a apresentação de doze figuras geométricas, sendo pedido ao sujeito que identifique as figuras que estavam presentes na matriz original, através de uma resposta do tipo “sim/não”. Por último, é efetuado um ensaio de cópia. A pontuação para cada figura varia entre 0 e 2, são atribuídos: dois pontos se o desenho foi reproduzido com precisão e no local correto, um ponto se foram desenhados com precisão ou no sítio correto e 0 pontos se a figura não é reconhecível e está localizada incorretamente. Em cada tarefa de evocação a pontuação total varia entre 0 e 12 pontos (Benedict, 1997).

De acordo com o autor, o TBMV-VR é um instrumento válido e fiável da capacidade de aprendizagem e de recordação de 6 desenhos geométricos simples e com grau de dificuldade equivalente, sendo que a apresentação dos estímulos durante um período de tempo curto pretende tornar difícil a sua codificação verbal (Benedict et al., 1996). De entre as vantagens de aplicação do TBMV-VR contam-se a disponibilidade de seis formas alternativas e equivalentes, a inclusão de tarefas que avaliam a aprendizagem, memória diferida e reconhecimento, a existência de investigação que sustenta a sua validade de construto e preditiva e a brevidade e facilidade de administração. O TBMV-R avalia a aprendizagem visuo-espacial e de memória com razoável grau de especificidade e, de acordo com o autor, os resultados permitem discriminar entre pacientes com lesões cerebrais e sujeitos saudáveis (Benedict et al., 1996).

No presente estudo foi utilizada a Forma 1 do TBMV-VR e as medidas alvo de análise foram as seguintes: EI (soma do total obtido nos três ensaios de evocação

imediate), AP (obtida subtraindo à melhor pontuação total obtida no ensaio imediato 2 ou 3, a pontuação total obtida no primeiro ensaio), ED (pontuação total obtida no ensaio diferido) e RT (ED a dividir pela melhor pontuação total do ensaio imediato 2 ou 3, e multiplicado por 100).

3. Análise Estatística

O tratamento estatístico dos resultados foi realizado através do *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 22, IBM SPSS, Chicago, IL). Na nossa amostra verificou-se, através do teste de *Kolmogorov-Smirnov*, que os dados não seguem uma distribuição normal. Assim, nas análises estatísticas foram utilizados testes não-paramétricos. Resultados com $p < 0.05$ foram considerados como resultados com significância estatística. Especificamente foram realizadas as seguintes análises: (i) estatísticas descritivas na caracterização da amostra e nos resultados; (ii) teste *U de Mann-Whitney* para amostras independentes e teste *Qui-quadrado de Pearson* na comparação entre as variáveis demográficas no grupo controlo e grupo DCL para o TRSLG e para o TBMV-VR; (iii) teste *U de Mann-Whitney* para duas amostras independentes na comparação entre o desempenho obtido no TRSLG e no TBMV-VR; (iv) coeficiente de correlação de *Spearman* para analisar a validade convergente, (v) índice *alpha de Cronbach's* como medida de consistência interna; (vi) teste de *McNemar* para obter o nível de significância entre as classificações dicotómicas.

A avaliação neuropsicológica foi estandardizada de acordo com as normas aferidas para a população portuguesa e foi considerada a presença de defeito nos instrumentos de memória quando os resultados foram iguais ou inferiores a 1,5 desvios-padrão do intervalo normativo. Os resultados foram classificados em duas categorias dicotómicas: “normal” e “alterado”.

IV – Resultados

1. Caracterização da amostra

A caracterização da amostra de estudo é apresentada na Tabela 1. Num total de 60 sujeitos com DCL amnésico estudados, 26 (43,3%) são do sexo masculino e 34 (56,7%) do sexo feminino, têm uma média de idade de 73,27 anos (DP=7,70) e de escolaridade de 6,62 anos (DP=4,06).

Tabela 1. Caracterização demográfica e clínica da amostra

DCLa (n=60)		
	Amplitude	M (DP)
Género (m/f)	–	26/34 (43,3/56,7)
Idade (anos)	52 – 88	73,27 (7,70)
Escolaridade (anos)	1 – 15	6,62 (4,06)
MMSE	19 – 30	27,57 (2,49)
MoCA	9 – 28	19,13 (4,70)
GDS	0 – 20	8,26 (4,87)
CDR	0,5 – 0,5	0,5

Abreviaturas: DCLa: Defeito Cognitivo Ligeiro amnésico; MMSE: Exame Breve do Estado Mental; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; GDS-30: Escala de Depressão Geriátrica; CDR: Avaliação Clínica da Demência (*Clinical Dementia Rating*).

Nota: O género é apresentado como n (%). As restantes variáveis são apresentadas como Média (Desvio-Padrão).

2. Propriedades psicométricas

2.1. Consistência interna

O índice de consistência interna foi analisado nos três instrumentos através do cálculo do *alpha de Cronbach's* para os ensaios de evocação imediata (EI) e para os ensaios de evocação diferida (ED). No EI o instrumento que revelou o índice de consistência interna mais elevado foi o TBMV-VR ($\alpha=0.90$), seguindo-se o TRSLG ($\alpha=0.88$) e a ML ($\alpha=0.85$). No ED o instrumento com índice de consistência interna superior foi a ML ($\alpha=0.90$), seguindo-se o TBMV-VR ($\alpha=0.85$) e o TRSLG ($\alpha=0.82$). Os valores de *alpha* variam entre 0.8 e 0.9, indicando uma boa fiabilidade dos três instrumentos quando usados na avaliação da memória de um grupo de DCL, na população portuguesa (Pestana & Gageiro, 2005).

2.2. Validade Convergente

A validade convergente foi analisada através de correlações entre o TRSLG, ML e TBMV-VR para quatro variáveis: EI, AP, ED e RT e os resultados são apresentados na

Tabela 2.

Tabela 2. Validade convergente entre as medidas dos três instrumentos

EI				AP			
	TRSLG	TBMV-VR	ML		TRSLG	TBMV-VR	ML
TRSLG		0,727**	0,631**	TRSLG		0,319*	0,229 ^{NS}
TBMV-VR			0,570**	TBMV-VR			0,077 ^{NS}
ML				ML			

ED				RT			
	TRSLG	TBMV-VR	ML		TRSLG	TBMV-VR	ML
TRSLG		0,736**	0,735**	TRSLG		0,374**	0,332*
TBMV-VR			0,656**	TBMV-VR			0,240 ^{NS}
ML				ML			

Abreviaturas: TRSLG – Teste Recordação Selectiva Livre e Guiada; ML – Memória Lógica; TBMV-VR – Teste Breve de Memória Visuoespacial – Versão Revista; EI – Evocação imediata; AP – Aprendizagem; ED – Evocação Diferida; RT – Retenção.

Nota: As correlações foram realizadas através do coeficiente de correlação de *Spearman*, em que: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; NS – não significativo

A análise dos coeficientes de correlação do EI evidencia que a associação entre os três instrumentos é positiva e significativa, apresentando uma associação alta⁴ entre o TRSLG e o TBMV-VR e moderada entre o TRSLG e a ML e entre o TBMV-VR e a ML. Relativamente à AP, a correlação entre o TRSLG e o TBMV-VR é positiva, significativa e representa uma associação baixa, já as correlações entre o TRSLG e ML e entre o TBMV-VR e ML são positivas mas não significativas. Considerando o ED as correlações entre os três instrumentos são positivas e significativas e podem classificar-se como altas entre o TRSLG e o TBMV-VR e entre o TRSLG e ML e moderadas entre o TBMV-VR e ML. Por último, as correlações da RT entre o TRSLG e TBMV-VR e entre TRSLG-VR e ML são positivas e significativas e podem classificar-se como baixas, mas entre o TBMV-VR e ML não são significativas.

3. Desempenho dos sujeitos

O desempenho dos sujeitos do grupo clínico em análise é apresentado na Tabela 3.

⁴ Tendo em conta a apreciação qualitativa sugerida por Pestana & Gageiro (2005) na qual $r < 0.2$ indica uma associação muito baixa; $r = 0.2 - 0.39$ baixa; $r = 0.4 - 0.69$ moderada; $r = 0.7 - 0.89$ alta e $r = 0.9 - 1$ uma associação muito alta.

Tabela 3. Desempenho em cada teste

		Grupo Controlo (n=60)	DCLa (n=60)
		M (DP)	M (DP)
TRSLG	EI	40,23 (5,23)	32,12 (11,17)**
	AP	3,12 (1,74)	2,13 (2,33)*
	ED	14,12 (1,98)	11,62 (4,41)*
	RT	95,21 (19,46)	61,53 (41,55)**
ML (WMS-III)	EI	-a	14, 65 (7,44) [10,05 (3,23)]
	AP	-	3,42 (2,05) [10,76 (2,67)]
	ED	-	13,05 (8,46) [9,52 (3,69)]
	RT	-	66,56 (27,00) [9,59 (3,91)]
TBMV - VR	EI	13,60 (7,92)	12,10 (7,66) ^{NS}
	AP	3,17 (2,37)	2,58 (2,29) ^{NS}
	ED	5,97 (3,33)	4,62 (3,52)*
	RT	86,64 (24,94)	71,15 (36,34)*

Abreviaturas: TRSLG – Teste Recordação Selectiva Livre e Guiada; ML – Memória Lógica; TBMV-VR – Teste Breve de Memória Visuoespacial – Versão Revista; EI – Evocação imediata; AP – Aprendizagem; ED – Evocação Diferida; RT – Retenção.

Nota: Os resultados estão apresentados como Média (Desvio-Padrão) no TRSLG e TBMV-VR e como Média (Desvio-Padrão) da pontuação bruta - [Média (Desvio-Padrão)] da pontuação escalar na ML. As comparações entre DCLa – GC, para o TRSLG e TBMV-VR, foram realizadas com o teste *U* de Mann-Whitney para variáveis não homogêneas, em que: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; NS – não significativo. ^a Na ML foram considerados os dados normativos em que M=10; D.P.=3.

Relativamente ao TRSLG, nomeadamente nas quatro medidas em análise - EI, AP, ED e RT - foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o desempenho dos sujeitos com DCL e os sujeitos do grupo controlo (DCL<GC). Na ML é possível inferir, numa análise global, que o resultado médio obtido pelos sujeitos com DCL amnésico é semelhante ao estabelecido para a população portuguesa que tem em conta a idade (M=10; D.P.=3)⁵. No TBMV-VR foram encontradas diferenças significativas entre o grupo DCL e controlo no ED e na RT (DCL<GC), sendo equivalentes os resultados referentes à EI e à AP.

⁵ Como referido anteriormente foi considerado que o resultado na ML é alterado, isto é, que é congruente com a presença de defeito, sempre que este seja $\leq 1,5$ desvios-padrão do intervalo normativo, ou seja sempre que seja $\leq 5,5$ (M=10; D.P.=3).

4. Capacidade de precisão da classificação dos testes

O desempenho dos sujeitos foi estandardizado através de uma classificação dicotómica com o objetivo de determinar qual o instrumento com melhor acuidade classificatória para o diagnóstico de DCL amnésico. Assim, o desempenho dos sujeitos do grupo clínico foi classificado como “normal” ou “alterado” comparativamente com o respetivo grupo de controlo. Na tabela 4 são apresentadas as frequências gerais da classificação dicotómica para cada instrumento.

Tabela 4. Frequências da classificação dicotómica nos 3 testes

		DCLa (n=60)	
		Normal (%)	Alterado (%)
TRSLG	EI	55	45
	AP	75	25
	ED	62	38
	RT	58	42
	Total	43	57
ML (WMS-III)	EI	88	12
	AP	98	2
	ED	87	13
	RT	85	15
	Total	77	23
TBMV-VR	EI	95	5
	AP	93	7
	ED	85	15
	RT	82	18
	Total	75	25

Abreviaturas: DCLa – Defeito Cognitivo Ligeiro amnésico; TRSLG – Teste Recorção Selectiva Livre e Guiada; ML – Memória Lógica; TBMV-VR – Teste Breve de Memória Visuoespacial – Versão Revista; EI – Evocação imediata; AP – Aprendizagem; ED – Evocação Diferida; RT – Retenção.

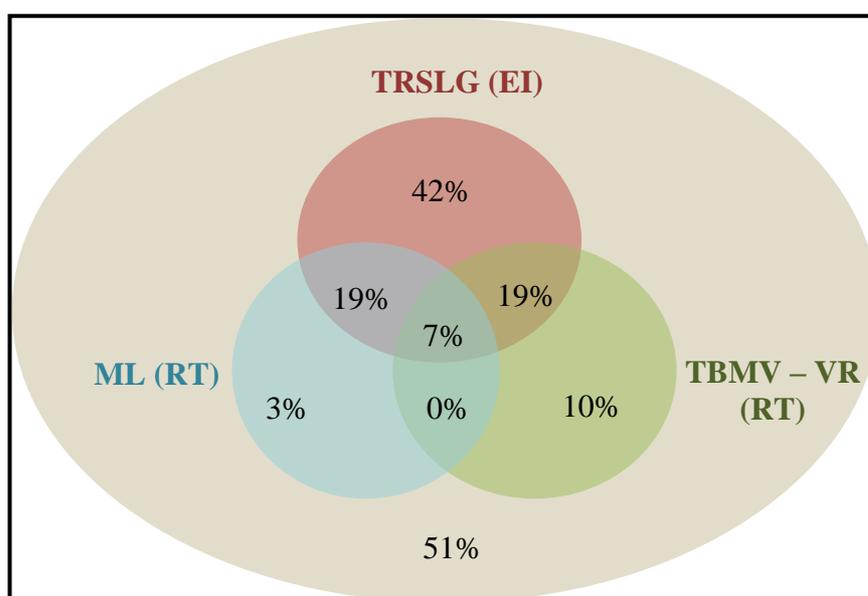
Nota: O *total normal* corresponde à % de sujeitos com desempenho normal nos quatro índices de cada teste e o *total alterado* à % de sujeitos com desempenho alterado em pelo menos um índice do respetivo teste.

O TRSLG permitiu classificar uma percentagem superior de sujeitos com defeito

de memória comparativamente com os outros dois instrumentos, independentemente da medida em análise (TRSLG>TBMV-VR>ML). Considerando as quatro medidas em análise no TRSLG, o EI foi o índice que permitiu identificar mais sujeitos com desempenho alterado (45%), seguindo-se a RT (42%) (TRSLG: EI>RT>ED>AP). No TBMV-VR o índice mais sensível na deteção de um desempenho alterado foi a RT (18%), seguindo-se a ED (15%) (TBMV-VR: RT>ED>AP>EI). Por fim, na ML a medida que identificou mais sujeitos com desempenho alterado foi a RT (15%), seguindo-se a ED (13%) (ML: RT>ED>EI>AP).

A Figura 1 apresenta um diagrama de *Venn* em que é analisada a frequência dos sujeitos com desempenho alterado, especificamente nas medidas que permitiram classificar a maior percentagem de sujeitos com desempenho alterado: EI do TRSLG, RT da ML e RT do TBMV-VR (Tabela 4). De notar que o diagrama refere-se a 51% dos sujeitos da amostra, uma vez que 31 sujeitos têm defeito de memória em, pelo menos, um dos índices considerados.

Figura 1. Diagrama de Venn – Percentagem de doentes identificados por cada prova, considerando as variáveis com maior sensibilidade na classificação dicotómica



Abreviaturas: TRSLG – Teste Recorção Selectiva Livre e Guiada; ML – Memória Lógica; TBMV-VR – Teste Breve de Memória Visuoespacial – Versão Revista; EI – Evocação imediata; RT – Retenção.

O EI do TRSLG, isoladamente, permitiu classificar um maior número de sujeitos com desempenho alterado (42%), seguindo-se a RT do TBMV-VR (10%) e a RT da ML (3%). A percentagem de sujeitos classificados simultaneamente no EI do TRSLG e na RT do TBMV-VR, e no EI do TRSLG e na RT da ML foi igual (19%). Apenas 7% dos sujeitos foram classificados conjuntamente nos três instrumentos como tendo desempenho alterado.

A Tabela 5 apresenta, através de um esquema de tabulação cruzada, a frequência da classificação dicotómica de cada medida de cada instrumento comparativamente com os outros. A proporção de sujeitos identificados com desempenho alterado é comparada entre os testes, especificamente através da análise da percentagem de sujeitos que são classificados de forma igual ou diferente em cada uma das medidas de cada instrumento de memória. O teste de *McNemar* foi utilizado com o intuito de analisar se estas diferenças são ou não significativas.

O EI, ED e RT do TRSLG permitiram identificar mais sujeitos com desempenho alterado comparativamente com todas as variáveis em análise da ML e do TBMV-VR e estas diferenças revelaram ser estatisticamente significativas (TRSLG: EI, ED, RT > ML, TBMV-VR). Além disso, existem diferenças significativas entre a percentagem de sujeitos identificados na AP comparativamente com o EI, ED e RT do TRSLG (TRSLG: AP < EI, ED, RT). No entanto a AP do TRSLG classificou mais sujeitos com desempenho alterado do que a AP da ML e do que o EI e AP do TBMV-VR e essas diferenças são estatisticamente significativas (TRSLG: AP > ML: AP, TBMV: EI, AP). A percentagem de sujeitos identificados na AP da ML foi significativamente superior à identificada na RT (ML: AP > RT). Além disso, verificou-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre a AP da ML e o ED e a RT do TBMV-VR, sendo que estas variáveis do TBMV-VR permitiram identificar um número superior de sujeitos com defeito de memória (ML: AP < TBMV: ED, RT). No TBMV-VR existem diferenças significativas entre a percentagem de sujeitos classificados com desempenho alterado no EI e na RT, tendo sido o EI melhor na deteção de desempenho alterado (TBMV: EI > RT).

Tabela 5. Tabela de dupla entrada com a classificação dicotômica em todos os instrumentos

Instrumentos			TRSLG						ML						TBMV-VR									
			AP		ED		RT		EI		AP		ED		RT		EI		AP		ED		RT	
			N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A
TRSLG	EI	N	97	3*	97	3 ^{NS}	85	15 ^{NS}	100	0**	100	0**	100	0**	97	3**	97	3**	97	3**	94	6**	91	9**
		A	48	52	18	82	26	74	74	26	96	4	70	30	69	31	93	7	89	11	74	26	70	30
	AP	N			78	22*	71	29*	93	7 ^{NS}	100	0**	96	4 ^{NS}	91	9 ^{NS}	98	2*	93	7*	89	11 ^{NS}	87	13 ^{NS}
		A			13	87	20	80	73	27	93	7	60	40	64	36	87	13	93	7	73	27	67	33
	ED	N					81	19 ^{NS}	100	0**	100	0**	97	3**	97	3**	97	3**	97	3**	95	5*	92	8*
		A					22	78	70	30	96	4	70	30	64	36	91	9	87	13	70	30	65	35
RT	N							97	3**	100	0**	100	0**	97	3**	97	3**	94	6**	94	6**	94	6*	
	A							76	24	96	4	68	32	67	33	92	8	92	8	72	28	64	36	
ML	EI	N								100	0 ^{NS}	94	6 ^{NS}	87	13 ^{NS}	98	2 ^{NS}	94	6 ^{NS}	93	7 ^{NS}	91	9 ^{NS}	
		A								83	17	29	71	67	33	71	29	86	14	29	71	14	86	
	AP	N											90	10*	85	15*	97	3 ^{NS}	93	7 ^{NS}	86	14*	85	15*
		A											0	100	100	0	100	0	100	0	0	100	0	100
	ED	N													92	8 ^{NS}	96	4 ^{NS}	92	8 ^{NS}	90	10 ^{NS}	89	11 ^{NS}
		A													29	71	88	12	100	0	50	50	37	63
RT	N															96	4 ^{NS}	94	6 ^{NS}	86	14 ^{NS}	84	16 ^{NS}	
	A															100	0	89	11	78	22	78	22	
TBMV-VR	EI	N																95	5 ^{NS}	86	14 ^{NS}	84	16*	
		A																67	33	67	33	33	67	
	AP	N																			86	14 ^{NS}	82	18 ^{NS}
		A																			75	25	75	25
	ED	N																					96	4 ^{NS}
		A																					0	100
RT	N																							
	A																							

Abreviaturas: TRSLG – Teste Recordação Selectiva Livre e Guiada; ML – Memória Lógica; TBMV-VR – Teste Breve de Memória Visuoespacial; EI – Evocação imediata; AP – Aprendizagem; ED – Evocação Diferida; RT – Retenção. **Nota:** Os resultados são apresentados em percentagem (%). As comparações entre todas as medidas foram realizadas com o teste de *McNemar*, em que: * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$; *NS* – não significativo.

V - Discussão

O objetivo do presente estudo foi comparar o desempenho de sujeitos com DCL amnésico em três instrumentos de avaliação da memória, nomeadamente no TRSLG, ML e TBMV-VR. Concretamente pretendeu-se determinar qual dos três instrumentos revelou maior acuidade classificatória, isto é, qual o instrumento que permitiu classificar mais sujeitos com defeito de memória. Para tal, foram analisadas as propriedades psicométricas dos testes e efetuada uma comparação do desempenho dos sujeitos com DCL com o respectivo grupo de controlo. Importa referir que nos três instrumentos de memória foram consideradas quatro medidas equivalentes: o total de evocação imediata (EI), a capacidade de aprendizagem (AP), a evocação diferida (ED) e a capacidade de retenção (RT).

Relativamente às propriedades psicométricas, os três instrumentos revelaram bons indicadores de consistência interna e, de um modo geral, de validade convergente, evidenciando correlações significativas e positivas entre as medidas em análise, quando usados na avaliação da memória de um grupo de DCL, na população portuguesa. No que concerne à validade convergente, as correlações da AP da ML com o TRSLG e com o TBMV-VR não foram significativas; verificando-se o mesmo em relação às correlações da RT entre o TBMV-VR e a ML. Uma possível justificação para este resultado prende-se com a utilização de diferentes formas de cálculo para a AP e RT entre os instrumentos. Especificamente o TRSLG e o TBMV-VR apresentam uma fase de aprendizagem/ codificação com maior amplitude do que a ML, ou seja, têm em comum três ensaios de aprendizagem e evocação livre e esta diferença pode estar na origem da ausência de correlações significativas nas medidas da AP e RT. Os resultados de consistência interna obtidos no TRSLG e na ML são semelhantes aos encontrados noutros estudos clínicos no espectro da DA para a população portuguesa (TRSLG: Lemos et al., 2014b; ML: Lemos et al., 2014a).

O desempenho dos sujeitos do grupo clínico foi comparado com o desempenho de sujeitos “normais”/saudáveis através de duas fontes de dados: uma para o TRSLG e TBMV-VR e outra para a ML. O recurso a duas fontes de comparação é uma limitação

que deve ser tida em conta na interpretação dos resultados. Os sujeitos com DCL revelaram um padrão de desempenho significativamente inferior ao do grupo de controlo no TRSLG e no TBMV-VR, ainda que neste último instrumento exceptuou-se o EI e AP que não revelou diferenças significativas. Na ML, uma análise global dos resultados médios da amostra, permite inferir que o desempenho dos sujeitos do grupo clínico foi semelhante ao do grupo normativo que tem em conta a idade (WMS-III). Posteriormente verificou-se que apenas uma pequena percentagem de sujeitos foi classificada como tendo um desempenho alterado. Estas conclusões devem merecer alguma reserva, uma vez que os dados normativos utilizados só consideram a idade, pressupondo-se que poderiam igualmente ser influenciados pela escolaridade, como é aliás sugerido na literatura para a grande maioria dos instrumentos neuropsicológicos (e.g. Ardila, Ostrosky-Solis, Rosselli & Gómez, 2000).

Para determinar qual o “melhor” instrumento na classificação do défice de memória, o desempenho dos sujeitos foi estandardizado através de uma classificação dicotómica do resultado como “normal” ou “alterado”. Verificou-se que o TRSLG permitiu classificar mais sujeitos com alteração de memória. Especificamente a EI do TRSLG foi a medida que permitiu classificar mais sujeitos com baixa *performance* (45%), seguindo-se a RT do mesmo. O TBMV-VR e a ML revelaram valores de acuidade semelhantes, tendo sido a RT e a ED os melhores índices dos dois instrumentos, no entanto, estes valores foram substancialmente inferiores aos obtidos por todas as medidas do TRSLG.

De entre as medidas de cada instrumento que permitiram classificar a maior percentagem de sujeitos com desempenho alterado, verificou-se que o TRSLG (EI) isoladamente foi o índice que permitiu classificar mais sujeitos com defeito de memória, seguindo-se o TBMV-VR (RT) e por último a ML (RT). A percentagem de sujeitos classificados simultaneamente nos três testes com desempenho alterado foi muito reduzida (7%). Assim, os sujeitos classificados com defeito de memória nos três testes não foram sempre os mesmos. Além disso, apenas cerca de metade dos sujeitos que integram a amostra (51%) apresentaram defeito de memória nos instrumentos utilizados, independentemente da medida de avaliação em análise.

A acuidade classificatória foi comparada entre as medidas de cada teste com o

intuito de verificar se existem diferenças significativas quando uma medida capta defeito de memória e outra não. De um modo sucinto, esta análise permitiu verificar a superioridade diagnóstica do TRSLG comparativamente com todas as medidas da ML e do TBMV-VR e que embora a AP do TRSLG seja o índice com menor capacidade classificatória é significativamente melhor quando comparado com a AP dos outros dois testes.

O TRSLG foi recomendado para avaliação objetiva da memória episódica verbal uma vez que através do uso de pistas semânticas permite controlar a codificação e facilitar a recuperação da informação (Buschke, 1984; Dubois et al., 2010). Assim, será possível avaliar objetivamente a capacidade de codificação e armazenamento de sujeitos com defeito de memória episódica (Sarazin et al., 2007). De acordo com Dubois e colaboradores (2007; 2010) este paradigma permite distinguir entre o declínio cognitivo associado à idade e o declínio patológico, e dentro deste, identificar o que é típico da disfunção do hipocampo associado à DA. O TRSLG tem revelado ser um instrumento útil na classificação de sujeitos com DCL amnésico do tipo hipocámpico (Lemos et al., 2014a; Lemos et al., 2014b; Saka et al., 2006; Traykov et al., 2007), e portanto permite identificar os sujeitos que verdadeiramente têm risco de evolução para DA, podendo por isso permitir já uma classificação em DA prodrómica (Sarazin et al., 2011). De acordo com um estudo realizado por Lemos e colaboradores (2014b) a EI revelou maior especificidade e a ED maior sensibilidade na deteção do defeito de memória no DCL (Lemos et al., 2014b), sugerindo um perfil de comprometimento da codificação e do armazenamento de informação a longo prazo no DCL amnésico. Além disso, a EI (soma do total de evocação livre e guiada) revelou maior sensibilidade e especificidade na identificação de sujeitos com DCL comparativamente com o total de evocação livre (Saka et al., 2006).

Os três instrumentos em análise avaliam diferentes domínios da memória (TRSLG e ML, memória verbal; TBMV-VR, memória visual) e têm subjacentes diferentes paradigmas que envolvem diferentes recursos na aprendizagem, retenção e recuperação. O paradigma do TRSLG tem como vantagem facultar a distinção entre os três componentes da memória episódica: codificação (através do controlo com que todos os itens são registados), armazenamento (através do uso de pistas semânticas para

facilitar o acesso a informações armazenadas) e recuperação (através da evocação diferida espontânea dos itens) (Sarazin et al., 2010).

A ML tem sido amplamente utilizada na avaliação do defeito de memória em sujeitos com DCL amnésico e os nossos resultados vão de encontro ao descrito na literatura em que é reportada a superioridade de outros instrumentos de memória episódica verbal quando comparados com a ML (WMS-III: Rabin et al., 2009; Silva et al., 2012; Tremont et al., 2010; WMS-R: Lemos et al., 2014a). Estes resultados podem estar relacionados com o facto de a recordação de uma história envolver uma codificação pouco elaborada, dado que a informação apresentada é estruturada e fornece um contexto lógico ao sujeito que pode apoiar o processo de recuperação (Spaan et al., 2003; Rabin et al., 2009). Por outro lado, as tarefas de recordação livre de itens com características semânticas e fonológicas independentes requerem o uso de estratégias de codificação mais elaboradas (Spaan et al., 2003). Além disso, a ML pode ser influenciada por elevados níveis de escolaridade e os sujeitos podem usar estratégias compensatórias para as dificuldades de memória (Rabin et al., 2009). Uma comparação entre o TRSLG e a ML (WMS-R, versão diferente da utilizada neste estudo), no nosso país, revelou que a capacidade do TRSLG na distinção entre o grupo DCL e DA foi independente do nível de escolaridade, mas a ML apenas foi útil na distinção entre estes dois grupos quando aplicada a sujeitos com nível de escolaridade superior (Lemos et al., 2014a). No nosso estudo não podemos retirar este tipo de inferência pois, como dissemos anteriormente, os dados normativos disponíveis para a ML consideram especificamente a idade.

O TBMV-VR tem sido usado para avaliar a memória visual no DCL amnésico e tem-se verificado que estes sujeitos revelam um comprometimento significativo deste domínio comparativamente com controlos, nomeadamente nas medidas da EI e ED (Duff et al., 2010; Johnson et al., 2008; Ries et al., 2007). A administração do TBMV-VR permite avaliar a aprendizagem e a memória com razoável grau de especificidade (Benedict, 1996). As principais vantagens deste instrumento são a disponibilidade de seis formas equivalentes e a possibilidade de avaliar várias medidas de memória (aprendizagem, memória diferida e reconhecimento) (Benedict, 1996). Contudo, este instrumento pode ser sensível à baixa escolaridade dos sujeitos e à presença de défices

construtivos.

De um modo geral, este estudo incluiu um grupo de sujeitos com um perfil de desempenho heterogéneo, no qual, apenas, cerca de metade dos sujeitos foram classificados com desempenho alterado nos instrumentos em análise e outra metade teve um perfil de resultados normal. Este resultado remete para a discussão em torno da definição e delimitação do conceito de DCL. Na verdade, os doentes com DCL amnésico podem considerar-se uma população heterógena devido aos seguintes motivos: 1) em primeiro lugar, nem todos os casos de DCL evoluem para demência, havendo em todos os estudos uma elevada percentagem de indivíduos que permanece estável ou mesmo em que os défices regridem; 2) mesmo considerando só os casos de DCL que desenvolvem demência, nem todos apresentam características clínicas e patológicas da DA; 3) além disso, o diagnóstico de DCL amnésico pode incluir sujeitos com um padrão de défices heterogéneo em outros domínios que não apenas a memória e este perfil pode igualmente influenciar o diagnóstico final (Carlesimo et al., 2011; Jicha et al., 2006; Kramer et al., 2006; Portet et al., 2006). O próprio conceito de DCL é muito controverso e tem significados e âmbitos diferentes entre investigadores. De acordo com alguns (Petersen et al., 1999; 2004), o DCL deve ser entendido como uma entidade clínica que representa um estado transitório entre as alterações cognitivas características do envelhecimento cognitivo normal e a demência, mas não operacionaliza os instrumentos de estudo nem classifica os doentes de acordo com o risco de evoluir para DA ou outras demências. Outros investigadores (Albert et al., 2011) defendem que a maioria dos casos de DCL amnésico apresentam já evidência de biomarcadores da patologia da DA constituindo verdadeiras formas pré-demenciais de DA e denominam-nos como DCL no contexto de DA (*“MCI due to AD”*). Para estes autores, o termo genérico de DCL deve aplicar-se, exclusivamente, a sujeitos que não preenchem os critérios para o diagnóstico de DCL sustentado por biomarcadores, ou seja, a sujeitos com défice de memória episódica sem evidência de biomarcadores da patologia da DA e que terão um prognóstico e etiologia ainda indefinidos. Por outro lado, Dubois e colaboradores (2007; 2010; 2014) consideram que os casos de DCL que associem um défice objectivo e progressivo da memória característico da DA (identificado no TRSLG ou em testes com um paradigma semelhante) e biomarcadores

de patologia amiloide sejam já classificados como DA prodómica típica, independentemente da gravidade do défice de memória ou do envolvimento de outros domínios cognitivos (Dubois et al., 2014).

Assim, no nosso estudo, a aparente limitação do TRSLG em identificar o defeito amnésico em geral, pode efectivamente indicar a sua selectividade em discriminar o perfil hipocámpico típico da DA, ou seja, podemos supor que os sujeitos identificados por este teste, no nosso estudo, são os que verdadeiramente vão evoluir para a fase demencial da DA. Na verdade este tipo de inferência foi efectuado por Lemos e colaboradores (2014b), que analisaram o perfil cognitivo de um grupo de DCLa dividido em dois sub-grupos: DCL-DCL e DCL-DA, de acordo com a presença ou ausência de um padrão de defeito no TRSLG (EI) compatível com DA. Ao comparar o desempenho destes dois grupos noutra medida do TRSLG (ED) concluiu-se que o grupo DCL-DCL obteve um perfil de desempenho significativamente superior ao do grupo DCL-DA e que o perfil de desempenho do grupo DCL-DA foi semelhante ao do grupo DA (Lemos et al., 2014b). Além disso, um estudo longitudinal, realizado ao longo de aproximadamente dois anos com um grupo de sujeitos com DCLa, permitiu concluir que o TRSLG está significativamente associado com o risco de conversão para DA e dado que 33% dos sujeitos inicialmente acompanhados converteram para DA é possível inferir que o TRSLG é um instrumento útil na deteção da fase prodómica da doença (Lemos et al., 2015).

Limitações do estudo e Recomendações

A principal limitação deste estudo foi o recurso a duas fontes de dados para comparar o desempenho dos sujeitos do grupo clínico com sujeitos saudáveis, tratando-se de uma discrepância de critério que pode ter exercido influência na análise comparativa dos resultados. Idealmente teria sido recolhida uma amostra de controlo, e ainda, um grupo de sujeitos com DA para estudar e comparar o perfil do defeito de memória. Tal não foi possível devido à necessidade de otimizar recursos. Consequentemente, a ausência de um grupo de controlo igual para os três instrumentos impossibilitou a análise da sua validade discriminativa. Ainda como limitação deste estudo pode considerar-se o reduzido tamanho da amostra, que deverá ser colmatado em

estudos posteriores através da inclusão de um número superior de sujeitos. No que respeita às recomendações, poderá ser pertinente em investigações futuras comparar o defeito de memória no DCL amnésico através da subdivisão em DCL amnésico domínio único e multidomínios, com vista a averiguar se o padrão de defeito é ou não significativamente diferente nos instrumentos de memória alvo de análise.

VI - Conclusões

Os défices de memória no envelhecimento têm recebido considerável destaque na literatura científica sobretudo porque se sabe que são precursores da disfunção cognitiva característica da DA (Collie & Maruff, 2000). A controvérsia em torno do conceito de DCL, entendido por uns como uma entidade de risco e por outros como uma fase pré-demencial de DA, tem implicações no diagnóstico clínico e, consequentemente na adoção de estratégias de tratamento mais eficazes. A avaliação neuropsicológica é uma ferramenta essencial para quantificar e caracterizar o perfil de defeito de memória característico do DCL amnésico e da DA, nomeadamente através da identificação e/ou desenvolvimento de instrumentos de avaliação com elevada sensibilidade classificatória. Com este estudo, apesar das suas limitações, pretendemos contribuir para a avaliação de três instrumentos de memória, procurando compará-los na sua acuidade classificatória, numa amostra constituída por sujeitos, diagnosticados previamente, com DCL amnésico (domínio único ou multidomínios). Podemos concluir que o TRSLG foi o instrumento mais sensível na deteção do defeito de memória, seguindo-se o TBMV-VR e a ML. Este resultado, comprovando a sua superioridade classificatória, comparativamente aos outros dois outros instrumentos avaliados, poderá ser justificada pela relevância do paradigma do TRSLG, que permite controlar as condições de codificação e recuperação da informação. Para cada instrumento em análise foram consideradas quatro medidas equivalentes: evocação imediata (EI), aprendizagem (AP), evocação diferida (ED) e a capacidade de retenção (RT). No TRSLG, a EI foi a medida que permitiu classificar mais sujeitos com desempenho alterado de memória episódica verbal, seguindo-se a RT. Tanto na ML como no TBMV-VR a RT foi a medida que permitiu classificar a maior percentagem de sujeitos com desempenho alterado. Os resultados diferenciados entre as provas, sugerem que os

substratos anátomo-fisiológicos subjacentes às provas poderão ser diferentes e assim, apresentarem diferentes susceptibilidades ao processo patológico. Deve salientar-se que no nosso estudo, apenas cerca de metade dos sujeitos com DCL amnésico foram classificados com desempenho alterado, independentemente do instrumento em análise. Este resultado remete-nos para o debate e controvérsia em torno da definição e delimitação do conceito de DCL, nomeadamente no que concerne à heterogeneidade clínica, prognóstica e patológica dos sujeitos que incluem este grupo.

Referências bibliográficas

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alzheimer Portugal. (2009). *Plano de Intervenção Alzheimer: Trabalho preparatório para a Conferência “Doença de Alzheimer: Que políticas”*.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)* (4th ed. text revision). Washington DC: American Psychiatric Association. (tradução portuguesa, Lisboa, Climepsi, 2002).
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., & Gómez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 495–513. doi: 10.1016 / S0887-6177 (99) 00040-2
- Arnáiz, E., & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107, 34–41.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K.W. Spence & J.T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation* (pp.89-195). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. (2015). What is memory? In A. Baddeley, Michael W. Eysenck & Michael C. Anderson (2th Edition), *Memory* (pp. 3-20). Hove: Psychology Press.
- Baddeley, A. D. (2004). The psychology of memory. In A.D. Baddeley, M.D. Kopelman & B.A. Wilson, *The essential handbook of memory disorders for clinicians* (pp. 1-13). John Wiley & Sons, Ltd.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. A. Bower, *Psychology of Learning and Motivation* (pp.47-89). New York: Academic Press.
- Barreto, J., Leuschner, A., Santos, F., & Sobral, M. (2008). Escala de Depressão Geriátrica (GDS). In Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (Eds.), *Escalas e Testes na Demência* (2^a ed., pp. 75-76). Lisboa: Novartis.
- Belleville, S., Sylvain-Roy, S., Boysson, C., & Ménard, M. C. (2008). Characterizing

- the memory changes in persons with mild cognitive impairment. *Progress in Brain Research*, 169, 365–375.
- Benedict, R. H. B. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test - Revised*. Odessa, Fla.: Psychological Assessment Resources.
- Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L., Dobraski, M., & Shpritz, B. (1996). Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychological Assessment*, 8 (2), 145-153.
- Blessed, G., Tomlinson, B., & Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry*, 114, 797-811.
- Brickman, M. A., & Stern, Y. (2009). Aging and Memory in Humans. *Encyclopedia of Neuroscience*, 1, 175-180.
- Budson, A. E. (2009). Understanding memory dysfunction. *The Neurologist*, 15(2), 71–79.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 6, 433–440. doi:10.1080/01688638408401233
- Carlesimo G. A., Perri, R., & Caltagirone, C. (2011). Category cued recall following controlled encoding as a neuropsychological tool in the diagnosis of Alzheimer's disease: A review of the evidence. *Neuropsychology Review*, 21, 54-65.
- Collie, A., & Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 365–374.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2314.
- Direção Geral de Saúde. (2011). *Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas* (Norma 053/2011). Consultado em <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0532011-de-27122011.aspx>
- Dixon, R., Rust, T., Feltmate, S., & See, S. (2007). Memory and aging: Selected research directions and application issues. *Canadian Psychology*, 48, 67-76.
- Dubois, B. & Albert, M. L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology*, 3, 246–248.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, L. J., DeKosky, T. S., Barberger-Gateau, P., ..., & Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *Lancet Neurology*, 9, 1118–1127.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ..., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6(8), 734-746.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ..., & Cummings, J. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, 13, 614–629.
- Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S. A., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43, 1266-1276. doi:10.1016 / j.neuropsychologia.2004.12.005
- Duff, K., Hobson, V. L., Beglinger, L. J., & O'Bryant, S. E. (2010). Diagnostic

- accuracy of the RBANS in mild cognitive impairment: Limitations on assessing milder impairments. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(5), 429–441. doi:10.1093/arclin/acq045
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). Mini mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Freitas, S., Simões, M. R., Martins, C., Vilar, M., & Santana, I. (2010). Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para a população portuguesa. *Avaliação Psicológica*, 9(3), 345-357.
- Garcia, C. (1984). *Doença de Alzheimer: Dificuldades no diagnóstico clínico* (Dissertação de Doutoramento). Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa.
- Garcia, C. (2008). Escala de Demência de Blessed. In Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (Eds.), *Escalas e Testes na Demência* (2ª ed., pp. 105-106). Lisboa: Novartis.
- Garrett, C., Santos, F., Tracana, I., Barreto, J., Sobral, M., & Fonseca, R. (2008). Avaliação Clínica da Demência. In Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (Eds.), *Escalas e Testes na Demência* (2ª ed., pp. 17-32). Lisboa: Novartis.
- Gelinas, I., Gauthier, L., McIntyre, M., & Gauthier, S. (1999). Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: The disability assessment scale for dementia. *American Journal of Occupational Therapy*, 53, 471-481.
- Ginó, S., Mendes, T., Ribeiro, F., Mendonça, A., Guerreiro, M., & Garcia, C. (2008). Escala de Queixas de Memória (SMC). In Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (Eds.), *Escalas e Testes na Demência* (2ª ed., pp. 119-120). Lisboa: Novartis.
- Grady, L. C., & Craik, I. M. F. (2000). Changes in memory processing with age. *Current Opinion in Neurobiology*, 10 (2), 224-231. doi:10.1016/S0959-4388(00)00073-8
- Grober, E., Hall, C., McGinn, M., Nicholls, T., Stanford, S., Ehrlich, A., ... Lipton, R. B. (2008). Neuropsychological strategies for detecting early dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 14(1), 130–142. doi:10.1017/S1355617708080156
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54 (4), 827-832.
- Grober, E., Sanders, A. E., Hall, C., & Lipton, R. B. (2010). Free and cued selective reminding identifies very mild dementia in primary care. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 24(3), 284–290. doi:10.1097/WAD.0b013e3181cfc78b
- Guerreiro, M., Fonseca, S., Barreto, J., & Garcia, C. (2008). Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer. In Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências (Eds.), *Escalas e Testes na Demência* (2ª ed., pp. 42-68). Lisboa: GEECD.
- Guerreiro, M., Silva, A., Botelho, M., Leitão, O., Caldas, A., & Garcia, C. (2008). Avaliação Breve do Estado Mental (MMSE). In Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (Eds.), *Escalas e Testes na Demência* (2ª

- ed., pp. 35-39). Lisboa: Novartis.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737-752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002
- Hedden, T., & Gabrieli, E. D. J. (2004). Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. *Nature reviews: Neuroscience*, 5, 87-96. doi:10.1038/nrn1323
- Hughes, C., Berg, L., Danzinger, W., Cohen, L., & Martin, R. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 140, 566-572.
- INE. (2011). *Censos 2011: XV recenseamento geral da população; V recenseamento geral da habitação. Resultados provisórios*. Retirado de www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=73212469&PUBLICACOESmodo=2
- Ivanouiu, A., Adam, S., Van der Linden, M., Salmon, E., Juillerat, A. C., Mulligan, R. & Seron, X. (2005) Memory evaluation with a new cued recall test in patient with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 252, (1), 47-55.
- Jicha, G. A., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K., Cha, R., Ivnik, R. J., , Petersen, R. C. (2006). Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Archives of Neurology*, 63, 674-681.
- Johnson, S. C., Schmitz, T. W., Asthana, S., Gluck, M. A., & Myers, C. (2008). Associative learning over trials activates the hippocampus in healthy elderly but not mild cognitive impairment. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 15(2), 129-145. doi:10.1080/13825580601139444
- Kawas, C. H., Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Morrison, A., Resnick, S. M., Zonderman, A. B., & Arenberg, D. (2003). Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology*, 60(7), 1089-1093.
- Kramer, J. H., Nelson, A., Johnson, J. K., Yaffe, K., Glenn, S., Rosen, H. J., & Miller, B. L. (2006). Multiple cognitive deficits in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 306-311. doi:10.1159/000095303
- Leitão, O., & Nina, A. (2008). Escala Inventário Neuropsiquiátrico (NPI). In Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (Eds.), *Escalas e Testes na Demência* (2ª ed., pp. 81-97). Lisboa: Novartis.
- Leitão, O., & Santana, I. (2008). Avaliação da Incapacidade Funcional na Demência (DAD). In Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (Eds.), *Escalas e Testes na Demência* (2ª ed., pp. 109-110). Lisboa: Novartis.
- Lemos, R., Cunha, C., Marôco, J., Afonso, A., Simões, M. R., & Santana, I. (2014a). Free and Cued Selective Reminding Test is superior to the Wechsler Memory Scale in discriminating mild cognitive impairment from Alzheimer's disease. *Geriatrics Gerontology International*, 1-7. doi: 10.1111/ggi.12374
- Lemos, R., Marôco, J., Simões, M. R., Santiago, B., Tomás, J., & Santana, I. (2015). The free and cued selective reminding test for predicting progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A prospective

- longitudinal study. *Journal of Neuropsychology*, 1-16. doi:10.1111/jnp.12075
- Lemos, R., Martins, C., Simões, M. R., & Santana, I. (2012). Estudo de adaptação do Teste de Recordação Selectiva Livre e Guiada para a população portuguesa. *Avaliação Psicológica*, 11 (1), 49-61.
- Lemos, R., Simões, M. R., Santiago, B., & Santana, I. (2014b). The Free and Cued Selective Reminding Test: Validation for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychology*. doi: 10.1111/jnp.12048.
- Levy, R., Howard, R. J., Richards, M., Amaducci, L. A., Derouesne, C., Hofman, A., Huppert, F., Rabins, P. V., Raptopoulos, P., & Whitehouse, P. J. (1994). Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, 6(1), 63-68.
- Lindebooma, J. & Weinstein, H. (2004). Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *European Journal of Pharmacology*, 490, 83-86.
- Luck, J. S., & Hollingworth, A. (2008). *Visual memory*. New York: Oxford University Press.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... , Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Mohs, R., Rosen, W., & Davis, K. (1983). The Alzheimer's disease assessment scale: An instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacology Bulletin*, 19, 448-450.
- Morris, J.C. (1993). The CDR: Current version and scoring rules. *Neurology*, 43, 2412-2413.
- Moulin, C. J., James, N., Freeman, J. E., & Jones, R. W. (2004). Deficient acquisition and consolidation: Intertrial free recall performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 26(1), 1-10.
- Nascimento, S. (2009). *Fluência Verbal Semântica e Fonémica: Estudos psicométricos e normativos numa amostra de adultos idosos saudáveis*. Tese de Mestrado Integrado, não publicada. Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... , Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Pais, J. (2008). As dificuldades de memória do idoso. In B. Nunes (Ed.), *Memória: funcionamento, perturbações e treino* (pp. 153-167). Lisboa: Lidel.
- Pais, J., Cruz, V. T., & Nunes, B. (2008a). A geografia da memória: estruturas anatómicas e tipos de memória. In B. Nunes (Ed.), *Memória: funcionamento, perturbações e treino* (pp. 37-55). Lisboa: Lidel.
- Pais, J., Cruz, V. T., & Nunes, B. (2008b). Como funciona a memória. In B. Nunes (Ed.), *Memória: funcionamento, perturbações e treino* (pp. 3-16). Lisboa: Lidel.

- Pestana, M. H., & Gageiro, J. N. (2005). *Análise de Dados para Ciências Sociais. A Complementariedade do SPSS* (4ª Ed.). Lisboa: Edições Sílabo.
- Perri, R., Carlesimo, G. A., Serra, L., Caltagirone, C. & Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease (2005). Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27 (8), 1033–1055. doi: 10.1080/13803390490919317
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183-194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Petersen, R. C. (2011). Mild cognitive impairment. *The new england journal of medicine*, 364, 2227-34.
- Petersen, R. C., & Bennett, D. (2005). Mild cognitive impairment: Is it Alzheimer's disease or not? *Journal of Alzheimer's Disease*, 7, 241–245.
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214–228. doi:10.1111/joim.12190
- Petersen, R. C., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Smith, G. E., & Jack, C. R. (2009). Mild cognitive impairment: Ten years later. *Archives of Neurology*, 66(12), 1447–1455. doi:10.1001/archneurol.2009.266
- Petersen, R.C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: An overview. *CNS Spectrums*, 13(1), 45-53.
- Petersen, R. C., Smith, G., Kokmen, E., Ivnik, R. J., & Tangalos, E. G. (1992). Memory function in normal aging. *Neurology*, 42(2), 396-401.
- 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. *Formerly Archives of Neurology*, 56(3), 303-308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
- Portet, F., Ousset, P.J., Visser, P.J., Frisoni, G.B., Nobili, F., Scheltens, P., & Touchon, J. (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: A critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77(6), 714–718. doi:10.1136/jnnp.2005.085332
- Rabin, L. A., Paré, N., Saykin, A. J., Brown, M. J., Wishart, H. A., Flashman, L. A., & Santulli, R. B. (2009). Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychology, Development and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 16(3), 357–376. doi:10.1080/13825580902825220
- Reitan, M. R. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Ribeiro, F., Guerreiro, M., & Mendonça, A. (2007). Verbal learning and memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29 (2), 187–197. doi: 10.1080/13803390600629775
- Ries, M. L., Jabbar, B. M., Schmitz, T. W., Trivedi, M. A., Gleason, C. E., Carlsson, C. M., ... Johnson, S. C. (2007). Anosognosia in mild cognitive impairment: Relationship to activation of cortical midline structures involved in self-appraisal. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 13(3), 450–461.

doi:10.1017/S1355617707070488

- Rosen, W., Mohs, R., & Davis, K. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, *141*, 1356-1364.
- Saka, E., Mihci, E., Topcuoglu, M. A., & Balkan, S. (2006). Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Turkish people. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*, 745-751. doi:10.1016/j.acn.2006.08.007
- Santana, I. (2003). O Defeito Cognitivo Ligeiro: Entre o envelhecimento e a demência. *Psychologica*, *34*, 99-115.
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., . . . Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology*, *69*, 1859-1867. doi:10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7
- Sarazin, M., Chauviré, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnéhun, S., de Souza, L. C., . . . Dubois, B. (2010). The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: An MRI study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *22*, 285-294. doi:10.3233/JAD-2010-091150
- Schmand, B., Jonker, C., Hooijer, C., & Lindeboom, J. (1996). Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*, *46*, 121-125.
- Schwartz, L.B. (2011). Memory and the Brain. In B.L. Schwartz (Ed.), *Memory: Foundations and applications* (pp. 29-57). Thousand Oaks, California: SAGE
- Silva, D., Guerreiro, M., Marôco, J., Santana, I., Rodrigues, A., Bravo Marques, J., & Mendonça, A. (2012). Comparison of four verbal memory tests for the diagnosis and predictive value of mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *2* (1), 120-131. doi:10.1159/000336224
- Simões, M. R. (2012). Instrumentos de avaliação psicológica de pessoas idosas: Investigação e estudos de validação em Portugal. *Revista Ibero-Americana de Diagnóstico e Avaliação Psicológica (RIDEP)*, *34*(1), 9-33.
- Simões, M. R., Freitas, S., Santana, I., Firmino, H., Martins, C., Nasreddine, Z., & Vilar, M. (2008). *Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Versão final portuguesa*. Serviço de Avaliação Psicológica, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra, Coimbra.
- Smith, E. G., & Ivnik, J. R. (2004). Neuropsicologia Normativa. In R.C. Petersen (Ed.), *Défice Cognitivo Ligeiro. O Envelhecimento e a Doença de Alzheimer* (pp. 1-14, J. N. Almeida, Trad.). Lisboa: Climepsi Editores. (Original publicado em 2003).
- Smith, G., & Rush, K. B. (2006). Normal Aging and Mild Cognitive Impairment. In D.K. Attix, & K.A. Welsh-Bohmer (Eds.), *Geriatric neuropsychology: Assessment and intervention* (pp. 27- 55). New York: The Guilford Press.
- Spanan, P., Raaijmakers, J., & Jonker, C. (2003). Alzheimer's disease versus normal ageing: A review of the efficiency of clinical and experimental memory measures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*, 216-233.
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*(3), 232-243.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, *82* (3), 171-177. doi:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>.
- Squire, L. R. (2009). Memory and brain systems: 1969–2009. *The journal of neuroscience*, 29 (41), 12711-12716. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3575-09.2009
- Squire, L. R. & Kandel, E. R. (2002). *Memória: da mente às moléculas*. Porto: Porto Editora
- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S., ..., Rigaud, A. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 20(4), 219-224.
- Tremond, G., Miele, A., Smith, M. M., & Westervelt, H. J. (2010). Comparison of verbal memory impairment rates in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32 (6), 630–636. doi: 10.1080/13803390903401328
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organisation and memory*. New York: Academic Press.
- Tulving, E. (1993). What is episodic memory. *Currents directions in psychological science*, 3 (2), 67-70.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53,1-25. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Tulving, E., & Schacter, L. D. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247, 301-306.
- Tulving, E., & Thomson, D. M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*, 80(5), 352-373.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., ... , Leirer, O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37-49.
- Wanga, Q. S. & Zhoua, J. N. (2002). Retrieval and encoding of episodic memory in normal aging and patients with mild cognitive impairment. *Brain Research*, 924, 113–115
- Wechsler, D. (2008a). *WAIS-III: Escala de Inteligência de Wechsler – 3.ª Edição: Manual de administração e cotação*. Lisboa: Cegoc.
- Wechsler, D. (2008b). *WMS-III: Escala de Memória de Wechsler – 3.ª Edição: Manual de administração e cotação*. Lisboa: Cegoc.
- World Health Organization (1992). *International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) (10th revision)*. Geneva: World Health Organization.
- Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annual Reviews Neuroscience*, 16, 547-563.