

SERGILAINÉ PEREIRA MARTINS

**MEMÓRIA PROSPECTIVA EM PACIENTES COM
DOENÇA DE ALZHEIMER LEVE**

CAMPINAS

Unicamp

2007

SERGILAINÉ PEREIRA MARTINS

**MEMÓRIA PROSPECTIVA EM PACIENTES COM
DOENÇA DE ALZHEIMER LEVE**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para obtenção do título de Mestre em
Ciências Médicas, área de concentração em Neurologia

ORIENTADOR: PROF. DR. BENITO PEREIRA DAMASCENO

CAMPINAS

Unicamp

2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M366m Martins, Sergilaine Pereira
A Memória prospectiva em pacientes com doença de alzheimer leve / Sergilaine Pereira Martins. Campinas, SP : [s.n.], 2008.

Orientador : Benito Pereira Damasceno
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cognição. 2. Testes neuropsicológicos. 3. Demência. 4. Alzheimer, doença de. I. Damasceno, Benito Pereira. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : Evaluation of prospective memory in patients with mild Alzheimer's disease

Keywords: • Cognition
• Neuropsychological tests
• Dementia

Titulação: Mestre em Ciências Médicas

Área de concentração: Neurologia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno
Profa. Dra. Mônica Sanches Yassuda
Prof. Dr. Fernando Cendes

Data da defesa: 28 - 02 - 2008

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Benito Pereira Damasceno

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). Monica Sanches Yassuda ×

×

2. Prof(a). Dr(a). Fernando Cendes

3. Prof(a). Dr(a). Benito Pereira Damasceno ×

×

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, área de concentração em Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 28/02/2008

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a meus pais,
Dalva e Sergio, e a minha querida
filha Nicole.*

AGRADECIMENTOS

À minha filha Nicole, pela sua paciência e apoio neste período de dedicação profissional e acadêmica.

Ao Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno pelo apoio, incentivo e dedicação ao meu desenvolvimento e por ter compartilhado comigo seu vasto conhecimento.

Aos Profs. Drs. Mônica Sanches Yassuda, Fernando Cendes e Andréia Aléssio Vieira Alves, pelas valiosas contribuições.

Ao departamento de Neurologia da FCM-UNICAMP, especialmente à Cecília.

Aos pacientes e seus familiares, por terem tornado este estudo possível.

Aos meus pais Dalva e Sergio, pelo apoio e desprendimento num momento tão delicado de nossas vidas.

	PÁG.
RESUMO	<i>viii</i>
ABSTRACT	<i>x</i>
1- INTRODUÇÃO	12
2- OBJETIVOS	33
3- METODOLOGIA	35
4- RESULTADOS	44
5- DISCUSSÃO	54
6- CONCLUSÃO	61
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1- Análise descritiva e comparações de idade e escolaridade entre os grupos.....	45
Tabela 2- Análise descritiva e comparações dos desempenhos nos testes neuropsicológicos entre os grupos.....	46
Tabela 3- Descrição dos dados dos 20 pacientes do grupo DA leve nos teste de MP e tarefas de MR (escores transformados na escala de 0 a 1).....	47
Tabela 4- Resultados da comparação da MP com a MR no grupo DA.....	48
Tabela 5- Análise descritiva e comparações do desempenho do grupo DA nos dois Testes.....	48
Tabela 6- Análise descritiva e comparações dos desempenhos dos grupos nos testes de MP.....	49
Tabela 7- Coeficientes do Índice de Kappa entre os testes.....	50
Tabela 8- Medidas de acurácia cós testes MP para o diagnóstico de DA.....	51
Tabela 9- Comparaçãodas medidas de acurácia dos tesstes MP para o diagnóstico de DA.....	52
Tabela 10- Valores do teste de correlação de Spearman no grupo DA.....	53

RESUMO

A memória prospectiva (MP) vem sendo investigada como uma das formas de memória mais precocemente alteradas nos quadros de doença de Alzheimer (DA). O objetivo deste estudo foi estudar a MP em pacientes com DA e verificar se esta está particularmente alterada nos estágios iniciais da doença. Foram estudados 20 pacientes com DA leve com MEEM (Mini-Exame do Estado Mental) entre 16 e 24 e CDR = 1 e 20 sujeitos controles sem doenças neurológicas ou psiquiátricas, pareados com o grupo de pacientes com DA em idade, sexo e escolaridade. O diagnóstico de DA foi baseado nos critérios de DSM-IV (APA, 2000) / NINCDS-ADRDA (McKahn et al., 1984). Todos realizaram avaliação neuropsicológica incluindo: atenção/concentração - subteste dos Dígitos de WAIS-R; função executiva- Teste de Trilhas (“Trail Making”) A e B; depressão e ansiedade- Escala Cornell de Depressão em Demência; discriminação visual- Teste das Figuras Amorfas; memória retrospectiva- Teste de Aprendizado auditivo-verbal de REY - RAVLT; e memória prospectiva. A MP foi avaliada pelos seguintes testes: Teste da Consulta e Teste do Pertence (subtestes do Teste de Memória Comportamental Rivermead-RBMT; Wilson, 1989); Teste do Relógio e Teste dos Animais (idealizados para este estudo). Os resultados mostraram que: (1) os testes do Relógio e dos Animais (usados pela primeira vez neste estudo) são tão ou mais sensíveis que os do Teste de Memória Comportamental Rivermead-RBMT; (2) não houve diferença de desempenho entre a tarefa de MP baseada em tempo e as tarefas de MP baseadas em evento; (3) tanto a MP quanto a MR se encontram significativamente alteradas no grupo DA leve em relação ao grupo controle; e (4) o grupo DA leve apresentou um desempenho significativamente inferior nos testes de MR que nos testes de MP.

ABSTRACT

The prospective memory (PM) is being investigated as one of the types of memory that are earlier impaired in the Alzheimer's disease. Our objective in this study was to evaluate the PM in mild DA patients and to check if it is significantly affected in the early stages of the disease. We studied 20 patients with mild AD, with MMSE (Mini-Mental Status Examination) scores between 16 and 24, and CDR = 1 and 20 control subjects without neurological or psychiatric diseases, matched in age and education with the DA patients. The diagnosis of AD was based on DSM-IV and NINCDS-ADRDA criteria. All subjects were submitted to neuropsychological assessment of: attention/concentration- WAIS-R Digit Span Test; executive function- Trail Making Test A and B; Anxiety/Depression- Cornell's Depression Scale for dementia; visual discrimination- amorphous designs test; retrospective memory (RM)- Rey Auditory Verbal Learning Test; and prospective memory. Prospective memory was evaluated by the followings tests: Appointments test and Belongings test (subtests of Rivermead Behavioural Memory Test-RBMT (Wilson, 1989); Clock test and Animal test (developed to this study). The results of the study demonstrated that: (1) clock and animals tests are as sensible as or more sensible than the RBMT' subtests; (2) there was no difference between time-based PM tasks and event-based PM tasks; (3) PM and RM were significantly impaired in mild AD patients when compared to the controls subjects; and (4) AD patients showed significant lower performance in the MR tests compared with the PM tests.

1- INTRODUÇÃO

O crescimento da população de idosos, em números absolutos e relativos, é um fenômeno mundial e está ocorrendo em um nível sem precedentes. Os progressos técnicos e científicos têm levado a um aumento na sobrevivência da população. Conforme estimativa da Organização das Nações Unidas, essa tendência é crescente em quase todo o mundo.

Segundo o IBGE (2000), o envelhecimento no Brasil tem ocorrido em virtude de um importante declínio na taxa de natalidade, que se acelerou ao longo dos anos 80, estreitando a pirâmide etária brasileira. Outra característica importante e que tem contribuído para o envelhecimento da população, é o aumento da expectativa de vida em razão da substituição de causas de morte como doenças infecciosas e parasitárias por cardiopatias e câncer. O Censo 2000 mostra que a população de 60 anos de idade ou mais no Brasil era de 14.536.029 de pessoas, contra 10.722.705 em 1991. O peso relativo da população idosa no início da década de 90 representava 7,3%, enquanto, em 2000, essa proporção atingia 8,6%. Neste período, por conseguinte, o número de idosos aumentou em quase quatro milhões de pessoas, fruto do crescimento vegetativo e do aumento gradual da expectativa média de vida. Trata-se, certamente, de um grupo bastante numeroso de pessoas, com tendência de crescimento nos próximos anos (IBGE, 2000). Pode-se observar, a partir dos dados apresentados acima que, em todo o mundo, assim como no Brasil, existe uma tendência ao aumento do número total e percentual da população de idosos, o que provavelmente terá repercussão nos serviços de saúde e na sociedade de uma maneira geral. A maior sobrevivência da população traz como consequência uma mudança nos perfis de mortalidade e morbidade. Assim, a incidência das doenças crônicas e degenerativas é a principal causa de morte entre a população idosa.

A demência é um dos principais problemas de saúde da população idosa, e sua prevalência quase dobra a cada cinco anos em indivíduos com mais de 60 anos de idade (Hofman et al., 1991). Embora sua prevalência não tenha sido claramente estabelecida, estima-se que a doença de Alzheimer é responsável por 50-60% de todas as demências (Blennow et al., 2006). Apesar da prevalência da demência aumentar com a idade (1% a 5% aos 65 anos, 20% aos 80 anos e 45% em indivíduos acima dos 90 anos), ela não pode ser considerada como resultado inevitável do envelhecimento (Miller et al., 1994).

Os critérios diagnósticos para demência são principalmente clínicos. A anamnese e a avaliação neuropsicológica tem um papel central na realização do diagnóstico.

Uma das principais características clínicas na demência de Alzheimer é o transtorno de memória. Esta, por sua vez, não é um sistema unitário e pode ser dissociada em diferentes tipos ou sistemas (Cummings e Mega, 2003). Vários grupos de pacientes podem apresentar dificuldades em testes para um determinado tipo de memória, enquanto sua performance para outros tipos pode estar no mesmo nível da população normal. Os estudos por imagem cerebral mostram também que diferentes áreas são ativadas para diferentes tarefas. Baseado nesses achados, foram feitas tentativas para classificação da memória.

A memória retrospectiva (MR), que envolve a lembrança de eventos do passado, tem recebido mais atenção nas pesquisas de diagnóstico de DA. Em contraste com a extensa literatura sobre MR, existem poucos estudos em relação à memória prospectiva (MP) nos quadros de DA. Porém, a rotina clínica mostra que os pacientes procuram orientação médica muito mais pelas queixas de falhas em MP que em MR. A MP envolve a lembrança para ações futuras e os déficits nesse tipo de memória podem causar sérias repercussões no funcionamento cotidiano do indivíduo. Exemplos desse tipo de memória incluem lembrar-se de tomar um medicamento ou de dar um recado a alguém (Huppert e Beardsall, 1993). Obviamente, viver independentemente em uma comunidade requer um bom funcionamento de ambos os tipos de memória, prospectiva e retrospectiva. A MP vem sendo investigada como uma das formas de memória mais precocemente alteradas nos quadros de doença de Alzheimer. Os resultados de tais estudos foram inconclusivos.

O diagnóstico precoce da DA se torna imperativo, visto que os tratamentos que retardam a evolução da doença se mostram mais eficientes na medida em que são administrados nas fases iniciais da doença.

Esta pesquisa teve como objetivo verificar se a MP está particularmente alterada nos estágios iniciais da DA, buscando uma melhor avaliação neuropsicológica nesta fase da doença.

1.1- Demência

Entre as síndromes mentais observadas nos pacientes idosos, a demência é uma das mais freqüentes. A demência da DA é uma síndrome degenerativa do tipo crônica, progressiva, que atinge duas ou mais funções mentais, sobretudo a memória para fatos recentes, o juízo e o raciocínio intelectual. Seu diagnóstico pode ser estabelecido pelos critérios propostos pelo DSM-IV (APA, 2000). A DA é a causa mais freqüente de demência. Vários autores que investigaram a incidência de demência e DA encontraram aumento de sua prevalência com o envelhecimento (Bachman et al., 1993; Bickel e Cooper, 1990; Letenneur et al., 1994; Johansson e Zarth, 1995).

No Brasil, os estudos epidemiológicos de demência em idosos ainda são escassos. Ramos et al. (1993) encontraram 27% de prevalência de casos de transtorno mental possível em uma amostra de 1602 idosos residentes na cidade de São Paulo. Almeida et al. (1997), avaliando uma população de 351 idosos de um Centro de Saúde na cidade de São Paulo, encontraram a prevalência de 13,4% de déficit cognitivo. Herrera et al. (2002), em um estudo populacional, encontraram uma prevalência de 7,1% de demência na cidade de Catanduva, São Paulo.

Apesar de se ter estabelecido critérios neuropsicológicos, patológicos e de neuroimagem para a diferenciação entre o normal e o patológico, o diagnóstico de demência continua representando um desafio. O uso de critérios clínicos inexatos pode causar confusões não só na distinção entre os quadros demenciais, como também entre o curso de uma demência e o curso normal do envelhecimento, visto que os distúrbios cognitivos são superponíveis aos da senescência normal (Damasceno, 1999).

Atualmente, os estudos de marcadores genéticos podem ajudar a fazer um diagnóstico diferencial, mas não podem predizer quando o sujeito manifestará os sintomas clínicos, e atualmente não são usados na investigação diagnóstica. Segundo Roses (1995), dependendo da idade em que se realize a genotipagem, o risco quantitativo de sofrer a doença pode ser menor que o risco de morrer em um acidente automobilístico.

A avaliação neuropsicológica tem um papel central na identificação inicial e no diagnóstico diferencial do quadro demencial, sendo de grande importância para o desenvolvimento de qualquer terapia potencial para retardar o progresso da doença, principalmente porque ela deve ser oferecida durante a etapa inicial do processo demencial, já que, neste momento, o tratamento pode trazer benefícios mais expressivos. Infelizmente, em nosso meio o diagnóstico geralmente se realiza em etapas avançadas da doença, quando o comprometimento do sistema nervoso central já se encontra generalizado.

1.2- Doença de Alzheimer

1.2.1- Histórico

A doença de Alzheimer (DA) foi descrita inicialmente em 1907 pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer, que estudou uma paciente de 56 anos, falecida num hospital psiquiátrico de Munique, com quadro de declínio de memória grave e progressivo, associado a outros déficits cognitivos como apraxia, afasia, agnosia e desadaptação social, com piora progressiva dos sintomas (Albert e Drachman, 2000). A paciente faleceu 4 anos e 6 meses após a primeira consulta e a necropsia mostrou alterações específicas. O exame anatomopatológico revelou atrofia do córtex cerebral, com pequenos aglomerados de material degenerado (“placas senis” ou “placas neuríticas”) e, no interior dos neurônios, depósitos de estruturas fibrilares (“emaranhados neurofibrilares”). Em 1910, Kraepelin propôs denominar essa estranha doença com o nome do seu descobridor, Alzheimer (Graeber et al., 1997). Esta denominação passou a ser considerada apenas para as demências pré-senis, diferentes da demência senil da época.

Em 1968, um estudo mostrou que os mesmos achados neuropsicológicos existiam nas demências senis degenerativas que aparecem acima dos 65 anos e assim ambas demências começaram a fazer parte de uma mesma entidade (Blessed et al., 1968). A partir de 1970, de acordo com o estudo publicado por Tomlinson et al. (1970), considera-se que a maioria das demências que ocorrem no período senil é resultado de DA. As duas formas de demência degenerativa primária, a senil e a pré-senil, passaram a ser chamadas, como uma entidade única, de doença de Alzheimer (DA).

1.2.2- Epidemiologia e fatores de risco

A DA é a forma mais comum de demência, sendo responsável por 50-60% dos casos. A prevalência dos casos de demência é de 1% nos idosos de 60-64 anos, mas mostram um aumento exponencial com a idade. Na população com 85 anos ou mais, a prevalência é de 24-33% no mundo ocidental (Ferri et al., 2005).

Além da idade, que é o fator de risco mais comum para a doença, vários estudos têm sugerido outros. A capacidade de reserva cerebral é determinada pelo número de neurônios e suas sinapses e pela arborização dendrítica, associadas às estratégias cognitivas relacionadas ao estilo de vida. Assim, o decréscimo desta reserva tem sido relacionado com a baixa realização ocupacional e educacional, baixa habilidade mental na infância e baixa atividade física e mental na idade senil. Os fatores de risco para doença vascular, incluindo hipercolesterolemia, hipertensão arterial, aterosclerose, doença coronariana, obesidade, tabagismo e diabetes, também têm sido admitidos para a DA (Mayeux, 2003). Ainda precisa ser estabelecido se estes fatores são causais para DA, levando a processos patogênicos resultando em placas e emaranhados neurofibrilares, ou se induzem a uma patologia cerebrovascular que se somaria a uma patologia clinicamente silenciosa, levando ao desenvolvimento do quadro clínico. Além disso, vários estudos epidemiológicos têm mostrado que o trauma cerebral pode ser um fator de risco (Jellinger, 2004). Apesar dos fatores ambientais serem importantes para o aumento do risco da forma esporádica de DA, a doença tem mostrado uma base genética significativa (Reynols e Fratiglioni, 2006).

1.2.3- Quadro clínico

A DA caracteriza-se por um comprometimento progressivo das funções cognitivas e degeneração cerebral, sobretudo do córtex entorrinal-hipocampal e temporo-parietal, onde se observam emaranhados neurofibrilares, perda de axônios (atrofia) e axônios degenerados (placas neuríticas) (Lendon et al., 1997).

Seu quadro clínico é lentamente progressivo, apresentando dificuldade de memória como o principal e mais importante sintoma. Aos poucos, os pacientes desenvolvem dificuldade de linguagem, compreensão, orientação, habilidades visuomotoras

e visuoespaciais e de raciocínio abstrato, labilidade afetiva, redução intelectual, desorientação no tempo e espaço e, mais tarde, diminuição da movimentação espontânea e dos movimentos finos, assim como sintomas extrapiramidais.

A doença pode (algumas vezes, durante muitos anos) ter outras formas iniciais, manifestando-se como desorientação visuo-espacial, afasia progressiva, transtorno psicótico. Com a evolução da doença, o paciente se torna apático, com incontinência fecal e urinária, incapaz de cuidar de si próprio, adotando, na fase final, uma postura em flexão do corpo, com contraturas, totalmente esvaziado de suas funções psíquicas superiores (Damasceno, 2000).

1.2.4- Critérios diagnósticos

O diagnóstico da doença de Alzheimer baseia-se (1) no quadro clínico, com declínio de múltiplas funções cognitivas, sem distúrbio de consciência, com início insidioso e piora progressiva, interferindo com as atividades da vida diária do paciente; e (2) no afastamento de várias outras patologias potencialmente causadoras de demência.

A utilização de critérios diagnósticos bem estabelecidos vem sendo preconizada para aumentar a confiabilidade do diagnóstico clínico de DA. Entre esses critérios, os propostos pelo DSM-IV (APA, 2000), da Associação Psiquiátrica Americana, e os critérios estabelecidos por um grupo de trabalho do Instituto Nacional de Neurologia dos EUA (“NINCDS-ADRDA Work Group”, Mckhann et al., 1984) estão entre os mais utilizados pelos pesquisadores.

O diagnóstico de síndrome demencial pode ser estabelecido segundo os critérios do DSM-IV (APA, 2000), desde que sejam satisfeitos os itens de A à D:

A) Desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos manifestando-se por:

- 1) Déficit de memória
- 2) Pelo menos um dos déficits seguintes:
 - Afasia
 - Agnosia

- Apraxia
- Transtorno da função executiva

B) Os déficits cognitivos de A devem ser de tal grau que comprometem significativamente as funções social e ocupacional do indivíduo e constituem declínio significativo em relação ao seu nível pré-mórbido de funcionamento.

C) Esses déficits não ocorrem exclusivamente durante episódio de delírio.

D) Esses déficits não podem ser explicados por outros transtornos psiquiátricos.

O grupo de trabalho do NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984) estabeleceu critérios para o diagnóstico de demência e doença de Alzheimer.

Segundo esse grupo, demência é um declínio de memória e de outras funções cognitivas em relação ao nível de desempenho prévio do paciente, determinado pela história do declínio e por anormalidades notadas no exame clínico e na avaliação neuropsicológica. O diagnóstico de demência não pode ser feito quando a consciência está alterada por delírio, torpor ou coma, ou quando outras alterações clínicas alteram a avaliação do estado mental. A demência é um diagnóstico baseado no comportamento e não pode ser determinado por tomografia computadorizada, eletroencefalografia ou outros instrumentos laboratoriais.

Os critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer (NINCDS-ADRDA) classificam a doença em provável, possível e definitiva:

- DA Provável- síndrome demencial típica, sem confirmação histopatológica.
- DA Possível- síndrome demencial com fatores clínicos atípicos, com variações na apresentação dos sintomas ou no curso clínico, porém sem outro diagnóstico alternativo.
- DA Definitivo- critérios clínicos para DA Provável com confirmação histopatológica.

Com a utilização de critérios diagnósticos clínicos, como os que foram empregados neste trabalho, as amostras selecionadas da população com DA resultariam em concordância com critérios anatomopatológicos desta doença em torno de 80% a 90%.

1.3- Memória

Podemos adquirir novos conhecimentos acerca do mundo porque as experiências pelas quais passamos modificam nosso encéfalo. Uma vez que aprendemos, é possível manter o conhecimento em nossa memória por um tempo bastante longo, pois alguns aspectos dessas modificações persistem no encéfalo. Posteriormente, podemos atuar sobre o conhecimento armazenado na memória, agindo e pensando de novas maneiras. A memória é o processo pelo qual aquilo que aprendemos persiste ao longo do tempo. Perder a memória leva a perda de si mesmo, à perda da história de uma vida e das interações duradouras com outros seres humanos (Larry e Kandel, 2003). Existem diferentes etapas no processo de memória, tais como aquisição, codificação, armazenamento e evocação (Tulving, 1987).

Um dos achados fundamentais que emergiram da ciência cognitiva na última metade do século passado é que a memória é um processo fragmentado, e que os diferentes subtipos de memória dependem de diferentes locais anatômicos (Small, 2001). O prejuízo no desempenho de algumas tarefas em contraposição ao desempenho normal em outras, evidencia a presença de diferentes sistemas de memória (Xavier, 1996).

Os primeiros estudos sobre memória ocorreram no início do século 20, quando Pavlov (1927) e Thorndike (1913), trabalhando com modelos animais, descreveram, respectivamente, o condicionamento clássico e o condicionamento operante ou instrumental (Larry e Kandel, 2003).

O pioneiro a descobrir que os processos da memória têm localização específica no cérebro humano foi Wilder Penfield. Ocasionalmente, verificou que a estimulação elétrica dos lobos temporais produzia o que ele chamou de “resposta experiencial” ou

retrospecção, na qual o paciente descrevia uma recordação coerente de uma experiência anterior. Estas respostas, produzidas pela estimulação dos lobos temporais, eram raras.

No início da década de 50, o papel dos lobos temporais na memória ficou mais bem definido, como resultado de um estudo de um dos colaboradores de Penfield, Brenda Milner, sobre os efeitos da ablação bilateral do lobo temporal. O caso mais bem estudado foi de HM, que, imediatamente após a cirurgia, passou a apresentar um déficit devastador de memória – perdeu a capacidade de formar memórias de longo prazo. Todavia, conservava suas memórias para os eventos de sua vida que haviam precedido a operação; lembrava seu nome e conservava o uso da linguagem, mantendo um vocabulário normalmente variado. A sua memória de curto prazo também estava intacta. O seu maior problema estava em transferir o aprendizado da memória de curto prazo para a de longo prazo. Porém, apesar de seus profundos déficits de memória, esse paciente era capaz de aprender e de se lembrar de determinados tipos de tarefa, como as pessoas normais, por longos períodos de tempo. HM podia aprender normalmente novas habilidades motoras (memória automática). Esse paciente também se mostrava capaz de um bom desempenho na forma de aprendizado chamado *priming* (no qual o reconhecimento é facilitado por exposição prévia das palavras ou percepções visuais) e apresentava uma maior capacidade para se lembrar de itens quando eram dadas dicas (“*cued item*”) (Kandel et al., 2000). Existem características importantes nas tarefas que estes pacientes conseguem aprender: elas têm uma qualidade automática e não exigem o recordar consciente (memória implícita).

A memória implícita é automática e reflexiva, não dependente de processos conscientes ou cognitivos, nem de esforço deliberado. Ela se acumula lentamente no curso do treinamento repetitivo e é expressa pela melhora no desempenho. Não pode ser expressa através de palavras ou de um processo consciente. É a memória dos procedimentos, das habilidades perceptivas e motoras. A memória implícita depende do cerebelo (aprendizado motor), da amígdala (medo condicionado), e, para as formas mais simples de aprendizado, dos sistemas sensoriais e motores específicos, que são recrutados para a tarefa (Kandel et al., 2000).

Por outro lado, a memória explícita é uma forma de memória que é acessível à consciência, adquirindo conhecimento sobre pessoas, lugares e coisas. É a informação sobre eventos autobiográficos, de eventos passados e depende de processos cognitivos como avaliação, comparação e inferência.

O filósofo americano Willian James diferenciou a memória em memória de curta duração (de segundos a minutos sendo essencialmente uma extensão do momento presente) e de longa duração (duração de semanas ou meses ou por toda a vida).

As lesões do lobo temporal medial só interferem com o armazenamento de longo prazo das novas memórias explícitas. O hipocampo parece ser apenas um depósito temporário para a memória de longo prazo. Em última análise, ele transfere a informação aprendida para outras áreas, provavelmente o córtex cerebral, para ser armazenada.

O sistema de memória do lobo temporal medial inclui o hipocampo, o córtex entorrinal (importante local de entrada para o hipocampo), o subículo (para o qual se projeta o hipocampo) e os córtices para-hipocampais. O hipocampo funcionaria como um facilitador, uma estação intermediária, para o armazenamento de uma informação captada, mas não como local para armazenamento de longo prazo da informação. A informação mantida provisoriamente é, depois, transformada, por algum processo em um depósito de longo prazo, mais duradouro. Um sistema de busca-e-recuperação procura no depósito da memória, e faz com que a informação fique disponível para tarefas específicas. A memória não fica localizada em apenas uma estrutura cerebral (Kandel et al., 2000).

1.3.1- Memória no envelhecimento normal e na doença de Alzheimer

Muitos idosos se mantêm intelectualmente intactos e alguns apresentam notáveis contribuições até seus últimos anos. Verdi, Eleonor Roosevelt, Picasso, Rebecca West e Richard Strauss são alguns exemplos bem conhecidos.

Apesar de alguns idosos manterem bons níveis de desempenho cognitivo, na maioria dos casos o envelhecimento leva a um declínio das habilidades cognitivas. As mudanças relacionadas com a idade não atingem todas as regiões corticais da mesma

forma. À medida que diferentes domínios cognitivos envolvem topografias corticais independentes, o efeito do envelhecimento não será cognitivamente difuso.

Vários estudos mostram que, entre os domínios cognitivos, a memória apresenta declínio importante com o envelhecimento. Apesar da prevalência ser incerta, o declínio da memória ocorre em mais do que 40% dos indivíduos com mais de 60 anos. Apesar da alta prevalência, ou talvez devido a ela, existe um contínuo debate sobre se o declínio da memória em pessoas idosas saudáveis deveria ser considerado uma entidade clínica (Small, 2001).

O fato das alterações de memória serem mais pronunciadas na lembrança livre que no reconhecimento (lembrança com pistas) sugere que o principal déficit não esteja no armazenamento, mas na recuperação da informação (Mejia et al., 1998).

Neuropsicólogos, neurofisiologistas e pesquisas da neuroimagem cerebral sugerem que o córtex pré-frontal e o lobo temporal medial são mais sensíveis às mudanças relacionadas à idade (Small, 2001). Small et al. (1999), em um estudo longitudinal, estabeleceu a existência de um declínio da memória associada à idade o qual não ocorre difusamente em todos os domínios cognitivos. Além disso, as alterações de memória do envelhecimento normal se expressam diferencialmente nas medidas dependentes do hipocampo, como a aquisição da informação e memória recente, sendo menor para a memória de retenção.

Este declínio da memória é inicialmente lento, mas se torna evidente após os 60 anos de idade. O padrão de deteriorização de memória no idoso normal assemelha-se ao encontrado nas fases iniciais da DA. Ocorre um declínio mais acentuado na *memória operacional* e da *memória secundária* (“recente”) do que na *memória primária* (“*imediata*”) e da *memória terciária* (“*remota*”). As dificuldades do idoso são maiores para a memória episódica do que para memória semântica e pioram na seguinte seqüência (ordem crescente): memória de procedimento, reaprendizado, memória de reconhecimento, evocação baseada em pistas contextuais, evocação livre e memória prospectiva. O envelhecimento afeta, sobretudo, a memória prospectiva e a evocação livre e retardada de material verbal aprendido, preservando sua lembrança baseada em pistas contextuais. (Craik, 1986; Damasceno, 1999)

Tipicamente os estudos de memória focam na lembrança de fatos passados, memória semântica ou memória para lista de palavras, comumente referidas, de forma conjunta, como memória retrospectiva (MR). Outro tipo importante de memória tem sido negligenciado nos estudos da doença de Alzheimer - a memória prospectiva (MP) ou memória de intenção (Huppert e Beardsall, 1993). Por essa razão, optamos por tornar a MP o objetivo deste estudo.

1.3.2- Memória prospectiva

Memória prospectiva é a memória para as atividades que devem ser realizadas em um momento apropriado do futuro (como pagar uma conta, tomar uma medicação ou dar um recado a alguém), sem nenhuma forma de instrução explícita para a lembrança. Os testes usados para avaliar a MP envolvem a apresentação de uma informação a qual o paciente será chamado a reconhecer ou lembrar em resposta a um sinal do experimentador, num momento posterior (Einstein et al., 1995). Este tipo de memória contrasta com a memória retrospectiva, que é a memória para eventos passados.

A partir dos trabalhos de Craik (1986), tem havido um interesse crescente pelo estudo da memória prospectiva (MP). Ele supunha que as alterações de memória relacionadas com a idade seriam maiores nas tarefas de MP que nas tarefas de memória retrospectiva.

Einstein e McDaniel (1990) distinguiram as tarefas de MP de acordo com o fator de desencadeamento da ação: um evento particular (MP baseada em evento) ou um tempo determinado (MP baseada em tempo). As alterações relacionadas com a idade foram mais importantes nas tarefas baseadas em tempo do que nas baseadas em eventos específicos. Outros estudos têm replicado este resultado (Einstein et al., 1995; D'Ydewalle et al., 1999).

A MP consiste de dois componentes: (1) lembrar, no momento apropriado que alguma coisa deve ser feita (componente prospectivo) e (2) lembrar a ação a ser realizada (componente retrospectivo) (Einstein et al., 1992).

Poucos estudos avaliaram separadamente o componente prospectivo e o componente retrospectivo da MP. Um deles, o de Cohen et al. (2003), comparando dois grupos de indivíduos (adultos jovens e idosos), observou que os jovens tiveram uma melhor percepção da dica (componente prospectivo) que os idosos, porém, houve mínima interferência da idade no componente retrospectivo da MP.

McDaniel e Einstein (2007) estabeleceram parâmetros para criação de testes para avaliar a memória prospectiva:

- *A execução da ação pretendida não deve ser imediata:* a tarefa deverá ser realizada em um tempo futuro apropriado.
- *A tarefa de MP deve estar inserida em outra atividade em andamento.*
- *A janela para a iniciação da resposta deve ser restrita:* a resposta é considerada apenas dentro da janela de oportunidade: MP inclui uma janela de oportunidade e é esta que define o esquecimento ou a lembrança da tarefa. A tarefa não pode ser iniciada em qualquer tempo no futuro.
- *O período de tempo para a execução da resposta deve ser limitado:* não pode ser uma tarefa extensa, que exija um longo tempo para a execução (como ler um livro, fazer uma viagem ou procurar um emprego, por exemplo). Em caso de tarefa de laboratório ela deverá ser de segundos ou poucos minutos.
- *Deve haver uma intenção:* este é um fator crítico para a caracterização da tarefa de MP; a intenção ou planejamento da ação não poderá ser formada imediatamente antes da ação, mas deverá ter sido conscientemente formada previamente.
- *Quanto menos a intenção se mantiver na memória de trabalho, mais a tarefa se caracteriza como teste de MP:* ao contrário, se a intenção da tarefa permanece na memória de trabalho, trata-se de uma tarefa de vigilância, não de MP.

Os autores desses parâmetros observam que uma das causas de os estudos de MP não serem conclusivos é a falta de cumprimento de determinados parâmetros nas tarefas de avaliação.

Um desafio importante é saber como a ação pretendida é ativada na janela de oportunidade apropriada. Existem duas propostas para explicar esta ativação: **monitoramento da atenção e lembrança espontânea.**

Uma maneira de entender como as pessoas realizam esse processo de lembrança é assumir que os humanos possuem um sistema de atenção executiva que conscientemente monitora o meio ambiente para os eventos alvos da MP. Outro modo é assumir que um sistema cognitivo automaticamente responde a ocorrência do evento alvo no meio (McDaniel et al, 2004; Einstein et al, 2005).

A marca do monitoramento da atenção é que este processo exige um alto custo de atenção. Pelo menos para as tarefas de MP do cotidiano, em que a formação da intenção e a oportunidade de realizá-la requer horas ou até vários dias, o monitoramento por meio de um processo de atenção sustentada provavelmente não é a estratégia usada, pois se trata de um recurso limitado e rapidamente esgotável. Assim, parece necessário haver um sistema que permita uma lembrança espontânea, e que não comprometa o desempenho das atividades do dia-a-dia.

O processo de recuperação espontânea é sustentado por várias linhas de evidências. A marca de um processo espontâneo é que este ocorra sem a sustentação consciente da intenção. Para realizar uma tarefa de MP, o sujeito deverá correlacionar o fator de desencadeamento da ação (“dica”) com a intenção da ação. Assim, acredita-se que se houver uma associação suficientemente forte entre o estímulo (dica) e a intenção da MP, esta lembrança ocorrerá de maneira mais rápida e com menos recursos cognitivos. Esse padrão está em concordância com a idéia de que a lembrança da MP pode ser sustentada por um processo espontâneo associativo.

Existe uma boa sustentação empírica para ambas as teorias, porém, elas são diametralmente opostas, o que nos leva a supor que existam múltiplos mecanismos para a recuperação na MP (**Teoria do múltiplo processo para MP**). Tal teoria foi desenvolvida

para tarefas de MP baseadas em eventos nas quais as pessoas tendem a usar diferentes processos nas diferentes situações (McDaniel e Einstein, 2000).

Existem três diferentes suposições para essa teoria (McDaniel e Einstein, 2007):

1) Vários tipos diferentes de processos, desde a estratégia de monitoramento até o processo de recuperação espontânea, podem sustentar a MP.

2) O processo que é usado em dada situação depende da variedade das dimensões, incluindo as características da tarefa de MP, a natureza e a demanda da atividade em andamento e as características individuais de cada sujeito. Assim, quando uma pessoa percebe que determinado contexto encoraja a recuperação espontânea, ela provavelmente tenderá menos ao processo de monitoramento. Se, por outro lado, ela julgar que a lembrança espontânea é improvável, tenderá ao monitoramento. A calibração da política de alocação é dinâmica e varia com a mudança da demanda e da crença sobre a dificuldade da tarefa de MP (e também da tarefa em andamento).

3) Existe uma tendência de confiança no processo de recuperação espontânea. Evidências sugerem que o monitoramento não é a estratégia preferida, não apenas porque exige um substancial custo para a atividade em andamento, mas também porque é difícil manter a intenção consistentemente por longos períodos de retenção.

De acordo com a teoria multiprocessual, algumas dicas (fatores desencadeadores da ação) são mais propensas à recuperação espontânea que outras. Assim, com dicas fortes, o monitoramento pode ser desnecessário:

1) Dica alvo distinta: eventos alvos que são diferentes ou salientes para o nosso contexto ou conhecimento de base produzem níveis muito altos de performance em relação às versões não diferenciadas dessas dicas (exemplos: quadros grandes no contexto de quadros pequenos, palavra com significado apresentada no meio de palavras sem significados).

2) Associação da dica do evento alvo com a ação pretendida: algumas vezes as dicas e as ações pretendidas são altamente associadas, e outras não (por exemplo: ver uma propaganda de café e tomar um café e ver a propaganda de café e pagar uma conta).

Kliegel et al. (2001) mostraram que enfatizar a importância da tarefa melhora o desempenho de MP para as baseadas em tempo e não para as baseadas em evento.

Quando ocorre pouca elaboração ou planejamento de uma intenção, o indivíduo estará menos propenso a lembrar.

No mundo real, quando estamos assoberbados, temos menos possibilidades de nos valer de dicas externas como agendas ou calendários. Com a decodificação apressada, pode haver um processamento muito menor da dica alvo e uma resposta atenuada para a discrepância dessa dica quando ela for processada num momento posterior.

Algumas vezes a idade leva a uma diminuição na performance da MP e outras vezes não. Também algumas vezes a divisão de atenção leva a um decréscimo da MP e outras vezes não. É difícil explicar esses resultados da perspectiva de uma visão uniprocessual que assume que o monitoramento controlado do ambiente é crítico para a recuperação da MP. De acordo com essa visão, se os recursos estão comprometidos (idade ou atenção dividida), a performance na MP deveria sofrer. De acordo com a visão multiprocessual, entretanto, o comprometimento dos recursos deve ter efeitos importantes nas tarefas de MP para as quais o monitoramento é necessário para a recuperação, mas deve estar atenuado na performance das tarefas em que a recuperação espontânea seja mais provável.

O planejamento provavelmente exerce um papel crítico na MP do dia-a-dia. O grau de planejamento varia largamente com a característica das tarefas de MP e diferenças individuais influenciando a quantidade e a qualidade do planejamento envolvido. Uma formulação detalhada, com planos mais elaborados, tem um impacto positivo na performance de MP. O planejamento durante a formação da intenção da atividade tem importante consequência para o sucesso da MP (McDaniel e Einstein, 2007).

Goolwitzer (1999) desenvolveu uma técnica para melhorar a memória e execução das ações pretendidas, chamada implementação de intenção: “*Quando a situação X chegar, eu vou realizar a resposta Y*”. Os fatores chaves da implementação da intenção são (a) clara especificação (quando e onde) da situação que será uma boa oportunidade para

iniciar a ação pretendida e (b) ligar esta dica de situação específica para a ação pretendida. Ao invés de uma meta geral para a intenção (como, por exemplo, começar a tomar vitaminas), ele propõe que se forme uma implementação da intenção (todos os dias, na mesa do café da manhã, eu tomarei minha vitamina). A técnica da implementação da intenção é essencialmente uma descrição para um bom planejamento. As tarefas habituais são realizadas de forma regular e sistemática. Como se tornam hábitos, a possibilidade de esquecimento pode ser minimizada. Porém, o novo desafio é lembrar se você já realizou a tarefa ou não. Por exemplo, “será que já tomei minha vitamina hoje?”. Este último erro também é mais freqüente no idoso que no jovem.

1.3.3- Memória prospectiva em idosos normais

O envelhecimento interfere de um modo especial nos processos auto-iniciados de lembrança. A MP é o tipo de memória que requer o maior grau de auto-iniciação; requer que a pessoa lembre de lembrar. Isso difere das tarefas de MR em que o experimentador pede para que o indivíduo se lembre. Geralmente, quanto menos dicas a tarefa de memória possui, mais a recuperação é dependente de um processo auto-iniciado. Assim, a memória de reconhecimento é a que menos demanda uma lembrança auto-iniciada enquanto a MP é a que precisa de um mais alto índice de auto-iniciação (Craik et al., 1987).

O início dos estudos de MP se deu com Craik (1986), num experimento que comparou idosos normais com jovens normais. Esse estudo revelou que, nas tarefas de MP baseadas em tempo, os idosos mostravam um grande declínio em relação ao grupo jovem. Nas tarefas de MP baseadas em evento, este declínio também era significativo, porém menos acentuado que nas tarefas baseadas em tempo (se beneficiam das dicas).

Alguns estudos sobre memória prospectiva optaram por tarefas seminaturalistas, em que o indivíduo teria de realizá-las no seu próprio ambiente, num tempo futuro (como, por exemplo, telefonar para o examinador num determinado período ou postar um questionário) (Einstein e McDaniel, 1990).

Com as tarefas seminaturalistas, os estudos não encontraram nenhum déficit com a idade e, algumas vezes, chegaram a relatar uma melhora do desempenho no idoso (Rendell e Craik, 2000). Uma explicação para estes resultados é que o idoso tenha uma maior possibilidade de controlar suas atividades de rotina, favorecendo o monitoramento, além de poder fazer uso de dicas externas como agendas, bilhetes, calendários. Assim, as tarefas seminaturalistas sofriam vários problemas de controle das estratégias utilizadas para a lembrança e da influência destas variáveis no desempenho do indivíduo avaliado. Por causa desses problemas, as tarefas seminaturalistas foram sendo substituídas por tarefas criadas para serem realizadas laboratorialmente. Nas tarefas de laboratório, a MP tem um importante componente auto-iniciado, principalmente naquelas em que as tarefas são baseadas em tempo.

Einstein e McDaniel (1990) estão entre os pioneiros neste tipo de tarefa, realizando um estudo com jovens e idosos saudáveis, em que a tarefa de MP (apertar uma tecla quando determinada palavra aparecesse na tela) estava inserida em tarefas de memória de curta duração, reconhecimento e lembrança livre. Eles não encontraram piora no desempenho de MP relacionado com a idade. Cherry e LeCompte (1999), num trabalho sobre a influência da idade na MP, obtiveram resultados semelhantes ao de Einstein e McDaniel.

Maylor (1993) realizou um estudo em que mostrava rostos de pessoas famosas para que o indivíduo nomeasse; o teste de MP consistia em apontar sempre que visse alguém com barba ou com cachimbo. Os sujeitos jovens tiveram um melhor desempenho que os idosos na detecção dos eventos alvo. Outros estudos replicaram os resultados do trabalho de Maylor (Mantyla, 1993; Maylor et al., 2000; Maylor et al., 2002).

McDaniel e Einstein (2007) fizeram um vasto levantamento dos estudos sobre MP publicados até esta data, com tarefas de laboratório baseadas em evento, comparando as diferentes faixas etárias. Eles notaram que indubitavelmente vários estudos têm achado um declínio significativo para os idosos em relação aos jovens, reforçando a conclusão de alguns pesquisadores de que “as falhas de MP geralmente aumentam com a idade”. Avaliando os estudos deste levantamento, também notamos que alguns trabalhos têm achado resultados equivalentes ou com diferenças não significativas no nível de

performance dos idosos e dos adultos jovens, reforçando a idéia de que “a MP parece ser uma divertida exceção para as alterações da memória típicas do envelhecimento” (McDaniel e Einstein, 2007). Muitos estudos de laboratório têm ultimamente mostrado menos déficits de MP nas tarefas baseadas em evento do que naquelas baseadas em tempo, onde o processo auto-iniciado é mais pronunciado (Maylor et al., 2002).

McDaniel e Einstein (2007) fizeram também um levantamento dos estudos publicados sobre MP, usando tarefas de laboratório baseadas em tempo. Esses estudos (exceto um, de Patton e Meit, 1993) revelaram que os idosos mostraram um declínio na performance em relação aos jovens, de tal modo que, quanto mais velho o indivíduo avaliado, maiores são esses déficits. Pode-se considerar que o processo auto-iniciado, que é mais pobre no idoso, seja o responsável por esses resultados. Também, o monitoramento efetivo do tempo parece diminuir com a idade (nos jovens ele aumenta momentos antes do instante em que a tarefa tem que ser realizada). Entender os fatores que influenciam o comportamento de monitoramento pode ser a chave para explicar a discrepância entre os déficits relacionados com a idade nas tarefas de laboratório e a ausência desses déficits nas tarefas seminaturalistas.

1.3.4- Memória prospectiva na doença de Alzheimer

A relação das alterações na MP com a demência é de interesse, por vários motivos. Primeiro, as dificuldades de MP podem ser especialmente preocupantes para adultos com DA e construir um desafio frustrante para seus cuidadores (Camp et al., 1996). Segundo, a MP pode ser especialmente sensível para as formas mais leves de demência.

Vários estudos têm tentado definir se a performance nas tarefas de MP poderia estar especialmente alterada nos quadros de demência. Em 1993, Huppert e Beardsall usaram os dois testes de MP do Teste de Memória Comportamental Rivermead-RBMT) (Wilson, 1989) para memória, além do teste da rota e entrega de mensagem, que foi equivocadamente considerado um teste para avaliar MP. Eles concluíram que a MP estava particularmente alterada nos estágios iniciais de demência; porém, usaram uma

metodologia equivocada, uma vez que consideraram o subteste da rota como uma tarefa de MP; esta é uma tarefa de MR.

Maylor et al. (2000) avaliaram jovens e idosos normais, bem como pacientes com DA, por meio de um questionário, uma metodologia abstrata e de difícil mensuração. Todos os grupos revelaram um pior desempenho nas tarefas de MP em relação à MR. Em 2002, o mesmo grupo avaliou pacientes com DA e normais com tarefas laboratoriais de MP baseadas em tempo e em evento, porém, os pacientes com DA não estavam no estágio inicial. A MP estava mais alterada nos pacientes com DA que nos idosos normais.

Uma questão de interesse nos últimos anos é a de que um declínio exagerado de memória possa ser evidenciado em idosos portadores do alelo $\epsilon 4$ do gene apolipoproteína E, que ainda não tenham desenvolvido a DA. Trabalhos de alteração de memória com estes indivíduos encontraram resultados conflitantes, com uma tendência geral sugerindo alterações limitadas relacionadas ao $\epsilon 4$ em tarefas de memória episódica padrão com o reconhecimento (Small et al., 2004). Haveria uma mudança de padrão se a performance na MP fosse avaliada?

Driscoll et al. (2005) testaram idosos, portadores ou não do alelo $\epsilon 4$, nas tarefas de MP de laboratório baseada em evento. Os não portadores desempenharam melhor nas tarefas de MP, respondendo corretamente a 85% das três tentativas. Em contraste, os portadores de $\epsilon 4$ lembraram de responder a apenas 25% das tentativas. Além disso, 70% dos portadores falharam em todas as tentativas de MP, contra apenas 12% dos não portadores. Estariam os portadores $\epsilon 4$ nos estágios iniciais de DA? Se sim, então o declínio de MP seria o único marcador capaz de mostrar uma diferença significativa entre os grupos. Um outro estudo (Duchek et al., 2006) encontrou um declínio precoce em tarefa de MP baseada em evento (diferente da usada por Driscoll et al.) em idosos diagnosticados em estágios iniciais de DA em relação a idosos normais.

Assim, a MP poderia ser um recurso cognitivo valioso no auxílio do diagnóstico precoce do declínio cognitivo patológico nos adultos idosos. Certamente os resultados obtidos por esses experimentos sugerem direções promissoras para futuras pesquisas.

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral

Esta pesquisa tem como objetivo estudar se a MP está particularmente alterada nos estágios iniciais da DA.

2.2- Objetivos específicos

- Comparar o desempenho dos pacientes com DA leve em tarefas de MP e de MR.
- Comparar a performance dos pacientes com DA leve com o grupo controle normal, pareados por idade e educação, em testes de MP.
- Comparar os subtestes do Teste de Memória Comportamental Rivermead (RBMT) (Wilson, 1989) com os testes do Relógio e dos Animais, para a avaliação da MP.
- Comparar tarefa baseada em tempo versus evento na avaliação da MP.
- Verificar a influência de outras variáveis psicológicas (atenção, função executiva, depressão, ansiedade) no desempenho do grupo DA leve, para a execução das tarefas de MP.

3- METODOLOGIA

3.1- Sujeitos

Participaram do estudo pacientes com diagnóstico de DA leve admitidos no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), bem como sujeitos controles normais. Os controles foram convocados entre os familiares não consangüíneos dos pacientes examinados ou acompanhantes; outros eram membros da comunidade ou idosos que freqüentavam grupos de terceira idade.

Em todos os grupos foi obtido o termo de consentimento de participação por escrito do próprio sujeito ou do responsável. O projeto foi submetido previamente à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP.

3.1.1- Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, alfabetizados, classificados em dois grupos:

Grupo DA- Vinte pacientes com diagnóstico clínico de DA leve provável, de acordo com os critérios de DSM-IV (APA, 2000) / NINCDS-ADRDA (McKahn et al, 1984) e da Escala Clínica de Demência (CDR). Os pacientes foram incluídos desde que apresentassem (1) DA em estágio leve, definido como escore do MEEM de 16 a 24 e escore da escala CDR igual a 1 ponto; (2) e fossem capazes de compreender as instruções e executar as tarefas propostas.

Grupo controle- Vinte idosos normais, isto é, sem queixas de deficiências cognitivas ou evidência clínica de doenças neurológicas ou transtornos psiquiátricos atuais, pareados com o Grupo DA por idade, sexo e escolaridade.

3.1.2- Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os indivíduos que apresentassem:

- (1) história prévia de alcoolismo ou exposição crônica a substâncias neurotóxicas;
- (2) doenças cerebrais prévias;
- (3) doenças sistêmicas descompensadas (diabetes mellitus, hipertensão arterial, distúrbios endócrinos);
- (4) não alfabetizados;
- (5) déficits visuais ou auditivos não corrigidos.

3.2- Método

O diagnóstico de DA leve provável, realizado no Ambulatório de Neuropsicologia do HC-UNICAMP, sob orientação do Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno, compreendeu:

- A) Anamnese clínica e psiquiátrica (incluindo entrevista com familiares ou responsáveis), incluindo a Escala Clínica de Demência (CDR) e Escala Cornell para Depressão em Demência (Alexopoulos et al., 1988).
- B) Exame físico e neurológico.
- C) Exames Laboratoriais: hemograma completo, dosagem de sódio e potássio, creatinina, glicemia, enzimas hepáticas, hormônios tireoidianos, vitamina B12, ácido fólico e sorologia para sífilis (apenas para os pacientes do grupo DA).

D) Exame de neuroimagem para excluir causas reversíveis de demência (Tomografia computadorizada de crânio apenas para os pacientes do Grupo DA).

E) Avaliação neuropsicológica.

3.2.1- Avaliação neuropsicológica

O objetivo deste estudo foi avaliar a memória prospectiva. Porém, foi necessário compreender outras áreas cognitivas cujos déficits pudessem interferir com o desempenho destes indivíduos na função cognitiva que desejávamos avaliar (contraprovas).

- **ATENÇÃO/CONCENTRAÇÃO:** Subteste dos Dígitos de WAIS-R (Wechsler,1997).

O **Teste de Dígitos de WAIS-R** é um subteste que avalia o “span” de recordação verbal imediata. Compreende duas provas formadas por sete pares de seqüências numéricas randômicas que o examinador lê em voz alta: dígitos em ordem direta (que medem a atenção) e dígitos em ordem inversa (que mede a flexibilidade mental). No subteste de dígitos em ordem direta (Digit Span direto –DSD), a tarefa do sujeito consiste em repetir cada seqüência numérica exatamente na forma como foi dita pelo experimentador. No subteste de dígitos em ordem inversa (Digit Span Indireto - DSI), o sujeito deve repetir os números na seqüência inversa à que foi dita pelo examinador (Lezac, 1995). A pontuação foi igual ao número de dígitos da maior seqüência que o indivíduo conseguiu repetir corretamente e variou de 0 a 8 pontos. Este teste avalia a atenção e capacidade de concentração do indivíduo, além da memória de curta duração ou memória de trabalho (Larry e Kandel, 2003).

- **ESCORE DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM):** (Folstein et al., 1975; adaptado ao Brasil por Bertolucci et al., 1994).

Desde sua publicação inicial por Folstein et al. (1975), o **Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)** tornou-se um importante instrumento de rastreamento do comprometimento cognitivo. O MEEM é uma bateria de testes bem conhecida que avalia:

orientação temporal, orientação espacial, memória imediata e de evocação (três palavras), concentração, atenção e cálculo (cinco subtrações numéricas sequenciais ou soletrar a palavra “mundo” ao contrário), nomeação (de “caneta” e “relógio”), repetição (“Nem aqui, nem ali, nem lá”), compreensão comando verbal (“Pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão”), escrita (“Escreva um recado para alguém da família”) e praxia construtiva (copiar desenho de pentágonos). A pontuação varia de 0 a 30..

- **FUNÇÃO EXECUTIVA:** Teste de Trilhas A e B (Spreeen e Strauss, 1998).

O **Teste de Trilhas “Trail Making”** é dado em duas partes, A e B (TMA e TMB). O paciente deve desenhar linhas para ligar consecutivamente círculos numerados de 1 a 25 (parte A). Na parte B, ele deverá ligar com linhas o mesmo número de círculos, contendo números (de 1 a 13) e letras do alfabeto (de A a L), consecutivamente, alternando números e letras de forma crescente. Aqui formam avaliados os números de acertos (de zero a 24) do indivíduo na realização de cada uma das tarefas.

- **DEPRESSÃO E ANSIEDADE:** Escala Cornell de Depressão em Demência (Alexopoulos et al., 1988).

A Escala de **Depressão de Cornell em Demência** é constituída por um questionário de 19 itens, especificamente constituídos para avaliar os sintomas de depressão em pacientes com demência, com pontuação final variando de 0 a 38, a gravidade de cada item é assim definida: incapaz de avaliação (a), ausentes (0), leves (1) ou graves (2). É realizada em dois tempos: primeiro o avaliador entrevista o cuidador, e depois o paciente, separadamente, nos seguintes itens:

- (A) Sintomas relacionados ao humor: ansiedade, tristeza, falta de reação a eventos prazerosos e irritabilidade;
- (B) Distúrbios de comportamento: agitação, retardo motor, queixas físicas múltiplas e perda de interesse;
- (C) Sintomas físicos: perda de apetite, perda de peso, falta de energia/fatigabilidade;

(D) Funções cíclicas: variação diurna do humor, dificuldade de iniciar o sono, despertares múltiplos e despertar precoce pela manhã;

(E) Distúrbios ideativos: ideação suicida, baixa auto-estima, pessimismo e delírios congruentes do humor.

- **PERCEPÇÃO VISUAL:** Teste das Figuras Amorfas (Jones-Gotman et al., 1997).

O **Teste das Figuras Amorfas** é um teste que avalia a percepção visual do indivíduo. Uma figura amorfa é apresentada para que o sujeito a observe por 5 segundos, com a orientação de que observe cuidadosamente, em detalhes. Em seguida ele deve reconhecê-la em um conjunto de seis figuras diferentes, porém semelhantes. Cada indivíduo recebeu um ponto para cada acerto, com um escore variando de 0 a 10.

- **MEMÓRIA:**

- **Memória retrospectiva:** Teste de Aprendizado auditivo-verbal de REY (Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT) (Spren e Strauss, 1998).

O **Teste de aprendizado auditivo-verbal de Rey** é um teste que avalia múltiplos tipos de memória: evocação imediata, curva de aprendizado e evocação tardia. É apresentada ao indivíduo uma lista de 15 palavras para que ele tente se lembrar logo a seguir; esta lista é repetida por cinco vezes e, após cada apresentação, checa-se o número de palavras lembradas. Logo após, é apresentada uma nova lista de 15 palavras totalmente diferente da primeira, e pede-se ao paciente para dizer quais palavras desta nova lista ele se lembra (fator de interferência). Imediatamente após, pede-se para que ele diga quais palavras da primeira lista é capaz de lembrar, sem uma nova repetição desta lista. Vinte minutos depois (período usado para fazer outras atividades) pede-se ao sujeito que relembre novamente as palavras da primeira lista. Aqui avaliou-se o número de acertos após os vinte minutos (memória de longa duração, chamada de RAVLT-evocação) (Larry e Kandel, 2003).

Cada indivíduo recebeu um ponto para cada palavra lembrada corretamente após 20 minutos, com um escore que variou de 0-15 pontos.

- **Memória prospectiva:** Teste da Consulta e Teste do Pertence (subtestes do Teste de Memória Comportamental Rivermead, RBMT - Wilson, 1989); Teste do Relógio e Teste dos Animais.

O **Teste da Consulta** e o **Teste do Pertence** são subtestes para avaliação de MP do RBMT. Esta bateria de testes foi desenvolvida por Bárbara Wilson (Wilson, 1989), na tentativa de identificar a ocorrência de problemas de memória no dia-a-dia, produzindo uma medida de desempenho com validade ecológica.

No **Teste da Consulta**, o despertador é programado para tocar após 20 minutos e pede-se ao sujeito para fazer uma pergunta (“Quando será minha próxima consulta?”) quando o despertador tocar. Se, ao tocar o despertador, o sujeito não faz a pergunta apropriada espontaneamente, o examinador dá-lhe uma dica dizendo: “O que você ia fazer quando o despertador tocasse?”.

No **Teste do Pertence**, um objeto pertencente ao sujeito é tomado emprestado e escondido. O examinador deve mostrar ao sujeito onde o objeto foi escondido. Ao final da sessão, o sujeito deve pedir o pertence e lembrar onde este foi guardado (“Quando eu disser: “terminamos o teste”, quero que você peça seu pertence de volta e me diga onde ele está escondido.”). Quando o examinador disser “terminamos o teste” (funciona como dica), deverá aguardar cerca de 5 segundos para ver se o sujeito pede seu pertence espontaneamente. Se ele não disser nada, o examinador deverá dizer: “Você ia me lembrar de devolver alguma coisa sua. Pode lembrar o que era?” (dica). Em seguida, se ele espontaneamente não indicar o local do objeto, o examinador deverá dizer: “Você consegue lembrar onde eu o coloquei?” (dica).

Estes dois subtestes avaliam MP baseada em evento.

Neste estudo, usamos o *Escore Bruto*.

Assim, o Teste da Consulta foi pontuado usando o critério:

- Pergunta apropriada feita espontaneamente = 2 pontos
- Pergunta apropriada feita após a pista = 1 ponto

- Sujeito lembrou espontaneamente que deveria perguntar algo, mas não conseguiu lembrar o que era = 1 ponto
- Sujeito não lembra nada = 0

No Teste do Pertence usamos o critério:

- Item:
 - lembrado sem pista = 2 pontos
 - lembrado com pista = 1 ponto
 - não lembra = 0
- Lugar: - lembrado sem pista = 2 pontos
 - lembrado com pista = 1 ponto
 - não lembra = 0

O **Teste do Relógio** e o **Teste dos Animais** foram testes desenhados para este estudo, para avaliação da MP.

O **Teste do Relógio** consiste em pedir ao paciente que lembre o examinador de um compromisso dentro de cinco minutos (“Em 5 minutos eu tenho que avisar a enfermeira sobre uma medicação. Você pode me lembrar quando chegar a hora?”). É colocado um relógio grande no campo de visão periférica/lateral do sujeito para que ele possa se orientar; e, durante este tempo, prossegue-se com outras atividades. Anota-se se o sujeito lembrou e em quanto tempo. Se ele não se lembrar, não lhe é dada nenhuma pista; somente anota-se que ele não lembrou. Este é um teste para MP baseada em tempo.

Seguindo o sistema de pontuação do RBMT, aqui pontua-se sempre quando o sujeito se lembra de avisar o examinador. Porém, como se trata de uma tarefa de MP baseada em tempo, é preciso valorizar de modo diferente quando não há atraso na

realização da tarefa. Pontua-se com 2 pontos quando o tempo for de 5 minutos \pm 30 segundos e com 1 ponto quando houver atraso ou adiantamento maior que este.

Na realização do **Teste dos Animais**, são apresentadas fotografias de animais para o sujeito, pedindo para que ele diga qual é o animal apresentado. Esta parte da tarefa é um teste de nomeação. Pede-se ao sujeito para que observe a boca dos animais e que, além de dizer o nome, avise quando vir algum objeto ou alimento (algo externo ao próprio corpo do animal) em sua boca. Este é o componente de MP que fica embutido na tarefa de nomeação. São apresentadas 20 fotografias de animais por cerca de cinco segundos cada uma; duas destas fotos contêm o item da MP (na quinta e décima nona posições). Antes da realização do teste era feito um treino com três outras fotografias de animais para certificação de que ele entendeu bem a orientação. Este é um teste de MP baseada em evento. Mais uma vez, seguiu-se o padrão de pontuação valorizando o componente prospectivo da MP. Assim, cada vez que o sujeito executava corretamente a tarefa da MP valia com 1 ponto. Como havia dois animais com objetos/alimentos na boca, contou-se um ponto para cada acerto, e o escore podia ser 0, 1 ou 2.

O escore total de MP é obtido mediante a somatória dos escores dos cinco testes descritos acima, podendo, portanto, variar de 0-10.

ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Os métodos e procedimentos usados nesta pesquisa não são invasivos e não apresentam riscos ou inconvenientes para os pacientes, estando plenamente de acordo com os princípios enunciados na Declaração de Helsinski II de 20.08.47 e com as normas da Comissão de Ética do HC/UNICAMP.

4- RESULTADOS

Para a análise estatística dos dados, foi usado o programa computacional SAS System (SAS System for Windows, 2002/2003). Foram utilizadas ferramentas estatísticas não paramétricas, como Teste de Wilcoxon e Teste de correlação de Spearman, além de medida de acurácia dos testes (Conover, 1971; Fleiss, 1981). O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.

4.1- Avaliação das variáveis demográficas entre os grupos

Os pacientes do grupo DA e do grupo controle foram pareados por idade (com diferença máxima de ± 5 anos), sexo e escolaridade (diferença máxima de ± 2 anos). Assim, foi usado o **Teste não paramétrico de Wilcoxon** para estudar as variáveis demográficas entre os grupos. Observou-se uma diferença significativa para a idade com o grupo DA apresentando uma mediana de 2 anos a mais que o grupo controle. Não houve diferença significativa para a variável escolaridade (ver Tabela 1).

Tabela 1- Análise descritiva e comparações de idade e escolaridade entre os grupos

IDADE							
Variável	n	média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p
Idade-DA	20	75.60	7.82	56.0	79	92.0	0.0277
Idade-CO	20	74.15	6.94	57.0	77	88.0	
ESCOLARIDADE							
Variável	n	média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p
Escolaridade-DA	20	5.65	4.52	1.0	4.0	16.0	0.507
Escolaridade-CO	20	5.80	4.40	2.0	4.0	18.0	

Teste não paramétrico de Wilcoxon

DA: grupo de pacientes com DA; CO: grupo controle; dp: desvio padrão.

4.2- Avaliação do desempenho dos grupos DA e controle nos testes neuropsicológicos

Foi utilizado o **Teste não paramétrico de Wilcoxon** (comparação das medidas contínuas ou ordenáveis) para comparar a performance entre os dois grupos pareados nos testes neuropsicológicos, conforme Tabela 2.

Tabela 2- Análise descritiva e comparações dos desempenhos nos testes neuropsicológicos entre os grupos

MEEM							
Variável	n	média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p
MEEM-DA	20	22.6	1.9	17.0	23.0	24.0	<0.0001
MEEM-CO	20	29.0	1.3	25.0	29.0	30.0	
DSD							
Variável	n	média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p
DSD-DA	20	4.7	1.0	3.0	4.0	7.0	0.3249
DSD-CO	20	5.1	1.2	4.0	4.5	7.0	
DSI							
Variável	n	média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p
DSI-DA	20	3.3	0.7	2.0	3.0	5.0	0.0005
DSI-CO	20	4.0	0.9	3.0	4.0	6.0	
TMA							
Variável	n	média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p
TMA-DA	20	23.5	1.3	19.0	24.0	24.0	1.000
TMA-CO	20	23.6	0.9	20.0	24.0	24.0	
TMB							
Variável	n	média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p
TMB-DA	20	12.3	5.7	5.0	10.5	24.0	0.0001
TMB-CO	20	21.0	6.0	1.0	23.5	24.0	
FIGURAS AMORFAS							
Variável	n	média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p
FIG. AM.-DA	20	8.1	1.3	5.0	8.0	10.0	0.0151
FIG. AM.-CO	20	9.0	0.9	7.0	9.0	10.0	

Teste não paramétrico de Wilcoxon

MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; DSD: Digit-span direto; DSI: Digit-span indireto; TMA: Teste de trilhas A;

TMB: Teste de Trilhas B; DA: grupo de pacientes com DA; CO: grupo controle; dp: desvio padrão.

Os pacientes com DA leve apresentaram um comprometimento estatisticamente significativo em relação ao grupo controle nos testes Mini-Exame do Estado Mental, Digit Span Indireto, Teste das trilhas B e no Teste da Figuras Amorfás. Em contrapartida, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os testes digit span direto e Teste das trilhas A. Para a Escala de Depressão de Cornell, ambos os grupos apresentaram escores mínimos (0 a no máximo 2, numa escala de 1 a 38), indicando que estes indivíduos não apresentavam depressão.

4.3- Comparação do desempenho em tarefas de MP e tarefas de MR de pacientes com DA leve

Para a comparação entre os grupos pareados, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon.

Foram analisados os desempenhos de MP e MR. O Teste de Aprendizado auditivo-verbal de Rey-evocação tardia (RAVLT-ev), para a avaliação da MR, tem escores variando de 0-15. Para a MP, foi utilizado a somatória dos escores dos testes (Teste do Pertence-item, Teste do Pertence-lugar, Teste do Relógio, Teste da Consulta e Teste dos Animais), com escores variando de 0-10.

Tabela 3- Descrição dos dados dos 20 pacientes do grupo DA nos testes de MR e MP (escores transformados na escala de 0 a 1)

N	RAVLT-ev	MP
1	0,00	0,60
2	0,00	0,70
3	0,2	0,4
4	0	0,8
5	0	0
6	0,27	0,9
7	0	0,5
8	0	0,2
9	0	0,4
10	0	0,5
11	0,06	0,2
12	0	0,4
13	0	0,2
14	0	0,3
15	0,06	0
16	0,06	0,2
17	0,33	0,6
18	0	0,2
19	0,2	0,6
20	0,27	0,5

MP: memória prospectiva; RAVLT-ev: Teste de aprendizado auditivo verbal de Rey-evocação tardia.

A suposição inicial do estudo (hipótese nula) era que “o desempenho dos pacientes nos testes de MP é pior em relação ao dos testes de MR (RAVLT)”.

Ou seja, queríamos testar:

$H_0: MP - RAVLT-ev \leq 0$ vs $H_1: MP - RAVLT-ev > 0$

Tabela 4- Resultados da comparação da MP com a MR no grupo DA

N	MP - RAVLT-ev
1	0,600000
2	0,700000
3	0,200000
4	0,800000
5	0,000000
6	0,633333
7	0,500000
8	0,200000
9	0,400000
10	0,500000
11	0,133333
12	0,400000
13	0,200000
14	0,300000
15	-0,066667
16	0,133333
17	0,266667
18	0,200000
19	0,400000
20	0,233333

Teste não paramétrico de Wilcoxon.

MP: memória prospectiva; RAVLT-ev: Teste de aprendizado auditivo verbal de Rey-evocação tardia.

Tabela 5- Análise descritiva e comparações do desempenho do grupo DA nos dois testes

Variável	n	média	desvio padrão	mínimo	mediana	máximo	p-valor
MP	20	0.4100	0.2490	0.0	0.4	0.9	<0.0001
RAVLT-evocação	20	0.0733	0.1122	0.0	0.0	0.3333	

O teste de Wilcoxon rejeitou a hipótese nula de que "o desempenho dos pacientes nos testes de MP é pior que nos testes de MR" (**valor-p < 0,0001**; Wilcoxon para amostras relacionadas). Ao contrário da hipótese, os resultados mostram que houve um desempenho significativamente inferior nos testes de MR que nos testes de MP.

4.4- Comparação dos dois grupos pareados quanto à performance em testes de MP

Observando os valores-p do teste de Wilcoxon na Tabela 6, concluiu-se que o grupo DA teve um desempenho inferior estatisticamente significativo em quase todos os testes ($p < 0.005$), com exceção do Teste do Pertence-item (valor-p = 0.0664), que ficou no limite de significância.

Tabela 6- Análise descritiva e comparações dos desempenhos dos grupos nos testes MP

Teste dos Animais							
Variável	N	Média	dp	mínimo	Mediana	máximo	valor-p
T. dos Animais-DA	20	0.5	0.8	0.0	0.0	2.0	0.0002
T. dos Animais-CO	20	1.7	0.6	0.0	2.0	2.0	
Teste da Consulta							
Variável	N	Média	dp	mínimo	Mediana	máximo	valor-p
T. da consulta-DA	20	0.6	0.7	0.0	0.0	2.0	0.0002
T. da Consulta-CO	20	1.8	0.5	0.0	2.0	2.0	
Teste do Pertence-item							
Variável	N	Média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p
T. Pertence/item-DA	20	1.2	0.9	0.0	1.0	2.0	0.0664
T. Pertence/item-CO	20	1.6	0.6	0.0	2.0	2.0	
Teste do Pertence-lugar							
Variável	N	Média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p
T. Pertence/lugar-DA	20	1.3	0.6	0.0	1.0	2.0	0.0029
T. Pertence/lugar-CO	20	1.9	0.3	1.0	2.0	2.0	
Teste do Relógio							
Variável	N	Média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p
Teste Relógio-DA	20	0.7	0.9	0.0	0.0	2.0	0.0006
Teste Relógio-CO	20	1.8	0.4	1.0	2.0	2.0	
MP Total							
Variável	N	Média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p
MP total-DA	20	4.1	2.5	0.0	4.0	9.0	<0.0001
MP total-CO	20	8.8	1.2	5.0	9.0	10.0	

Teste não paramétrico de Wilcoxon

DA: grupo de pacientes com DA; CO: grupo controle; dp: desvio padrão.

4.5- Comparação dos subtestes do Teste de Memória Comportamental Rivermead (RBMT) com os Testes do Relógio e dos Animais, para avaliação de MP

Para compararmos a performance dos grupos nos testes de MP do Teste de Memória Comportamental Rivermead (RBMT) com os Testes do Relógio e dos Animais (utilizados pela primeira vez neste estudo), mediu-se a concordância entre subtestes de memória utilizando o coeficiente Kappa ponderado. A interpretação da magnitude deste coeficiente é definida como: valores maiores ou iguais a 0.75 indicam excelente concordância, valores entre 0.75 e 0.40 indicam boa concordância e valores menores ou iguais a 0.40 não indicam concordância.

Tabela 7- Coeficientes do índice de Kappa entre os testes

	Teste Pertence-item	Teste Pertence-lugar	Teste Consulta
Teste Animais	DA 0,1707	DA 0,1626	DA 0,3617
	CO -0,1538	CO 0,1475	CO -0,1905
Teste Relógio	DA -0,0837	DA 0,1045	DA 0,1139
	CO -0,2857	CO 0,1667	CO 0,1111

Pode-se observar pela Tabela 7 que todos os valores ficaram abaixo do valor 0,40, não indicando concordância em nenhum subteste, indicando que eles não são equivalentes e não avaliam na mesma intensidade ou da mesma maneira a MP.

Também comparou-se a performance dos grupos nos testes de MP da bateria de testes de Rivermead (RBMT) (Teste da Consulta, Teste do Pertence-item e Teste do Pertence-lugar) com a dos testes do Relógio e dos Animais, avaliando a sensibilidade e a especificidade de cada um deles através da medida de acurácia (Tabela 8).

Tabela 8- Medidas de acurácia dos testes MP para o diagnóstico de DA

Teste do Relógio	DA	CO	Teste da Consulta	DA	CO
Alterado	N = 15 (sensib. 75%)	N = 5 25%	alterado	N = 18 (sensib 90%)	N = 3 15%
normal	N = 5 25%	N = 15 (especif 75%)	normal	N = 2 10%	N = 15 (especif 85%)

Teste do pertence item	DA	CO	Teste do Pertence lugar	DA	CO
alterado	N = 11 (sensib 55%)	N = 7 35%	alterado	N = 13 (sensib 65%)	N = 2 10%
normal	N = 9 45%	N = 13 (especif 65%)	normal	N = 7 35%	N = 18 (especif 90%)

Teste dos Animais	DA	CO
alterado	N = 17 (sensib 85%)	N = 5 25%
normal	N = 3 15%	N = 15 (especif 75%)

	Teste do Relógio	Teste dos Animais	Teste da Consulta	Testes do Pertence/item	Teste do Pertence/lugar
Sensibilidade	75%	85%	90%	55%	65%
Especificidade	75%	75%	85%	65%	90%

DA: grupo do DA; CO: grupo controle; sensibil.:sensibilidade; especif: especificidade.

Tabela 9- Comparação das medidas de acurácia dos testes MP para o diagnóstico de DA

Medida	p-valor	Testes que apresentaram diferença
Sensibilidade	0.0468	Teste da Consulta e Pertence-item Teste dos Animais e Pertence-item
Especificidade	0.3460	Nenhum

Teste de Cochran

Comparando os valores de acurácia entre si, usando o teste de Cochran (Tabela 9), houve diferença significativa para a sensibilidade apenas entre o Teste do Pertence item versus Teste dos Animais (p-valor = 0.0469). Entretanto, não houve diferença significativa entre as especificidades.

4.6- Comparação das tarefas baseadas em tempo com tarefas baseadas em evento na avaliação da MP

Na Tabela 8, apresentamos as medidas de acurácia dos testes de MP; comparou-se estas medidas novamente através do teste estatístico de Cochran (Tabela 9). Não houve diferença significativa entre a tarefa baseada em tempo (Teste do Relógio) e as tarefas de MP baseadas em evento (Teste da Consulta, Teste do Pertence e Teste dos Animais).

4.7- Avaliação da influência das outras variáveis neuropsicológicas (atenção, função executiva, depressão, ansiedade) no desempenho do grupo com DA leve, para a execução das tarefas de MP

Para avaliar a influência das outras funções neuropsicológicas no desempenho nos testes de MP no grupo de pacientes com DA leve, foi utilizado o teste de correlação de Spearman que não mostrou correlação do desempenho na MP com nenhum dos testes usados para avaliar as outras variáveis neuropsicológicas (ver Tabela 10).

Tabela 10- Valores do Teste de correlação de Spearman no grupo DA

		Figuras Amorfas	MEEM	DSD	DSI	TMA	TMB
MP	Coef.	-0,069	-0,115	-0,095	-0,023	-0,225	0,091
	Correl.						
	p-valor	0,773	0,63	0,691	0,923	0,341	0,701

MEEM:Mini-Exame do Estado Mental; DSD: Digit-span direto; DSI: Digit-span indireto;TMA:

Teste de trilhas A;

TMB: Teste de Trilhas B; coef. Correl.: coeficiente de correlação Spearman rho.

5- DISCUSSÃO

Um primeiro ponto a ser discutido é a presença de uma diferença significativa para a idade entre os grupos, onde o grupo DA ficou com uma mediana de 2 anos a mais. Apesar de a diferença ser significativa, clinicamente o pareamento para a idade entre eles foi feito em ± 5 anos para todos os pacientes. Assim, essa diferença não interfere com o pareamento e não será considerada na comparação entre os grupos. Os grupos também foram pareados para sexo e para escolaridade (diferença máxima de ± 2 anos). Dessa forma, garantiu-se que o grupo controle se encontra pareado com o grupo de pacientes com DA leve nas três variáveis demográficas estudadas.

Os testes foram aplicados individualmente aos pacientes, que concordaram em participar do estudo e foram bastante colaborativos. As instruções foram dadas de forma clara e, em seguida, o paciente repetia as instruções, permitindo checar o entendimento correto do procedimento e esclarecer possíveis dúvidas. Além disso, para os testes Digit Span Direto (DSD), Digit Span Indireto (DSI), Teste dos Animais e Teste de Trilhas A e B (TMA/TMB), foi realizado um treinamento com o paciente imediatamente antes da realização de cada um deles. Para o Teste dos Animais, desenhado para este estudo, as fotografias foram preparadas em preto e branco com fundo neutro, a fim de evitar fatores distratores ou interferência das cores na percepção das figuras.

A diferença entre as escalas dos escores de MP e MR dificultou a avaliação estatística entre os dois tipos de memória. Inicialmente, havia cinco testes para a MP que variavam de zero a dois cada um, com apenas três escores possíveis (0, 1 ou 2); para a MR o escore variava de 0-15 (Teste do RAVLT-evocação). Dessa forma, os valores dos testes da MP foram agrupados num valor total dos cinco testes, que variou de 0-10. Num estudo futuro, os testes usados para avaliar os dois tipos de memória devem apresentar escores semelhantes para uma melhor análise entre eles, evitando essa transformação dos dados.

A testagem neuropsicológica, conforme esperado, foi capaz de diferenciar o grupo DA do grupo controle em todas as áreas cognitivas. Sendo a demência uma síndrome que atinge duas ou mais funções mentais, as alterações cognitivas, consideradas essenciais para o diagnóstico, eram esperadas para o grupo DA em relação ao grupo de idosos saudáveis.

O grupo DA apresentou uma média de desempenho significativamente inferior à dos controles nos seguintes testes: Mini-Exame do Estado Mental (MEEM); Digit Span Indireto (DSI), para atenção/concentração; Teste das Trilhas B (TMB) para função executiva; e Teste das Figuras amorfas, para percepção visual. Isso indica um comprometimento cognitivo abrangente, esperado nos quadros demenciais. Não houve diferença significativa entre os grupos no teste Digit Span Direto (DSD) para atenção/concentração e no Teste de Trilhas A (TMA) para função executiva. Isso provavelmente ocorreu por serem testes de execução mais simples que os demais, possibilitando ao grupo DA realizá-los com melhor desempenho que nos outros testes. Além disso, o grupo controle foi composto por idosos saudáveis e as alterações leves de concentração/atenção e função executiva são descritas na literatura durante envelhecimento normal.

Os pacientes estudados, tanto do grupo DA quanto do grupo controle, não mostraram alteração no desempenho na escala de depressão, pois o critério de inclusão/exclusão do estudo já estabeleceu este padrão na seleção dos participantes.

Trabalhos recentes vêm demonstrando que a MP é um tipo de memória que se altera precocemente na DA (McDaniel e Einstein, 2007). A maioria desses estudos se refere a estágios muito precoces da doença, geralmente em estágios pré-clínicos assintomáticos ou com poucos sintomas (Small et al., 2004; Driscoll et al., 2005; Duchek et al., 2006).

Para comparar o desempenho do grupo de paciente DA leve nos dois tipos de memória, avaliou-se a diferença entre a performance destes indivíduos nos testes de RAVLT-evocação (MR) e a somatória dos escores nos cinco testes de MP.

Os resultados mostraram que o grupo estudado apresentou um desempenho significativamente inferior nos testes de MR que nos testes de MP. Embora esses resultados discordem da maioria dos estudos recentes citados acima (McDaniel e Einstein, 2007; Small et al., 2004; Driscoll et al., 2005; Duchek et al., 2006), eles concordam com os resultados obtidos por Maylor et al. (2002), que observaram que pacientes com DA apresentaram mais alterações de MR que de MP. Nesse mesmo sentido, num estudo com

pacientes em fase pré-clínica da DA, Jones et al. (2006) observaram que os indivíduos avaliados apresentaram déficits tanto de MP quanto de MR.

Uma explicação para isso é que, pelo próprio critério diagnóstico para DA, o paciente incluído no estudo já apresentava queixa de memória, e esta geralmente se refere à queixa de memória episódica. O grupo de pacientes estudados, apesar de estar classificado como DA leve (CDR=1), já apresentava a doença instalada, com as funções cognitivas alteradas.

O critério diagnóstico de DSM-IV (APA, 2000) / NINCDS-ADRDA (McKahn et al., 1984), que atualmente é o de escolha para pesquisas, sustenta a probabilidade do diagnóstico de DA dentro do contexto clínico, onde não existe um biomarcador diagnóstico definitivo. Desde a publicação deste critério em 1984, a elucidação das bases biológicas de DA tem avançado muito, permitindo uma maior compreensão do processo da doença. Atualmente, diferentes marcadores da doença são reconhecidos, incluindo mudanças cerebrais estruturais visíveis nas imagens geradas pela Ressonância Magnética (RM), com envolvimento extenso e precoce do lobo temporal medial; alterações da neuroimagem molecular vistas no PET, com hipometabolismo ou hipoperfusão nas áreas temporoparietais; e alterações nos marcadores do líquido cerebrospinal (Dubois et al., 2007).

Assim, Dubois et al. (2007) estão propondo uma revisão do critério diagnóstico atual para DA, com a incorporação destes marcadores biológicos. Nesta proposta não está inserida a avaliação da MP.

Existe uma necessidade de identificar a DA antes do ponto em que a doença apresente alterações patológicas avançadas, para que se possa utilizar intervenções efetivas. Este critério diagnóstico recentemente proposto, com introdução de medidas neurobiológicas ao critério clínico, pretende permitir um diagnóstico precoce e mais específico que seu precursor, o critério de NINCDS-ADRDA (Dubois et al., 2007). Porém, este novo critério diagnóstico se encontra em fase de discussão e não está ainda estabelecido para pesquisas com DA. Outro fator a ser considerado é se o grupo controle sadio não poderia ter incluído indivíduos em estágios muito precoces de DA, indetectáveis

no momento da avaliação devido à natureza sutil das alterações cognitivas. Morris et al. (2004) descreveram que 39-47% dos 97 idosos avaliados em seu estudo, incluídos como normais, receberam diagnóstico de DA na autópsia.

Uma hipótese a ser levada em conta é que a MP estaria mais afetada que a MR nos estágios pré-clínicos (em que o paciente ainda não preenche o critério de DSM-IV / NINCDS-ADRDA). A MP tem sido relacionada com a função do lobo frontal nos idosos. A alteração de MP com o envelhecimento provavelmente está ligada a uma evidente diminuição da integridade do lobo frontal no idoso (Maylor, 1995; Small, 2001). Dado que existe uma considerável neuropatologia em lobo frontal nos estágios precoces de DA (Duchek et al., 2006), era esperado que houvesse um declínio da MP nos estágios iniciais da DA, relativa aos idosos saudáveis, conforme os dados encontrados neste estudo. Porém, com a evolução da patologia, quando já seria possível preencher os critérios diagnósticos para DA, haveria uma piora mais pronunciada da MR, que superaria a de MP.

Analisando a comparação entre os dois grupos na performance nos testes de MP, observa-se que o desempenho do grupo DA foi significativamente inferior em quase todos eles: Teste dos Animais, Teste da Consulta, Teste do Pertence-lugar e Teste do Relógio. O Teste do Pertence-item também apresentou uma tendência no mesmo sentido, ficando no limite de significância. Como a demência tem como critério diagnóstico a alteração de memória, estes resultados eram esperados e estão de acordo com o padrão existente na literatura (Damasceno,1999; Small, 2001). A DA apresenta múltiplos déficits cognitivos, mas o mais importante é o déficit de memória, que abrange os diferentes tipos de memória (Small et al., 1999). Por este estudo observa-se que a MP também se apresenta significativamente comprometida em relação aos idosos normais.

Comparando os testes da bateria de Rivermead com os testes preparados para este estudo (Teste dos Animais e Teste do Relógio) através de um índice de correlação, não observou-se concordância entre eles. Ou seja, eles não foram equivalentes, não avaliaram na mesma intensidade ou da mesma maneira a MP. Porém, isso não permite concluir se algum deles é melhor ou pior nesta avaliação.

Optou-se, então, por avaliar a capacidade destes testes em discriminar a doença de Alzheimer, comparando também sua especificidade e sensibilidade para a doença.

Desta forma, observou-se que não houve diferença significativa entre suas sensibilidades, exceto quando comparou-se o Teste dos Animais com o Teste do Pertence-item. Para esta última comparação, observou-se haver sim uma diferença significativa da sensibilidade, mostrando que o Teste dos Animais é mais sensível que o Teste do Pertence-item. Assim, os novos testes são tão ou mais sensíveis que os anteriormente usados na bateria de Rivermead para a discriminação da DA.

Quando avaliou-se a especificidade dos testes de MP, não foi observado nenhuma diferença significativa entre os testes usados. Ou seja, todos os testes usados foram capazes de detectar alteração da MP nestes pacientes com DA leve. Assim, os Testes dos Animais e do Relógio foram tão adequados quanto os testes de MP da bateria de Rivermead para discriminar a DA no grupo estudado.

A MP é o tipo de memória com o maior grau de auto-iniciação. Muitos estudos mostram que as tarefas de MP baseadas em tempo possuem um grau ainda maior de auto-iniciação quando comparadas àquelas baseadas em evento (Maylor et al., 2002).

Nas tarefas de laboratório, a MP baseada em tempo tem um componente importante de auto-iniciação (mais que nas tarefas seminaturalistas), e o indivíduo não se beneficia das dicas do meio ambiente como nas tarefas baseadas em evento, onde o próprio evento serviria de dica; por exemplo, na tarefa do Teste da Consulta, a dica seria o som do despertador. Também o monitoramento efetivo do tempo parece diminuir com a idade (nos jovens ela aumenta momentos antes da tarefa ter que ser realizada) (McDaniel e Einstein, 2007).

A maioria dos estudos que comparam as tarefas de MP baseadas em tempo com aquelas baseada em evento, o fazem entre grupo de pacientes normais jovens e idosos.

McDaniel e Einstein (2007) fizeram um extenso levantamento dos estudos publicados sobre MP em idosos normais e jovens, tanto com tarefas baseadas em tempo quanto com tarefas baseadas em evento. A análise desses estudos mostrou um declínio da

MP relacionado à idade muito mais frequente nos estudos com tarefas de MP baseadas em tempo do que com as baseadas em evento.

Por outro lado, Maylor et al. (2002) estudaram a MP em tarefas baseadas em tempo e em evento em idosos normais e em pacientes com DA leve a moderado e não observaram diferença entre os desempenhos nos dois tipos de tarefas, quando compararam o grupo idoso normal com o grupo DA. O atual estudo apresentou resultado semelhante. Comparou-se a tarefa de MP baseada em tempo (Teste do Relógio) com as tarefas de MP baseadas em evento (Teste da Consulta, Teste dos Animais, Teste do Pertence item e lugar), através de suas sensibilidades e especificidades. Não houve diferença significativa entre os dois tipos de tarefa.

Conforme esperado, também observou-se não haver nenhuma influência de outras variáveis neuropsicológicas (atenção, função executiva, depressão, ansiedade, discriminação visual) no desempenho do grupo de pacientes com DA leve na execução das tarefas de MP. Assim, o desempenho que estes pacientes apresentaram na execução das tarefas de MP não foi por déficits em outras funções neuropsicológicas, mas sim da própria memória.

Por fim, devemos destacar que este estudo apresentou algumas limitações. A principal dificuldade derivou dos critérios de inclusão atualmente preconizados para pesquisa com doença de Alzheimer, selecionando pacientes com comprometimento cognitivo abrangente, principalmente de memória. A amostra era pequena e a escala dos escores dos testes usados para avaliar a MP e a MR eram diferentes, dificultando a manipulação dos dados estatísticos. Pôde-se, entretanto, com este estudo, propor novos testes neuropsicológicos para a avaliação da MP e discutir os critérios para o estudo da mesma como um marcador sensível para as fases iniciais da doença de Alzheimer. As limitações apresentadas podem ser superadas com a inclusão de um maior número de casos em futuros estudos, bem como tarefas de escores semelhantes entre as variáveis a serem estudadas; isso facilitaria a análise estatística, levando a dados mais acurados. Revisão dos critérios diagnósticos para DA, como o proposto por Dubois et al. (2007) também possibilitarão estudar pacientes em fases mais precoces da doença, sem um comprometimento cognitivo abrangente.

6- CONCLUSÃO

O atual estudo sugere as seguintes conclusões:

- A avaliação neuropsicológica diferenciou o grupo DA do grupo controle em todas as áreas cognitivas. Estas alterações de múltiplas funções mentais para o grupo DA em relação ao grupo de idosos saudáveis eram esperadas, e são consideradas essenciais para o diagnóstico.
- O grupo DA apresentou um desempenho significativamente pior nos testes de MR em relação ao teste de MP, resultado contrário ao esperado inicialmente.
- O grupo DA apresentou um desempenho significativamente inferior em quase todos os testes de MP (Teste dos Animais, Teste da Consulta, Teste do Pertence-lugar e Teste do Relógio) em relação ao grupo controle; no Teste do Pertence-item apresentou uma tendência no mesmo sentido, ficando no limite de significância.
- Os testes de MP do relógio e dos animais, preconizados para este estudo se mostraram tão adequados quanto os testes do pertence e da consulta (subtestes do Teste de Memória Comportamental Rivermead-RBMT) (Wilson, 1989) na capacidade de discriminar a DA no grupo de pacientes estudados.
- Não houve diferença significativa entre o teste de MP com tarefa baseada em tempo (Teste do Relógio) e os testes de MP baseados em evento (Teste da Consulta, Teste dos Animais, Teste do Pertence item e lugar).
- Não houve nenhuma influência de outras funções neuropsicológicas na execução das tarefas de MP; assim, o déficit de desempenho nas tarefas de MP não foi secundário aos déficits de outras funções mentais.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV-TR), 4th edn – text revised. Washington, DC: 2000.

Albert MS, Drachman DA. Alzheimer's Disease: What is it, how many people have it, and why do we need to know? *Neurol* 2000; 55:166-8.

Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for depression in dementia. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 271-84.

Almeida OP, Forlenza OV, Lima NKC, Bigliani V, Arcuri SM, Gentile M, Faria MM, Lourenço CC, Oliveira DAM. Psychiatric morbidity among the elderly in a primary care setting-report from a survey in São Paulo, Brazil. *Int J Geriatric Psychiatry* 1997; 12: 728-36.

Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, White LR, Dagostino RB. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: The Framingham study. *Neurology* 1993; 43: 515-19.

Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 1994; 52(1): 1-7.

Bickel H, Cooper B. Incidence and relative risk of dementia in an urban elderly population: findings of a prospective field study. *Brain J Psychiatry* 1990; 157: 216-20.

Blennow K, Leon M, Zetterberg H. Alzheimer's Disease. *Lancet* 2006; 368: 387-403.

Blessed G, Tomlison B, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114: 797-811.

Camp CJ, Foss JW, O'Hanlon AM. Memory interventions for persons with dementia. *Applied Cognitive Psychology* 1996; 10, 193-210.

Cherry EK, LeCompte DC. Age and individual differences influence prospective memory. *Psychology and Aging* 1999; 14(1): 60-76.

Cohen AL, Dixon AR, Lindsay DS, Masson MEJ. The effect of perceptual distinctiveness on the prospective and retrospective components of prospective memory in young and old adults. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 2003; 57(4): 274-89.

Conover WJ. Practical Nonparametric Statistics. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque (1971).

Craik FIM. A functional account of age differences in memory. In: Klix F. Hangerdorf H. (Eds). Human memory and cognitive capabilities: mechanisms and performances. North Holland: Elsevier Science Publishers, 1986: 409-22.

Craik, FIM e McDowd, JM. Age differences in recall and recognition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 1987; 13: 474-479.

Cummings JL, Mega, MS. Neuropsychiatry and behavioral neuroscience. Chapter 7: Memory disorders. Oxford: Oxford University Press; 2003, 97-113.

Damasceno BP. Envelhecimento cerebral: o problema dos limites entre o normal e o patológico. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 1999; 57(1):78-83.

Damasceno BP. Demência de Alzheimer. *Medical Máster: Anais de Atualização Médica*. Eros A. Almeida (Org.) Departamento Clínica Médica, 2000 – FCM-UNICAMP. 4:39-44.

Driscoll I, McDaniel MA, Guynn, MJ. Apolipoprotein E and prospective memory in normally aging adults. *Neuropsychology* 2005: 19, 28-34.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Poquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser P, Schelters P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6: 734-46.

Duchek JM, Balota DA, Cortese M. Prospective memory and apolipoprotein E in healthy aging and early stage Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2006: 20, 633-644.

d'Ydewalle G, Luwel K, Brunfaut E. The importance of on-going concurrent activities as a function of age in time- and event-base prospective memory. *European Journal of Cognitive Psychology* 1999; 11: 219-237.

Einstein GO, McDaniel MA. Normal aging and prospective memory *Journal of experimental psychology: Learning, memory and cognition* 1990; 16(4); 717-26.

Einstein GO, Holland LJ, McDaniel MA, Guynn MJ, Cunfer AR. Age-related deficits in prospective memory: The influence of task complexity. *Psychology and Aging* 1992; 7: 471-478.

Einstein GO, McDaniel MA, Richardson SL, Guynn MJ. Aging and prospective memory: Examining the influences of self-initiation retrieval processes. *Journal of Experimental Psychology: Learning, memory and cognition* 1995; 21: 996-1007.

Einstein GO, McDaniel MA, Thomas R, Mayfield S, Shank H, Morrisette N, Breneiser J. Multiple processes in prospective memory retrieval: factors determining monitoring versus spontaneous retrieval. *Journal of Experimental psychology: General* 2005; 134(3): 327-42.

Ferri CP, Prince M, Brayne C. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 336: 2112-17.

Fleiss, JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*.2^a ed. John Wiley & Sons Inc (1981). Nova Iorque.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12: 189-198.

Goolwitzer PM. Implementation intentions: Strong effects of simple plans. *American Psychologist*, 1999; 54, 493-503.

Graeber MB, Kösel S, Egensperger R, Banati RB, Müller U, Bise K, Hoff P, Möller HJ, Fujisawa K, Mehraein P. Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics* 1997;1(1):73-80.

Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Mathias SC, Nitrini R. Epidemiological survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2002; 16(2):103-8.

Hoffman A, Rocco WA, Brayne C. The prevalence of interdementia in Europe: a collaborative study of the 1980-1990 findings. *Int J Epidemiol* 1991; 20:736-48.

Huppert FA, Beardsall L. Prospective memory impairment as an early indicator of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1993; 15(5): 805-21.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico; Censo demográfico, 2000.

Jellinger KA. Head injury and dementia. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:719-23.

Johansson B, Zarh SH. Prevalence and incidence of dementia in the oldest old: A longitudinal study of a population-based sample of 84-90-year-olds in Sweden. *Int J Geriatric Psychiatry* 1995; 10: 359-66.

Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Olivier A, Andermann F, Cendes F, Staunton H, McMackin D, Siegel AM, Wieser HG. Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychology* 1997; 35(7):963-973.

Jones S, Livner A, Bäckman L. Patterns of prospective and retrospective memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2006; 20(2): 144-52.

Kandel RE, Schwartz JH, Jessell, TM. Aprendizado e Memória. IN: Kandel RE, Schwartz JH, Jessell TM. *Fundamentos da Neurociência e do Comportamento*. Brasil. Ed. Guanabara Koogan SA, 2000: pg 519-30.

Kliegel M, Martin M, McDaniel MA, Einstein, GO. Varying the importance of a prospective memory task: Differential effects across time- and event-based prospective memory. *Memory* 2001; 9(1): 1-11.

Larry RS, Kandel RE. Da mente às moléculas. In: *Memória*. Artmed Editora S.A. Porto Alegre. Brasil. 2003 (tradução), 13-32.

Lendon CA, Martinez A, Berhens MI, Kosik K, Madrigal L, Noton J. The E280A PS-1 mutation causes Alzheimer's disease but age of disease onset is not determined by ApoE alleles. *Human Mutation* 1997;10: 186-95.

Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's Disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol* 1994; 23(6): 1256-61.

Lezac M. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press (3^o ed.), 1995.

- Mantyla T. Priming effects in prospective memory. *Memory*, 1993; 1: 203-18.
- Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 81-104.
- Maylor EA. Aging and forgetting in prospective and retrospective memory tasks. *Psychology and Aging* 1993; 8(3): 420-8.
- Maylor EA. Prospective memory in normal ageing and dementia. *Neurocase* 1995; 1: 285-9.
- Maylor, EA, Smith G, Sala SD, Logie RH. Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory* 2000; 8(5): 311-21.
- Maylor, EA, Smith G, Sala SD, Logie RH. Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A experimental study. *Memory & Cognition* 2002; 30(6): 871-84.
- McDaniel MA, Einstein, GO. Strategic and automatic process in prospective memory retrieval: A multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology* 2000; 14: S127-S144.
- McDaniel MA, Guynn MJ, Einstein GO, Breneiser J. Cue-focused and reflexive-associative processes in prospective memory retrieval. *Journal of Experimental Psychology: Learning, memory and cognition* 2004; 30 ; 605-14.
- McDaniel MA, Einstein GO. *Prospective Memory- An Overview and Synthesis of an Emerging Field*. United States of America, Ed Sage, 2007.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price DL, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
- Mejia S, Pineda D, Alvarez LM, Argila A.. Individual differences in memory and executive function abilities during normal aging. *Intern J Neuroscience* 1998; 95:271-84.
- Miller BL, Chang L, Oropilla G, Mena I. Alzheimer's Disease and frontal lobe dementias. In: Coffey CE e Cummings JL. (Eds). *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. 1ª Edition. Washington American Psychiatry Press Inc. 1994. p389-404.
- Morris JC, Price JL, McKeel DW, Higdon R, Buckles VD, NNA Study Group. The neurobiology of no demented aging. *Neurobiology of Aging* 2004; 25(2), 137.

Patton GW, Meit M. Effects of aging on prospective and incidental memory. *Experimental Aging Research* 1993; 19: 165-76.

Ramos LR, Rosa TEC, Oliveira ZM, Medina MCG, Santos FRG. Perfil do idoso em área metropolitana na região sudeste do Brasil: resultados de inquérito domiciliar. *Ver. Saúde Pública* 1993; 27(2): 87-4.

Rendell PG, Craik FIM. Virtual week and actual week: Age-related differences in prospective memory. *Applied Cognitive Psychology* 2000; 14, S43-S62.

Reynolds CA, Fratiglioni L. Role of genes and environments for explaining Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 168-74.

Roses A. Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction on Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 1995; 38(1): 6-14.

SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.1.3 Service Pack 3. SAS Institute Inc, 2002-2003, Cary, NC, USA.

Small SA, Stern Y, Tang M, Mayeux R. Selective decline in memory function among healthy elderly. *Neurology* 1999; 52:1392-6.

Small SA. Age-related memory decline. *Arch neurol* 2001; 58: 360-3.

Small BJ, Rosnick CB, Fratiglioni I, Backmann L. Apolipoprotein E and cognitive performance: A meta-analysis. *Psychology and Aging* 2004; 19,592-600.

Spreen O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. Oxford University Press. USA 1998. 2^a edition.

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *Journal Neurological Sciences* 1970; 11: 205-42.

Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology* 1987; 6: 67-80.

Xavier GF. Memória: correlatos anátomo-funcionais. In: Nitrini R, Caramelli P, Mansur L.L. *Clinica Neurológica Hospital das Clínicas/USP, São Paulo*. Ed. Neuropsicologia das bases anatômicas à reabilitação, 1996:107-29.

Wechsler D. Wechsler Memory Scale. London: The Psychological Corporation Limited (3rd ed.), 1997.

Wilson B.A. The development and validation of a test of everyday memory behavior. *Journal of Clinical and Experimental Psychology* 1989; 11: 855-87.