

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**FELIPE KENJI SUDO**

ASPECTOS CLINICOS, COGNITIVOS E DE NEUROIMAGEM DO  
COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR

RIO DE JANEIRO

2016

**FELIPE KENJI SUDO**

**ASPECTOS CLINICOS, COGNITIVOS E DE NEUROIMAGEM DO  
COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR**

**Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Psiquiatria e Saúde Mental (PROPSAM)  
do IPUB/UFRJ como requisito para  
obtenção do título de Doutor em  
Psiquiatria**

**Orientadores: Prof. Dr. Eliasz Engelhardt  
Prof. Dr. Jerson Laks**

**Rio de Janeiro, RJ – Brasil  
2016**

SS943a      SUDO, FELIPE KENJI  
                ASPECTOS CLINICOS, COGNITIVOS E DE NEUROIMAGEM  
                DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR / FELIPE  
                KENJI SUDO. -- Rio de Janeiro, 2016.  
                190 f.

Orientador: ELIASZ ENGELHARDT.  
Coorientador: JERSON LAKS.  
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio  
de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Programa de  
Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, 2016.

1. Demência Vascular. 2. Transtornos  
Cerebrovasculares. 3. Comprometimento Cognitivo  
Leve. 4. Cognição. 5. Neuroimagem. I. ENGELHARDT,  
ELIASZ, orient. II. LAKS, JERSON, coorient. III.  
Título.

**ASPECTOS CLÍNICOS, COGNITIVOS E DE NEUROIMAGEM DO  
COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR**

**Felipe Kenji Sudo**

**Orientador: Prof. Eliasz Engelhardt**

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental (PROPSAM), do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Psiquiatria.

Aprovada por

Presidente, Prof. Eliasz Engelhardt

Prof.<sup>a</sup> Marcia Cristina Nascimento Dourado

Prof. Rogério Arena Panizzutti

Prof.<sup>a</sup> Valeska Marinho Rodrigues

Prof. Max Luiz de Carvalho

Rio de Janeiro

Novembro de 2016

Dedicado a Katsuko Sudo (*in memoriam*).

## **AGRADECIMENTOS.**

Ao Prof. Dr. Eliasz Engelhardt pelo privilégio e orgulho de ter sido seu orientando durante o Mestrado e Doutorado. Pelo ilustríssimo professor, pelo mestre atento e generoso, pelo exemplo de profissional e ser humano, por toda a paciência, incentivo e confiança.

Ao Prof. Dr. Jerson Laks pelos valiosos ensinamentos, pelo grande exemplo de líder, pelo inestimável apoio, incentivo e confiança.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Denise Madeira Moreira por todo o suporte à pesquisa durante esses anos.

Ao Prof. Dr. Gilberto Souza Alves pela parceria na pesquisa, pela amizade, pelo incentivo constante, pelo exemplo de sucesso que me inspira.

Ao grupo de pesquisa, Dr. Carlos Eduardo Oliveira Alves, Letice Ericeira-Valente, Dr. Chan Tiel, Julio Vasconcelos e Dra. Maria Elisa Oliveira Lanna, pelo companheirismo, aprendizado e incentivo.

À equipe do CDA/UFRJ, em especial, aos queridos amigos: Dra. Valeska Marinho, Dra. Marcia Dourado, Dr. Annibal Truzzi, Dra. Margarete Borges, Irene Moreira, Dra. Andrea Deslandes, Dra. Maria da Gloria Portugal, Dra. Mariana da Luz, Narayana Araújo e Dr. Ivan Abdalla.

À minha família, em especial aos meus irmãos Alberto Masashi Sudo e Fernanda Tiemi Sudo, à minha cunhada Elaine Sudo, às tias Lissa Sudo, Seiko Sudo, Sakiko Sudo, Megumi Sudo, Lilly Sudo e Hisako Kussama. A Massahumi Sudo e Makoto Sudo. A Hermano Lippi da Cruz, José Luiz e Takamasa Ogino (in memoriam). A Marcel Tadao Sudo (e Priscila) e Fábio Sudo. A meus pais.

Aos meus amigos que nunca me faltam: Dra. Cláisse Rinaldi, Dra. Ana Carolina Salles, Dr. Nicolas Lefebvre, Matheus Perlingeiro Abreu, Dr. Gustavo Bravo, Dra. Luisa Novo, Dr. Diego Amaral, Dr. Sebastião Félix Jr., Dra. Cintya Yumi Ohara, Dr. Yuri Abitibol, Dra. Patricia Amado, Renato Seabra, Viviane Carvalho, Dra. Isabele Barros, Dr. José de Matos, Dra. Yolanda Cyranka, Dr. Bruno Nazar, Rodrigo Dias Lima, Dra. Tatiana Monteiro de Barros, Dra. Rosângela Rodrigues, Dra. Clarissa Mattosinho, Dra. Nalita Brum-Mugayar, Dra. Rocio Viniegra, Dra. Luciana Curvo e Dra. Nelisa Guimarães.

## **SUMÁRIO.**

	Páginas
Abreviações.	7
Resumo.	9
Abstract.	10
1. Fundamentação Teórica.	12
1.1. Histórico.	14
1.2. O Comprometimento Cognitivo Vascular.	18
1.3. Epidemiologia do CCV.	21
1.4. Fisiopatologia.	28
1.5. Fatores de Risco.	33
1.6. Classificação.	35
1.6.1. Critérios Diagnósticos.	38
1.6.2. O Comprometimento Cognitivo Leve Vascular.	45
1.7. Avaliação e aspectos cognitivos do CCV.	48
1.7.1. Função Executiva.	50
1.7.1.1. Conceito.	50
1.7.1.2. Bases neurais da função executiva.	52
1.7.1.3. Avaliação da função executiva.	55
1.8. Neuroimagem.	59
2. Hipóteses.	63
3. Objetivos.	65
4. Metodologia.	67
5. Resultados.	74
6. Discussão.	101
7. Conclusões.	111
8. Referências.	113
9. Artigos.	152

## **ABREVIACÕES.**

ADDTc= Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers

AHA/ASA= American Heart Association / American Stroke Association.

AIT= ataque isquêmico transitório

AIVDs= Atividades Instrumentais de Vida Diária

ASA/AHA= American Stroke Association / American Heart Association

ASL=arterial spin labelling.

AVD= Atividades de Vida Diária

AVE= acidente vascular encefálico.

BEM-144= batterie d'efficience mnésique

BMET= Brief Memory and Executive Test

BNT= Boston Naming Test

CAMCOG= Bateria cognitiva do CAMDEX.

CCL= Comprometimento Cognitivo Leve

CCLV= Comprometimento Cognitivo Leve Vascular

CCV= Comprometimento Cognitivo Vascular.

CCV não-Demência= Comprometimento Cognitivo Vascular Não-Demência

CDR=Clinical Dementia Rating

CDR-FUNC= Clinical Dementia Rating – Subsoma funcional

CDR-SoB= Clinical Dementia Rating- Soma dos Boxes

CERAD= Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease

CID-10= Classificação Internacional de Doenças, 10a edição

CLOX 2:1= quociente CLOX 2/ CLOX 1.

CLOX= Teste do Desenho do Relógio, método de Royall D., 1998.

CN=controles normais

Cornell= Escala de depressão de Cornell.

DA= Demência de Alzheimer.

DCE=Dynamic contrast-enhancement

DCV= Doença Cerebrovascular

DLFT= Demência Lobar Frontotemporal

DP= desvio-padrão

DSC=Dynamic susceptibility contrast

DSM-5= Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição

DSM-III-R= Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 3ª edição revisada

DSM-IV= Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais – 4ª edição

DSM-IV-TR= Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição revisada

DTI= Diffusion tensor imaging

DTI-FA= Anisotropia fracionada por tensor de difusão

DTI-MD= Difusibilidade média por tensor de difusão

DV= Demência Vascular

DWI=Diffusion-weighted imaging

EIH=Escore Isquêmico de Hachinski

FAQ= Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer  
FLAIR= Fluid-attenuated inversion recovery  
FV=Fluênciia Verbal Semântica  
GRE= Gradient-recalled echo  
HR= Hazard risk  
HSB = Hiperintensidades de substância branca.  
HVLT= Hopkins Verbal Learning Test  
I2=grau de heterogeneidade da metanálise  
IC=Intervalo de confiança  
IMC=índice de massa corporal  
MEEM= Mini-Exame do Estado Mental.  
mF=Escala modificada de Fazekas  
MoCA= Montreal Cognitive Assessment  
MRA= Angiografia com Ressonânciia Magnética  
MTR=Magnetisation transfer ratio  
n.s.= não significativo.  
NINDS-AIREN= National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences  
OR= Odds-ratio  
QSM=Quantitative susceptibility mapping.  
RAVLT= Rey Auditory Verbal Learning Test  
RL/RI= Rappel libre/Rappel indicé  
RMf=Ressonânciia Magnética funcional  
RR=Risco relativo  
SWI=Susceptibility-weighted imaging  
TDR= Teste do Desenho do Relógio;  
TMT B:A= Quociente TMTB/TMT A  
TMT B-A= Diferença TMT B-TMTA  
TMT= Teste de Trilhas  
VASCOG= The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders  
WAISC-RC= Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised by China  
WAIS-III= Escala de inteligência Wechsler para adultos.  
WCST= Wisconsin Card Sorting Test  
WHO-UCLA AVLT= World Health Organization-University of California-Los Angeles Auditory Verbal Learning Test

## **RESUMO.**

O Comprometimento Cognitivo Vascular (CCV) corresponde a um espectro de alterações cognitivas devido à doença cerebrovascular. A expressão foi criada em 1994 como forma de se destacar a importância do diagnóstico precoce de sujeitos em risco para a demência por doença dos pequenos e grandes vasos cerebrais. Evidências na literatura sugeriram que intervenções sobre fatores de risco modificáveis, como hipertensão arterial sistêmica, diabete mellitus, dislipidemia, sobrepeso e tabagismo, poderiam prevenir a progressão de um estágio pré-demencial (Comprometimento Cognitivo Leve Vascular – CCLV – ou Comprometimento Cognitivo Não-Demência Vascular) para a Demência Vascular (DV). Contudo, as características clínicas, cognitivas e de neuroimagem destes quadros ainda necessitam ser mais bem definidos. Além disso, os métodos mais apropriados e ecológicos para a avaliação cognitiva e funcional destes casos não se encontram bem estabelecidos. Um possível desafio para a avaliação cognitiva de indivíduos com CCV pode residir na natureza complexa das funções fronto-executivas, que abrangem diferentes domínios (flexibilidade cognitiva, controle inibitório, memória de trabalho e funções executivas “complexas”) relacionados a projeções distintas do córtex pré-frontal. A presente tese incluiu 5 artigos, que buscaram endereçar estas questões. Os resultados demonstraram que o CCLV pode corresponder clinicamente ao Comprometimento Cognitivo Leve Não-Amnésico Múltiplos Domínios e que o desempenho em tarefas executivas (sobretudo as que medem flexibilidade cognitiva e planejamento) e em testes que avaliam cognição global podem se correlacionar com a carga de Hiperintensidades de Substância Branca (HSB) medida através da Escala modificada de Fazekas. O Teste de Trilhas e o CLOX podem apresentar correlações moderadas com a funcionalidade e a subsoma funcional da Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR-FUNC) parece se correlacionar com o desempenho cognitivo no CCV. A carga de HSB em grau moderado e a presença de menos de 5 lacunas podem ser suficientes para comprometer a cognição no estágio de CCLV. Por fim, os autores sugeriram a existência de um contínuo de alterações executivas no CCV inicial e propuseram uma bateria de testes cognitivos para a detecção precoce destes quadros.

**Palavras-chave:** Demência Vascular; Transtornos Cerebrovasculares; Comprometimento Cognitivo Leve; Cognição; Neuroimagem.

## **ABSTRACT.**

Vascular Cognitive Impairment (VCI) refers to a spectrum of cognitive deficits due to Cerebrovascular Disease. The term was first proposed in 1994 as an effort to highlight the importance of early diagnosis of subjects at-risk for developing dementia, including cases with large and small vessel disease. Evidence indicated that intervention on modifiable risk factors, such as systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, overweight and smoking, could prevent the progression from a predementia stage (Vascular Mild Cognitive Impairment – VaMCI – or Vascular Cognitive Impairment No-Dementia) to Vascular Dementia (VaD). However, clinical, cognitive and neuroimaging characteristics of those early stages still wait for a better definition. Likewise, the most appropriated and ecologically valid methods to assess cognitive and functional features of those conditions have not been defined up to the present. One of the possible challenges for the cognitive evaluation of VCI may reside on the complex nature of fronto-executive functions, which may encompass different domains (e.g., set shifting, inhibitory control, working memory and “complex” executive functions) related to distinct neural projections of the prefrontal cortex. The present thesis included five published articles, which sought to address those concerns. Results showed that VaMCI might clinically correspond to non-amnestic multiple domain mild cognitive impairment and performances on executive function tasks (namely set shifting and planning) and global cognitive performance may correlate with the load of subcortical white-matter hyperintensities (WMH) assessed through the modified-Fazekas scale. The Trail-Making Test and the CLOX might moderately correlate with functional status and the functional subsum of the Clinical Dementia Rating (CDR-FUNC) might correlate with cognitive performances in VCI subjects. Moreover, moderate WMH and less than five lacunes on neuroimaging might be sufficient to impair cognition at the VaMCI level. In conclusion, the authors suggested that a continuum of impairments in executive function may exist in subcortical VCI and a set of cognitive tests was proposed to detect those conditions at early stages.

**Key-words:** Vascular Dementia; Cerebrovascular Disorders; Mild Cognitive Impairment; Cognition; Neuroimaging.

## 1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.

A *Doença Cerebrovascular* tem sido reconhecida como uma das mais frequentes etiologias de comprometimento cognitivo e que pode ser causa de demência ou pode coexistir com a *Doença de Alzheimer* (DA). O quadro clínico encontra-se associado a processos patológicos acometendo a vasculatura cerebral (como p. ex., tromboembolismo, arteriosclerose ou hemorragia), levando ao aporte sanguíneo insuficiente e consequente dano ao tecido nervoso (Kalimo e cols., 2002). A presença destas lesões cerebrovasculares correlaciona-se fortemente com a idade avançada e com a presença de outros fatores de risco, tais como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, doença arterial coronariana, tabagismo, entre outras (O'Brien, 2006). De acordo com a extensão e a localização do dano tecidual, um conjunto heterogêneo de alterações clínicas, cognitivas, motoras e comportamentais pode ser observado. Recentemente, tais quadros vêm sendo reunidos sob o conceito espectral de *Comprometimento Cognitivo Vascular* (CCV), que abrange desde casos pré-clínicos de alto risco para doença cerebrovascular até aqueles com alterações cognitivas de magnitude demencial (*Demência Vascular – DV*) (Hachinski, 1994).

A DV, uma das mais prevalentes demências secundárias, foi objeto de importantes estudos até meados do século XX, sendo a “arterioesclerose cerebral” entendida como principal causa de “demência senil” durante muitas décadas. Contudo, com o reconhecimento da DA como etiologia predominante das demências, a partir da década de 1960, os quadros cerebrovasculares passaram a atrair menor interesse de pesquisadores. A reduzida importância do tema no meio científico, durante um longo período, reflete-se até o presente

em questões mal definidas quanto ao diagnóstico, prognóstico e manejo desta entidade. Apenas a partir da década de 1990, impulsionado pela crescente preocupação com a síndrome metabólica e seus efeitos sobre os órgãos-alvo, o CCV retomou sua posição de destaque acadêmico (Hachinski, 1990; Hachinski e Norris, 1994; Bowler & Hachinski, 1995; Hachinski & Munoz, 1997; Bowler e cols., 1998; Yaffe e cols., 2004). A possibilidade de prevenção de complicações dos quadros vasculares através do controle de fatores de risco modificáveis, diferentemente do observado nos processos neurodegenerativos, tem sido enfatizada nos estudos (Kahn e cols., 2005; Douiri e cols., 2013). A identificação da doença de pequenos vasos cerebrais como o subtipo mais prevalente de CCV, cursando com lesões subcorticais e declínio cognitivo lento e gradual, chamou a atenção para a existência de estágios pré-demenciais de deterioração cognitiva de etiologia cerebrovascular (O'Brien e cols., 2003). O estabelecimento de métodos para a detecção do CCV em estágios precoces torna-se necessário, a fim de que intervenções terapêuticas possam atuar a tempo de evitar a extensa deterioração do tecido cerebral e o surgimento de déficits funcionais.

O presente trabalho visou à avaliação de características clínicas, cognitivas, funcionais e de neuroimagem do CCV, com ênfase em aspectos relacionados à identificação da entidade em fases precoces. O subtipo subcortical mereceu maior destaque, dada a sua grande prevalência e a existência de questões indefinidas na literatura quanto ao seu diagnóstico. Com este intuito, a presente tese foi estruturada em três partes principais: uma parte introdutória, em que foram prestadas informações acerca de histórico, epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico do CCV, além dos mais relevantes

pontos que ainda demandam adequada caracterização dentro do tema; uma segunda parte em que foram apresentados os estudos (revisões da literatura e estudos clínicos observacionais) realizados por este grupo de pesquisa, buscando-se auxiliar nas respostas a estas questões; e uma terceira parte em que os achados dos estudos foram discutidos à luz do atual “estado-da-arte” sobre o CCV.

**1.1. Histórico.** O termo *apoplexia* remonta aos escritos hipocráticos, referindo-se aos eventos clínicos de perda de consciência seguida de paralisia de todo ou de parte do corpo. Sorano de Éfeso (século II d.C.) foi o autor da primeira descrição detalhada do agravo de que se tem notícia, tendo destacado como característicos do quadro a ocorrência de coma, respiração curta, pulso filiforme, paralisia abrupta, esquecimentos e mutismo. Na mesma época, Cláudio Galeno (129-217) descreveu o *ataque apoplético* como uma perda súbita da mobilidade e das sensações, que culminava em rebaixamento de consciência e falência respiratória. O acúmulo de bile negra, cuja viscosidade impediria o livre fluxo dos humores nos ventrículos cerebrais, seria a causa do transtorno. Os escritos destes autores foram influentes sobre o conhecimento do tema por muitos séculos; o envolvimento vascular nestes quadros permaneceu desconhecido durante todo este tempo. Foi apenas no século XVII que o médico suíço Johann Jakob Wepfer (1620-1695) demonstrou a associação entre a apoplexia e a hemorragia cerebral, ao evidenciar o extravasamento de sangue no parênquima de pacientes sem sinais de traumatismo cranioencefálico prévio (Pearce, 1997; Hort & Karenberg, 1998).

Entretanto, somente no final do século XIX, a partir dos estudos de Alois Alzheimer (1864-1915) e Otto Ludwig Binswanger (1852-1929), a doença cerebrovascular passou a atrair maior atenção do meio científico. Em um artigo publicado em 1894, Alzheimer descreveu características clínicas e patológicas de indivíduos, cujos achados os distinguiam dos portadores de *dementia paralytica* (neurossifilis), etiologia importante de quadros demenciais à época. Tais sujeitos apresentavam fadiga de início insidioso, cefaleia, tonturas, redução do tempo de sono, irritabilidade e dismnésia. Alternativamente, os quadros poderiam se iniciar de maneira abrupta, após um *ataque apopleítiforme* e hemiplegia. Ao exame post-mortem, detectavam-se opacidade da pia-máter, atrofia leve cortical, alterações nos vasos sanguíneos (cuja extensão acometia até mesmo os ramos menores), além da presença de lacunas vasculares de contorno endurecido em substância branca. À microscopia, evidenciavam-se aneurismas diminutos e dispersos, sangramento capilar, condensações focais da neuroglia e acúmulos de células granulosas. A presença de alterações arterioescleróticas em vasos sanguíneos e a degeneração tecidual levou Alzheimer a nomear tal síndrome como *atrofia arterioesclerótica cerebral* (*Arteriosklerotische Atrophie des Gehirns*). O trabalho foi apresentado no mesmo ano por Alzheimer e Binswanger no Encontro de Psiquiatras da Alemanha, em Dresden (Engelhardt & Grinberg, 2015). No mesmo evento, Binswanger apresentou casos caracterizados por atrofia pronunciada de substância branca com preservação da substância cinzenta, quadros a que chamou de *Encephalitis subcorticalis chronica progressiva*, os quais anos depois foram rebatizados como Doença de Binswanger (Farnell & Globus, 1932). Os estudos de Alzheimer e Binswanger chamaram a atenção de Emil

Kraepelin, que deu destaque a estas novas síndromes clínicas na edição de 1910 do seu Tratado de Psiquiatria, fazendo as mesmas constar no capítulo intitulado “Demência senil e pré-senil” (*Das senile und präseneile Irresein*) (Román, 2003).

A repercussão da publicação destes achados foi tamanha, que nas décadas seguintes, a ideia de que a senilidade cursaria com alterações arterioscleróticas em vasos cerebrais tornou-se aceita. A mudança nesta concepção foi ocorrer somente a partir da década de 1960, com os estudos seminais de Blessed, Roth e Tomlinson. Estes autores detectaram a presença das placas senis e dos agregados neurofibrilares apresentados por Alois Alzheimer, no caso Auguste D. (1906), em cérebros de sujeitos que haviam, em vida, sido acometidos de *demência senil* (Román, 2003). Rapidamente, tais achados foram reproduzidos em outros estudos e a *Doença de Alzheimer* (DA) foi alçada a uma posição de destaque no estudo dos quadros demenciais, o que relegou os quadros cerebrovasculares a uma condição de menor interesse acadêmico.

Em 1974, Vladimir Hachinski, pesquisador da University of Western Ontario (Canadá), propôs em uma publicação o conceito de *Demência por Múltiplos Infartos Cerebrais*. De acordo com este estudioso, a ideia de que as alterações arterioscleróticas em vasos cerebrais ocasionariam infartos cerebrais seria errônea, visto que estudos de necropsia da época não haviam replicado os achados patológicos anteriormente descritos por Alois Alzheimer. Para Hachinski, a lesão tecidual cerebral seria decorrente de doença tromboembólica de origem nas artérias extra-cranianas ou no coração (Hachinski, 1974). No ano seguinte, o mesmo autor formulou critérios clínicos

sugestivos da presença de infartos cerebrais (como a presença de início abrupto, evolução em escada, presença de sinais neurológicos focais, entre outros), que se popularizaram com o título de Escore Isquêmico de Hachinski – vide sessão *Critérios Diagnósticos* (Hachinski e cols., 1975).

Contudo, o advento de técnicas de neuroimagem e a incorporação das mesmas em estudos clínicos, durante o final dos anos 1970 e a década de 1980, desafiaram as ideias propostas por Hachinski. A identificação de sinais de baixa atenuação em substância branca profunda à Tomografia Computadorizada de crânio de indivíduos hipertensos e com demência fez retomar a noção de que alterações vasculares *in-situ* poderiam ocasionar lesões teciduais e alterações cognitivas (Valentine, Moseley & Kendall, 1980). A identificação de casos de demência com lesões de substância branca à neuroimagem e sem histórico de ictus vascular agudo reacendeu o interesse pelos estudos de Otto Binswanger sobre a DV por infartos subcorticais, anteriormente tida como condição rara, e que passou a ser reconhecida como entidade prevalente de demência (Román, 2000).

Os novos dados sobre a doença cerebrovascular oriundos dos estudos com neuroimagem contribuíram para a ampliação do conceito, com a incorporação de síndromes clínicas diversas da Demência por Múltiplos Infartos Cerebrais. Carlo Loeb, da Universidade de Gênova, propôs a adoção do termo *Demência Vascular* (DV), como expressão genérica que englobasse todas as formas já descritas de demência de etiologia vascular (Loeb, 1985). A publicação dos critérios diagnósticos da National Institute of Neurological Disorders and Stroke e l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement em Neurosciences (NINDS-AIREN) para DV seguiu esta

proposta, ao incluir a possibilidade da DV estar associada à doença subcortical grave (Román, 1993) – vide sessão *Critérios Diagnósticos*.

Com as mudanças de conceito de DV, mas também sob clara influência das discussões acerca da Saúde Pública e da Medicina Preventiva disseminadas na década de 1990, Vladimir Hachinski publicou, em 1994, um artigo intitulado “Demência Vascular: uma redefinição radical” (Hachinski, 1994). Neste trabalho, o estudioso afirma que “quando o dano cerebral já é suficiente para que o sujeito receba o diagnóstico de DV, é tarde demais para que algo seja feito”. Com esta perspectiva, propôs o conceito de *Comprometimento Cognitivo Vascular* (CCV), um contínuo de crescente gravidade de comprometimento cognitivo de etiologia vascular, abrangendo desde indivíduos pré-sintomáticos com alto-risco para doença cerebrovascular até aqueles com DV.

**1.2. O Comprometimento Cognitivo Vascular (CCV).** Uma vez que “demência” refere-se apenas ao estágio mais avançado de comprometimento cognitivo, o conceito de CCV foi elaborado de maneira a englobar todas as formas clínicas associadas à doença cerebrovascular. A formulação desta entidade partiu da observação dos dois principais padrões de evolução clínica da doença vascular em direção à DV, conforme segue (vide Figura 1):

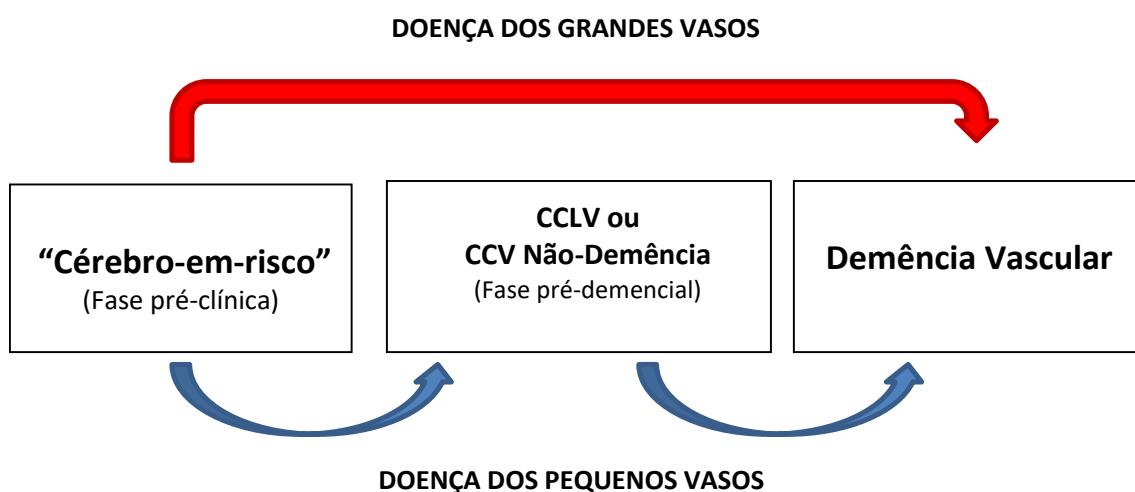
- Na *doença dos grandes vasos cerebrais* (artérias cerebrais anterior, média ou posterior, ou seus grandes ramos), observam-se infartos córtico-subcorticais de extensões variáveis, decorrentes principalmente de fenômenos tromboembólicos de origens no coração (associados com frequência à fibrilação atrial), no arco aórtico ou nas carótidas

(Engelhardt e cols., 2004; Rosenberg e cols., 2016). Os sintomas tipicamente iniciam-se de maneira abrupta, sucedendo um *ictus vascular*, e evoluem com piora “em escada”. O paciente pode ainda desenvolver sinais neurológicos focais, tais como reflexos assimétricos, síndrome pseudobulbar (i.e., dificuldades para engolir e falar, além de labilidade afetiva), liberação de reflexos primitivos (como o reflexo de Babinski) e anormalidades sensoriais (Strub, 2003). Nestes casos, o desenvolvimento dos sintomas associa-se temporalmente com um ou mais ictus vasculares, sendo possível se observar, na dependência da extensão e da região cerebral acometida, a instalação da DV em indivíduos sem alterações cognitivas prévias. Tal quadro corresponde àquele referido por Hachinski como *Demência por Múltiplos Infartos Cerebrais* (Hachinski, 1974).

- A *doença dos pequenos vasos cerebrais* decorre da oclusão ou subocclusão de artérias perfurantes cerebrais, produzindo lesões pequenas e difusas em regiões de circulação terminal, como a substância branca periventricular e profunda, e os territórios de vascularização limítrofe (vide *Fisiopatologia*). O quadro se inicia de maneira insidiosa em sujeitos sem alterações cognitivas, mas portadores de fatores de risco vascular (p.ex., hipertensão arterial sistêmica, diabetes melittus, dislipidemia, tabagismo, obesidade, sedentarismo etc.), estágio referido como “cérebro-em-risco” (Hachinski, 1994; Román e cols., 2004). A ausência de um ictus vascular faz com que as lesões sejam ditas “silenciosas”. O curso progressivo decorre do acúmulo de lesões vasculares e pode mimetizar o padrão de declínio cognitivo da

DA, sendo que a avaliação neuropsicológica e a neuroimagem podem ser necessárias para diferenciar os quadros (Graham e cols., 2004; Fu e cols., 2012). Um estágio pré-demencial costuma ser observado, sendo nomeado, na dependência dos autores, como *Comprometimento Cognitivo Leve Vascular* (CCLV), *Comprometimento Cognitivo Vascular Não-Demência* (CCV não-Demência) e, mais modernamente, como *Transtorno Neurocognitivo Leve Vascular* (Rockwood e cols., 2000; Meyer e cols., 2002; Román e cols., 2004; American Psychiatric Association, 2013). Com a sucessão de lesões isquêmicas em substância branca, o quadro pode progredir para a *Demência Vascular por Isquemia Subcortical* (Erkinjuntti e cols., 2000).

**Figura 1. O espectro Comprometimento Cognitivo Vascular.**



CCLV= Comprometimento Cognitivo Leve Vascular. CCV= Comprometimento Cognitivo Vascular. Adaptado de Pantoni e cols., 2009.

Ao englobar quadros pré-clínicos (cérebro-em-risco) e pré-demenciais (CCV Não-Demência, CCLV ou Transtorno Neurocognitivo Leve Vascular),

além da DV, a estrutura espectral do CCV agregou vantagens clínicas em relação à noção dicotômica (ter ou não demência) anteriormente vigente, ao destacar a possibilidade de identificação precoce de indivíduos sob risco de progressão para demência. Considerando evidências de que os estágios iniciais de comprometimento cognitivo de causa vascular podem ter a progressão para a demência interrompida através do manejo de fatores de risco vasculares, tal medida possui importantes implicações terapêuticas e prognósticas (Douiri e cols., 2013).

Outra importante redefinição foi proposta por alguns autores. Sugeriram adicionar ao conceito de CCV o espectro patológico desde a *DA “pura”* até a *DV “pura”*, com a inclusão dos quadros “mistos”. Estes estágios intermediários entre as duas entidades clínicas são referidos como *CCV+DA* ou “comprometimento cognitivo misto” (O’Brien e cols., 2002; Gorelick e cols., 2011).

**1.3. Epidemiologia do CCV.** Do ponto de vista etiológico, a doença cerebrovascular constitui uma das mais comuns causas de comprometimento cognitivo adquirido e demência, além de contribuir para o declínio cognitivo nas demências neurodegenerativas (O’Brien e cols., 2003; Attems & Jellinger, 2014). Dentre os desafios para o entendimento e interpretação dos aspectos epidemiológicos dos quadros de comprometimento cognitivo por doença cerebrovascular encontram-se a falta de harmonização da nomenclatura e dos critérios diagnósticos empregados nos estudos. A tabela 1 lista alguns dos principais estudos populacionais produzidos entre os anos de 2000 e 2012 que estimaram a prevalência da Demência Vascular (DV) em diferentes países.

Estudos de metanálise reportaram que a DV ocorre em prevalência de 1,6% dentre indivíduos acima de 65 anos e constitui 26% do total de pessoas com demência nos países ocidentais (Ozbabalik e cols., 2012). No entanto, um estudo que comparou as taxas de prevalência da DV em uma população demonstrou resultados conflitantes quando diferentes critérios diagnósticos foram empregados: por exemplo, quando adotados os critérios da NINDS-AIREN, a prevalência de DV foi de 1,6%, enquanto de acordo com diretrizes da Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC), esta taxa foi de 2,6% (Meguro e cols., 2002).

**Tabela 1. Estudos populacionais de prevalência de DV.**

País	Autor, ano da publicação	Amostra (n)	Critérios diagnósticos	Idade (anos)	Prevalência
China	Wang W e cols., 2000	3728	DSM-III-R e CID-10	=65	1,37%
	Zhang ZX e cols., 2005	34807	NINDS-AIREN	=65	1,1%
	Zhao Q e cols., 2010	17018	DSM-IV, NINDS-AIREN	=55	0,79%
	Jia J e cols., 2013	10276	DSM-IV, NINDS-AIREN	=65	0,79%
Coréia do Sul	Lee DY e cols., 2002	643	DSM-IV	=65	2%
	Jhoo JH e cols., 2008	1118	DSM-IV, NINDS-AIREN	=65	1%
	Kim KW e cols., 2011	8199	DSM-IV, NINDS-AIREN	=65	2%
Japão	Yamada T e cols., 2001	3715	DSM-III-R, NINDS-AIREN	=65	1%
	Ikeda M e cols., 2001	1162	DSM-IV	=65	2,4%
	Meguro K e cols., 2002	1654	DSM-IV, ADDTC, NINDS-AIREN	=65	1,6% (NINDS-AIREN) e 2,6% (ADDTc)
	Wada-Issoe K e cols., 2009	120	DSM-IV, NINDS-AIREN	=65	1,7%
Tailândia	Wangtongkum S e cols., 2008	1492	DSM-IV, NINDS-AIREN	=45	0,29%
Sri Lanka	de Silva HA e cols., 2003	703	DSM-IV	=65	0,57%
Turquia	Arslantaş D, Ozbalalik D, 2009	3100	CID-10	=55	4,29%
Espanha	Vilaña-Franch J e cols., 2000	1460	CAMDEX	=70	6,23%
	García García FJ e cols., 2001	3214	DSM-III-R, NINDS-AIREN	=65	1,8%
	Bufill E e cols., 2009	877	DSM-IV, NINDS-AIREN	=80	6%
Dinamarca	Andersen K e cols., 2000	3346	DSM-III-R	65-84	1,3%
Suécia	Börjesson-Hanson A e cols., 2004	338	DSM-III-R	95	15,7%
EUA	Plassman BL e cols., 2007	856	DSM-III-R e DSM-IV	=71	2,43%
Brasil	Herrera Jr. E e cols., 2002	1656	NINDS-AIREN	=65	0,66%
	Bottino CM e cols., 2008	1563	DSM-IV	=60	2%
Egito	El Taftawy HN e cols., 2012	8173	DSM-IV-TR	=50	0,64%

DSM-III-R= Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 3<sup>a</sup> edição revisada; CID-10= Classificação Internacional de Doenças, 10<sup>a</sup> edição; NINDS-AIREN= National Institute of Neurological Disorders and Stroke e l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement em Neurosciences; DSM-IV= Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4<sup>a</sup> edição; ADDTC= Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers, CAMDEX= Cambridge Examination for Mental Disorders; DSM-IV-TR= Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4<sup>a</sup> edição revisada.

A recente inclusão da DV em um contínuo de alterações cognitivas progressivas relacionadas à doença cerebrovascular (CCV) ampliou o foco dos pesquisadores da área para incluir os estágios de alterações cognitivas pré-demenciais em análises epidemiológicas. Um estudo demonstrou que 83,3%

dos indivíduos com demência por doença vascular subcortical apresentaram inicialmente quadros de alterações focais ou brandas da cognição, com baixo impacto sobre funcionalidade (CCLV) (Meyer e cols., 2002). O CCV Não-Demência apresentou prevalências de 2,6 a 8,5% em amostras de populações com mais de 65 anos, sendo considerado, portanto, a forma clínica mais comum dentre os quadros de CCV (Rockwood e cols., 2000; Ishii e cols., 2007).

Além das características nosológicas, outros fatores amostrais parecem impactar sobre a prevalência da DV nos estudos, como aspectos etários, geográficos, inclusão nos estudos de idosos oriundos de instituições de longa permanência (ILPIs) e a presença de comorbidade com quadros neurodegenerativos. Quanto à idade, alguns estudos demonstraram aumento da prevalência da DV com o envelhecimento, embora em menor grau do que o observado na DA. Sugeriu-se que a prevalência de DV dobraria a cada 5,3 anos, ao passo que a DA apresentaria prevalência duas vezes maior a cada 4,3 anos (Gorelick e cols., 2011). Coerentemente, taxas de prevalências inferiores a 1% foram identificadas em alguns estudos que incluíram amostras com menos de 65 anos, ao passo que em um estudo que avaliou indivíduos de 95 anos a prevalência apresentada foi de 15,7%. Entretanto, resultados conflitantes puderam ser encontrados na literatura sobre a relação entre envelhecimento e DV. Um estudo europeu, por exemplo, demonstrou que a prevalência de DV sofrera redução quando se compararam populações de 60 e 90 anos (15 para 8,7%) (Jellinger & Attems, 2010). Além disso, a variação da prevalência de DV entre oitava e décima décadas de vida não foi significativa em um estudo (de 10,2 para 9,9%). A *demência mista*, por outro lado,

apresentou aumento em prevalência no mesmo período (de 4,7 para 7,1%) (Jellinger & Attems J, 2011). Outro estudo, conduzido nos EUA, demonstrou que a DV era responsável por 21% dos casos de demência de inicio até os 80 anos, mas esta taxa era de apenas 16% dos casos iniciados após os 80 anos (Knopman e cols., 2002). Estudos que avaliaram a prevalência de demência de início precoce (antes dos 65 anos) também documentaram resultados controversos. A DV demonstrou ser a principal causa de demência de inicio precoce em um estudo retrospectivo japonês (42,5% dos casos) (Ikejima e cols., 2009), enquanto um estudo espanhol, que avaliou incidência de demência em indivíduos entre 30-64 anos, reportou que a DV era responsável por apenas 13,8% dos casos, apresentando-se menos frequente em comparação à DA (42,4%) e às demências secundárias a condições médicas gerais (18,1%) (Garre-Olmo e cols., 2010).

A prevalência da DV pode variar também em função de diferenças geográficas dos estudos. Estudos clássicos registraram a alta prevalência de DV no Japão e na China, a qual responderia por 50% dos casos de demência nesses países, sobrepujando a frequência da DA (Ozbabalik e cols., 2012). Todavia, estudos mais recentes não confirmaram tais achados e, atualmente, considera-se que, a exemplo do observado no restante do mundo, a DA seja a etiologia mais comum de demência nos países do extremo-oriente. Meguro e cols. (2002) argumentaram que estudos epidemiológicos conduzidos anteriormente no Japão apresentariam *superdiagnóstico* de DV, a qual teria tido sua prevalência sobrevalorizada pela inclusão de casos de DA com doença cerebrovascular comórbida (Meguro e cols., 2002). A comparação das razões de prevalência DV/DA em indivíduos com mais de 75 anos demonstrou queda

em estudos de 1985 a 2005 no Japão (2,1 em 1985; 1,2 em 1992; 0,7 em 1998 e 0,7 em 2005), de modo que os dados figuram a DA como o tipo mais prevalente de demência nas últimas duas décadas (Sekita e cols., 2010). No Brasil, a prevalência de DV variou de 9,3 a 15,9% dos casos de demência em estudos populacionais, ambos conduzidos no Estado de São Paulo (Herrera e cols., 2002; Bottino e cols., 2008). Pesquisas que avaliaram diferenças entre regiões com diferentes graus de urbanização reportaram resultados controversos. A prevalência geral de demência nas áreas rurais da China foi significativamente maior que nas áreas urbanas (6,05% vs. 4,40%,  $P < 0,001$ ), porém esta diferença não foi observada para a DV (1,28% vs. 1,61%,  $P = 0,166$ ) (Jia e cols., 2013). Outros autores, porém, sugeriram que viver em área rural duplicaria o risco para desenvolvimento de DV ( $OR=2,03$ ) (Hébert e cols., 2000).

Idosos que habitam instituições de longa-permanência (ILPIs) apresentam risco ao menos duas vezes maior para o desenvolvimento de DV que idosos que vivem na comunidade (Hébert e cols., 2000). Outros autores que avaliaram a situação de idosos institucionalizados revelaram a prevalência de DV de 7,3% (López Mongil e cols., 2009).

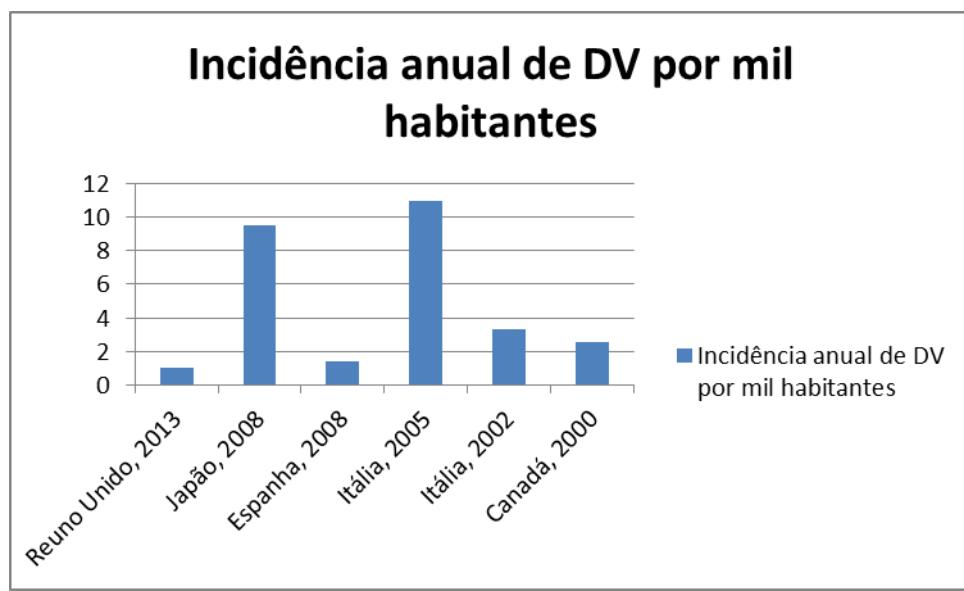
A comorbidade entre DA e lesões cerebrovasculares parece mais frequente que os subtipos “puros”. Estudos post-mortem indicaram que 34-84% das autópsias de indivíduos que haviam sofrido de demência revelaram sobreposição entre acúmulo de oligômeros de  $\beta$ -amilóide e doença de pequenos vasos (Knopman e cols., 2003; Querfurth & LaFerla, 2010; Attems & Jellinger, 2014). Estudos baseados em neuroimagem mostraram resultados semelhantes. Alterações vasculares significativas foram detectadas em 89% de

indivíduos com DA e que não preenchiam critérios de neuroimagem para DV (Tabet e cols., 2009). Um estudo populacional identificou que 40% dos pacientes com demência apresentavam associação de DA e alterações cerebrovasculares (Meguro e cols., 2002). Contudo, poucos trabalhos até o presente avaliaram a prevalência da *demência mista*. Uma única pesquisa mostrou que 12,6% dos casos de demência preenchiam critérios diagnósticos tanto para DA quanto para DV (Rockwood e cols. 2000).

Estudos que avaliaram influência do gênero sobre a prevalência de DV mostraram também resultados conflitantes. A presença de hipertensão arterial sistêmica demonstrou conferir duas vezes maior risco para o desenvolvimento de DV no gênero feminino que no masculino, ao passo que a prática de exercícios físicos comportou-se como fator de proteção mais eficiente para mulheres do que para homens (Hébert e cols., 2000).

Estudos sobre a incidência de DV são pouco abundantes e conflitantes na literatura (vide Figura 2). Segundo dados norte-americanos, a DV, com ou sem componente DA, apresenta incidência anual de 14,6 por 1000 pessoas para caucasianos e 27,2 por 1000 pessoas para afro-americanos (Fitzpatrick e cols., 2000). As taxas de incidência de DV não diferiram entre homens e mulheres segundo estudos (Knopman e cols., 2002; Wu e cols., 2010; Imfeld e cols., 2013).

**Figura 2. Incidência anual de DV por 1000 habitantes.**



DV= Demência Vascular.

**1.4. Fisiopatologia.** O cérebro é um dos órgãos de maior demanda metabólica do corpo humano. O aporte contínuo de  $O_2$  aos neurônios é essencial para a manutenção dos processos de geração de energia através da oxidação de carboidratos. Tal energia é utilizada principalmente no transporte ativo de íons  $Na^+$ , o que possibilita a manutenção e restauração dos potenciais de membrana, e consequentemente a sinalização neuronal (Clarke & Sokoloff, 1999). Em casos de interrupção da oferta de glicose, as reservas energéticas cerebrais são suficientes para manter o funcionamento normal por apenas 80 segundos (Ames III, 2000). Além disso, a duplidade das fontes de suprimento arterial ao cérebro, representado pelo sistema carotídeo interno e sistema vértebrobasilar, ao invés de um hilo único de entrada arterial (como observado no fígado, pulmões e nos rins), pode ser sugestiva de adaptações evolutivas que favoreceram a irrigação cerebral abundante e ininterrupta (Vrselja e cols., 2014). Estes sistemas sofrem anastomoses na base do cérebro, com a formação do *Polígono de Willis*; a intensa circulação colateral resultante pode

desempenhar um papel compensatório em casos de obstrução à passagem sanguínea (Ashwini, Shubha & Jayanthi, 2008). Este mecanismo pode se mostrar útil principalmente quando a oclusão é parcial, de localização proximal ao Polígono de Willis e de curso insidioso. Oclusões abruptas e completas, além daquelas ocorridas em locais de circulação terminal, não costumam se beneficiar da circulação colateral (Standring e cols. 2005, Vrselja e cols., 2014). A doença de pequenos vasos cerebrais ilustra bem este último caso: as artérias perfurantes cerebrais partem das grandes artérias cerebrais (artérias cerebral anterior, média e posterior, além de seus grandes ramos), em direção ao subcôrte, sendo responsáveis pela irrigação da substância branca periventricular e profunda, e núcleos da base, constituindo os segmentos terminais da vascularização cerebral. Por este motivo, a oclusão das artérias perfurantes não ativa mecanismos colaterais de vascularização, o que torna as regiões por elas irrigadas suscetíveis a lesões por hipoperfusão (Momjian-Mayor & Baron, 2005). Outros exemplos de circulação terminal, e portanto de áreas suscetíveis à perfusão insuficiente, podem ser observados nos chamados *territórios limítrofes*, que consistem nas zonas fronteiriças de cada território de irrigação das grandes artérias cerebrais. Duas importantes áreas apresentam estas características: (1) entre os territórios corticais das artérias cerebrais anterior, média e posterior (referida como *território limítrofe externo ou cortical*); (2) na substância branca, ao longo e um pouco acima do ventrículo lateral, onde se localizam as porções mais distais dos territórios vasculares das artérias cerebrais anterior e média (ou de seus ramos, as artérias lenticuloestriadas) e, portanto, do sistema carotídeo interno (*território limítrofe interno ou subcortical*) (Momjian-Mayor & Baron, 2005). Com isso, as regiões

dos núcleos da base e a substância branca periventricular e profunda apresentam características de maior vulnerabilidade à hipoperfusão tanto pelo fato receberem suprimento sanguíneo das artérias perfurantes (de menor calibre e menor pressão de perfusão do que as artérias corticais), quanto por serem localizações de territórios limítrofes internos (Mangla e cols., 2011). Outrossim, evidências sugeriram que o sistema carotídeo interno apresentaria maior prevalência de disfunção de causa hemodinâmica do que o sistema vertebrobasilar, o que torna os territórios limítrofes internos e anteriores mais passíveis de hipoperfusão do que os posteriores e/ou externos (Mangla e cols., 2011). Tais fatores podem explicar a maior vulnerabilidade da substância branca frontal à doença dos pequenos vasos cerebrais. A desconexão de feixes neuronais do lobo frontal é responsável por alterações comportamentais e cognitivas no CCV, como a disfunção executiva (vide sessão específica) (O'Brien e cols., 2003).

Outras especificidades do cérebro dizem respeito às características morfológicas das suas artérias e arteríolas que diferem daquelas observadas nos vasos sistêmicos. A parede das artérias cerebrais apresenta uma camada elástica interna bem-desenvolvida e uma túnica adventícia mais delgada. A túnica média das artérias perfurantes resume-se a uma única camada de musculatura lisa. Tais propriedades conferem à vasculatura cerebral um caráter mais elástico e de menor propensão à vasoconstrição, o que possibilita que oscilações pressóricas não se acompanhem de aumento na resistência vascular. O sistema venoso não apresenta válvulas, o que também favorece o livre fluxo sanguíneo (Cipolla, 2009).

A combinação de fatores de risco modificáveis (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, dislipidemia, sedentarismo, insuficiência cardíaca, apnéia do sono, entre outros) e não-modificáveis (idade e desordens genéticas) pode causar modificações na estrutura dos vasos cerebrais (vide próxima sessão). Estudos de patologia revelaram três principais mecanismos de acometimento dos vasos cerebrais no CCV: *tromboembolismo*, *arteriosclerose* e *angiopatia amiloide* (Jellinger, 2013). No caso da doença de pequenos vasos, o insulto pressórico crônico das artérias perfurantes, aliado a modificações associadas ao envelhecimento, levaria a um processo gradual de *remodelação vascular*, com perda da elastina e a proliferação intraluminar de fibras colágenas, mecanismo designado como *arterioesclerose*. Tais alterações ocasionam a obstrução total ou parcial da luz dos vasos cerebrais, além de aumento da resistência do endotélio, gerando dano tecidual por aporte sanguíneo insuficiente e maior risco de rotura vascular. A oclusão completa de uma artéria perfurante resulta em uma *lacuna isquêmica*, ao passo que a suboclusão (infartos incompletos) costuma causar lesões puntiformes, frequentemente referidas à Ressonância Magnética como *hiperintensidades de substância branca*. A presença de um pequeno número de lacunas e de hiperintensidades de substância branca em estágio leve é bastante comum, podendo estar presente em quase a totalidade dos idosos saudáveis (vide adiante). Além disso, fenômenos tromboembólicos envolvendo aterosclerose ou estenose vascular trombótica costumam acometer os grandes vasos cerebrais. A estenose arterial trombótica e a embolia cerebral oriunda de placas cardíacas ou carotídeas são eventos associados a este processo patológico. Os infartos observados situam-se em áreas córtico-subcorticais,

uma vez que os vasos acometidos são, em geral, proximais ao Polígono de Willis e antes da emergência da maior parte das artérias perfurantes. Por fim, a deposição de peptídeos  $\beta$ - amiloïdes nos vasos que irrigam o neocôrtex é o achado característico do evento patológico designado como *angiopatia amiloïde*. Tais alterações vasculares situam-se principalmente na junção córtico-subcortical de regiões de alta atividade metabólica e se encontram entre as manifestações extracelulares do  $\beta$ - amiloïdes descritas na DA (O'Brien e cols., 2003; Gorelick e cols., 2011; Gorelick, Counts & Nyenhuis, 2015; Meier, 2016; Rosenberg e cols., 2016).

Por fim, a coexistência de neurogeração característica da DA e de alterações cerebrovasculares foi amplamente descrita em estudos, parecendo que ambos os processos compartilham os mesmos fatores de risco e que podem atuar de maneira cumulativa na deterioração cognitiva. Além disso, possíveis ligações entre os diferentes mecanismos patogênicos foram reconhecidas. Por exemplo, as alterações patológicas dos vasos cerebrais no CCV levariam ao clearance deficiente do  $\beta$ - amiloïde. Inversamente, a morte neuronal da DA causaria perda axonal com consequente degeneração retrógrada de substância branca (retrogênese e degeneração Walleriana), o que pode se manifestar através de sinal hiperintenso à Ressonância Magnética (Attems & Jellinger, 2014; Alves e cols., 2015). Como mencionado anteriormente, a doença de pequenos vasos será abordada com maior profundidade neste trabalho, sendo que a doença dos grandes vasos, a atrofia cortical secundária e a angiopatia amiloïde não foram objetos da presente pesquisa.

**1.5. Fatores de Risco.** A ideia de que os fatores de risco para a doença cardiovascular também conferem risco aumentado para a doença cerebrovascular é antiga (Gorelick, Counts & Nyenhuis, 2015). A associação epidemiológica entre tais fatores (hipertensão arterial sistêmica, diabete melito e resistência à insulina, dislipidemia, obesidade, tabagismo, sedentarismo, idade avançada, presença mutações genéticas – como o *NOTCH3-cr*, fibrilação atrial, apnéia do sono, entre outros) e a presença de CCV foi demonstrada em estudos (Gorelick e cols., 2011).

O impacto dos fatores de risco sobre o desenvolvimento de CCV foi objeto de estudos e é possível que os diferentes elementos se combinem no desencadeamento dos quadros clinicopatológicos. P.ex., as alterações do envelhecimento sobre o endotélio e sobre a reatividade vascular, combinadas com insulto pressórico crônico poderia favorecer o surgimento de doença dos pequenos vasos cerebrais (O'Brien e cols., 2003).

Dentre os diferentes fatores de risco vascular, a hipertensão arterial sistêmica e o diabete melito são os mais estudados. A hipertensão arterial parece ser o fator de risco mais importante para VCI e pode gerar alterações cognitivas através de diferentes mecanismos, a saber: mecanismos funcionais (p.ex., alterações endoteliais – vide sessão anterior -, redução no clearance de  $\beta$ - amiloide e comprometimento da barreira hematoencefálica), mecanismos estruturais (lesões de substância branca e cinzenta) e mecanismos sistêmicos (alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que potencializa o descontrole pressórico) (Gorelick e cols., 2011). Quanto ao diabete, estudos recentes têm relacionado a resistência à insulina cerebral ao acúmulo de  $\beta$ -amiloide na DA, além dos reconhecidos danos à microvasculatura associados à

hiperglicemia (Gorelick e cols., 2011). Defeitos na sinalização da insulina ocorridos nos cérebros de sujeitos com diabetes mellitus tipo 2 podem levar à neuroinflamação e morte neuronal em indivíduos com DA (Ferreira e cols., 2014). A dislipidemia e o sobrepeso favoreceriam a aterogênese e aumentariam a resposta inflamatória; entretanto, conforme demonstrou uma metanálise, apenas o aumento sérico de triglicerídeos associou-se ao risco de progressão para DV, ao passo que as demais frações lipídicas não apresentaram resultados conclusivos (Raffaitin e cols., 2009). Com relação ao risco de progressão para a DV associado ao tabagismo, uma metanálise identificou risco aumentado apenas no tabagismo vigente, o que não foi identificado naqueles com histórico de tabagismo pretérito (Zhong e cols., 2015). O uso crônico de álcool apresentou resultados conflitantes na literatura quanto ao risco para declínio cognitivo, sendo que um estudo caso-controle demonstrou efeito protetor para a progressão para a DV ( $OR=0,48$ ;  $IC=0,31-0,74$ ;  $p<0,01$ ), enquanto outro demonstrou aumento do risco para piora de memória ( $OR=2,21$ ;  $IC= 1,27-3,85$ ;  $p = 0,01$ ) (Takahashi, Caldwell & Targonski, 2011; Kuzma e cols., 2014). Não há evidências conclusivas na literatura quanto ao risco para CCV associado à presença de sedentarismo, apnéia do sono, estenose carotídea, hiperinsulinemia, circunferência abdominal aumentada, obesidade, entre outros. A Tabela 2 apresenta dados da literatura acerca do risco para progressão para DV associado aos fatores de risco vascular.

**Tabela 2. Fatores de risco vascular modificáveis e risco de progressão para DV.**

Fator de Risco	Grau de Risco
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica*</b>	DV incidente (OR=1,59, IC: 1,29-1,95; p < 0,01); DV prevalente (OR=4,84, IC= 3,52-6,67; p < 0,01)
<b>Diabete Melito<sup>+</sup></b>	RR=2,27 (IC=1,94–2,66; I <sup>2</sup> = 0%)
<b>Hipertrigliceridemia<sup>&amp;</sup></b>	HR=2,27 (IC= 1,16–4,42; p = 0,02)
<b>Sobrepeso (IMC=25-29,9)<sup>#</sup></b>	RR=1,33 (IC= 1,02-1,75; I <sup>2</sup> =82,3%)
<b>Tabagismo vigente<sup>¥</sup></b>	RR=1,38 (IC= 1,15-1,66; I <sup>2</sup> =0%)

\* Sharp *e cols.*, 2011; <sup>+</sup>Gudala *e cols.*, 2013; <sup>&</sup>Raffaitin *e cols.*, 2009; <sup>#</sup>Anstey *e cols.*, 2011; <sup>¥</sup>Zhong *e cols.*, 2015.

Abreviações: DV= Demência Vascular; OR= Odds-ratio; IC=Intervalo de confiança; RR=Risco relativo; I<sup>2</sup>=grau de heterogeneidade da metanálise; HR= Hazard risk; IMC=índice de massa corporal.

Uma metanálise buscou analisar o risco associado a seis polimorfismos nos genes CRP, EPHX2, FGA e NOTCH3 para a ocorrência de acidente cerebrovascular isquêmico. Tais genes foram relacionados a alterações na cascata de coagulação, mecanismos inflamatórios e funcionamento endotelial em estudos prévios. Contudo, nenhuma destas alterações genéticas demonstrou risco aumentado para a ocorrência do evento isquêmico (p-valor >0.05), o que indica a necessidade de mais estudos acerca do risco genético no CCV (González-Giraldo *e cols.*, 2016).

**1.6. Classificação.** Desde a década de 1990, quando os trabalhos de Hachinski e colaboradores reavivaram a atenção de estudiosos e clínicos para as relações entre cognição e doença cerebrovascular, até o presente, os critérios definidores de CCV vêm sendo objeto de debate (Hachinski, 1990; Hachinski e Norris, 1994; Bowler & Hachinski, 1995; Hachinski & Munoz, 1997; Bowler *e cols.*, 1998; Sachdev *e cols.*, 2014; Rosenberg *e cols.*, 2016). As dificuldades para a caracterização do quadro incluem a heterogeneidade das

apresentações clínicas e a variabilidade dos métodos de avaliação nos estudos. Além disso, como já mencionado, a distinção entre quadros vasculares e neurodegenerativos vem se mostrando desafiador, como demonstraram alguns trabalhos recentes utilizando métodos de patologia.

Quanto à gravidade dos déficits cognitivos, o conceito de CCV sistematizou de maneira hierárquica os estágios de acometimento cognitivo, compreendendo desde indivíduos pré-sintomáticos com alto-risco para doença cerebrovascular até aqueles com DV (vide sessão anterior – “O Comprometimento Cognitivo Vascular”).

Do ponto de vista neuropatológico, o CCV pode ser demonstrado por uma combinação de variados tipos de lesões vasculares cerebrais, tais como múltiplos infartos corticais ou subcorticais, infartos estratégicos, lesões microangiopáticas de substância branca e núcleos da base, lesões por hipoperfusão e lesões hemorrágicas (Korcyn, 2002). Estes diferentes padrões de acometimento do parênquima cerebral resultam em quadros clínicos heterogêneos, com perfis cognitivos e sintomas neuropsiquiátricos diversos. Neste sentido, a fim de possibilitar uma abordagem didática destas condições, alguns autores buscaram definir subsíndromes de CCV baseando-se no mecanismo de lesão cerebrovascular, o que gerou os conceitos de “demência por múltiplos infartos”, “demência por infarto estratégico” e “CCV por isquemia subcortical” (Engelhardt e cols., 2004).

A *demência por múltiplos infartos cerebrais* foi proposta por Hachinski (1974) e constitui o protótipo de doença dos grandes vasos cerebrais. As características clínicas e as lesões à neuroimagem costumam se relacionar temporalmente com um ictus vascular, sendo que o Escore Isquêmico de

Hachinski (Hachinski e cols., 1975) é um instrumento largamente utilizado para se avaliar clinicamente esta entidade (vide sessão anterior: O Comprometimento Cognitivo Vascular).

Entende-se por *demência por infarto estratégico* aquela resultante de uma lesão única (ou poucas lesões), que ocorre em localização funcionalmente importante. Pode decorrer de infarto cortical ou subcortical, unilateral ou bilateral. São exemplos as demências por infarto talâmico ou hipocampal (Engelhardt e cols., 2004).

O *CCV por isquemia subcortical* é o subtipo mais frequente de CCV e DV e está associado à doença dos pequenos vasos cerebrais (artérias perfurantes). Os estágios mais graves abrangem dois subtipos clínicos: a *Doença de Binswanger* e o *Estado Lacunar*. A Doença de Binswanger consiste na demência por múltiplos, extensos e confluentes infartos subcorticais, ao passo que no Estado Lacunar observam-se múltiplas lesões puntiformes ou arredondadas no parênquima cerebral. Os estágios moderados de doença isquêmica subcortical (hiperintensidades de substância branca moderadas e menos de 5 lacunas isquêmicas) parecem associadas a déficits cognitivos, mas estudos subsequentes ainda são necessários para avaliar a magnitude destes comprometimentos (Erkinjuntti e cols., 2000; Chui, 2007; Zhou & Jia, 2009).

Além disso, a demência vascular por isquemia subcortical pode estar associada à presença de uma mutação no gene NOTCH3, de transmissão autossômica dominante, causadora da doença conhecida pelo acrônimo CADASIL (“cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy”). Esta desordem apresenta-se como DV por múltiplos infartos subcorticais de início pré-senil. Os sintomas incluem, além

dos déficits cognitivos graves, a presença de enxaqueca com aura, alterações de humor e apatia (Chabriat e cols., 2009). Por fim, a existência de uma malformação arteriovenosa cerebral constitui um fator de risco congênito para hemorragias e desenvolvimento de déficits cognitivos (Fuji e cols., 2014).

**1.6.1. Critérios diagnósticos.** O diagnóstico do CCV, conforme critérios atuais, fundamenta-se na observação de alterações cognitivas, funcionais (sendo o status funcional globalmente preservado no CCLV), sensoriais e motoras atribuídas à doença cerebrovascular, aliadas a achados de neuroimagem sugestivos da presença de lesões vasculares corticais e/ou subcorticais. Nesses casos, os sinais e sintomas podem estar temporalmente relacionados a um ictus cerebrovascular ou a gravidade/ localização das lesões vasculares pode ser considerada compatível com os achados clínicos.

Os critérios operacionais disponíveis para o diagnóstico da DV refletem as dificuldades para definição da entidade e até o presente não há critério universalmente aceito para CCV. Os critérios oficiais da 4<sup>a</sup> edição revisada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (American Psychiatric Association, 2000) e da 10<sup>a</sup> edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (Organização Mundial de Saúde, 1994), assim como os critérios operacionais recomendados para a pesquisa (NINDS-AIREN e Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers - ADDTC) (Román, 1993; Chui e cols., 1992), mostraram-se pouco adequados para o diagnóstico de CCV subcortical, visto que demandam a presença de comprometimento de memória ou uma relação temporal com um ictus cerebrovascular. Como já enfatizado, este critério temporal diz respeito a quadros de déficits cognitivos associados a lesões córtico-subcorticais em territórios de grandes vasos, porém exclui casos

subcorticais, em que o ictus vascular não costuma ocorrer (Engelhardt e cols., 2004). O Escore Isquêmico de Hachinski (Hachinski e cols., 1975), ainda que largamente utilizado como critério diagnóstico de DV, mostrou-se, em estudos, pouco específico na diferenciação de DV e estados mistos, além de não possuir itens de neuroimagem ou cognição (Moroney e cols., 1997; Engelhardt e cols., 2011).

Em 2011, o Grupo de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia publicou recomendações para diagnóstico de CCV/DV (Engelhardt e cols., 2011). De acordo com este grupo de trabalho, a identificação de CCV/DV incluiria as etapas:

- Anamnese e exame clínico detalhado (geral, cognitivo, psiquiátrico, neurológico);
- Instrumentos de triagem, como o MEEM (Folstein e cols., 1975) e entrevistas semi-estruturadas, como o CAMDEX (Roth e cols., 1986; Bottino e cols., 2001);
- Inventário neuropsiquiátrico (NPI) (Cummings e cols., 1994; Camozzato e cols., 2008) para transtornos neuropsiquiátricos e escala de Cornell para depressão (Alexopoulos, 1988; Carthery-Goulart e cols., 2007);
- Avaliação das atividades de vida diária através do Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (Pfeffer e cols., 1982; Sanchez, Correa & Lourenço, 2011);
- Avaliação neuropsicológica (QI, memória, linguagem, praxias, gnosias, funções executivas);

- Exames laboratoriais: sangue, LCR, neuroimagem (ressonância nuclear magnética estrutural e funcional, SPECT/PET), USG das artérias cervicais, angiografia cerebral com subtração digital, ECG, ecocardiograma, MAPA, investigação genética (APOE, CADASIL, AAC);
- Critérios diagnósticos: DSM-IV-TR, CID-10, NINDS-AIREN, ADDTC, Escore Isquêmico de Hachinski.

A American Stroke Association e a American Heart Association (ASA/AHA) publicaram, no mesmo ano, suas diretrizes diagnósticas para CCV. Nestas, estabeleceram-se, pela primeira vez, critérios para CCLV. Com relação à DV, como alternativa possível ao critério temporal, o grupo de trabalho incluiu como requisito a existência de uma “clara relação entre padrão e gravidade do comprometimento cognitivo e a presença de doença vascular subcortical difusa”. Quanto à mencionada inclusão do CCLV, os critérios diagnósticos assemelharam-se àqueles da DV, apenas havendo nestes casos preservação da funcionalidade (Gorelick e cols., 2011). A 5<sup>a</sup> edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) inseriu como item alternativo à relação temporal entre alterações clínicas e um ictus vascular, a presença de alterações em atenção ou em funções executivas, além de se referir aos quadros como Transtorno Neurocognitivo maior (DV) e Transtorno Neurocognitivo Leve (CCLV) (American Psychiatric Association, 2013). A International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders (VASCOG) publicou em 2014 seus critérios diagnósticos para quadros demenciais e pré-demenciais de etiologia cerebrovascular, incluindo uma

ampla gama de tipos de lesões vasculares que podem ser identificados em casos de CCV (Sachdev e cols., 2014).

Outrossim, os critérios diagnósticos propostos para o diagnóstico de DV diferem quanto ao emprego da neuroimagem na definição da doença cerebrovascular. Enquanto o ADDTC faz menção apenas de eventos isquêmicos e sem localização definida, o NINDS-AIREN inclui também quadros decorrentes de eventos hemorrágicos e quadros subcorticais. Além disso, ADDTC, NINDS-AIREN, AHA/ASA e VASCOG citam a TC e a RM como exames requeridos para a confirmação de lesões vasculares, o que não se encontra bem definido no DSM-IV-TR e na CID-10 (Engelhardt e cols., 2011).

O Comprometimento Cognitivo Não-Demência, entidade clínica sugerida pelo Canadian Study of Health and Aging, foi inicialmente proposto como um grupo heterogêneo de desordens que cursavam com alterações cognitivas de diferentes etiologias, porém sem gravidade demencial. Tais desordens agrupavam-se em subcategorias, tais como delirium, uso crônico de álcool e outras drogas, depressão, transtornos psiquiátricos e deficiência mental (Graham e cols., 1997). O mesmo grupo observou, em estudo publicado em 2001, que os quadros de DV eram precedidos de alterações cognitivas sutis, o que levou à elaboração do conceito de Comprometimento Cognitivo Vascular Não-Demência (CCV Não-Demência) (Wentzel e cols., 2001). De acordo com estudos iniciais que avaliaram o desempenho cognitivo de indivíduos com estes quadros, o CCV Não-Demência caracterizava-se pela presença de alterações em flexibilidade cognitiva e memória imediata (Garrett e cols., 2004). Recentemente, critérios diagnósticos propostos para esta entidade alinharam-se às diretrizes diagnósticas formuladas para o CCLV, tendo eliminado a

associação com transtornos neurológicos, psiquiátricos e tóxicos (Zhao *e cols.*, 2010). A partir da publicação destes novos critérios, pesquisadores têm se referido aos dois constructos de maneira intercambiável.

As Tabelas 3 e 4 resumem as diretrizes diagnósticas mais utilizadas para os quadros não-demenciais e demenciais de etiologia vascular.

**Tabela 3. Principais critérios diagnósticos usados para DV.**

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	ADDTC (1975)	CID-10 (1992)	NINDS-AIREN (1993)	ASA/AHA (2011)	DSM-5 (2013)	VASCOG (2014)
<b>CRITÉRIOS CLÍNICOS</b>	Início abrupto, evolução "em escada", flutuação, confusão noturna, preservação de personalidade, depressão, queixas somáticas, habilidade emocional, hipertensão arterial, histórico de fatores de risco para DCV (hipertensão arterial, diabetes, doença cardíaca), outros sinais de arteriosclerose.	Declínio cognitivo em mais de um domínio, DCV demonstrada por histórico de 2 ou mais AVEs, sinais neurologicos focais ou 1 AVE com clara relação temporal com alterações cognitivas, comprometimento funcional, EIH alto, histórico de AITs, histórico de fatores de risco para DCV (hipertensão arterial, diabetes, doença cardíaca), outros sinais de arteriosclerose.	Prejuízo de memória e de atividades intelectuais (pensamento, raciocínio e fluxo de ideias), com consequente prejuízo funcional, ausência de distúrbio de consciência, deterioração de controle emocional, comportamento social e motivação, sinais neurológicos focais, déficits presentes por pelo menos 6 meses.	Comprometimento de memória + 1 outro domínio cognitivo, comprometimento funcional, sinais focais, inicio de demência até 3 meses após AVE, início abrupto, curso flutuante ou "em escada", outros sinais sugestivos de DCV (distúrbios de marcha, quedas, alteração na frequência ou urgência urinária, paralisia pseudobulbar, abulia, depressão, incontinência emocional, retardo psicomotor, disfunção executiva).	Comprometimento em 2 ou mais domínios cognitivos demonstrado por testes, comprometimento funcional, clara relação temporal entre déficits e evento vascular ou claro relações entre gravidade e padrão do comprometimento cognitivo e a presença de DCV subcortical e difusa, ausência de evolução progressiva de déficits sugestiva de transtorno neurodegenerativo.	Declínio em 1 ou mais domínio cognitivo, conforme queixa do paciente ou do colateral ou observação clínico. Déficit em 1 ou mais domínio cognitivo em testagem inclusiva de velocidade de processamento) e função executiva, evidência de DCV pela história, exame físico e/ou neuroimagem.
<b>CRITÉRIOS DE NEUROIMAGEM</b>		Evidência de 2 ou mais AVEs à neuroimagem, evidência de ao menos 1 infarto (em localização não cerebral), presença de múltiplos infartos	Presença de infartos corticais, subcorticais ou mista.	Evidência de DCV à neuroimagem.	Evidência de DCV em área de grandes vasos ou hiperintensidades de substância branca grave ou múltiplas lacunas ou infarto (ou hemorragia), estratégico ou 2 ou mais hemorragias em áreas não-estratégicas.	Evidência de DCV em grau suficiente para causar os sintomas cognitivos, evidência de lesão significativa em parênquima cerebral, evidências genéticas de DCV.

EIH=Escore Isquêmico de Hachinski; ADDTC= Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers; CID-10= Classificação Internacional de Doenças, 10<sup>a</sup> edição; NINDS-AIREN= National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; ASA/AHA= American Stroke Association / American Heart Association; DSM-5= Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5<sup>a</sup> edição; VASCOG= The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders; AVE=Acéidente Vascular Encefálico; DCV= Doença Cerebrovascular; AIT= ataque isquêmico transitório; DP= desvio-padrão.

**Tabela 4. Critérios diagnósticos para quadros de comprometimento cognitivo não-demencial de origem vascular.**

PUBLICAÇÃO	PETERSEN R E COLS. (2004)	ZHAO E COLS., (2010)	ASA/AHA (2011)	DSM-5 (2013)	VASCOG (2014)
NOMENCLATURA	CCL amnésico ou não-amnésico múltiplos domínios	Comprometimento Cognitivo Não-demência vascular	CCLV provável	Transtorno neurocognitivo leve vascular	Transtorno cognitivo leve vascular
CRITÉRIOS CLÍNICOS	Comprometimento de múltiplos domínios amnésicos ou não-amnésicos, que não são normais para a idade, atividades funcionais preservadas	Comprometimento cognitivo em pelo menos 1 domínio, AIVDs preservadas, indivíduos não preenchem critérios para demência, a maior parte dos casos apresenta plateau prolongado entre eventos vasculares, alterações no exame neurológico compatíveis com DCV.	Declínio em pelo menos 1 domínio cognitivo avaliado por testes, AIVDs preservadas ou levemente comprometidas. Relação temporal clara entre alteração cognitiva e evento vascular ou clara relação entre gravidade e padrão de comprometimento cognitivo e a presença de de DCV subcortical difusa. Não há história de curso progressivo sugestivo de quadro neurodegenerativo.	Início dos sintomas relacionado no tempo com ao menos 1 evento cerebrovascular, evidência de declínio mais proeminente em atenção (inclusive velocidade de processamento) e função executiva, evidência de DCV pela história, exame físico e/ou neuroimagem.	Declínio em 1 ou mais domínio cognitivo, conforme queixa do paciente ou do colateral ou observação do clínico. Déficit em 1 ou mais domínio cognitivo em testagem neuropsicológica. Déficits são da magnitude de 1 a 2 DP da norma (ou entre o 3º e o 16º percentil). Status funcional preservado.
CRITÉRIOS DE NEUROIMAGEM	-	Infartos em área de grandes artérias, múltiplos infartos, infartos estratégicos, lesões de substância branca em conexões fronto-subcorticais, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnóidea, hipoperfusão e hipometabolismo crônico cerebral, atrofia cerebral relacionado a DCV, lesões	Neuroimagem compatível com DCV	Evidência de DCV em grau suficiente para causar os sintomas cognitivos, evidência de lesão significativa em parênquima cerebral, evidências genéticas de DCV.	2 ou mais infartos em área de grandes vasos ou hiperintensidades de substância branca grave ou múltiplas lacunas ou infarto (ou hemorragia) estratégico ou 2 ou mais hemorragias em áreas não-estratégicas

CCL= Comprometimento Cognitivo Leve; DCV= Doença Cerebrovascular; AIVDs= Atividades Instrumentais de Vida Diária; CCLV= Comprometimento Cognitivo Leve Vascular; DP= Desvio-padrão.

Ainda que estudiosos concordem que a coexistência de processos neurodegenerativos e cerebrovasculares seja comum, sobretudo em indivíduos mais idosos, a terminologia e os critérios diagnósticos para a detecção destes quadros “mistos” ainda não se encontram bem definidos (Rockwood e cols., 2003; Braynen e cols., 2009). De modo notável, três conceitos distintos de quadros mistos podem ser identificados na literatura: (1) estudos que consideram demência mista como aquela em que os critérios diagnósticos tanto de DA quanto de doença cerebrovascular são concomitantemente atendidos (p.ex., NINDS-AIREN); (2) estudos em que o quadro clínico

apresenta características intermediárias entre os quadros de DA e DV (p.ex., Escore Isquêmico de Hachinski) e (3) estudos em que há predominância de um subtipo etiológico sobre o outro. Neste último caso estão os estudos de Dubois e colaboradores, os quais propuseram o conceito de “DA mista” para se referir a quadros que preenchessem critérios diagnósticos para DA e apresentassem alterações à neuroimagem indicativas de quadro comórbido (podendo ser doença cerebrovascular, DLFT, Demência dos Corpos de Lewy ou Doença de Parkinson) (Dubois e cols., 2010). Da mesma maneira, alguns autores incluíram o espectro patológico que se situa entre a DA “pura” e a DV “pura” dentro do conceito de CCV (O’Brien e cols., 2002). Finalmente, o estudo CIVIC, conduzido em sete centros canadenses, propôs pontos altamente sugestivos de patologia mista em sujeitos que apresentavam quadro clínico típico de DA, tais como: início abrupto, *delirium* precedendo sintomas de DA, períodos longos de quadro inalterado ou declínio cognitivo muito lento, episódios de piora em escada, sintomas focais, Parksonismo precoce, entre outros (Rockwood e cols., 2000). Contudo, a validade destes sintomas para a detecção dos quadros mistos ainda necessita ser mais bem avaliada.

**1.6.2. O Comprometimento Cognitivo Leve Vascular (CCLV).** A observação de que a CCV subcortical poderia apresentar evolução insidiosa chamou a atenção para a existência de quadros de alterações cognitivas pré-demenciais no CCV (Meyer e cols., 2002; Román e cols., 2004). Como já mencionado, os quadros iniciais de CCV mereceram destaque neste estudo devido à possibilidade de intervenção precoce sobre a progressão do dano cerebral. A caracterização destas entidades clínicas, designadas como CCLV ou CCV Não-Demência, atravessou diferentes etapas até a publicação de recentes

critérios diagnósticos, em especial os de Zhao e cols., da AHA/ASA e do VASCOG (Tabela 4).

A ideia de que a DV poderia ser precedida por sintomas cognitivos leves e de magnitude não-demencial ganhou força principalmente no início da década de 2000, paralelamente aos primeiros grandes estudos sobre o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). Em 1999, Ronald Petersen e colaboradores realizaram o primeiro estudo prospectivo, com duração de 4 anos, em que sujeitos com CCL, DA e controles normais foram acompanhados. Os critérios diagnósticos originais para o CCL, apresentados neste trabalho, referiam-se claramente a um quadro clínico precursor da DA, com destaque para a identificação de alterações de memória (Petersen e cols., 1999). No entanto, nos anos subsequentes, estudos sugeriram que alguns pacientes com CCL poderiam progredir para demências não-DA. Para redefinir o conceito de CCL e incluí-lo como precursor de outros tipos de demência, um grupo de pesquisadores se reuniu, em 2003, em Estocolmo. Propuseram-se, então, 2 subtipos de CCL: amnésico (com comprometimento de memória) e não-amnésico (comprometimento em outros domínios cognitivos). Em um estudo de 2004, Petersen incluiu os subtipos CCL domínio único (apenas um domínio cognitivo comprometido) e CCL múltiplos domínios (mais de um domínio cognitivo comprometido), além de conjugar os subtipos de CCL com critérios etiológicos do comprometimento cognitivo. Sugeriu, por exemplo, que o CCL domínio único amnésico, de etiologia degenerativa, progrediria para DA. Já aqueles com CCL múltiplos domínios amnésico ou não-amnésico poderiam progredir para a DV (Petersen, 2004).

A validade do modelo proposto por Petersen, entretanto, não foi confirmada por trabalhos que se seguiram; de fato, estudos longitudinais vêm confirmando que o CCL representa um grupo clínico heterogêneo e de desfechos variados (Panza e cols., 2006). A tabela 5 ilustra esta afirmação e consiste em uma adaptação do modelo de evolução do CCL proposto por Petersen em 2004, atualizada a partir de dados de estudos prospectivos. As evidências sugeriram que a ausência de progressão do quadro, com estabilidade cognitiva no follow-up, foi observada em todas as categorias de CCL (Zanetti e cols., 2006; Serrano e cols., 2013). Não obstante, um número considerável de artigos considerou que os subtipos *CCL amnésico único e múltiplos domínios* apresentaram risco consistente de progressão para a demência, sendo que a transição ocorreu muito mais comumente para a DA do que para a DV. Já sujeitos com acometimento de apenas um domínio, sobretudo se não-amnésico, apresentaram padrões variados de progressão, sendo estes casos os que mais frequentemente obtiveram reversão para a normalidade cognitiva (Forlenza e cols., 2009; Nordlund e cols., 2010; Ganguli e cols., 2011; Sachdev e cols., 2013). A reversão do CCL tem sido atribuída a diversas causas, a saber: a inespecificidade dos critérios operacionais, a falta de harmonização na interpretação de resultados de testes neuropsicológicos, a presença de depressão e outros transtornos mentais ou a ocorrência de stress agudo no momento do exame (Kumar e cols., 2006; Kochan e cols., 2010).

Quanto aos indivíduos com *CCL não-amnésico*, em especial aqueles com disfunção executiva, a taxa de evolução para DV e a carga de lesões cerebrovasculares mostraram-se mais elevadas em relação aos demais subtipos (Zanetti e cols., 2006; Delano-Wood e cols., 2009). Consistentemente,

os subtipos não-amnésicos apresentaram maior mortalidade no follow-up de um estudo, o que pode ser atribuído à presença de fatores de risco vasculares (Forlenza e cols., 2009). A partir destes achados, passou-se a considerar que o *CCL não-amnésico disexecutivo* poderia corresponder ao CCLV (ou CCV Não-Demência). Contudo, a escassez de dados sobre este grupo diagnóstico na literatura ainda indica a necessidade de uma caracterização mais detalhada de seus aspectos cognitivos, de curso e de neuroimagem.

**Tabela 5. Desfechos clínicos dos subtipos de CCL de Peterson e cols. (2004), de acordo com evidências atuais de estudos longitudinais.**

COMPROMETIMENTO DE MEMÓRIA	DOMÍNIOS	DESFECHO
<b>CCL AMNÉSICO</b>	<b>ÚNICO</b>	DA <sup>a,b,c,n,θ,λ,ξ,o</sup> , DV <sup>n</sup> , Reversão <sup>Δ,v</sup> ou Estabilidade <sup>c</sup>
	<b>MÚLTIPLOS</b>	DA <sup>a, β, Δ, θ, λ, μ, ξ, o</sup> , DV <sup>c, n</sup> ou Estabilidade <sup>c</sup>
<b>CCL NÃO-AMNÉSICO</b>	<b>ÚNICO</b>	DA <sup>e</sup> , DLFT <sup>n</sup> , Reversão <sup>μ, v</sup> , Estabilidade <sup>o</sup> ou Morte <sup>n</sup>
	<b>MÚLTIPLOS</b>	DA <sup>e</sup> , DV <sup>y, c, n</sup> , Estabilidade <sup>c</sup> ou Morte <sup>n</sup>

<sup>a</sup>Bermejo-Pareja e cols., 2015; <sup>b</sup>Jungwirth e cols., 2012; <sup>c</sup>Issac e cols., 2016; <sup>d</sup>Nordlund e cols., 2010; <sup>e</sup>Fischer e cols., 2007; <sup>f</sup>Zanetti e cols., 2006; <sup>g</sup>Yaffe e cols., 2006; <sup>h</sup>Ravaglia e cols., 2006; <sup>i</sup>Rasquin e cols., 2005; <sup>j</sup>Forlenza e cols., 2009; <sup>k</sup>Sachdev e cols., 2013; <sup>l</sup>Espinosa e cols., 2013; <sup>m</sup>Serrano e cols., 2013. Abreviações: CCL= Comprometimento Cognitivo Leve; DA= Doença de Alzheimer; DV= Demência Vascular; DLFT= Demência Lobar Frontotemporal.

**1.7. Avaliação e aspectos cognitivos do CCV.** A inexistência de instrumentos de rastreio cognitivo validados para a detecção de CCV foi reconhecida no *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards*. Neste documento, um protocolo de investigação para déficits cognitivos foi proposto, incluindo baterias de testes de 60, 30 e 5 minutos, voltadas respectivamente para setores de pesquisa, serviços ambulatoriais especializados e para a atenção básica (Hachinski e cols., 2006). O *Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Academia Brasileira de Neurologia da Academia Brasileira de Medicina* (ABN) seguiu a mesma direção

quando publicou, no ano de 2011, as suas recomendações para o diagnóstico de DV. Propuseram-se também um *protocolo breve* voltado para a triagem na atenção primária e uma *bateria mais extensa* destinada à avaliação neuropsicológica detalhada dos casos suspeitos (Engelhardt e cols., 2011). A tabela 6 resume as principais recomendações da ABN.

**Tabela 6. Recomendações do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Academia Brasileira de Neurologia para o diagnóstico de DV (2011).**

PROTOCOLO	TESTES
A (triagem)	MEEM, FV semântica, TDR (CAMCOG).
B (avaliação detalhada)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cognição Global: MEEM, CAMCOG</li> <li>• Orientação: MEEM</li> <li>• Atenção: Digit Spam do WAIS, TMT A e B</li> <li>• Função Executiva: FV semântica e fonêmica, item de Abstração do CAMCOG, TMT A e B, CLOX 1 e 2</li> <li>• Memória: Itens de Memória do CAMCOG, lista de palavras do CERAD</li> <li>• Linguagem: Itens de Linguagem do CAMCOG, itens de nomeação do CERAD</li> </ul>

MEEM= Mini-Exame do Estado Mental; FV= Fluência Verbal; TDR= Teste do Desenho do Relógio; CAMCOG= Cambridge's Cognitive Evaluation; WAIS= Wechsler Adult Intelligence Scale, TMT A e B= Trail-making Test partes A e B; CERAD= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; CLOX= Teste do desenho do relógio executivo. Adaptado de Engelhardt e cols., 2011.

Algumas questões envolvendo a avaliação cognitiva do CCV merecem considerações. Testes largamente utilizados, como o MEEM, foram desenvolvidos para a detecção de déficits cognitivos por alterações corticais. De fato, o MEEM demonstrou baixa sensibilidade na identificação de indivíduos com CCV subcortical em um estudo (O'Sullivan e cols., 2005). Da mesma maneira, o Clinical Dementia Rating (CDR), amplamente aplicado para o estadiamento de pacientes com demência, demonstra grande ênfase em funções cognitivas corticais, tais como Memória e Orientação, em detrimento

de outras funções cognitivas mais associadas à doença cerebrovascular, como a função executiva. Igualmente, ainda que a disfunção executiva tenha sido reconhecida como alteração cognitiva mais característica dos quadros de CCV, não existe uma bateria neuropsicológica universalmente aceita para a avaliação desta função. O caráter multifatorial da FE, englobando diferentes habilidades cognitivas (vide sessão seguinte) torna necessária a adoção de baterias cognitivas amplas e abrangentes para a análise de todos estes componentes. Tais fatos têm dificultado a uniformização dos resultados, sendo os achados dos estudos variáveis em função das testagens adotadas (Royall e cols., 2002). Outros instrumentos vêm sendo propostos para a identificação de casos de CCV. O Montreal Cognitive Assessment (MoCA) mostrou-se mais sensível que o MMSE na detecção de CCV pós-AVE (Dong e cols., 2010). O Brief Memory and Executive Test (BMET) foi desenvolvido por Brookes e cols. (2012) para o rastreio de CCV por doença de pequenos vasos (Brookes e cols., 2012), tendo demonstrado acurácia de 94% na detecção de CCV subcortical e superioridade significativa em comparação com o MoCA e o MMSE (área sob a curva de 0.77 e 0.70, respectivamente) (Brookes e cols., 2015). Entretanto, mais estudos ainda são necessários para que se demonstre a validade deste instrumento.

### **1.7.1. Função executiva.**

**1.7.1.1. Conceito.** Segundo o dicionário da *International Neuropsychology Society*, as funções executivas definem-se como “as habilidades cognitivas necessárias para realizar comportamentos complexos dirigidos para determinado objetivo e a capacidade adaptativa às diversas

demandas e mudanças ambientais” (Loring, 1999). O termo, proposto por Lezak (1995), a partir de estudos seminais de Luria, vem sofrendo modificações conceituais importantes a partir de avaliações por neuroimagem funcional e medidas eletrofisiológicas. Luria (1966) foi o primeiro a observar que sujeitos com lesões em lobo frontal apresentavam dificuldades na resolução de problemas. O autor descreveu tais achados como comprometimentos em habilidades específicas e relacionadas ao lobo frontal, tais como: antecipação (i.e., possuir expectativas realistas, entender consequências dos atos), planejamento (cognição organizacional dos atos), execução (flexibilidade cognitiva, manutenção da atenção) e auto-monitoramento (controle emocional, reconhecimento e correção de erros). Seguindo os estudos de Luria, Stuss (1991) propôs que habilidades de planejamento, sequenciamento e organização encontrariam-se no meio de um sistema hierárquico e interdependente, e que receberiam estímulos oriundos tanto de áreas de processamento “básico” (p.ex., memória, atenção, sensopercepção, linguagem) quanto de sistemas “elevados” de metacognição (relacionados à consciência de si, auto-monitoramento, inibição de cognições não relevantes para o objetivo proposto, integração de dados, abstração, julgamento etc.). Lezak (1995) sugeriu que a disfunção executiva seria uma desconexão entre as capacidades de “saber” e “fazer”. Ou seja, os sujeitos poderiam ser capazes de descrever a situação-problema e referir soluções, mas não conseguiam executar ações neste sentido. Estas teorias vão de encontro aos achados de neuropatologia e neuroimagem, segundo os quais lesões cerebrais com perda de interconexões entre diferentes áreas e o lobo frontal, levando ao comprometimento da integração de diferentes funções

cerebrais, poderiam resultar em dificuldades executivas (Hamdan & Pereira, 2009; Purdy, 2011).

**1.7.1.2. Bases neurais da função executiva.** As lesões de circuitos fronto-núcleos da base-talâmicos, que compõem juntamente com o córtex pré-frontal o chamado “*sistema frontal*”, parecem particularmente associadas à função executiva, como se observa no acometimento de uma das três principais destas vias: o circuito pré-frontal dorsolateral (que interconecta a convexidade dorsolateral dos lobos frontais ao núcleo caudado, globo pálido, substância negra reticulada rostral e núcleos dorsomedial e ventral anterior do tálamo, e recebe projeções do córtex parietal posterior e da área pré-motora), o circuito orbitofrontal lateral (que interconecta as porções ventroanteriores e ínfero-laterais dos lobos frontais ao núcleo caudado ventromedial, globo pálido, porção rostromedial da substância negra reticulada e núcleos dorsomedial e ventral anterior do tálamo, e recebe projeções dos giros temporais superior e inferior) e o circuito cingulado anterior (que interconecta o cíngulo anterior ao núcleo estriado ventral, globo pálido ventral, substância negra rostrodorsal e núcleo talâmico dorsomedial, e recebe projeções de pólo temporal anterior, amigdala, hipocampo e córtex entorinal). Cada um destes circuitos parece apresentar funções diferentes, conforme demonstraram estudos de neuroimagem funcional e de lesões cerebrais nestas regiões. O circuito pré-frontal dorsolateral encontra-se implicado em tarefas de seleção de objetivos, planejamento, sequenciamento, flexibilidade cognitiva e memória de trabalho. O circuito orbitofrontal lateral encontra-se envolvido na regulação do comportamento social e na regulação do humor (Royall e cols., 2002). O circuito cingulado anterior, por sua vez, responde pela correção de erros e pelo

auto-monitoramento (Pavlovic e cols., 2009). Além do córtex pré-frontal, a porção dorsal do córtex cingulado anterior apresenta ativação em tarefas executivas, em estudos com RM funcional, sendo considerada a porção cognitiva do cíngulo anterior (Bush e cols., 2000). Outrossim, a interrupção de vias colinérgicas, sobretudo as projeções colinérgicas laterais e mediais, por doença cerebrovascular podem ocasionar hipoperfusão das áreas cerebrais por elas abrangidas através de alterações vasomotoras (Engelhardt, Moreira & Laks, 2007).

O estudo das funções executivas ainda se revela um dos campos mais desafiadores das ciências cognitivas, em virtude de sua complexidade anatômica e operacional. P.ex., pesquisas utilizando neuroimagem funcional e outros que avaliaram lesões cerebrais em variadas localizações, demonstraram resultados conflitantes, de acordo com o teste neuropsicológico utilizado. P.ex., o teste de Stroop, a FluênciA Verbal e o TMT B provocaram ativação do córtex pré-frontal dorsolateral à RM funcional, porém os estudos que avaliaram sujeitos com lesões em giro do cíngulo anterior também evidenciaram dificuldades nestes testes, independentemente da integridade do córtex pré-frontal. Tais achados apontam para a complexidade da organização dos circuitos neurais que conectam o córtex pré-frontal ao subcórtex (tálamo e núcleos da base) e ao sistema límbico e paralímbico, com possível sobreposição funcional de diferentes estruturas corticais e subcorticais (Royall e cols., 2002). É possível que tais estruturas estejam sistematizadas em pequenos conjuntos integrativos responsáveis por funções cognitivas “básicas”, cujas modulação, sincronização e interlocução são atributos de funções executivas “superiores” exercidas pelo córtex pré-frontal. Uma melhor

compreensão desses sistemas faz-se, portanto, importante, a fim de se obter um entendimento das bases anatômicas dos componentes da função executiva e das lesões que podem causar comprometimentos em seus diferentes domínios.

Dentre as causas de comprometimento dos sistemas envolvidos na função executiva, destaca-se a doença cerebrovascular. O histórico de acidente vascular encefálico e a presença de hiperintensidades periventriculares e subcorticais profundas associaram-se ao desempenho em tarefas cognitivas não-amnésicas (Knopman *e cols.*, 2009). Consistentemente, estudos utilizando técnicas de anisotropia fracionada por tensor de difusão (DTI-FA) em pacientes com CCV apontaram para um maior comprometimento de fibras nervosas, por doença microvascular, justamente em porções anteriores do cérebro, como demonstrado pelos trabalhos de Engelhart *e cols.* (Engelhart *e cols.*, 2008; Engelhart *e cols.*, 2009). Nestes estudos, os circuitos componentes do fronto-núcleos da base-tálamo, descritos anteriormente, encontraram-se comprometidos nos casos de Doença de Binswanger (Engelhardt *e cols.*, 2009). A avaliação do corpo caloso na Doença de Binswanger também demonstrou um maior comprometimento do joelho, em relação ao corpo e ao esplênio, o que corrobora com um maior acometimento das conexões do córtex pré-frontal em relação às demais áreas corticais (Engelhardt *e cols.*, 2008). Como já mencionado, fatores relacionados à presença de territórios limítrofes internos e a maior propensão do sistema carotídeo interno a alterações tromboembólicas podem explicar a maior vulnerabilidade das conexões frontais à hipoperfusão (vide *Fisiopatologia*). Outrossim, a presença de lesões de substância branca, ainda que localizadas

em regiões parietais, temporais ou occipitais, demonstraram associação com a redução do metabolismo de glicose no lobo frontal e com a presença de disfunção executiva. Tal fato parece decorrer da convergência de fibras oriundas de diversas regiões cerebrais no lobo frontal e ilustra a necessidade da integridade das conexões entre áreas cerebrais distintas para a função executiva (Tullberg e cols., 2004).

**1.7.1.3. Avaliação da função executiva.** A tendência atual de se considerar que a função executiva não consiste em um fenômeno único, mas de diferentes funções cognitivas relacionadas, mas discerníveis, pode auxiliar no entendimento e na avaliação clínica dos mesmos (Hamdan & Pereira, 2009). Estudos que utilizaram um modelo de variáveis latentes na avaliação de testes que medem a função executiva distinguiram os seguintes componentes: (1) *flexibilidade cognitiva* (capacidade de alternar a atenção entre estímulos diversos durante uma ação), (2) *controle inibitório* (habilidade de inibir estímulos não relevantes à ação), (3) *memória de trabalho* (capacidade de manter disponíveis e manipular informações relevantes à ação) e (4) *funções executivas “complexas” ou inespecíficas* (habilidades cognitivas que integram, monitoram e operacionalizam as demais funções cognitivas voltadas à consecução de uma ação específica) (Miyake & Friedman, 2012; Snyder, Miyake & Hankin, 2015). Tais aspectos da função executiva apresentaram correlações modestas em estudos, sugerindo que de fato se tratam de funções distintas e discrimináveis (Miyake & Friedman, 2012).

A avaliação clínica da função executiva deveria englobar a medição de todos os seus componentes. A ausência de definição de um teste ou de uma bateria de testes padrão-ouro para a análise dessas funções pode ser reflexo

da complexidade e consequentemente do pouco entendimento das mesmas, o que se nota na dificuldade de integração dos resultados entre estudos (Royall e cols., 2002). Neste sentido, uma metanálise que objetivou verificar os aspectos cognitivos do CCV Não-Demência detectou esta grande variação de instrumentos de avaliação, o que limita a generalização dos achados e constitui importante barreira à pesquisa na área (Vasquez & Zakzanis, 2015).

Além disso, a constatação de alguns autores de que resultados em testes de função executiva e o desempenho em tarefas do dia-a-dia apresentariam correlações fracas sugeriu que tais instrumentos possuiriam baixa *validade ecológica* (Odhuba e cols., 2005). A validade ecológica de um instrumento neuropsicológico refere-se à correspondência entre o desempenho em um determinado teste e a capacidade de desempenhar uma tarefa do dia-a-dia que demande a função cognitiva medida.

Algumas questões foram elencadas por autores do tema como possíveis obstáculos à validade ecológica dos testes cognitivos, tais como: (1) os ambientes em que os testes neuropsicológicos são aplicados são artificialmente controlados a fim de eliminar distratores externos que poderiam interferir no desempenho nas tarefas, o que não ocorre no “mundo real”; (2) embora uma função cognitiva possa desempenhar papel *predominante* na capacidade de execução de uma tarefa, entende-se que diferentes funções cognitivas interagem entre si, não sendo possível que uma única função seja avaliada isoladamente por um instrumento, o que pode interferir na interpretação dos resultados; (3) o desempenho em testes é medido em um período breve de tempo, o que difere das situações “reais”, em que tal limitação não existe; e (4) o uso de estratégias compensatórias (listas, calculadoras,

calendários, alarmes, métodos mnemônicos etc.) poderia minimizar o impacto das dificuldades cognitivas em tarefas do dia-a-dia, sobretudo em sujeitos com alto desempenho pré-mórbido e com comprometimentos cognitivos leves (Markotte e cols., 2010). Este último item pode ser aplicado aos casos de CCLV, em que o comprometimento é sutil e a funcionalidade encontra-se globalmente preservada. O uso de estratégias compensatórias aos déficits cognitivos em sujeitos com CCL foi demonstrado por estudos, sendo observado um decréscimo significativo no emprego desses recursos na fase demencial (Schmitter-Edgecombe e cols., 2014). Além disso, ainda que possuam queixas cognitivas, estudos demonstraram que indivíduos com CCL (e CCLV) frequentemente apresentam “efeito-teto” em testes, sobretudo nos instrumentos de rastreio e testes breves, o que indica a baixa acurácia desses métodos na detecção de quadros iniciais de declínio cognitivo (De Jager e cols., 2002; Sudo e cols., 2010). Uma questão que necessita ser mais bem avaliada é se indivíduos com CCLV e carga de lesão vascular moderada (vide próxima sessão - Neuroimagem) poderiam apresentar uma maior desconexão entre desempenho cognitivo em testes e em tarefas cotidianas. Por apresentarem maior preservação do tecido cerebral em comparação àqueles com lesões vasculares em estágio grave, tais sujeitos poderiam demonstrar poucas alterações em testes formais de menor sensibilidade e apresentar maior utilização de estratégias compensatórias para reduzir as dificuldades funcionais, o que dificultaria a avaliação dos deficits.

Algumas propostas foram formuladas para solucionar a questão da validade ecológica deficiente dos testes executivos. Foram criados questionários aplicados a cuidadores acerca de tarefas do dia-a-dia que

demandariam integridade dos circuitos associados à função executiva, como uma forma indireta e mais ecológica de avaliação desta função (Norris & Tate, 2000). Contudo, a associação apenas modesta entre a pontuação nestas escalas e o desempenho em testes de função executiva indicaram que estes instrumentos mediriam dimensões cognitivas diversas e não-redundantes (Toplak e cols., 2013). Além disso, a complexidade da avaliação da função executiva e a carência de instrumentos breves para a sua medição têm levado autores a empregar subescalas a partir de testes consagrados, a fim de amplificar a sua acurácia. Um exemplo disso é o uso da diferença no Teste de Trilhas (TMT) B-A. Tal medida permitiria uma avaliação mais “pura” de flexibilidade cognitiva, uma vez que eliminaria o componente de velocidade cognitiva, da memória de trabalho e da destreza visuomotora, capazes de impactar negativamente o desempenho em ambas as etapas do teste. Outro exemplo é o uso do quociente CLOX 2:1. Sabe-se que o CLOX 1 consiste no desenho espontâneo (sem estímulo visual) de um mostrador de relógio e o CLOX 2 demanda a cópia de uma imagem representando um mostrador de relógio. Embora as habilidades visuoespaciais sejam mais bem medidas através do CLOX 2, esta função cognitiva, que requer capacidade de perceber as relações dos objetos entre si e no espaço, também é essencial para a execução do CLOX 1, do qual se esperaria que representasse um índice de função executiva (sobretudo planejamento, memória de trabalho e, em menor grau, controle inibitório e abstração). O quociente, portanto, possibilitaria minimizar o efeito das habilidades visuoespaciais sobre a execução das tarefas, permitindo uma avaliação mais precisa da função executiva.

**1.8. Neuroimagem.** Nos casos de CCV subcortical, observa-se predomínio de lesões vasculares em substância branca e núcleos da base à neuroimagem, que podem ser do tipo pequenos infartos subcorticais recentes, lacunas, hiperintensidades de substância branca, alargamento de espaços perivasculares ou microsangramentos. A terminologia para estas lesões varia de modo significativo entre estudos; uma revisão identificou, por exemplo, cinquenta termos distintos usados para se referir às hiperintensidades de substância branca na literatura (Wardlaw e cols., 2013). Além disso, com o reconhecimento da importância da neuroimagem no diagnóstico de doença cerebrovascular em critérios operacionais recentes (vide Tabela 3) e, sobretudo com a propagação do uso da Ressonância Magnética no estudo desta afecção, a necessidade de harmonização dos métodos de obtenção e análise de imagens tornou-se essencial, a fim de permitir a comparação de achados entre estudos. Com o intuito de definir parâmetros mínimos de neuroimagem, unificar a terminologia e estabelecer uma metodologia para apresentação dos resultados das pesquisas sobre doença de pequenos vasos, um grupo de estudo internacional (STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging - STRIVE) foi formado no ano de 2013. Este comitê publicou recomendações para a pesquisa na área, cujos resultados estão resumidos na Tabela 7 (Wardlaw e cols., 2013).

**Tabela 7. Resumo de recomendações do grupo STRIVE (2013) para pesquisa em Doença de pequenos vasos.**

<b>RECOMENDAÇÕES</b>	
<b>TERMINOLOGIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pequenos infartos subcorticais recentes: infarto em território de artérias perfurantes, ocorrido há poucas semanas.</li> <li>Lacuna de origem vascular presumida: lesão redonda ou ovóide de 3-15 mm de diâmetro em território de artéria perfurante e com sinal semelhante ao líquor.</li> <li>Hiperintensidade de substância branca de origem vascular presumida: lesão de tamanho variável, sem cavitação e de sinal diferente do líquor em T2.</li> <li>Espoto periventricular: espaço preenchido de líquor que segue o trajeto de um vaso. Diâmetro até 3 mm.</li> <li>Microangiograma: hiposinal de 2-5 mm de diâmetro em T2.</li> <li>Atrofia cerebral: redução do volume cerebral não associado a trauma ou infarto.</li> </ul>
<b>PARÂMETROS DE NEUROIMAGEM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T1: orientação 2D, axial, coronal ou sagital; espessura do corte de 3-5 mm; resolução de 1 mm x 1 mm.</li> <li>DWI: orientação 2D axial, espessura do corte de 3-5 mm; resolução de 2 mm x 2 mm.</li> <li>T2: orientação 2D axial, espessura do corte de 3-5 mm; resolução de 1 mm x 1 mm.</li> <li>FLAIR: orientação 2D axial, espessura do corte de 3-5 mm; resolução de 1 mm x 1 mm.</li> <li>T2*-GRE: orientação 2D axial, espessura do corte de 3-5 mm; resolução de 1 mm x 1 mm.</li> <li>Outras sequências (para pesquisa): T2 isotrópico volumétrico; T1 isotrópico volumétrico; FLAIR isotrópico volumétrico; DTI codificação de difusão com mais de 6 direções; MTR; mapeamento T1; permeabilidade; ASL; DCE ou DSC; RMf; QSM; imagem arterial ou de microteratoma.</li> <li>Dados demográficos: proporção de sujeitos com fatores de risco vascular e método de medição; proporção de sujeitos com AVE; tempo decorrido desde o início dos sintomas e a avaliação; qualquer intervalo entre avaliação clínica e neuroimagem; detalhes sobre testagem neuropsicológica (testes usados, profissional que os aplicou e treinamentos prévios); informações sobre nível cognitivo pré-mórbido dos participantes.</li> <li>Neuroimagem: características do aparelho (marca, tipo, resolução, ajustes de shimming, protocolos de manutenção e qualidade do aparelho); mudanças do aparelho durante o estudo; uso de mais de um aparelho durante estudo; informações sobre sequências usadas.</li> <li>Análise e processamento de imagens: qualificação do centro de análise de imagens ou uso de mais de um centro; se as imagens foram analisadas por observador cego às avaliações iniciais; uso de escalas visuais ou eletrônicas para avaliação de lesões (detalhes da metodologia, existência de avaliador cego aos dados clínicos, experiência do avaliador, confiabilidade inter e intra-avaliador); métodos estatísticos; cálculo de tamanho de amostra (idealmente).</li> <li>Dados específicos da doença de pequenos vasos: local, tamanho e presença de sintomas de infartos, se recentes ou não, intervalo entre lesão e avaliação (se possível), se o volume das hiperintensidades de substância branca foi ajustado para o tamanho de crânio ou do cérebro, especificar metodologia para avaliar espaços perivasculares, microsangramentos e atrofia.</li> </ul>
<b>DADOS EM ESTUDOS</b>	<p><small>DWI=diffusion-weighted imaging. FLAIR=fluid-attenuated inversion recovery. GRE= Gradient-recalled echo. MTR=magnetic resonance angiography. DTI=diffusion tensor imaging. SWI=susceptibility-weighted imaging. MTR=magnetization transfer ratio. ASL=arterial spin labelling. DCE=dynamic contrast-enhancement. QSM=quantitative susceptibility mapping. AVE=acidente vascular encefálico.</small></p>

A Ressonância Magnética pode ser usada para se estimar o volume de lesão vascular cerebral. Tal quantificação das hiperintensidades de substância branca pode seguir métodos eletrônicos ou visuais. Alguns estudos que compararam os métodos visuais, de fácil aplicação, com métodos de volumetria eletrônica reportaram ausência de diferenças significativas na acurácia de avaliação da gravidade das hiperintensidades de substância branca (Gouw e cols., 2006). No entanto, estudos recentes utilizando técnicas de tractografia demonstraram que lesões de feixes nervosos encontram-se presentes mesmo em áreas de substância branca aparentemente normal, o que indica baixa sensibilidade na avaliação visual das hiperintensidades de substância branca para a detecção de doença cerebrovascular (Maniega e cols., 2015).

A escala modificada de Fazekas (mF) é um instrumento de avaliação visual das hiperintensidades de substância branca periventriculares e profundas na sequência FLAIR (Fazekas e cols., 1987, Gouw e cols., 2006). Os indivíduos podem ser classificados, de acordo com esta medida, em diferentes graus de gravidade de hiperintensidades de substância branca: ausência de hiperintensidades ( $mF=0$ ), leve ( $mF=1$ ), moderado ( $mF=2$ ) ou grave ( $mF=3$ ). Um estudo que utilizou o mF demonstrou os seguintes volumes de lesão:  $mF=1$  (volume médio de hiperintensidades de substância branca = $6.49\pm4.7$  mL),  $mF=2$  (volume médio de hiperintensidades de substância branca = $18.83\pm7.7$  mL) e  $mF=3$  (volume médio de hiperintensidades de substância branca = $51.35\pm26.1$  mL) (van Straaten e cols., 2006).

Quanto aos critérios de neuroimagem para Doença de pequenos vasos, as diretrizes de Erkinjuntti e colaboradores (2000) são ainda as mais

detalhadas e consistem em parâmetros para a detecção da entidade em estágios graves (DV). De acordo com estes autores podem ser identificadas duas entidades clínicas através da neuroimagem: o *Estado Lacunar* e a *Doença de Binswanger* (Tabela 8).

**Tabela 8. Critérios de neuroimagem para DV por isquemia subcortical.**

DOENÇA DE BINSWANGER	ESTADO LACUNAR
HSB periventriculares e profundas: lesões em “caps” >10mm ou halo irregular >10mm + HSB difusas e confluentes e >25 mm ou lesões extensas em substância branca e lacunas em substância cinzenta.	Múltiplas lacunas (p.ex., mais de 5) na substância cinzenta profunda + pelo menos lesões moderadas de substância branca.
<b>Devem ser excluídos:</b>	
Hemorragias, infartos territoriais córtico-subcorticais ou corticais não-lacunares, sinais de hidrocefalia de pressão normal ou causas específicas de lesões em substância branca.	

HSB = Hiperintensidades de substância branca. Adaptado de Erkinjuntti *e cols.*, 2000.

Além disso, a avaliação do grau de atrofia hipocampal é importante para se identificar presença de etiologia mista dos déficits cognitivos. A Escala de Leon é um instrumento visual que pode ser utilizado para avaliação da atrofia hipocampal, sendo os indivíduos classificados em 4 estágios de gravidade (0=sem atrofia hipocampal, 1= atrofia hipocampal questionável, 2=leve/moderada, 3=grave) (de Leon *e cols.*, 1997).

Entretanto, o volume de lesão de substância branca necessário para desencadear quadros de CCV é objeto de controvérsia entre estudiosos do tema. Erkinjuntti e colaboradores (2000) definiram que as lesões periventriculares deveriam exceder 10 mm, enquanto as lesões profundas deveriam ser maiores que 25 mm para o diagnóstico de DV subcortical. No entanto, alguns estudos reportaram ausência de relação entre a extensão das hiperintensidades de substância branca e o comprometimento cognitivo. De fato, a ocorrência dessas hiperintensidades parece ser um achado inespecífico,

tendo em vista que estudos apontaram prevalência de 21-65% dessas alterações em idosos saudáveis (Ylikoski e cols., 1995). Além disso, a presença de hiperintensidades de substância branca de gravidade moderada demonstrou ser suficiente para ocasionar alterações cognitivas significativas em estudos (Gainotti e cols., 2008; Zhou & Jia, 2009). Consistentemente, o Austrian Stroke Prevention Study demonstrou que as lesões puntiformes de substância branca apresentariam baixa tendência à progressão, enquanto as lesões com confluência inicial ou ampla apresentaram aumento de  $2,7 \text{ cm}^3$  e  $9,3 \text{ cm}^3$ , respectivamente, após 6 anos de acompanhamento (Schmidt e cols., 2003; Schimidt e cols., 2007). Por fim, o fato de que uma carga lesional que preencha os critérios de Erkinjuntti e cols. (2000) refletiria a presença de doença subcortical já em estágio grave poderia tornar a sua identificação demasiado tardia para a adoção de medidas preventivas do declínio cognitivo. A detecção de lesões de substância branca em estágios mais precoces propiciaria a adoção de ações com maior tamanho de efeito sobre a progressão do dano neuronal. Por este motivo, a necessidade de se estabelecerem critérios de neuroimagem que possibilitem a identificação de indivíduos com dificuldades cognitivas associadas à doença cerebrovascular em estágios mais precoces tornou-se imperiosa.

## 2. HIPÓTESES.

Algumas hipóteses iniciais foram formuladas pelos autores, baseados em dados da literatura:

- a) O CCLV parece corresponder ao CCL subtipo não-amnésico, com prejuízo principal em função executiva e forte associação com a presença de fatores de risco vascular.
- b) A presença de hiperintensidades de substância branca em grau moderado (e associado à presença de menos de 5 lacunas) pode representar carga lesional cerebral suficiente para a ocorrência de déficits cognitivos no CCV inicial.
- c) Os testes de função executiva menos “específicos” (que requeiram mais de um domínio da função executiva) ou “complexos” (testes que avaliam aspectos de metacognição) podem estar acometidos mais precocemente, uma vez que dependem da integridade de variadas conexões entre áreas cerebrais associadas ao córtex pré-frontal. Como já destacado, a substância branca em regiões pré-frontais é especialmente vulnerável a dano por doença cerebrovascular.
- d) A validade ecológica dos testes que endereçam funções executivas tem se mostrado apenas moderada na maioria dos estudos, o que pode ser especialmente verdadeiro em sujeitos com quadros iniciais.
- e) A adaptação do CDR para minimizar o impacto dos itens dependentes de hipocampo (memória e orientação) pode beneficiar a avaliação do CCV. O escore global do CDR, como mencionado, subestima a gravidade dos déficits cognitivos de etiologia não-degenerativa.

### 3. OBJETIVOS.

**3.1. Objetivos gerais.** O destaque dado aos quadros pré-demenciais e até mesmo pré-clínicos de alto risco através da criação do conceito de CCV visou a favorecer a adoção de medidas preventivas. Neste sentido, uma melhor definição dos aspectos clínicos, cognitivos e de neuroimagem do CCV inicial (CCLV) é fundamental para que a detecção dos casos ocorra antes que o volume de lesões atinja situação grave. Além disso, a determinação de uma bateria de instrumentos de avaliação cognitiva, que seja ecológica e adequada aos quadros cerebrovasculares, é parte importante deste processo, pois permitiria a comparação e generalização dos resultados entre estudos.

**3.2. Objetivos específicos.** Conforme mencionado anteriormente, algumas questões permanecem pouco elucidadas em relação ao CCV. Os artigos em anexo buscaram responder a algumas dúvidas específicas em relação a este distúrbio, como por exemplo:

- Quais são as características clínicas e de neuroimagem do CCL associado à doença cerebrovascular? Qual é a taxa de progressão para a demência e quais os fatores de risco para a conversão de CCLV para DV? – **Sudo, F.K., Alves, C.E., Alves, G.S., Ericeira-Valente, L., Tiel, C., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E.** (2012). Dysexecutive syndrome and cerebrovascular disease in non-amnestic mild cognitive impairment: A systematic review of the literature. *Dementia & Neuropsychologia*, 6(3):145-151.

- Quais são os testes de rastreio e neuropsicológicos capazes de diferenciar o CCLV de controles saudáveis? Quais os testes cujos resultados se associam à carga de lesão vascular cerebral nestes casos? – **Sudo, F.K., Alves, C.E., Alves, G.S., Ericeira-Valente, L., Tiel, C., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E.** (2013). White matter hyperintensities, executive function and global cognitive performance in vascular mild cognitive impairment. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 71(7):431-6. doi: 10.1590/0004-282X20130057.
- Quais são os testes de função executiva que possuem validade ecológica para a avaliação de indivíduos com CCV? – **Sudo, F.K., Alves, G.S., Ericeira-Valente, L., Alves, C.E., Tiel, C., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E.** (2015). Executive testing predicts functional loss in subjects with white matter lesions. *Neurocase*, 21(6):679-87. doi: 10.1080/13554794.2014.973884.
- Quais são os critérios de neuroimagem mais adequados para o diagnóstico de CCLV? – **Sudo, F.K., Alves, G.S., Tiel, C., Ericeira-Valente, L., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E.** (2015). Neuroimaging criteria and cognitive performance in vascular mild cognitive impairment: A systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(4):394-404.
- Que método de estadiamento clínico dos déficits cognitivos e da demência poderia ser utilizado em pacientes com CCV? – **Sudo, F.K., Alves, G.S., Tiel, C., Ericeira-Valente, L., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E.** (2016). Subcortical Vascular Cognitive Impairment staged through CDR's functional subsum (CDR-

FUNC): preliminary results from an outpatient sample.  
eNeurological Sciences, 5 (2016) 7–10.

## 4. METODOLOGIA.

### 4.1. Dos estudos clínicos.

#### 4.1.1. Participantes.

Os pacientes foram selecionados a partir dos usuários do ambulatório e do centro de convivência (Centro-Dia) do Centro para Pessoas com Doença de Alzheimer, do IPUB/UFRJ (CDA/IPUB-UFRJ), de outubro de 2008 até agosto de 2015. Os critérios de *inclusão inicial* da amostra obedeceram as seguintes diretrizes:

- Queixas cognitivas formuladas pelo próprio paciente, pelo cuidador ou pelo clínico (médico encaminhador ou pesquisador);
- História clínica e/ou exame físico neurológico sugestivo de doença cerebrovascular;
- Idade  $\geq$  60 anos;
- Escolaridade  $\geq$  4 anos;
- Escore Isquêmico de Hachinski igual ou superior a 4 (Hachinski *e cols.*, 1975);
- Ausência de histórico de etilismo, exposição a substâncias neurotóxicas (organofosforados, organoclorados, mercúrio metálico etc.), traumatismo crânioencefálico;
- Ausência de histórico de doenças psiquiátricas, tais como esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno

esquizotípico, transtorno bipolar de humor, deficiência mental, autismo e depressão recorrente;

- Ausência de déficit sensorial que impossibilitasse a aplicação de testes neuropsicológicos, mesmo após correção;
- Ausência de outras causas de déficits cognitivos (sífilis, doenças reumatológicas graves prévias relatadas, déficits vitamínicos não-corrigidos, hipotireoidismo sem controle etc.).

*Em seguida, os participantes foram submetidos à avaliação cognitiva e à neuroimagem (vide próxima sessão). Ao fim desta etapa, foram classificados em CCLV ou DV, conforme os critérios a seguir:*

- CCLV:

- Comprometimento cognitivo maior ou igual a 1,5 desvios-padrão em 1 ou mais domínios cognitivos não-amnésicos, incluindo comprometimento em função executiva;
- Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer menor que 5 (Pfeffer e cols., 1982; Sanchez, Correa & Lourenço, 2011);
- Presença de hiperintensidades periventriculares e/ou profundas de substância branca em grau  $\geq 2$  na Escala modificada de Fazekas e atrofia hipocampal  $\leq 1$  na Escala de Léon.

- DV:

- Comprometimento cognitivo maior ou igual a 2 desvios-padrão em 1 ou mais domínios cognitivos não-amnésicos, incluindo comprometimento em função executiva;
- Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer maior ou igual a 5;
- Presença de hiperintensidades periventriculares e/ou profundas de substância branca em grau =3 na Escala modificada de Fazekas e atrofia hipocampal ≤1 na Escala de de Léon.

GRUPO CONTROLE:

- Foram selecionados indivíduos idosos ( $\geq 60$  anos), com  $\geq 4$  anos de escolaridade e pontuação no Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer  $< 5$ .
- Parentes, cônjuges, cuidadores, voluntários oriundos de programas de bem-estar de idosos foram selecionados.
- Não preenchiam critérios diagnósticos para CCV ou DV ou qualquer transtorno mental atual ou prévio (inclusive Episódio Depressivo Maior, segundo a DSM-IV-TR).
- Avaliados através dos mesmos instrumentos utilizados no grupo estudado (descrição dos instrumentos na próxima sessão).
- Presença de hiperintensidades periventriculares e/ou profundas de substância branca em grau  $\leq 1$  na Escala

modificada de Fazekas e atrofia hipocampal ≤1 na Escala de de Léon.

#### **4.1.2. Testes e exames complementares.**

- Avaliação neuropsicológica com CAMDEX (incluindo-se análise individualizada dos subitens) (Bottino *e cols.*, 2001), teste do labirinto (Porteus, 1950), versão reduzida do Boston Naming Test (Kaplan, 1993; Miotto *e cols.*, 2010), Trail Making Test (Reitan, 1958; Campanholo *e cols.*, 2014), Fluência Verbal (Rosen, 1980; Brucki *et al.*, 1997);
- Exames paraclínicos: laboratório com hemograma, bioquímica completa, dosagem de ácido fólico, homocisteína e vitamina B 12, hormônios tireoidianos, VDRL; eletrocardiograma, exames de neuroimagem: Ressonância Nuclear Magnética estrutural, espectroscopia de hipocampo, cíngulo posterior e área têmporo-parietal, além de anisotropia fracionada por tensor de difusão (DTI-FA), em aparelho de 1.5T GE Signa Horizon machine. Outros exames puderam ser incluídos de acordo com a indicação.
- Escalas de avaliação do comportamento e transtornos psiquiátricos: Inventário Neuropsiquiátrico (Cummings, 1994; Camozzato *e cols.*, 2008), escala de depressão de Cornell (Carthery-Goulart *e cols.*, 2007);
- Escala de avaliação de atividades de vida diária: Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer.

- Escala de Estadiamento Clínico da Demência: Clinical Dementia Rating (CDR), incluindo-se as subsomas (CDR-soma dos boxes e subsoma funcional) (Hugues e cols., 1982; Tractenberg e cols., 2005; Chaves e cols., 2007; O'Bryant e cols., 2008; ).

Os resultados de exames laboratoriais, como hemograma, bioquímica completa, dosagem de ácido fólico, homocisteína, vitamina B 12, hormônios tireoidianos, VDRL e eletrocardiograma, foram utilizados como dados da pesquisa, sendo solicitados de acordo com o quadro clínico do paciente como parte do acompanhamento médico regular. Os exames foram realizados no laboratório do IPUB/UFRJ ou na rede SUS, no caso de exames não disponíveis no serviço.

Os exames de Ressonância Magnética estrutural, espectroscopia de hipocampo, cíngulo posterior e área têmporo-parietal, anisotropia fracionada por tensor de difusão (DTI-FA) foram efetuados no Serviço de Radiologia do Hospital Pró Cardíaco-RJ. Os dados de neuroimagem foram utilizados nesta pesquisa. A análise dos exames de neuroimagem, incluindo a pontuação nas escalas de Fazekas modificado e de Léon foram realizados por médico neurologista (E.E.) e médica radiologista (D.M.M.), ambos com reconhecida experiência na área e cegos para os diagnósticos e os resultados das avaliações clínica e cognitiva.

#### **4.1.3. Ética.**

Todos os pacientes avaliados e/ou selecionados para o estudo receberam um termo de consentimento informado, cujo conteúdo esclarecia

o propósito, a metodologia, os riscos e benefícios relacionados à pesquisa. Este documento foi lido e explicado pelo pesquisador e assinado pelo paciente após claro entendimento e compreensão do mesmo. O paciente ou seu curador legal recebeu uma cópia do termo de consentimento.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IPUB/UFRJ, sob o protocolo n. 416.952.

#### **4.2. Das revisões sistemáticas.**

##### **4.2.1. Da revisão: Sudo, F.K., Alves, C.E., Alves, G.S., Ericeira-Valente, L., Tiel, C., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E. (2012). Dysexecutive syndrome and cerebrovascular disease in non-amnestic mild cognitive impairment: A systematic review of the literature. Dementia & Neuropsychologia, 6(3):145-151.**

Foram realizadas buscas nas bases Medline, ISI Web of Knowledge e LILACS. Os termos utilizados foram “mild cognitive impairment” AND “executive function”. Foram realizadas buscas em lista de referências de artigos, a fim de possibilitar a inclusão de artigos não identificados na estratégia de busca. Foram incluídos artigos em inglês, francês, espanhol e português, que avaliavam CCL não-amnésico disexecutivo de etiologia vascular. Os critérios de exclusão foram: estudos anteriores ao ano de 2004 (ano da publicação dos critérios de Petersen e cols. para CCL, com a inclusão do subtipo não-amnésico); estudos que utilizavam outros constructos pré-demenciais diferentes do CCL (CCV Não-Demência, p.ex.); pôsteres, revisões, comentários, ensaios, relatos de casos. Os estudos foram avaliados

independentemente por dois dos autores e as divergências foram discutidas com o restante do grupo.

**4.2.2. Da revisão: Sudo, F.K., Alves, G.S., Tiel, C., Ericeira-Valente, L., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E. (2015). Neuroimaging criteria and cognitive performance in vascular mild cognitive impairment: A systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(4):394-404.**

Foram realizadas buscas nas bases de dado SCOPUS, ISI Web of Knowledge e PsycINFO, utilizando a seguinte estratégia: “vascular mild cognitive impairment” OR “vascular cognitive impairment no dementia” OR “vascular cognitive impairment not demented” OR “subcortical mild cognitive impairment”. Uma busca adicional foi realizada nas listas de referências dos artigos selecionados. Além disso, autores de trabalhos sobre o tema foram contatados a fim de se rastrear outros artigos publicados em periódicos não-indexados nas bases buscadas.

Os critérios de inclusão foram: estudos clínicos que incluíram dados de neuroimagem de amostra de CCLV; estudos que compararam performances em testes neuropsicológicos de indivíduos com CCLV e outros grupos diagnósticos (DV, DA, CCL não-vascular) ou grupos controles; estudos escritos em inglês, francês, espanhol ou português. Foram excluídos estudos que diagnosticaram CCLV baseados apenas em dados clínicos, estudos que diagnosticaram clinicamente o CCL através de critérios diferentes dos propostos por Petersen e cols. (2004), estudos que não apresentaram os critérios de neuroimagem utilizados

para o diagnóstico de CCLV, estudos que incluíram amostras com infartos corticais ou atrofia hipocampal significativos.

## 5. RESULTADOS.

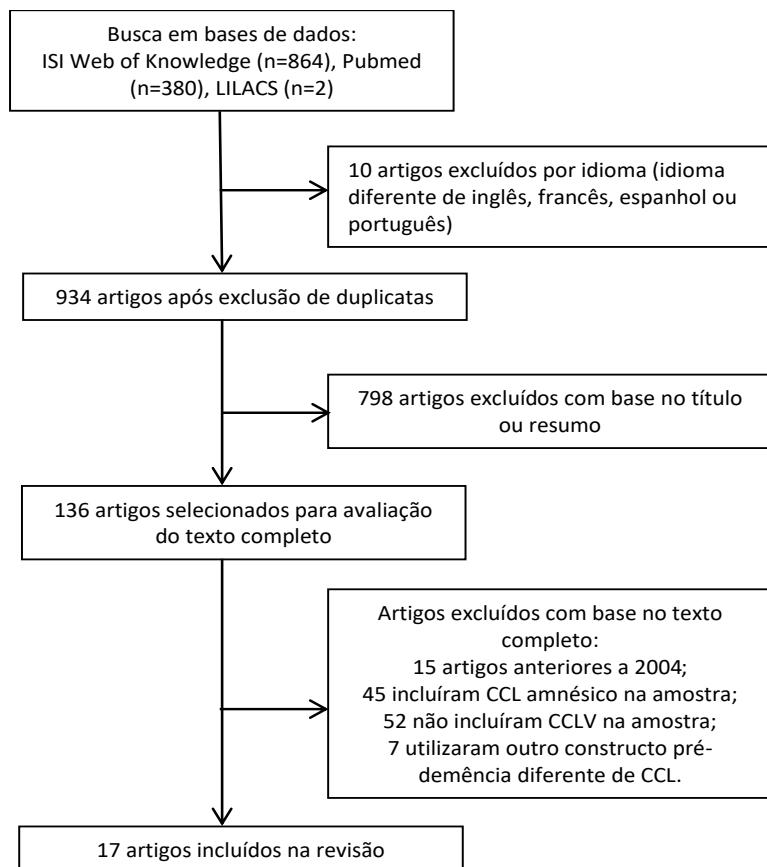
Ao longo do período que compreendeu o estágio probatório para o doutorado (2012-2013) e o doutorado propriamente dito (2013-2016), foram avaliados 147 pacientes, os quais preencheram os critérios de *admissão inicial* (queixa cognitiva, idade, escolaridade, Escore Isquêmico de Hachinski, ausência de depressão ou outras doenças psiquiátricas, ausência de déficits sensoriais, ausência de histórico de exposição a substâncias neurotóxicas, ausência de causas reversíveis de déficits cognitivos, ausência de histórico de TCE). Após a realização da testagem neuropsicológica e da Ressonância Magnética de crânio, 23 sujeitos foram incluídos, sendo classificados como CCV “pura” (sem componente degenerativo). A exclusão de pacientes se deu pela presença de atrofia hipocampal significativa (71 pacientes ou 48,29% com escore na Escala de Léon >1), pela ausência de doença de pequenos vasos em grau moderado ou grave (48 pacientes ou 32,65% com escore na Escala modificada de Fazekas <2) ou pela impossibilidade de completar a avaliação cognitiva ou por neuroimagem (5 pacientes ou 3,40% de desistência, perda ou morte).

Foram publicados 5 artigos em revistas científicas. Abaixo, os principais achados encontram-se discriminados por trabalho.

**5.1. Resultados de: Sudo, F.K., Alves, C.E., Alves, G.S., Ericeira-Valente, L., Tiel, C., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E. (2012). Dysexecutive syndrome and cerebrovascular disease in non-amnestic mild cognitive impairment: A systematic review of the literature. *Dementia & Neuropsychologia*, 6(3):145-151.**

Dentre 944 artigos obtidos através das estratégias de busca, 17 preencheram os critérios de seleção. As etapas para a seleção dos artigos encontram detalhadas na Figura 3.

Apenas 6 artigos abordaram o CCL disexecutivo domínio único, porém em todos os casos houve a exclusão de pacientes com doença cerebrovascular das amostras. Desta maneira, estes estudos foram excluídos da revisão. Artigos que avaliaram CCL não-amnésico disexecutivo de etiologia vascular foram incluídos. Apenas um dos estudos foi de base populacional e apenas 5 foram longitudinais.



**Figura 3. Etapas para a seleção dos artigos para a revisão.**

### 5.1.1. Características clínicas e avaliação das funções executivas.

Os indivíduos com CCLV apresentaram desempenho inferior àqueles com CCL devido à DA (CCL-DA) em tarefas executivas (Zhou & Jia, 2009). O desempenho em fluência verbal fonêmica e o Teste de Stroop puderam distinguir os dois grupos (Galluzzi e cols., 2005; Zhou & Jia, 2009). Como esperado, os sujeitos com CCLV apresentaram melhores resultados em testes de memória e piores desempenhos em tarefas de velocidade cognitiva, quando comparados com o grupo CCL-DA (Zhou & Jia, 2009). Histórico de AVE correlacionou-se com piores desempenhos em todos os domínios não amnésicos em sujeitos com CCLV quando comparados a controles, ao passo que performances no TMT-B e no Digit Symbol Substitution Test apresentaram

correlações fortes com presença de histórico de AVE (Knopman e cols., 2009). O histórico de AVE associou-se a uma maior probabilidade de ocorrência de CCL não-amnésico do que de CCL amnésico (Knopman e cols., 2009). O comprometimento em Abstração distinguiu controles normais de CCLV em um estudo (Sudo e cols., 2010).

Presença de hipertensão arterial, gravidade de hiperintensidades de substância branca e sinais motores extrapiramidais associaram-se ao grupo CCL não-amnésico múltiplos domínios (Brandt e cols., 2009). Planejamento, resolução de problemas e memória de trabalho encontraram-se mais comprometidos em CCL múltiplos domínios que naqueles com CCL domínio único (Brandt e cols., 2009). Um grande estudo multicêntrico concluiu que indivíduos com alterações funcionais e comportamentais apresentavam maior probabilidade de sofrerem de doença cerebrovascular do que de processos neurodegenerativos (Halfelt e cols., 2011). Fenômeno de closing-in foi mais comumente identificado em sujeitos com CCL não-amnésico múltiplos domínios e se correlacionou com a presença de disfunção executiva (Ambron e cols., 2012).

A capacidade funcional não mostrou relação com o número de domínios cognitivos comprometidos (Teng e cols., 2010). Sujeitos com CCL amnésico mostraram mais comprometimento funcional do que o grupo CCL não-amnésico em um estudo (Teng e cols., 2010).

### **5.1.2. Neuroimagem.**

A idade foi um fator fortemente e independentemente associado à gravidade das hiperintensidades de substância branca à Ressonâmcia

Magnética estrutural. A presença de lesões subcorticais em substância branca foi detectada em 92% de sujeitos com CCLV. Regiões periventriculares e lobares, sobretudo localizadas no lobo frontal, foram os sítios mais acometidos na doença cerebrovascular, conforme um estudo. Entretanto, a presença dessas lesões não se relacionou com a pontuação em testes que avaliam cognição global (medidos através do MEEM e do CDR) nem com o subtipo de CCL. Por outro lado, a gravidade dessas hiperintensidades de substância branca pode se correlacionar com dificuldades executivas (Bombois e cols., 2007).

Alguns estudos encontraram correlações entre a localização das lesões vasculares e o desempenho em testes de função executiva. Por exemplo, lesões nas vias fronto-parietal e fronto-parieto-subcortical parecem associadas a um declínio em função executiva em sujeitos com CCL. Por outro lado, a presença de comprometimento na via fronto-subcortical não pareceu contribuir para declínio em função executiva em um estudo (Jacobs e cols., 2012). Análises utilizando DTI confirmaram que lesões em feixes parieto-subcorticais associam-se a dificuldades em função executiva (Shim e cols., 2008). Outros estudos utilizando a mesma técnica de neuroimagem encontraram escores menores em anisotropia fracionada em regiões parietal e centro semi-oval em indivíduos com CCLV. Um estudo demonstrou que sujeitos com alterações em atenção e funções executivas apresentaram maiores valores na razão difusibilidade radial/ difusibilidade média em regiões frontais, cingulado e entorrinal, o que seria sugestivo de desmielinização e atrofia axonal. Alterações em substância branca em regiões frontal e cingulado, além de adelgaçamento cortical em região

caudal média de lobo frontal mostraram associações com função executiva (Grambaite e cols., 2011).

### **5.1.3. Curso e progressão para demência.**

Dentre os pacientes classificados como CCL múltiplos domínios, 26% progrediram para DV em 3 anos, o que suporta a hipótese de etiologia vascular desses casos (Tullberg e cols., 2004). Outro estudo estimou uma taxa de progressão para a demência de 8% ao ano para sujeitos com CCLV, sendo os principais preditores deste desfecho a presença de disfunção executiva e de linguagem no baseline, presença de hiperintensidades de substância branca periventriculares (mas não profundas) graves e declínio em atenção sustentada (Debette e cols., 2007; Sachdev e cols., 2009; Saunders e cols., 2011).

Alguns achados mostraram-se contraditórios entre estudos. Por exemplo, Sachdev constatou que o comprometimento cognitivo no baseline seria melhor preditor de progressão para demência que achados de neuroimagem ou intervalos entre eventos cerebrovasculares (Sachdev e cols., 2009). A presença de hiperintensidades de substância branca periventriculares extensas seria preditora de rápido declínio em função executiva, especialmente se disfunção executiva já fosse detectável ao baseline (Debette e cols., 2007). Ainda que comprometimento em atenção dividida e sustentada pudesse ser detectada tanto em CCL amnésico quanto não-amnésico, a presença de comprometimento em atenção sustentada no baseline conferira risco aumentado para progressão do CCL não-amnésico para demência (Saunders e cols., 2011).

**5.2. Resultados de: Sudo, F.K., Alves, C.E., Alves, G.S., Ericeira-Valente, L., Tiel, C., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E. (2013). White matter hyperintensities, executive function and global cognitive performance in vascular mild cognitive impairment. Arquivos de Neuro-psiquiatria, 71(7):431-6. doi: 10.1590/0004-282X20130057.**

Dentre os indivíduos avaliados, 15 preencheram os seguintes critérios operacionais para CCLV, adotados neste estudo:

- Evidência de déficit  $\geq 1.5$  desvio-padrão da média em um ou mais testes cognitivos em relação aos dados normativos para idade e escolaridade;
- Funcionalidade intacta ou apenas levemente comprometida (Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer <5);
- Evidência de doença de pequenos vasos cerebrais, demonstrados pela Escala modificada de Fazekas  $\geq 2$ ;
- Ausência de atrofia hippocampal sugestiva de doença neurodegenerativa (Escala de Leon  $\leq 1$ ).

Não houve diferenças significativas entre controles e CCLV em relação aos dados demográficos. Como esperado, os grupos diferiram em pontuação no HIS e escores nas Escalas de Fazekas e de Leon (Tabela 9).

**Tabela 9. Dados demográficos, Escore Isquêmico de Hachinski, Fazekas e de Leon.**

	CCLV (m±dp)	CN (m±dp)	p-valor
<b>Gênero (M/F)</b>	6/9	3/8	0.683 <sup>a</sup>
<b>Idade (anos)</b>	74.13 ± 8.06	69.36 ± 7.11	0.148 <sup>b</sup>
<b>Escolaridade (anos)</b>	8.86 ± 4.03	11.18 ± 2.56	0.121 <sup>b</sup>
<b>MEEM</b>	27.33 ± 2.41	28.81 ± 1.16	0.069 <sup>b</sup>
<b>EIH</b>	5.50 ± 4.03	1.50 ± 1.50	0.011 <sup>b</sup>
<b>Fazekas (0/1/2/3)</b>	0/0/7/8	3/8/0/0	<0.001 <sup>b</sup>
<b>de Leon (0/1/2/3)</b>	7/8/0/0	6/5/0/0	0.691 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Pearson's Chi Square; <sup>b</sup>Mann-Whitney test; M=Masculino; F=Feminino; CCLV=Comprometimento Cognitivo Leve Vascular; CN=Controles Normais; MEEM=Mini-Exame do Estado Mental; EIH=Escore Isquêmico de Hachinski.

Quanto à testagem neuropsicológica, os grupos diferiram em relação aos desempenhos no TMT A e B, erros no TMT B, diferença TMT B-A e escore total no CAMCOG. O desempenho em teste de Abstração mostrou tendência à diferença estatística (Tabela 10).

**Tabela 10. Dados cognitivos, funcionais e comportamentais da amostra.**

	CCLV (m±dp)	CN (m±dp)	p-valor <sup>a</sup>
<b>FAQ</b>	0.93 ± 1.33	0.09 ± 0.30	0.148
<b>Cornell</b>	2.66 ± 2.69	1.27 ± 2.28	0.164
<b>Orientação</b>	9.33 ± 1.29	9.72 ± 0.46	0.838
<b>Linguagem</b>	25.86 ± 2.16	27.18 ± 1.07	0.097
<b>Memória</b>	19.60 ± 3.43	22.0 ± 2.96	0.097
<b>Atenção</b>	4.73 ± 1.79	5.54 ± 1.75	0.305
<b>Praxia</b>	10.26 ± 1.66	10.81 ± 0.98	0.610
<b>Percepção</b>	7.33 ± 1.23	8.18 ± 1.32	0.180
<b>Calculia</b>	2.00 ± 0	1.90 ± 0.30	0.721
<b>Abstração</b>	4.66 ± 2.35	6.27 ± 1.61	0.061
<b>CAMCOG</b>	83.80 ± 8.22	91.90 ± 4.59	0.011
<b>CLOX1</b>	13.20 ± 1.74	13.27 ± 2.19	0.838
<b>CLOX2</b>	13.80 ± 1.82	14.50 ± 0.52	0.892
<b>TMT A</b>	87.53 ± 35.73	60.54 ± 17.24	0.041
<b>Erros A</b>	0.13 ± 0.35	0.09 ± 0.30	0.878
<b>TMT B</b>	265.84 ± 136.49	127.45 ± 46.76	0.004
<b>Erros B</b>	1.61 ± 0.86	0.63 ± 1.02	0.011
<b>TMT B:A</b>	3.28±1.54	2.19±0.83	- <sup>b</sup>
<b>TMT B-A</b>	180.07±118.50	66.90±43.75	0.006
<b>Log TMT B:A</b>	0.47±0.19	0.31±0.16	0.082
<b>FV</b>	15.71 ± 4.56	16.63 ± 3.38	0.809
<b>Memória de trabalho</b>	4.60 ± 1.80	5.72 ± 1.55	0.121

<sup>a</sup>Mann-Whitney test; <sup>b</sup>TMT B:A=quociente TMT A/ TMT B (>3=comprometimento em flexibilidade cognitiva). CCLV= Comprometimento Cognitivo Leve Vascular. CN= Controles normais. M= média. DP= desvio-padrão. FAQ= Questionário de atividades funcionais de Pfeffer. Cornell= Escala de depressão de Cornell. CAMCOG= Bateria cognitiva do CAMDEX. CLOX= Teste Executivo do Desenho do Relógio. TMT= teste de trilhas. FV= Fluência Verbal semântica.

A partir dos resultados obtidos na Tabela 10, os testes TMT A e B, erros no TMT B, diferença TMT B-A e escore total no CAMCOG foram selecionados para análise de correlação parcial. Correlações negativas moderadas foram identificadas entre escores na Escala modificada de Fazekas e pontuação no CAMCOG ( $r=-0.533$ ,  $p=0.006$ ), quando se controlou pela Escolaridade. Tempo para completar e erros no TMT B correlacionaram-se positivamente com a pontuação na Escala modificada de Fazekas. Nenhuma correlação foi

encontrada entre TMT A e o escore na Escala modificada de Fazekas ( $p=0.200$ ). Por outro lado, correlações positivas e moderadas foram identificadas entre TMT B-A e gravidade das hiperintensidades de substância branca ( $r=0.502$ ,  $p=0.015$ ). Controlando-se pela Idade, a diferença TMT B-A ( $r=0.669$ ,  $p<0.001$ ), pontuação total no CAMCOG ( $r=-0.609$ ,  $p<0.001$ ), TMT A ( $r=0.497$ ;  $p=0.011$ ), TMT B ( $r=0.687$ ,  $p<0.001$ ) e erros no TMT B ( $r=0.495$ ,  $p=0.019$ ) demonstraram correlações moderadas com a pontuação na Escala modificada de Fazekas (Tabela 11).

**Tabela 11. Correlações parciais entre escore na Escala de Fazekas e desempenho em testes cognitivos.**

	r <sup>a</sup>	p-valor	r <sup>b</sup>	p-valor
CAMCOG	-0.533	0.006	-0.609	<0.001
TMT A	0.265	0.200	0.497	0.011
TMT B	0.530	0.009	0.687	<0.001
Erros B	0.468	0.024	0.530	0.009
TMT B-A	0.502	0.015	0.669	<0.001

<sup>a</sup>Controlando por Escolaridade. <sup>b</sup>Controlando por Idade. CAMCOG= Bateria cognitiva do CAMDEX. TMT= Teste de Trilhas. r= Correlação de Pearson.

**5.3. Resultados de: Sudo, F.K., Alves, G.S., Ericeira-Valente, L., Alves, C.E., Tiel, C., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E. (2015). Executive testing predicts functional loss in subjects with white matter lesions. Neurocase, 21(6):679-87. doi: 10.1080/13554794.2014.973884.**

Os dados demográficos e os resultados dos testes neuropsicológicos dos grupos controle, Fazekas modificado ( $mF=2$  e  $mF=3$  foram avaliados (Tabela 12). Não houve diferenças entre os grupos em distribuição de gêneros. Os indivíduos com  $mF=2$  apresentaram mais anos de escolaridade

e apresentaram escores maiores no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) do que os sujeitos com mF=3 ( $p<0.05$ ). O Escore Isquêmico de Hachinski não diferenciou os grupos mF=2 e mF=3 (não mostrado). A testagem neuropsicológica distinguiu os grupos, com exceção dos escores em TMT A, Erros no TMT A e Razão CLOX 2:1. O grupo mF = 3 apresentou menor pontuação que os sujeitos com mF = 2 em: CAMCOG ( $p < 0.01$ ), TMT B ( $p < 0.01$ ), Razão TMT B:A ( $p = 0.02$ ), FV ( $p < 0.01$ ), CLOX 1 ( $p < 0.01$ ), Memória de Trabalho ( $p < 0.01$ ), e Abstração ( $p < 0.01$ ). Uma tendência à diferença significativa foi detectada em desempenho no CLOX 2 entre mF=2 e mF=3 ( $p=0.06$ ). Não houve diferenças entre os grupos em status funcional.

**Tabela 12. Dados sociodemográficos e escores em testes cognitivos e escalas funcionais.**

Parâmetros avaliados	CN	mF=2	mF=3	Nível de Significância
<b>Gênero (M/F)</b>	5/11	5/5	4/10	n.s.
<b>Idade (anos)</b>	72.5 ± 8.66	72.9 ± 6.93	73.35 ± 7.99	n.s.
<b>Escolaridade (anos)</b>	11.37 ± 3.94	12.1 ± 4.99	7.78 ± 4.33	NC≠mF=3* ; mF=2≠mF=3*
<b>MEEM</b>	28.31 ± 1.77	28.8 ± 1.13	24.85 ± 7.33	NC≠mF=3* ; mF=2≠mF=3*
<b>CDR (0/0.5/1/2/3)</b>	16/0/0/0/0	3/6/1/0/0	2/10/1/1/0	NC≠mF=2** ; NC≠mF=3**
<b>CAMCOG</b>	91.68 ± 4.02	90.10 ± 7.18	77.35 ± 11.80	NC≠mF=3** ; mF=2≠mF=3*
<b>TMT A</b>	66.25 ± 19.79	63.20 ± 22.52	120.84 ± 115.22	n.s.
<b>Erros TMT A</b>	0.06 ± 0.25	0.0 ± 0.0	0.53 ± 1.39	n.s.
<b>TMT B</b>	151.06 ± 60.35	159.88 ± 144.23	299.09 ± 142.92	NC≠mF=3* ; mF=2≠mF=3*
<b>Erros TMT B</b>	0.68 ± 1.01	1.22 ± 1.39	2.09 ± 2.02	NC≠mF=3*
<b>TMT B:A</b>	2.34 ± 0.84	2.42 ± 1.09	3.68 ± 1.40	NC≠mF=3* ; mF=2≠mF=3*
<b>TMT B-A</b>	84.81 ± 51.53	98.77 ± 126.44	200.90 ± 108.59	NC≠mF=3* ; mF=2≠mF=3*
<b>FV</b>	16.62 ± 2.96	18.60 ± 2.98	13.16 ± 4.04	NC≠mF=3* ; mF=2≠mF=3*
<b>CLOX 1</b>	13.43 ± 1.93	14.30 ± 1.33	11.07 ± 4.87	NC≠mF=3* ; mF=2≠mF=3*
<b>CLOX 2</b>	14.53 ± 0.51	14.80 ± 0.42	12.28 ± 3.89	n.s.
<b>CLOX 2:1</b>	1.11 ± 0.18	1.04 ± 0.09	1.13 ± 0.27	n.s.
<b>Memória de trabalho</b>	5.68 ± 1.62	6.20 ± 1.03	3.85 ± 2.03	NC≠mF=3* ; mF=2≠mF=3*
<b>Abstração</b>	6.50 ± 1.50	6.20 ± 2.39	3.92 ± 1.81	NC≠mF=3* ; mF=2≠mF=3*
<b>FAQ</b>	0.12 ± 0.34	1.70 ± 3.40	1.78 ± 2.63	n.s.
<b>CDR-FUNC</b>	0.00 ± 0.00	0.65 ± 1.27	1.39 ± 1.85	NC≠mF=3*

n.s.= não significativo; \* = p<0.05; \*\* = p<0.01. CN=controles normais; mF= Escala modificada de Fazekas. MEEM=Mini-Exame do Estado Mental; CDR= Clinical Dementia Rating; CAMCOG= Bateria cognitiva do CAMDEX; TMT= Teste de trilhas; TMT B:A= razão TMT B/TMT A; TMT B-A= Diferença TMT B-TMTA; FV=Fluência Verbal Semântica; CLOX= Teste executivo do Desenho do Relógio; CLOX 2:1= razão CLOX 2/ CLOX 1; FAQ= Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer; CDR-FUNC= Subsoma Funcional do CDR.

A análise de correlações (Tabela 13) demonstrou relacionamento negativo e moderado entre a Subsoma Funcional do CDR (CDR-FUNC) e performances em CLOX 1 e 2 ( $\rho = -0.572$ ,  $p = 0.03$ ;  $\rho = -0.581$ ,  $p = 0.02$ , respectivamente) no grupo mF = 3. CLOX 2 correlacionou-se fortemente com a pontuação no Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer ( $\rho =$

-0.745,  $p < 0.001$ ), ao passo que a Razão CLOX 2:1 apresentou relação moderada com este questionário ( $\rho = -0.551$ ,  $p = 0.04$ ) no mesmo grupo. Uma tendência a relacionamento negativo foi identificado entre Abstração e a pontuação no Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer ( $\rho = -0.596$ ,  $p = 0.06$ ).

**Tabela 13. Correlações entre testagem executiva e desempenho funcional.**

TESTE	CDR-FUNC				FAQ			
	mF=2		mF=3		mF=2		mF=3	
	Tam. de efeito <sup>a</sup>	p-valor						
<b>TMT A</b>	-0.090	n.s.	-0.030	n.s.	0.157	n.s.	0.212	n.s.
<b>Erros A</b>	1.00	n.s.	0.097	n.s.	1.00	n.s.	0.274	n.s.
<b>TMT B</b>	-0.228	n.s.	0.323	n.s.	0.100	n.s.	0.358	n.s.
<b>Erros B</b>	-0.316	n.s.	0.196	n.s.	0.030	n.s.	0.134	n.s.
<b>TMT B:A</b>	-0.183	n.s.	0.453	n.s.	0.159	n.s.	0.283	n.s.
<b>TMT B-A</b>	-0.114	n.s.	0.524	n.s.	0.209	n.s.	0.283	n.s.
<b>FV</b>	-0.286	n.s.	0.139	n.s.	-0.556	n.s.	0.258	n.s.
<b>CLOX 1</b>	-0.046	n.s.	-0.572	0.03	-0.256	n.s.	-0.293	n.s.
<b>CLOX 2</b>	-0.214	n.s.	-0.581	0.02	-0.498	n.s.	-0.745	<0.001
<b>CLOX 2:1</b>	-0.319	n.s.	0.036	n.s.	0.094	n.s.	-0.551	0.04
<b>Memória de Trabalho</b>	-0.492	n.s.	-0.430	n.s.	-0.315	n.s.	-0.084	n.s.
<b>Abstração</b>	-0.422	n.s.	-0.085	n.s.	-0.596	0.06	-0.291	n.s.

<sup>a</sup>Spearman's rho. n.s. = não significativo; mF= Escala modificada de Fazekas; FAQ= Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer; CDR-FUNC= Subsoma Funcional do CDR; TMT= Teste de trilhas; TMT B:A= Razão TMT B/TMT A; TMT B-A= Diferença TMT B-TMTA; FV=Fluência Verbal Semântica; CLOX= Executive Clock Drawing Task; Razão CLOX 2:1= quociente CLOX 2/CLOX 1.

Correlações entre testes de função executiva e subitens do Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer demonstraram relacionamentos moderados-a-fortes entre TMT-A e capacidade de fazer compras no grupo mF=3 ( $\rho = 0.621$ ,  $p < 0.05$ ). No mesmo grupo, capacidade para manejar medicações correlacionou-se com CLOX 1 ( $\rho = -0.561$ ,  $p < 0.05$ ), CLOX 2 ( $\rho = -0.697$ ,  $p < 0.001$ ) e com erros no TMT A ( $\rho = 0.614$ ,  $p < 0.05$ ). Além disso, lembrar-se de compromissos relacionou-se fortemente com desempenho no CLOX 2 ( $\rho = -0.713$ ,  $p < 0.001$ ) e apresentou correlação

moderada com a Razão CLOX 2:1 ( $\rho = -0.509$ ,  $p < 0.05$ ). Capacidade de cozinhar correlacionou-se com CLOX 1 ( $\rho = -0.643$ ,  $p < 0.05$ ), CLOX 2 ( $\rho = -0.667$ ,  $p < 0.05$ ) e com a Razão CLOX 2:1 ( $\rho = 0.745$ ,  $p < 0.05$ ) no grupo mF = 2. Estes achados estão dispostos na Tabela 14.

No grupo mF=3, correlações significativas foram encontradas entre Diferença TMT B-A e os subitens do CDR Resolução de Problemas ( $\rho = 0.598$ ,  $p < 0.05$ ) e Assuntos Comunitários ( $\rho = 0.554$ ,  $p < 0.05$ ) – Vide tabela 15.

**Tabela 14.** Correlações entre desempenho cognitivo e ítems do Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer.

	<b>Finanças</b>	<b>Compras</b>	<b>Fogão</b>	<b>Cozinhar</b>	<b>Eventos</b>	<b>TV, jornal ou Livro</b>	<b>Compromissos</b>	<b>Medicamentos</b>	<b>Viajinhos</b>	<b>Casa</b>
<b>TESTES</b>	<i>mF=2</i>	<i>mF=3</i>	<i>mF=2</i>	<i>mF=3</i>	<i>mF=2</i>	<i>mF=3</i>	<i>mF=2</i>	<i>mF=3</i>	<i>mF=2</i>	<i>mF=3</i>
<b>TMT A</b>	-	-	<b>.621*</b>	-	-	-	-	-	-	-
<b>Erros A</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>.614*</b>	-
<b>TMT B</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Erros B</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TMT B:A</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TMT B-A</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>FV</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>CLOX 1</b>	-	-	-	<b>-.643*</b>	-	-	-	-	<b>-.561*</b>	-
<b>CLOX 2</b>	-	-	-	<b>-.667*</b>	-	-	-	<b>-.713**</b>	<b>-.697**</b>	-
<b>CLOX 2:1</b>	-	-	-	<b>.745*</b>	-	-	-	<b>-.509*</b>	-	-
<b>Memória de trabalho</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Abstração Semântica</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

\*p<0.05; \*\*p<0.01. - = não significativo; mF= Escala modificada de Fazekas; TMT= Teste de Trilhas; TMT B-A= diferença TMT B-TMTA; FV=Fluência Verbal Semântica; CLOX= Teste Executivo de Desenho do Relógio; CLOX 2:1= quociente CLOX 2/ CLOX 1.

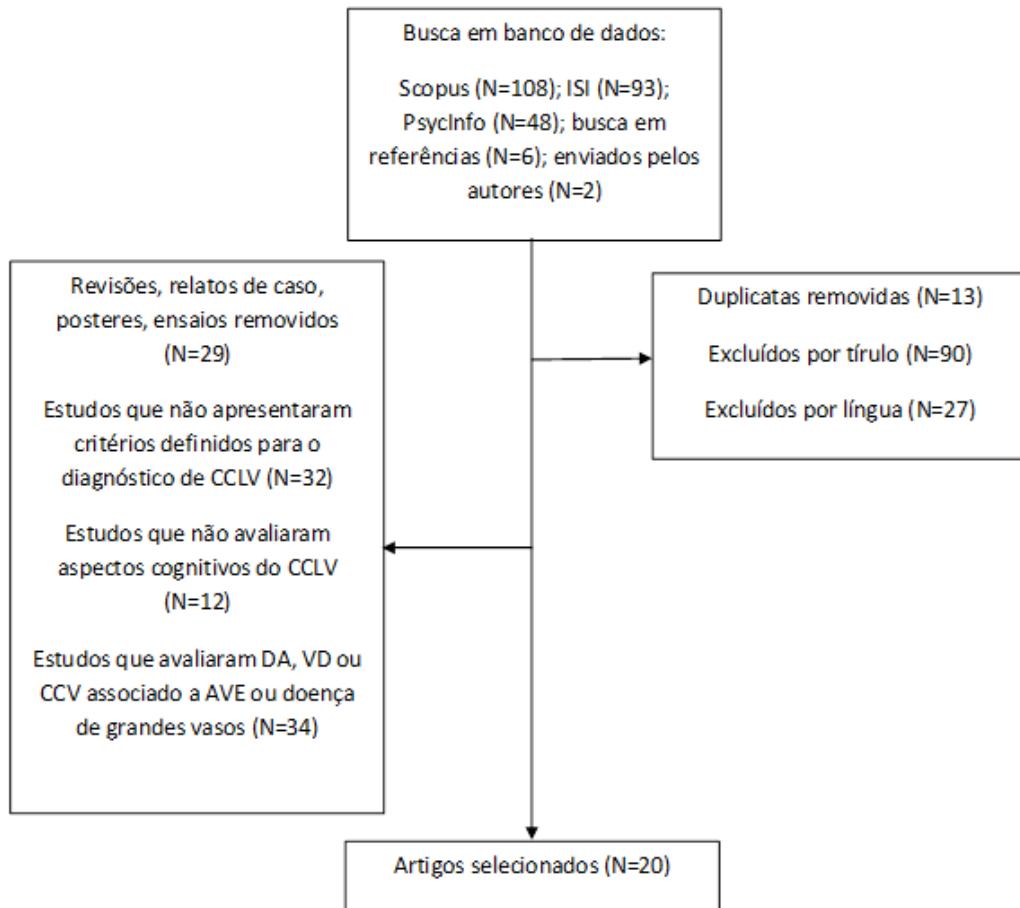
**Tabela 15. Correlações entre desempenho cognitivo e itens do CDR-FUNC.**

TESTES	Resolução de problemas		Comunidade		Casa / Hobbies		Auto-cuidados	
	mF=2	mF=3	mF=2	mF=3	mF=2	mF=3	mF=2	mF=3
TMT A	-	-	-	-	-	-	-	-
Erros A	-	-	-	-	-	-	-	-
TMT B	-	-	-	-	-	-	-	-
Erros B	-	-	-	-	-	-	-	-
TMT B:A	-	-	-	-	-	-	-	-
TMT B-A	-	.598*	-	.554*	-	-	-	-
FV	-	-	-	-	-	-	-	-
CLOX 1	-	-	-	-	-	-	-	-
CLOX 2	-	-	-	-	-	-	-	-
CLOX 2:1	-	-	-	-	-	-	-	-
Memória de trabalho	-	-	-	-	-	-	-	-
Abstração	-	-	-	-	-	-	-	-

\*p<0.05. - = não significativo; mF= Escala modificada de Fazekas; TMT= Teste de Trilhas; TMT B:A= razão TMT B/TMT A; TMT B-A= Diferença TMT B-TMTA; FV=Fluência Verbal; CLOX= Teste executivo de desenho do relógio; CLOX 2:1= quociente CLOX 2/ CLOX 1.

**5.4. Resultados de: Sudo, F.K., Alves, G.S., Tiel, C., Ericeira-Valente, L., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E. (2015). Neuroimaging criteria and cognitive performance in vascular mild cognitive impairment: A systematic review. Dementia & Neuropsychologia, 9(4):394-404.**

A partir de um total de 249 estudos, 20 foram selecionados para a extração de dados. A figura 4 resume as etapas da seleção de artigos.



**Figura 4. Etapas para a seleção dos artigos para a revisão.**

#### 5.4.1. Critérios Clínicos para CCL.

Os participantes dos estudos apresentaram déficits cognitivos e funcionalidade preservada. Pequenas diferenças entre critérios adotados entre estudos consistiram na detecção de alterações cognitivas baseada em resultados em testes de rastreio (p.ex. MEEM<24; CDR=0,5; Teste do Desenho do Relógio <2/6) (Galluzzi e cols., 2005; Moretti e cols., 2008; Zhou & Jia, 2009; Bella e cols., 2011; Yi e cols., 2012). As alterações cognitivas foram definidas como desempenho entre 1-2 desvios-padrões abaixo da norma (entre percentis 2 e 16) em alguns estudos (Gainotti e cols., 2008; Marra e

*cols.*, 2011; Villeneuve e *cols.*, 2011; Kim e *cols.*, 2012; Sudo e *cols.*, 2013; Lee e *cols.*, 2014; Brookes e *cols.*, 2015). Alguns estudos publicados antes de 2009 exigiam desempenho comprometido em Memória na definição do CCL (Frisoni e *cols.*, 2002; Nordahl e *cols.*, 2005; Gainotti e *cols.*, 2008); entretanto, a maioria dos estudos considerou alteração em qualquer domínio cognitivo como característico do quadro.

#### **5.4.2. Critérios de neuroimagem para doença cerebrovascular.**

Dez dos estudos selecionados diagnosticaram a doença cerebrovascular a partir da presença de hiperintensidades de substância branca graves e/ou um mínimo de 5 lacunas isquêmicas. Os critérios de Erkinjuntti (2000) para Doença de Binswanger foram adotados em 5 dos estudos, ao passo que 2 estudos adotaram modificações nestes mesmos critérios, com a inclusão da alternativa: presença de leucoaraioses em faixa ou difusas e ao menos 1 lacuna isquêmica (Shim e *cols.*, 2008; Bella e *cols.*, 2011; Kim e *cols.*, 2012; Lee e *cols.*, 2014; Sheorajpanday e *cols.*, 2014). Outros estudos utilizaram critérios próprios: um deles exigiu lesões > 3 mm de diâmetro no centro semioval e/ou > 5 mm em área de núcleos da base (Fernández e *cols.*, 2011). Métodos semiautomáticos de quantificação de lesões de substância branca apresentaram a exigência de acometimento de substância branca acima de 19,3% do volume total ou volume de lesão acima percentil 75 (Nordahl e *cols.*, 2005). A Tabela 16 resume estes achados.

Hiperintensidades de substância branca em volume moderado e/ou menos do que 5 lacunas foram considerados suficientes para o diagnóstico de doença cerebrovascular em 10 estudos. Um critério alternativo considerou a presença de ao menos 2 lacunas isquêmicas, associadas às hiperintensidades de substância branca em grau moderado (vide Tabela 17).

**Tabela 16. Estudos que incluíram hiperintensidades de substância branca graves e/ou ao menos 5 lacunas para diagnóstico de doença cerebrovascular.**

Autor, ano	N	Grupos	Critérios clínicos para CCV	Critérios de Neuroimagem para DCV	Testes
Frisoni e cols., 2002	64	CCLV, DV, CCL não-vascular	Síndrome desexecutiva + comprometimento de memória + preservação de AVD	HSB em faixa ou difusa + 1 infarto lacunar	WCST, FV categórica e fonêmica, teste de Token , teste de Corsi test, Digit span, Prose recall.
Galluzzi e cols., 2005	43	CCLV, CCL não-vascular	MEEM ≥ 24, CDR=0.5	HSB em faixa ou difusa + 1 infarto lacunar	WCST, FV categórica e fonêmica, teste de Token , teste de Corsi test, Digit span, Prose recall.
Nordahl e cols., 2005	42	CN, CCLV, CCL não- vascular	Queixas de memória, comprometimento em testes de memória, preservação cognitiva global, preservação de AVD.	HSB de dimensão > que o percentil 75 (HSB > 19.375% do volume total de substância branca)	MEEM, Wechsler Memory Scale Revised, Memory Assessment Scales List Learning, BNT, Block design, Digit Span, FV categórica.
Shim e cols., 2008	57	CN, CCLV, CCL não- vascular	Déficit cognitivo + preservação de AVD	HSB graves, HSB periventricular > 10mm, HSB profunda ≥ 25 mm.	MEEM, HVLT lista de 12 palavras, Digit span, Rey–Osterrieth Complex Figure Test, BNT, Stroop, FV categórica e semântica, Go-No Go, Luria Loop test.
Moretti e cols., 2008	116	CCLV, CCL atrófico, CCL colinérgico	Queixa cognitiva + MEEM=24-27, ou (MEEM≥28 + Teste do Desenho do Relógio= 2/6 ou pior) + preservação de AVD.	HSB de dimensão acima do percentil 75.	Rey word list immediate and delayed recall, TMT A, B e B-A, Teste do desenho do relógio, Raven matrices, Inverted motor learning, Rey–Osterrieth Complex Figure Test, FV categórica e semântica, Token test.
Fernández e cols., 2011	53	CN, CCLV, CCL não- vascular	Petersen (2001), Frisoni (2002)	HSB extensas (HSB>3 mm no centro semiovais ou >5 mm em núcleos da base).	MEEM, CERAD (FV categórica, BNT, Word list memory test, constructional praxis, TMT A and B), Digit Span, Abstraction, FV fonêmica.
Bella e cols. 2011	20	CN, CCLV	Sem demência (DSM-IV), MEEM ≥ 24	HSB graves, HSB periventricular > 10mm, HSB profunda ≥ 25 mm.	MEEM, Stroop.
Kim e cols., 2012	48	CCLV, DV	Queixa cognitiva; desempenho ao menos 1 DP da norma em testes; desempenho cognitivo global preservado; AVD preservadas, sem demência	HSB graves, HSB periventricular > 10mm, HSB profunda ≥ 25 mm..	MEEM, Digit span, Rey–Osterrieth Complex Figure Test, Seoul Verbal Learning Test, Controlled Oral Word Association Test, Stroop.
Lee e cols., 2014	207	CCLV, CCL não-vascular	Queixa cognitiva, AVD preservada, performance cognitiva < percentile 16 em testes, sem demência, sinais/ sintomas focais.	HSB graves, HSB periventricular > 10mm, HSB profunda ≥ 25 mm.	MEEM, Digit span, Rey–Osterrieth Complex Figure Test, Seoul Verbal Learning Test, Controlled Oral Word Association Test, Stroop.
Sheorajpanday e cols., 2014	57	CCLV, CCL não-vascular	Apresentação de dificuldades cognitivas em idade ≥ 55 anos, AVD intactas, sem DV (NINDS-AIREN), causa vascular presumida.	HSB graves, HSB periventricular > 10mm, HSB profunda ≥ 25 mm..	MEEM, Wechsler Memory Scale III, Wechsler Adult Intelligence Scale III, TMT A e B, , Rey–Osterrieth Complex Figure Test, Digit span, FV categórica e semântica, Raven matrices.

CCV= Comprometimento Cognitivo Vascular; DCV= Doença Cerebrovascular; CCLV= Comprometimento Cognitivo Leve Vascular; DV= Demência Vascular; CCL= Comprometimento Cognitivo Leve; AVD= Atividades de Vida Diária; HSB= Hiperintensidades de Substância Branca; WCST= Wisconsin Card Sorting Test; FV= Fluência Verbal; MEEM= Mini-Exame do Estado Mental; CDR= Clinical Dementia Rating; BNT= Boston Naming Test; HVLT= Hopkins Verbal Learning Test; TMT=Teste de trilhas; CERAD= Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease; CN=controles normais; DSM-IV= Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais – 4ª edição; DP= desvio-padrão; NINDS-AIREN= National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherché et l'Enseignement en Neurosciences.

**Tabela 17. Estudos que incluíram hiperintensidades de substância branca moderadas e/ou menos de 5 lacunas no diagnóstico de doença cerebrovascular.**

Autor, ano	N	Grupos	Critérios clínicos para CCL	Critérios de neuroimagem para DCV	Testes
Norlund e cols., 2007	180	CN, CCLV, CCL não- vascular	Queixas cognitivas e declínio cognitive objetivo há mais de 6 meses, sem demência.	HSB moderadas e ao menos 2 lacunas	Visual Object and Space Perception, Assessment of Subtle Language Deficits, Parallel Serial Mental Operations, TMT.
Gainotti e cols., 2008	142	CN, CCLV, CCL não- vascular	Dificuldade de memória duradoura < 2 dp do ponto de corte, sem comprometimento em domínio não mnésico, AVD preservada	2 ou mais infartos lacunares (< 2 cm) ou 1 infarto subcortical + HSB periventricular de qualquer dimensão	RAVLT, Rey-Osterreith Complex Figure, Digit and Spatial Span, FV categórica e fonêmica, Raven's Standard Progressive Matrices, Multiple Features Targets Cancellation, Vill's test for temporal rule induction, Stroop interference test.
Zhou e cols., 2009a	156	CN, CCLV, CCL não- vascular	Comprometimento cognitivo + CDR=0.5 + AVD preservada.	Escala de Wahlund ≥ 2 ou mais de 2 lacunas	MEEM, Digit Span Backwards and Forward, WHO-UCLA AVLT, Rey-Osterreith Complex Figure, Stroop, Semantic Verbal Fluency, WAIS-RC, California Card Sorting Test, Teste do desenho do relógio.
Zhou e cols., 2009b	160	CN, CCLV	Comprometimento cognitivo + CDR=0.5 + AVD preservada..	Escala de Wahlund ≥ 2 ou mais de 2 lacunas	MEEM, Digit Span Backwards and Forward, WHO-UCLA AVLT, Rey-Osterreith Complex Figure, Stroop, FV, WAIS-RC, California Card Sorting Test, Teste do desenho do relógio.
Norlund e cols., 2011	216	CCLV, CCL não- vascular , com ou sem biomarcadores	Queixa cognitiva+ declínio cognitive objetivo+ sem demência + AVD preservada.	HSB moderadas e ao menos 2 lacunas	Digit Symbol, TMT, Digit Span, RAVLT, Wechsler's Logical Memory, Rey-Osterreith Complex Figure, Visual Object and Space Perception, Block Design, Token Test, Boston Naming, Semantic Verbal Fluency, Parallel Serial Mental Operations, Dual Task, Stroop, WCST, Cognitive Estimation Test.
Marra e cols., 2011	135	CCLV, CCL não- vascular	Alterações cognitivas subjetivas e objetivas (pior que 1.67 dp da norma), AVD normal.	Fazekas ≥ 2 ou mais de 3 lacunas; ou HSB grau 1 + 2 ou mais lacunas	RAVLT, Rey-Osterrieth complex figure, Stroop, Multiple Features target cancellation, FV semântica e fonêmica, Raven's Progressive Matrices.
Villeneuve e cols., 2011	72	CN, CCL com HSB e CCL sem HSB	Queixa cognitiva + cognitive performance 1.5 dp abaixo da norma + AVD preservada	Wahlund ≥ 2	Mémoria computerized battery, BEM-144, RL/RI word recall Task, Rey-Osterrieth complex figure, Stroop, WAIS-III, BNT, Benton judgment of line orientation test.
Yi e cols., 2012	54	CN, CCLV	Queixa cognitiva, declínio cognitive objetivo, sem demência (DSM-IV), Funcionalidade preservada, CDR= 0.5, MEEM≥ 24.	HSB moderada ou grave em qualquer região+ Escala de Wahlund ≥ 2 e/ou múltiplas lacunas	MEEM, RAVLT.
Sudo e cols., 2013	36	CN, CCLV	Comprometimento cognitivo > 1.5 dp da norma, AVD globalmente preservada, (FAQ <5)	HSB moderadas ou graves de acordo com mF + Escala de Leon ≤1	MEEM, CAMCOG, Teste do desenho do relógio, TMT, FV categórica, BNT.
Brookes e cols., 2015	503	CCLV, DCV sem alteração cognitiva	Comprometimento cognitivo > 1.5 dp da norma	Infartos lacunares ou infartos lacunas com HSB (Fazekas≥2)	Brief Memory and Executive Test (BMET), MEEM, MoCA.

CCV= Comprometimento Cognitivo Vascular; DCV= Doença Cerebrovascular; CCLV= Comprometimento Cognitivo Leve Vascular; DV= Demência Vascular; CCL= Comprometimento Cognitivo Leve; AVD= Atividades de Vida Diária; HSB= Hiperintensidades de Substância Branca; WCST= Wisconsin Card Sorting Test; FV= Fluência Verbal; MEEM= Mini-Exame do Estado Mental; CDR= Clinical Dementia Rating; BNT= Boston Naming Test; RAVLT= Rey Auditory-Verbal Learning Test; TMT=Teste de trilhas; CERAD= Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease; CN=controles normais; WHO-UCLA AVLT= World Health Organization-University of California-Los Angeles Auditory Verbal Learning Test; WAISC-RC= Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised by China; BEM-144= batterie d'efficience mnésique; RL/RI= Rappel libre/Rappel indicé; CAMCOG= Bateria cognitiva do CAMDEX, MoCA= Montreal Cognitive Assessment.

#### **5.4.3. Desempenho cognitivo e critérios de neuroimagem.**

Ainda que as baterias cognitivas adotadas nos estudos tenham variado, em todas elas foram incluídos testes que endereçavam função executiva, memória, linguagem e habilidades visuoespaciais. As tabelas 18 e 19 ilustram os principais domínios cognitivos acometidos nos estudos. A função executiva foi decomposta em domínios, de acordo com estudos que realizaram análise fatorial dos diferentes componentes da função executiva, como segue: “flexibilidade” (capacidade de alternância entre tarefas), “controle inibitório” (capacidade de inibir estímulos prepotentes) e “memória de trabalho” (memória de curto prazo com finalidade de executar tarefas) (Miyake & Friedman, 2012). Testes classificados com “Testes inespecíficos de função executiva” incluíram aqueles que medem múltiplas dimensões executivas (p.ex., Teste do Desenho do Relógio, Fluência Verbal etc.) (Snyder e cols., 2015). Combinação entre testes e funções cognitivas foi realizada de acordo com a literatura. A tabela 20 ilustra essas combinações.

Estudos que utilizaram a presença de hiperintensidades de substância branca graves e/ou mais de 5 lacunas como critérios para doença cerebrovascular identificaram diferenças significativas entre controles, CCLV e DV em função executiva, memória e habilidades visuoespaciais. Testes inespecíficos de função executiva distinguiram CCLV dos demais grupos, ao passo que a Memória de Trabalho apresentou baixa acurácia na diferenciação entre grupos. Como esperado, o desempenho em memória foi pior nos indivíduos com CCL não-vascular, mas também distinguiu CCLV de controles em alguns estudos. Os testes que medem cognição global

distinguiram CCLV de controles e DV, mas não foram adequados na diferenciação entre CCLV e CCL não-vascular (Tabela 18).

Quando a presença de hiperintensidades de substância branca moderadas e/ou menos de 5 lacunas foi adotada como critério para doença cerebrovascular, função executiva, memória, habilidades visuoespaciais e cognição global distinguiram CCLV de controles. Memória e Linguagem distinguiram CCLV de CCL não-vascular. Dentre as dimensões da função executiva, controle inibitório e testes inespecíficos de função executiva diferenciaram CCLV de controles (tabela 19).

**Tabela 18.** Achados cognitivos nos artigos que empregaram presença de hiperintensidades de substância branca graves e/ou mais de 5 lacunas como critérios para doença cerebrovascular.

ARTIGOS	Flexibilidade	Controle inibitório	Memória de Trabalho	Inespecíficos de função executiva	Habilidades Visuoespaciais	Memória	Linguagem	Cognição global
Frisoni e cols., 2002	CCLV=DV**	CCL Não- Vascular≠CCLV* CCLV≠DV**	n.s.	CCL Não-Vascular #CCLV*	-	n.s.	n.s.	CCLV=DV**
Galluzzi e cols., 2005	n.s.	CCL Não-Vascular #CCLV*	n.s.	CCL Não-Vascular #CCLV*	-	n.s.	-	n.s.
Nordahl e cols., 2005	-	-	n.s.	CN≠CCLV**	CN≠CCLV**	CN=CCLV**	CN=CCLV**	CN≠ CCL Não- Vascular
Shim e cols., 2008	-	n.s.	n.s.	CCL Não-Vascular #CCLV*	CCL Não-Vascular #CCLV**	OCL Não-Vascular #CCLV*	OCL Não-Vascular #CCLV*	n.s.
Moretti e cols., 2008	CCL Não-Vascular #CCLV*	-	-	n.s.	CCL Não-Vascular #CCLV*	CCL Não-Vascular #CCLV*	CCL Não-Vascular #CCLV*	n.s.
Fernández e cols., 2011	CN=CCLV*	-	n.s.	CN≠CCLV* CN= CCL Não- Vascular *	n.s.	CN=CCLV* CN= CCL Não- Vascular *	CN=CCLV* CN= CCL Não- Vascular *	CN=CCLV* CN= CCL Não- Vascular *
Bella e cols., 2011	-	CN=CCLV*	-	-	-	-	-	n.s.
Kim e cols., 2012	-	n.s.	CCLV=DV**	CCLV=DV**	CCLV≠DV**	CCLV=DV**	CCLV=DV**	CCLV=DV**
Lee e cols., 2014	-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	CCL Não-Vascular #CCLV**	n.s.	CCL Não-Vascular #CCLV*
Sheorajpanday e cols., 2014	n.s.	-	CCL Não- Vascular #CCLV**	CCL Não-Vascular #CCLV**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

\*p < 0.05; \*\* p < 0.01; CCLV= Comprometimento Cognitivo Leve Vascular; DV= Demência Vascular; n.s.= não significativo.

**Tabela 19.** Achados cognitivos nos artigos que empregaram a presença de hiperintensidades de substância branca moderadas a graves e/ou menos de 5 lacunas como critérios para doença cerebrovascular.

ARTIGOS	Flexibilidade Controle inibitório	Memória Trabalho	Inspecionais função executiva	Habilidades Visuoespaciais	Memória	Linguagem	Cognição global
Norlund e cols., 2007	CN≠CCLV** CCL Não-Vascular ≠CCLV*	CN≠CCLV*	CN≠CCLV** CCL Não-Vascular ≠CCLV*	CN≠CCLV* CCL Não-Vascular ≠CCLV*	CN≠CCLV** CCL Não-Vascular ≠CCLV*	CN≠CCLV** CCL Não-Vascular ≠CCLV*	CN≠CCLV* CCL Não-Vascular
Gainotti e cols., 2008	-	CN≠CCLV*	n.s.	n.s.	CN≠CCLV*	CN≠CCLV** CCL Não-Vascular ≠CCLV*	CN≠CCLV** CCL Não-Vascular ≠CCLV*
Zhou e cols., 2009 <sup>a</sup>	-	CN≠CCLV**	CN≠CCLV**	CN≠CCLV** CCL Não-Vascular ≠CCLV*	CN≠CCLV**	CN≠CCLV** CCL Não-Vascular ≠CCLV*	CN≠CCLV**
Zhou e cols., 2009b	-	CN≠CCLV**	CN≠CCLV*	CN≠CCLV**	CN≠CCLV**	CN≠CCLV**	CN≠CCLV**
Norlund e cols., 2011	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	CCL Não-Vascular ≠CCLV*	n.s.
Marra e cols., 2011	-	n.s.	n.s.	n.s.	CCL Não-Vascular ≠CCLV*	CCL Não-Vascular ≠CCLV*	n.s.
Villeneuve e cols., 2011	-	CN≠CCLV*	-	CN≠CCLV*	CN≠CCLV*	CN≠CCLV*	CN≠CCLV*
Vi e cols., 2012	-	-	-	-	CN≠CCLV**	-	CN≠CCLV**
Sudo e cols., 2013	CN≠CCLV*	-	n.s.	CN≠CCLV*	n.s.	-	CN≠CCLV*
Brookes e cols., 2015	CVD≠CCLV**	-	DCV≠CCLV**	-	CVD≠CCLV**	-	CVD≠CCLV**

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; CCLV= Comprometimento Cognitivo Leve Vascular; DV= Demência Vascular; n.s.= não significativo.

**Tabela 20. Correspondências entre testes e funções cognitivas.**

FUNÇÕES COGNITIVAS	TESTES
<i>Domínios da função executiva:</i>	
Flexibilidade	Wisconsin Card Sorting Test (WMST): perseveração, Teste de Trilhas (TMT) B, Dual task, Number-Letter sequencing.
Controle Inibitório	WCST: erros não-perseverativos e categorias, Go/No go, Fist/Edge/Palm sequence, teste Stroop.
Memória de Trabalho	Digit Span direto e inverso, Corsi test, Parallel Serial Mental Operations, CAMCOG: subteste de Memória de Trabalho, Number and Letter sequencing.
Inespecíficos	Fluência Verbal fonêmica e semântica, Luria loop, matrizes de Raven, Barcelona test (teste de abstração), CAMCOG: subteste de abstração, COWAT, Digit-Symbol substitution test, Cognitive estimation test, WAIS-III(interpretação de figuras, Teste do desenho do relógio/CLOX 1, California Card Sorting Test
Habilidades Visuoespaciais	Block design, figura de Rey figure: cópia, TMT A, Visual Object and Space Perception, Lines cancellation test, Teste do desenho do relógio /CLOX 2, Multiple Features Target Cancellation
Memória	Prose recall, Babcock Story Recall test, Wechsler Memory Scale-Revised, Memory Assessment Scales, Hopkins Verbal Learning Test, figura de Rey: resgate e reconhecimento, CAMCOG: subtestes de memória, Five-item memory test
Linguagem	Token test, Boston Naming test, Assessment of Subtle Language Deficits.
Cognição global	MEEM, CAMCOG, BMET (*)

MEEM=Mini-Exame do Estado Mental; CAMCOG= Cambridge Cognitive Examination part of the Cambridge Examination for. Mental Disorders of the Elderly (CAMDEX).; BMET= Brief Memory and Executive Test; WAIS-III= Wechsler Adult Intelligence Scale, 3<sup>rd</sup> Edition.

**5.5. Resultados de: Sudo, F.K., Alves, G.S., Tiel, C., Ericeira-Valente, L., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E. (2016). Subcortical Vascular Cognitive Impairment staged through CDR's functional subsum (CDR-FUNC): preliminary results from an outpatient sample. eNeurological Sciences, 5 (2016) 7–10.**

Dados sociodemográficos, valores de CDR e variantes e distribuição de indivíduos com mF=2 e mF=3 na amostra estão dispostos na Tabela 21.

**Tabela 21. Dados gerais da amostra.**

	DADOS	VARIÂNCIA
<b>Gênero (M/F)</b>	9/14	-
<b>Idade (anos)</b>	72.9 ± 7.5	60-90
<b>Escolaridade (anos)</b>	9.5 ± 5.1	4-19
<b>MEEM</b>	26.3 ± 3.3	18-30
<b>CDR (0/0.5/1/2/3)</b>	4/16/2/1/0	-
<b>CDR-SoB</b>	2.2 ± 2.5	0-11
<b>CDR-FUNC</b>	1.1 ± 1.6	0-7
<b>mF (moderado/grave)</b>	9/14	-

M=masculino; F=feminino; MEEM= Mini-Exame do Estado Mental; CDR=Clinical Dementia Rating; CDR-SoB= CDR soma dos boxes; CDR-FUNC= Subsoma funcional do; mF=Escala modificada de Fazekas.

O valor global do CDR não apresentou correlação com testagem neuropsicológica. A funcionalidade, medida pelo Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer, apresentou correlações moderadas a fortes com o escore global do CDR ( $\rho=0.623$ ,  $p<0.01$ ). O CDR-SoB e o CDR-FUNC correlacionaram-se com CAMCOG, Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer, MEEM, CLOX 2, Memória de trabalho e Abstração (vide Tabela 22).

**Tabela 22. Correlações de Spearman entre CDR, CDR-SoB e CDR-FUNC, e escores em testagem cognitiva e avaliação funcional.**

	CDR	CDR-SoB	CDR-FUNC
<b>MEEM</b>	-.314	-.611**	-.637**
<b>CAMCOG</b>	-.270	-.513*	-.482*
<b>FAQ</b>	.623**	.655**	.708**
<b>TMT A</b>	.188	.225	.103
<b>ERROS TMT A</b>	.092	.160	.161
<b>TMT B</b>	-.058	.168	.200
<b>ERROS TMT B</b>	-.155	.035	.029
<b>TMT B:A</b>	-.192	.122	.271
<b>TMT B-A</b>	-.062	.223	.265
<b>FV</b>	-.065	-.262	-.250
<b>CLOX 1</b>	-.167	-.396	-.359
<b>CLOX 2</b>	-.318	-.472*	-.512*
<b>CLOX 2:1</b>	-.124	-.010	-.111
<b>Memória de Trabalho</b>	-.315	-.494*	-.436*
<b>Abstração</b>	-.153	-.436*	-.449*

\*p<0.05; \*\*p<0.01. CDR=Clinical Dementia Rating; CDR-SoB= Clinical Dementia Rating- Soma dos Boxes; CDR-FUNC= Clinical Dementia Rating – Subsoma funcional; MEEM=Mini-Exame do Estado mental; CAMCOG=Cambridge Cognitive Examination; FAQ= Pfeffer's Functional Activities Questionnaire; TMT A= Trail-Making Test Part A; TMT B=Trail-Making test Part B; TMT B:A= Quociente TMTB/TMT A; TMT B-A=Diferença TMT B – TMT A; FV= Fluência Verbal

## 6. DISCUSSÃO.

Os achados dos estudos, discutidos abaixo, visam a contribuir para o aprimoramento da detecção de casos de CCV, sobretudo em fases precoces.

**6.1. O perfil cognitivo do CCLV.** A fase clínica do CCV parecem se iniciar com comprometimento em domínios não-amnésicos, sobretudo em função executiva. Além disso, estes sujeitos possuem maior prevalência de sintomas comportamentais, histórico de depressão, sintomas extrapiramidais e dificuldades funcionais quando comparados àqueles com CCL associado à DA.

Em nosso estudo, o desempenho em testes neuropsicológicos que medem função executiva (TMT B, erros em TMT B, diferença TMT B-A e pensamento abstrato), rastreio visual e velocidade cognitiva/ destreza visuomotora (TMT A) e desempenho cognitivo global (CAMCOG) foram capazes de distinguir os grupos CCLV de controles saudáveis (Sudo e cols., 2013). Além disso, correlações entre volume de hiperintensidades de substância branca (medidos pela escala modificada de Fazekas) e os escores em tais testes apresentaram significância estatística, o que vai ao encontro de outros resultados da literatura (Boone e cols., 1992). Os déficits executivos, nesses casos, podem estar associados a desconexões de circuitos entre córtex pré-frontal, gânglios da base e tálamo (Engelhardt e cols., 2009).

O achado de comprometimento em testes que medem alguns componentes da função executiva (TMT B e subitens de Pensamento Abstrato do CAMCOG), ao passo que outros testes mostraram resultados normais (subitens de Memória de Trabalho do CAMCOG, p.ex.) sugeriu que o acometimento das diferentes dimensões executivas poderia ocorrer de forma assimétrica nos estágios iniciais de CCV. Na revisão sistemática publicada por este grupo, o desempenho em testes inespecíficos de função executiva (que avaliam mais de um domínio executivo ou funções executivas “complexas”) apresentou-se comprometido em casos de CCLV (Sudo e cols., 2015b).

O caráter progressivo e o curso relativamente previsível da doença de pequenos vasos em comparação à doença de grandes vasos poderiam sugerir a existência de um *gradiente de comprometimento executivo*, que nos casos de CCV inicial manifestar-se-ia como dificuldades em flexibilidade cognitiva e tarefas executivas complexas, evoluindo com o avanço da doença

cerebrovascular, para dificuldades em outras tarefas executivas, como nos testes de Memória de Trabalho. Um estudo avaliou a contribuição da localização das hiperintensidades de substância branca sobre o desempenho em testes de Memória de Trabalho e constatou que as lesões frontais em substância branca profunda, mas não aquelas em substância branca periventricular, associaram-se à performance nestes instrumentos (Oosterman *e cols.*, 2008). Outros estudos sugeriram que hiperintensidades de substância branca profunda costumam lesionar interconexões curtas (fibras U), que ligam áreas corticais adjacentes, ao passo que hiperintensidades periventriculares parecem acometer conexões longas, interlobares e inter-hemisféricas, podendo provocar déficits em múltiplos domínios cognitivos ou em funções dependentes da integração de diversas áreas cerebrais (de Groot *e cols.*, 2000). Considerando que a região justaventricular costuma ser a região mais precocemente afetada na doença de pequenos vasos, tanto pela presença do território limítrofe interno quanto por ser a região mais distal da vascularização cerebral, é provável que as fibras periventriculares sejam acometidas antes das conexões profundas, o que talvez explique o acometimento prematuro de funções executivas complexas, controle inibitório e flexibilidade cognitiva em relação à memória de trabalho (dependente de fibras justacorticais).

O modelo de um gradiente de declínio cognitivo é característico das doenças neurogenerativas, a exemplo da sequência temporal de alterações de memória declarativa proposto por Théodule Ribot (século XIX) e reformulado por Larry Squire e colaboradores (Squire, Cohen & Nadel, 1984). A determinação de um contínuo de déficits em domínios de função executiva, obedecendo a uma sequência de danos regionais à substância branca, poderia

auxiliar na avaliação prognóstica dos casos de CCV inicial. Entretanto, mais estudos são necessários a fim de confirmar a validade deste modelo.

**6.2. Questões relacionadas aos instrumentos de avaliação e à testagem neuropsicológica.** A dificuldade na identificação de CCLV levou alguns estudiosos a realizarem modificações em instrumentos largamente aplicados, visando ao incremento da sensibilidade dos mesmos e a prevenção do “efeito-teto”. Em alguns casos, tais adaptações possibilitariam uma avaliação mais “pura” de um componente da função executiva, removendo-se a influência de outros. Como já mencionado, acredita-se que a diferença TMT B-A seria uma medida mais específica da flexibilidade cognitiva, uma vez que a aferição mais comumente utilizada (quociente TMT B/A) sofreria maior impacto da velocidade cognitiva, da memória de trabalho e da destreza visuomotora (Dran *e cols.*, 2002). A medida Log TMT B:A, por sua vez, foi proposta para reduzir a dispersão dos escores e possibilitar a generalização dos resultados. (Sánchez-Cubillo *e cols.*, 2009). Em nosso estudo (Sudo *e cols.*, 2013), os controles saudáveis apresentaram quociente TMT B:A médio de  $2.19 \pm 0.83$ , o que indicou que alguns destes sujeitos excederam o ponto de corte de 3, ainda que o tempo de execução do teste não tenha ultrapassado 1,5 desvios-padrões dos valores normativos para idade e escolaridade (Tombaugh, 2004). Uma metanálise apontou uma possível explicação para este achado: a velocidade cognitiva pode reduzir em até 60% em idosos saudáveis, o que sugere que tal medida pode não apresentar sensibilidade adequada para detecção de comprometimento executivo neste grupo etário (Christensen, 2001). Com isso, o uso da diferença TMT B-A poderia ser mais adequada a esta população.

A subsoma funcional do CDR (CDR-FUNC), composta pela soma dos boxes “funcionais” (Resolução de Problemas, Assuntos Comunitários, Casa e Hobbies, Auto-cuidados) foi proposta por este grupo para avaliação do CCV (Sudo e cols., 2016). Esta adaptação do CDR pretendeu eliminar o impacto dos boxes de Memória e Orientação sobre o escore final, buscando torná-lo mais apropriado ao estadiamento de sujeitos com CCV. Conforme demonstrou a literatura, a memória e a orientação temporo-espacial são altamente dependentes da integridade dos hipocampos e suas conexões (Giannakopoulos e cols., 2000), estruturas usualmente preservadas no CCV inicial. Nossa análise preliminar demonstrou uma correlação significativa entre CDR-FUNC (assim como observado em relação ao CDR Soma-dos-Boxes) com funcionalidade, memória de trabalho, abstração e práxis visuoconstrutiva, além das pontuações em instrumentos que medem a cognição global. Tais associações não foram observadas em relação à pontuação do CDR, conforme tradicionalmente aplicada. Tais achados de uma maior correlação entre a magnitude dos déficits nessas funções e a pontuação no CDR-FUNC possibilitaria o estabelecimento futuro de pontes-de-corte para a definição de estágios de gravidade da doença.

Além disso, a observação de que o desempenho pobre em testes que aferem a função executiva poderia não corresponder a comprometimentos em tarefas do dia-a-dia levou alguns estudiosos a questionarem a validade ecológica destes instrumentos. Em nosso estudo (Sudo e cols., 2015a), o desempenho no CLOX (teste do desenho do relógio) correlacionou-se com o resultado de duas medidas de avaliação da funcionalidade (Questionário de Atividades Instrumentais de Vida Diária de Pfeffer e o CDR-FUNC) em sujeitos

com CCV. Igualmente, o escore médio no CLOX associou-se à capacidade para manejar medicamentos, lembrar compromissos e cozinhar em sujeitos com carga cerebrovascular grave ( $mF=3$ ), o que poderia condizer com a demanda de planejamento, sequenciamento de ações e monitoramento de erros associados às tarefas. A diferença TMT B-A correlacionou-se com a capacidade de julgamento e resolução de problemas (p.ex., julgamento social, detecção de diferenças e semelhanças) e com o manejo de assuntos comunitários (p.ex., desempenho laborativo e social, financeiro). Tal resultado pode corresponder ao papel da flexibilidade cognitiva sobre a capacidade de julgamento, possibilitando a avaliação alternada de diferentes aspectos de um problema, e sobre o desempenho em tarefas rotineiras. Outros testes não-executivos que se associaram à capacidade funcional foram o TMT A (tempo total e erros), que se correlacionou com capacidade de realizar compras e administrar medicamentos, e o CLOX 2 (cópia de desenho de relógio), relacionado à capacidade de cozinhar, lembrar-se de compromissos e manejar medicações. As correlações encontradas no estudo foram observadas, sobretudo nos sujeitos com carga grave de lesões de substância branca. Isto pode sugerir tanto que alterações vasculares sutis podem não se manifestar de maneira perceptível em tarefas do dia-a-dia em sujeitos com comprometimento moderado do tecido cerebral (sendo talvez mitigadas por estratégias compensatórias – vide sessão sobre Avaliação da função executiva) quanto que estes indivíduos podem apresentar desempenhos executivos muito próximos dos controles normais (“efeito-teto”), o que reduz a possibilidade de detecção destes déficits através dos instrumentos disponíveis. Em quaisquer das situações, os achados sugerem que os instrumentos de avaliação cognitiva

e funcional podem não apresentar acurácia adequada em casos de doença cerebrovascular em estágio moderado. Tal achado indica que a determinação de uma bateria neuropsicológica de alta sensibilidade para a detecção de comprometimentos sutis pode ser necessária para o diagnóstico acurado de tais casos.

A inexistência de uma bateria cognitiva padrão-ouro na detecção de disfunção executiva em sujeitos com CCV pode contribuir para a disparidade entre resultados de estudos, conforme uma revisão elaborada por este grupo (Sudo e cols., 2015b). Uma possível bateria breve e formulada a partir de testes validados na população brasileira foi proposta (Tabela 23).

**6.3. Questões relacionadas à neuroimagem.** Outro aspecto que tem dificultado o estudo dos quadros iniciais de CCV é o fato dos critérios de neuroimagem aplicados para o diagnóstico serem pouco detalhados quanto à carga de lesão vascular necessária para que haja déficits cognitivos. Nossa revisão (Sudo e cols., 2015b) demonstrou que a presença de hiperintensidades de substância branca em grau moderado a grave e com a presença de menos de 5 lacunas encontra-se associada à presença de sintomas cognitivos, em especial à presença de disfunção executiva, além de dificuldades em outros domínios (práxis visuoconstrutiva, linguagem e memória). Com isso, este critério pode oferecer vantagens em relação àquele proposto por Erkinjuntti e cols., em que apenas se consideram os casos de hiperintensidades de substância branca graves e mais de 5 lacunas para o diagnóstico em neuroimagem de CCV (Erkinjuntti e cols., 2000). Tal prática possibilitaria a detecção de casos em estágios mais leves de lesão de substância branca,

permitindo a intervenção antes do dano cerebral se tornar extenso. Contudo, a variabilidade dos métodos de avaliação das lesões de substância branca entre diferentes estudos indicou a necessidade de harmonização dos métodos de quantificação destas alterações à neuroimagem.

**6.4. Limitações.** Algumas limitações dos estudos devem ser destacadas. Primeiramente, a taxa de participantes excluídos dos estudos observacionais excedeu 87% dos sujeitos submetidos à avaliação inicial (vide sessão Resultados). Como mencionado, as razões de exclusão dos casos foram a existência de atrofia hipocampal sugestiva de presença de quadro neurodegenerativo, a ausência de doença cerebrovascular em gravidade significativa e a impossibilidade de se completar a avaliação (desistência do participante, óbitos, dados incompletos). A escolha por se avaliar indivíduos com CCV “pura” explica-se pela possibilidade de se testar a contribuição da doença cerebrovascular para os sintomas cognitivos, buscando-se garantir uma boa validade interna dos estudos. A presença de atrofia cortical poderia gerar um efeito de confusão na interpretação dos resultados, dado o grande impacto desta alteração sobre o funcionamento cognitivo. Consistentemente, um estudo que avaliou pacientes com atrofia hipocampal e hiperintensidades de substância branca concluiu através de análise de regressão que a atrofia hipocampal era o componente explicativo para todas as alterações cognitivas detectadas (incluindo-se memória e função executiva), sendo que a presença de fator vascular apenas contribuiria para o desempenho cognitivo global (Overdorp e cols., 2014). Considerando que o impacto das lesões vasculares sobre a função executiva é bem documentado, conforme discutido

anteriormente, sugere-se que os estudos que avaliaram sujeitos com *quadros mistos* podem subestimar o papel da doença subcortical, frente ao grande e inegável tamanho de efeito da atrofia hipocampal sobre a cognição. Além disso, a exclusão de um grande número de participantes pode estar de acordo com estudos de necropsia, os quais documentaram que os quadros de CCV “pura” não ultrapassam 1,9% do total de cérebros de sujeitos que haviam sofrido de demência (de Brujin *e cols.*, 2015). Entretanto, a grande prevalência de casos de CCV+DA, conforme indicado por estudos populacionais, deve ser considerada (Knopman *e cols.*, 2003; Querfurth & LaFerla, 2010; Attems & Jellinger, 2014). Com isso, a possibilidade de viés de seleção, comprometendo a validade externa dos achados, deve ser ponderada na avaliação dos resultados obtidos nos nossos estudos.

Outras importantes limitações são o uso de neuroimagem estrutural e a avaliação de doença cerebrovascular e atrofia hipocampal através de escalas visuais. Ainda que estudos tenham sugerido que o uso de escalas visuais não confira menor acurácia na detecção dessas alterações cerebrais em relação a métodos de volumetria (Gouw *e cols.*, 2006), evidências recentes sugeriram que a *substância branca aparentemente normal* à neuroimagem estrutural pode apresentar integridade comprometida, o que é demonstrado principalmente pelo índice *difusibilidade média* do DTI (Muñoz-Maniega *e cols.*, 2016). Estudos utilizando DTI poderiam conferir, portanto, maior acurácia na detecção das lesões vasculares. Por fim, a seleção de amostra em setor terciário e o desenho transversal dos estudos indica a necessidade de estudos populacionais e longitudinais, a fim de se avaliar a possibilidade de generalização dos achados.

**6.5. Bateria cognitiva sugerida para avaliação de disfunção executiva.** Considerando o modelo proposto de um gradiente de acometimento cognitivo, com déficits iniciais em funções associadas a hiperintensidades de substância branca periventriculares, propõe-se que testes cognitivos que avaliem essas capacidades sejam aplicados a sujeitos com CCLV. Buscou-se elencar, na Tabela 23, testes neuropsicológicos breves, consagrados e validados em amostras brasileiras.

**Tabela 23. Testes sugeridos para avaliar funções cognitivas associadas a hiperintensidades de substância branca periventriculares e profundas.**

HSB periventriculares (precoces)		HSB profundas (tardias)	
Funções	Testes sugeridos	Funções	Testes sugeridos
Flexibilidade cognitiva <sup>α</sup>	TMT B, Sequência de Números e Letras (WAIS-III)	Memória de trabalho <sup>β</sup>	Digit Spam Reverso, Item de subtração de 7 do MEEM, Contagem regressiva do CAMCOG
Controle Inibitório <sup>γ</sup>	Teste Stroop	Memória episódica <sup>ε</sup>	RAVLT, figura de Rey
Velocidade cognitiva <sup>Δ</sup>	TMT A	Linguagem (discurso oral) <sup>θ</sup>	Teste do acidente de Carro
Praxia visuoespacial <sup>γ</sup>	CLOX 2	Linguagem (conhecimento gramatical) <sup>θ</sup>	Teste do acidente de Carro
Abstração <sup>λ</sup>	Itens de Abstração do CAMCOG,		
Múltiplas Funções executivas <sup>κ,λ</sup>	CLOX 1		

<sup>α</sup>Muir e cols., 2015; <sup>β</sup>Oosterman e cols., 2008; <sup>γ</sup>Van den Heuvel e cols., 2006; <sup>Δ</sup>de Groot e cols., 2000; <sup>ε</sup>Charlton, Barrick & Markus, 2013; <sup>θ</sup>Rosenblom e cols., 2009; <sup>θ</sup>Catani e cols., 2012; <sup>λ</sup>Braunlich e cols., 2015; <sup>κ</sup>Tranel e cols., 2008. HSB= Hiperintensidades de substância branca. TMT= Teste de Trilhas. WAIS-III= Escala de inteligência Wechsler para adultos. CLOX= Teste executivo do desenho do relógio. CAMCOG= Bateria cognitiva do CAMDEX. MEEM= Minis-Exame do Estado Mental. RAVLT= Rey Auditory-Verbal Learning Test. Teste do Acidente de Carro (Ska & Duong, 2005).

## 7. CONCLUSÕES.

A identificação do CCV, sobretudo em seus estágios iniciais, mostra-se um desafio, sendo uma definição mais acurada e detalhada de seus aspectos clínicos, cognitivos e de neuroimagem ainda necessária. Os estudos apresentados buscaram contribuir para o conhecimento desses casos, tanto através da análise da amostra selecionada no ambulatório da pesquisa quanto através da revisão de dados da literatura. Os principais achados do presente trabalho encontram-se resumidos abaixo e vão ao encontro das hipóteses iniciais:

- a) *Tipologia do CCL associado à doença cerebrovascular:* CCL não amnésico disexecutivo e múltiplos domínios.
- b) *Critérios de neuroimagem:* A presença de carga moderada de alterações cerebrovasculares (hiperintensidades moderadas, confluência inicial de lesões, menos de 5 lacunas isquêmicas) parece suficiente para causar alterações cognitivas no CCLV.
- c) *Testagem neuropsicológica:* Considerando a precocidade das lesões em território limítrofe interno, as funções cognitivas associadas a fibras de trajeto justaventricular (flexibilidade cognitiva, controle inibitório, funções executivas múltiplas e inespecíficas, praxia visuoespacial, velocidade cognitiva e abstração) podem ser mais precocemente acometidas que aquelas dependentes de fibras justacorticais. Tal afirmativa pode sugerir a existência de um *gradiente de acometimento das funções executivas* no CCV subcortical (Tabela 23).
- d) *Validade ecológica dos testes:* O teste do desenho do relógio (utilizando o método CLOX) e o TMT apresentaram correlação significativa com

tarefas do dia-a-dia, o que sugeriu a presença de validade ecológica destes instrumentos. Entretanto, tais achados foram obtidos em amostras com carga de lesão vascular grave, restando a necessidade de baterias cognitivas de alta sensibilidade para detectar alterações cognitivas sutis associadas a cargas lesionais moderadas.

- e) *CDR-FUNC*: A Subsoma funcional do CDR mostrou associação com a testagem executiva, o que não foi obtido com relação ao escore global do CDR. Tal achado é indicativo do impacto dos boxes de Memória e Orientação sobre a pontuação final do instrumento, o que pode não ser adequado no estadiamento de casos de CCV.

Os resultados destas pesquisas apontaram para a necessidade de harmonização dos critérios diagnósticos do CCLV, incluindo-se as suas características cognitivas mais prevalentes segundo estudos, e dos critérios de neuroimagem. Além disso, a determinação e a padronização de uma bateria de avaliação cognitiva ecológica e de alta acurácia possibilitaria maior consistência nos resultados de diferentes estudos. A proposta de uma bateria para avaliação do CCV inicial presente neste trabalho necessita ser validada por mais estudos. Da mesma maneira, a sugestão de um critério de neuroimagem que contemple estágios moderados para o diagnóstico de doença cerebrovascular deve ser objeto de análises futuras.

Por fim, os autores concluem que a busca pelo diagnóstico dos quadros de alterações cognitivas pré-demenciais deve ser priorizada na atenção primária e em clínicas de memória, o que possibilitaria a prevenção de progressão do declínio cognitivo e funcional e a redução do custo social

associado à demência. A discussão sobre as características clínicas do agravo e o aprimoramento das medidas complementares de identificação destes casos constitui o papel da pesquisa clínica sobre o tema.

## 8. REFERÊNCIAS.

1. **Alexopoulos, G.S.** (1988). Cornell Scale for depression in dementia. *Biol Psychiatry*, 23(3), 271-284.
2. **Alves, G.S., Oertel-Knöchel, V., Knöchel, C., Carvalho, A.F., Pantel, J., Engelhardt, E., Laks, J.** (2015). Integrating retrogenesis theory to Alzheimer's disease pathology: insight from DTI-TBSS investigation of the white matter microstructural integrity. *Biomed Research International*, 2015:291658. doi: 10.1155/2015/291658.
3. **Ambron, E., McIntosh, R.D., Finotto, S., et al.** (2012). Closing-in behavior in mild cognitive impairment: an executive deficit. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 18, 269-276.
4. **American Psychiatric Association.** (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC.
5. **American Psychiatric Association.** (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC.
6. **Ames III, A.** (2000). CNS energy metabolism as related to function. *Brain Research Reviews*, 34:42–68.
7. **Andersen, K., Lolk, A., Nielsen, H., Kragh-Sørensen, P.** (2000). Prevalence and incidence of dementia in Denmark. The Odense study. *Ugeskr Laeger*, 162(33):4386-90.

8. **Anstey, K. J., Cherbuin, N., Budge, M. and Young, J.** (2011), Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*, 12: e426–e437. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x
9. **Arslantaş, D., Ozbalalik, D.** (2009). Prevalence of dementia and associated risk factors in Middle Anatolia, Turkey. *Journal of Clinical Neurosciences*, 16(11):1455-9.
10. **Ashwini, C.A., Shubha, R., Jayanthi, K.S.** (2008). Comparative anatomy of the circle of Willis in man, cow, sheep, goat and pig. *Neuroanatomy*, 7:54-65.
11. **Attems, J., Jellinger, K.A.** (2014). The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease—lessons from pathology. *BMC Medicine*, 12:206. doi:10.1186/s12916-014-0206-2
12. **Bella, R., Ferri, R., Pennisi, M., et al.** (2011). Enhanced motor cortex facilitation in patients with vascular cognitive impairment-no dementia. *Neuroscience Letters*, 503,171-15.
13. **Bermejo-Pareja, F., Contador, I., Trincado, R., Lora, D., Sánchez-Ferro, Á., Mitchell, A.J., Boycheva, E., Herrero, A., Hernández-Gallego, J., Llamas, S., Villarejo-Galende, A., Benito-León, J.** (2015). Prognostic Significance of Mild Cognitive Impairment Subtypes for Dementia and Mortality: Data from the NEDICES Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50(3):719-31. doi: 10.3233/JAD-150625.
14. **Bombois, S., Debette, S., Delbeuck, X., et al.** (2007). Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes. *Stroke*, 38,2595-2597.

15. **Boone, K.B., Miller, B.L., Lesser, I., et al.** (1992). Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects: a threshold effect. *Archives of Neurology*, 49:549-554.
16. **Börjesson-Hanson, A., Edin, E., Gislason, T., Skoog, I.** (2004). The prevalence of dementia in 95 year olds. *Neurology*, 63(12):2436-8.
17. **Bottino, C.M., Azevedo, D. Jr, Tatsch, M. et al.** (2008). Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(4), 291-9.
18. **Bottino, C.M.C., Stope, A.J.R., Scalco, A.Z., Ferreira, R.C.R., Hototian, S.R., Scalco, M.Z.** (2001). Validade e confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 59(Suppl 3):20.
19. **Bowler , J.V. , & Hachinski , V.** ( 1995 ). Vascular cognitive impairment: A new approach to vascular dementia . *Bailleres Clinical Neurology* , 4 ( 2 ), 357 – 376.
20. **Bowler , J.V., Munoz, D.G., Merskey, H., & Hachinski , V.** ( 1998 ). Fallacies in the pathological confirmation of the diagnosis of Alzheimer's disease . *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry* , 64 ( 1 ), 18 – 24.
21. **Brandt, J., Areouli, E., Neijstrom, E., et al.** (2009). Selectivity of executive function deficits in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, 23:607-618.
22. **Braunlich, K., Gomez-Lavin, J., Seger, C. A.** (2015). Frontoparietal networks involved in categorization and item working memory. *NeuroImage*, 107, 146–162. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.05>.

- 23. Brayne, C., Richardson, K., Matthews, F.E., Fleming, J., Hunter, S., Xuereb, J.H., Paykel, E., Mukaetova-Ladinska, E.B., Huppert, F.A., O'Sullivan, A., Dening, T., Cambridge City Over-75s Cohort Cc75c Study Neuropathology Collaboration.** (2009). Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge City over-75s Cohort (CC75C) Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 18: 645-658.
- 24. Brookes, R.L., Hannesdottir, K., Lawrence, R., Morris, R.G., Markus, H.S.** (2012). Brief Memory and Executive Test: evaluation of a new screening test for cognitive impairment due to small vessel disease. *Age and Ageing*, 41, 212–8.
- 25. Brookes, R.L., Hollocks, M.J., Khan, U., Morris, R.G., Markus, H.S.** (2015) The Brief Memory and Executive Test (BMET) for detecting vascular cognitive impairment in small vessel disease: a validation study. *BMC Medicine*, 13:51. doi: 10.1186/s12916-015-0290-y.
- 26. Bufill, E., Bartés, A., Moral, A., Casadevall, T., Codinachs, M., Zapater, E., Rovira, J.C., Pérez, R., Roura, P., Blesa, R. (2009).** Prevalence of cognitive deterioration in people over 80-years-old: COGMANLLEU study. *Neurología*, 24(2):102-7.
- 27. Burgess, B. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B.A.** (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 547–558. doi:10.1017/S1355617798466037.

28. **Bush, G., Luu, P., Posner, M.I.** (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*, 6(4), 215-22.
29. **Camozzato, A.L., Kochhann, R., Simeoni, C., Konrath, C.A., Franz, A.F., Carvalho, A., Chaves, M.L.** (2008). Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *International Psychogeriatrics*, 20:383–393.
30. **Campanholo, K.R., Romão, M.A., Machado, M.A.R., Serrao, V.T., Coutinho, D.G.C., Benute, G.R.G., Miotto, E.C., de Lucia, M.C.S.** (2014). Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dementia & Neuropsychologia*, 8(1):26-31.
31. **Carthery-Goulart, M.T., Areza-Fegyveres, R., Schultz, R.R., Okamoto, I., Caramelli, P., Bertolucci, P., Nitrini, R.** (2007). Versão Brasileira da escala de Cornell para depressão na demência. *Arg Neuropsiquiatr*, 65(3b), 912-915.
32. **Catani, M., Dell'acqua, F., Vergani, F., Malik, F., Hodge, H., Roy, P., Valabregue, R., Thiebaut de Schotten, M.** (2012). Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, 48(2):273-91. doi: 10.1016/j.cortex.2011.12.001.
33. **Chabriat, H., Joutel, A., Dichgans, M. et al.** (2009). CADASIL. *Lancet Neurology*, 8, 643–53.
34. **Charlton, R.A., Barrick, T.R., Markus, H.S., Morris, R.G.** (2013). Verbal working and long-term episodic memory associations with white matter microstructure in normal aging investigated using tract-based

- spatial statistics. *Psychology and Aging*, 28(3): 768-777.  
<http://dx.doi.org/10.1037/a0032668>
35. **Chaves, M. L., Camozzato, A.L., Godinho, C., Kochhann, R., Schuh, A., Almeida, V.L., Kaye, J.** (2007). Validity of the Clinical Dementia Rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21,210-217.
36. **Christensen, H.** (2001). What cognitive changes can be expected with normal ageing? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*,35(6),768-75.
37. **Chui, H., Victoroff, J.I., Margolin, D., Jagust, M., Shankle, R. e Katzman, R.** (1992). Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer.s Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*, 42(3), 473.
38. **Cipolla MJ.** (2009). The Cerebral Circulation. Anatomy and Ultrastructure. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53086/>.
39. **Clarke, D.D., Sokoloff, L.** (1999). Regulation of Cerebral Metabolic Rate. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28194/>
40. **Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosemberg-Thompson, S., Carusi, D.A., Gornbein, J.** (1994). The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.

41. **de Bruijn, R.F., Bos, M.J., Portegies, M.L., Hofman, A., Franco, O.H., Koudstaal, P.J., Ikram, M.A.** (2015). The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med* 2015, 13:132. DOI: 10.1186/s12916-015-0377-5.
42. **de Groot, J.C., de Leeuw, F.E., Oudkerk, M., van Gijn, J., Hofman, A., Jolles, J., Breteler, M.M.** (2000). Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Annual Neurology*, 47 (2): 145-151.
43. **De Jager, C.A., Milwain, E., Budge, M.** (2002). Early detection of isolated memory deficits in the elderly: the need for more sensitive tests. *Psychological Medicine*, 32:483-491.
44. **De Leon, M., Convit, A., De Santi, S., Bobinski, M., George, A.E., Wisniewski, H.M., Rusinek, H., Carroll, R. e Saint Louis, L.A.** (1997). Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 9(Suppl1), 183-190.
45. **de Silva, H.A., Gunatilake, S.B., Smith, A.D.** (2003). Prevalence of dementia in a semi-urban population in Sri Lanka: report from a regional survey. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(8):711-5.
46. **Debette, S., Bombois, S., Bruandet, A., et al.** (2007) Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke*, 38:2924-2930.
47. **Delano-Wood, L., Bondi, M.W., Sacco, J., Abeles, N., Jak, A.J., Libon, D.J., Bozoki, A.** (2009). Heterogeneity in mild cognitive impairment: Differences in neuropsychological profile and associated

- white matter lesion pathology. Journal of the International Neuropsychological Society, 15:906-914.  
doi:10.1017/S1355617709990257.
48. **Dong, Y., Sharma, V.K., Chan, B.P., Venketasubramanian, N., Teoh, H.L., Seet, R.C., Tanicala, S., Chan, Y.H., Chen, C.** (2010) The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. Journal of the Neurological Sciences, 299(1-2):15-8. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.051.
49. **Douiri, A., McKevitt, C., Emmett, E.S., Rudd, A.G., Wolfe, C.D.** (2013). Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. Circulation, 128(12):1341-1348. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002236.
50. **Drane, D.L., Yuspeh, R.L., Huthwaite, J.S., Klingler, L.K.** (2002). Demographic characteristics and normative observations for derived-trail making test indices. Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology, 15:39-43.
51. **Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Cummings, J.L., Dekosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N.C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G.A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Sarazin, M., de Souza, L.C., Stern, Y., Visser, P.J., Scheltens, P.** (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurology, 9: 1118-1127. Doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4.

52. **El Tallawy, H.N., Farghly, W.M., Shehata, G.A. Rageh, T.A., Hakeem, N.A., Abo-Elfetoh, N., Hegazy, A.M., Rayan, I., El-Moselhy, E.A.** (2012). Prevalence of dementia in Al Kharga District, New Valley Governorate, Egypt. *Neuroepidemiology*, 38(3):130-137. doi: 10.1159/000335655.
53. **Engelhardt, E., Grinberg, L.** (2015). Alois Alzheimer and vascular brain disease: Arteriosclerotic atrophy of the brain. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(1):81-84. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-57642015DN91000013>.
54. **Engelhardt, E., Laks, J., Cavalcanti, J.L.S., Moreira, D.M., Madalen, C.** (2004). Demência vascular. *Revista Brasileira de Neurologia*, 40, 5-25.
55. **Engelhardt, E., Moreira, D.M., Laks, J.** (2007). Vascular dementia and the cholinergic pathways. *Dementia & Neuropsychologia*, 1(1):2-9.
56. **Engelhardt, E., Tocquer, C., André, C., Moreira, D.M., Okamoto, I.H., Cavalcanti, J.L.S.** (2011). Demência vascular - Critérios diagnósticos e exames complementares. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(Suppl 1):49-77.
57. **Engelhardt, E., Moreira, D.M., Alves, G.O., Lanna, M.E.O., Alves, C.E.O., Ericeira-Valente, L., Sudo, F.K., Laks, J.** (2008). The corpus callosum in Binswanger's disease - A quantitative fractional anisotropy analysis. *Dementia & Neuropsychologia*, 2(4), 278-283.
58. **Engelhardt, E., Moreira, D.M., Alves, G.O., Lanna, M.E.O., Alves, C.E.O., Ericeira-Valente, L., Sudo, F.K., Laks, J.** (2009). Binswanger's

- disease: quantitative fractional anisotropy. Arquivos de Neuro-psiquiatria, 67(2-A), 179-184.
59. **Erkinjuntti, T., Inzitari, D., Pantoni, L., e cols.** (2000) Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. Journal of Neural Transmission, 59(Suppl 1):23-30.
60. **Espinosa, A., Alegret, M., Valero, S., Vinyes-Junqué, G., Hernández, I., Mauleón, A., Rosende-Roca, M., Ruiz, A., López, O., Tárraga, L., Boada, M.** (2013). A longitudinal follow-up of 550 mild cognitive impairment patients: evidence for large conversion to dementia rates and detection of major risk factors involved. Journal of Alzheimer's Disease, 34:769–780.DOI: 10.3233/JAD-122002.
61. **Farnell, F.J. & Globus, J.H.** (1932). Chronic progressive vascular subcortical encephalopathy: chronic progressive subcortical encephalitis of Binswanger. Archives of Neurology & Psychiatry, 27(3):539-604. Doi: 10.1001/archneurpsyc.1932.02230150109006.
62. **Fazekas, F., Chawluk, J.B., Alavi, A., Hurtig, H.I., Zimmerman, R.A.** (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Radiology*, 149, 351–356.
63. **Fernández, P.J., Campoy, G., García Santos, J.M., et al.** (2011) Is there a specific pattern of attention deficit in mild cognitive impairment with subcortical vascular features? Evidence from the Attention Network Test. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 31:268-275.
64. **Ferreira, S.T., Clarke, J.R., Bomfim, T.R., De Felice, F.G.** (2014). Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in

- Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1 Suppl):S76-83. doi: 10.1016/j.jalz.2013.12.010.
65. **Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., Krampla, W., Tragl, K.H.** (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, 68(4):288-91. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d.
66. **Fitzpatrick, A.L., Kuller, L.H., Ives, D.G. e cols.** (2004). Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(2):195-204.
67. **Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R.** (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12:189-198.
68. **Forlenza, O.V., Diniz, B.S., Nunes, P.V., Memória, C.M., Yassuda, M.S., Gattaz, W.F.** (2009). Diagnostic transitions in mild cognitive impairment subtypes. *International Psychogeriatrics*, 21:1088-1095. doi:10.1017/S1041610209990792.
69. **Frisoni, G.B., Galluzzi, S., Bresciani, L., Zanetti, O., Geroldi, C.** (2002). Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. *Journal of Neurology*, 249:1423-1432.
70. **Fu, J.L., Zhang, T., Chang, C., Zhang, Y.Z., Li, W.B.** (2012). The value of diffusion tensor imaging in the differential diagnosis of subcortical ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease in patients with only

- mild white matter alterations on T2-weighted images. *Acta Radiologica*, 53(3):312-317. doi: 10.1258/ar.2011.110272.
71. **Fuji, H., Nagano, Y., Hosomi, N., Matsumoto, M.** (2014). Dural arteriovenous fistula presenting with progressive dementia and parkinsonism. *British Medical Journal of Case Reports*. doi: 10.1136/bcr-2014-203921.
72. **Gainotti, G., Ferraccioli, M., Vita, M.G., Marra, C.** (2008). Patterns of neuropsychological impairment in MCI patients with small subcortical infarcts or hippocampal atrophy. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 14:611-619.
73. **Galluzzi, S., Sheud, C.F., Zanetti, O., et al.** (2005). Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19:196-203.
74. **Ganguli, M., Snitz, B.E., Saxton, J.A., Chang, C.C., Lee, C.W., Vander, Bilt, J., Hughes, T.F., Loewenstein, D.A., Unverzagt, F.W., Petersen, R.C.** (2011). Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Archives of Neurology*, 68: 761–767. doi: 10.1001/archneurol.2011.101.
75. **García García, F.J., Sánchez Ayala, M.I., Pérez Martín, A., Martín Correa, E., Marsal Alonso, C., Rodríguez Ferrer, G., García Colmenero, C., Romero Rizos, L., Rodríguez Barqueroa, M.J., Gutiérrez Avila, G.** (2001). The prevalence of dementia and its main subtypes in subjects older than 65 years: impact of occupation and education. *The Toledo Study. Medicina Clinica (Barcelona)*, 116(11):401-7.

76. **Garre-Olmo, J., Genís Batlle, D., del Mar Fernández, M. e cols.** (2010). Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology*, 75(14):1249-55.
77. **Garrett, K.D., Browndyke, J.N., Whelihan, W., Paul, R.H., DiCarlo, M., Moser, D.J., Cohen, R.A., Ott, B.R.** (2004). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment--no dementia: comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(6):745-57.
78. **Giannakopoulos, P., Gold, G., Duc, M., Michel, J.P., Hof, P.R., Bouras, C.** (2000). Neural substrates of spatial and temporal disorientation in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 100(2):189-95. DOI: 10.1007/s004019900166.
79. **González-Giraldo, Y., Barreto, G.E., Fava, C., Forero, D.A.** (2016). Ischemic Stroke and Six Genetic Variants in CRP, EPHX2, FGA, and NOTCH3 Genes: A Meta-Analysis. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, pii: S1052-3057(16)30091-X. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.020>.
80. **Gorelick, P.B., Scuteri, A., Black, S.E., Decarli, C., Greenberg, S.M., Iadecola, C., Launer, L.J., Laurent, S., Lopez, O.L., Nyenhuis, D., Petersen, R.C., Schneider, J.A., Tzourio, C., Arnett, D.K., Bennett, D.A., Chui, H.C., Higashida, R.T., Lindquist, R., Nilsson, P.M., Roman, G.C., Sellke, F.W., Seshadri, S.** (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*, 42:2672-2713.

81. **Gorelick, P.B., Counts, S.E., Nyenhuis, D.** (2015). Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *BBA - Molecular Basis of Disease*, doi: 10.1016/j.bbadi.2015.12.015.
82. **Gouw, A.A., Van der Flier, V.W., Van Straaten, E.C.W., Barkhof, F., Ferro, J.M., Baezner, H., Pantoni, L., Inzitari, D., Erkinjuntti, T., Wahlund, L.O., Waldemar, G., Schmidt, R., Fazekas, F., Scheltens, P.** (2006). Simple versus complex assessment of white matter hyperintensities in relation to physical performance and cognition: the LADIS study. *Journal of Neurology*, 253(9), 1189-1196.
83. **Graham, J.E., Rockwood, K., Beattie, B.L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., McDowell, I.** (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, 349(9068):1793-6.
84. **Graham, N., Emery, T., Hodges, J.** (2004). Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(1):61-71.
85. **Grambaite, R., Selnes, P., Reinvang, I., et al.** (2011). Executive dysfunction in mild cognitive impairment is associated with changes in frontal and cingulate white-matter tracts. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27:453-462.
86. **Gudala, K., Bansal, D., Schifano, F., Bhansali, A.** (2013). Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of Diabetes Investigation*, 4(6), 640–650. <http://doi.org/10.1111/jdi.12087>.

87. **Hachinski, V. C., Lassen, N.A., Marshall, J.** (1974). Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *The Lancet*, 27;2(7874):207-10.
88. **Hachinski, V. C.** (1994). Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia*, 5(3-4):130-132.
89. **Hachinski, V. C. e Munoz, D.G.** (1997). Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease: Cause, effect, or epiphenomenon? *Annals of the New York Academy of Science* , 826 , 1 – 6.
90. **Hachinski, V. C. e Norris, J.W.** (1994). Vascular dementia: An obsolete concept. *Current Opinions in Neurology* , 7 (1), 3 – 4
91. **Hachinski, V.C., Iliff, L.D., Zilhka, E., Du Boulay, G.H., McAllister, V.L., Marshall, J., Russell, R.W., Symon, L.** (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of Neurology*, 32, 632-637
92. **Hachinski, V. C., Iadecola, C., Petersen, R.C., Breteler, M.M., Nyenhuis, D.L., Black, S.E., e cols.** (2006). National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*,37:2220–41.
93. **Hachinski, V.C.** (1990). The decline and resurgence of vascular dementia. *Canadian Medical Association Journal* , 142 (2), 107 – 111
94. **Halfelt, J.J., Wuu, J., Sollinger, A.B., et al.** (2011). An exploration of subgroups of mild cognitive impairment based on cognitive, neuropsychiatric and functional features: analyses of data from the National Alzheimer's Coordinating Center. *American Journal of Geriatric Psychiatry*,19:940-950.

95. **Hamdan, A.C., Pereira, A.P.** (2009). Avaliação Neuropsicológica das funções executivas: considerações metodológicas. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 22(3), 386-393.
96. **Hébert, R., Lindsay, J., Verreault, R. et al.** (2000). Vascular Dementia: Incidence and Risk Factors in the Canadian Study of Health and Aging. *Stroke*, 31:1487-1493
97. **Herrera, E., Caramelli, P., Silveira, A.S.B., Nitrini, R.** (2002). Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 16(2):103-108.
98. **Hort, A., Karenberg I.** (1998). Medieval Descriptions and Doctrines of Stroke: Preliminary Analysis of Select Sources. Part I: The Struggle for Terms and Theories - Late Antiquity and Early Middle Ages (300-800). *Journal of the History of the Neurosciences*, 7:3, 162-173. Doi: <http://dx.doi.org/10.1076/jhin.7.3.162.1849>.
99. **Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L., Coben, L.A., Martin, R.L.** (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 140:566-572. DOI: 10.1192/bjp.140.6.566.
100. **Ikeda, M., Hokoishi, K., Maki, N., Nebu, A., Tachibana, N., Komori, K., Shigenobu, K., Fukuhara, R., Tanabe, H.** (2001). Increased prevalence of vascular dementia in Japan: a community-based epidemiological study. *Neurology*, 57(5):839-44.
101. **Ikejima, C., Yasuno, F., Mizukami, K., Sasaki, M., Tanimukai, S., Asada, T.** (2009). Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study. *Stroke*, 40(8):2709-14.

102. **Imfeld, P., Brauchli Pernus, Y.B., Jick, S.S., Meier, C.R.** (2013). Epidemiology, co-morbidities, and medication use of patients with Alzheimer's disease or vascular dementia in the UK. *Journal of Alzheimers Disease*, 35(3):565-73.
103. **Ishii, H., Meguro, K., Yamaguchi, S., Ishikawa, H., Yamadori, A.** (2007). Prevalence and cognitive performances of vascular cognitive impairment no dementia in Japan: the Osaki-Tajiri Project. *European Journal of Neurology*, 14(6):609-16.
104. **Issac, T. G., Chandra, S. R., Rajeswaran, J., Christopher, R., Philip, M.** (2016). Demographic Features and Neuropsychological Correlates in a Cohort of 200 Patients with Vascular Cognitive Decline Due to Cerebral Small Vessel Disease. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 38(2), 127–132. <http://doi.org/10.4103/0253-7176.178778>.
105. **Jacobs, H.I., Visser, P.J., Van Boxtel, M.P.J., et al.** (2012). The association between white matter hyperintensities and executive decline in mild cognitive impairment in network dependent. *Neurobiology of Aging*, 33:201.e1-201.e8.
106. **Jellinger, K.A.** (2013). Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment—a critical update. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5(17):1-19. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2013.00017>.
107. **Jellinger, K.A., Attems, J.** (2011). Prevalence and Pathology of Dementia with Lewy Bodies in the Oldest Old: A Comparison with Other Dementing Disorders. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 31:309–316

108. **Jellinger, K.A., Attems, J.** (2010). Prevalence and pathology of vascular dementia in the oldest-old. *Journal of Alzheimer's Disease*, 21(4):1283-93.
109. **Jhoo, J.H., Kim, K.W., Huh, Y., Lee, S.B., Park, J.H., Lee, J.J., Choi, E.A., Han, C., Choo, I.H., Youn, J.C., Lee, D.Y., Woo, J.I.** (2008). Prevalence of dementia and its subtypes in an elderly urban korean population: results from the Korean Longitudinal Study on Health And Aging (KLoSHA). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(3):270-6.
110. **Jia, J., Wang, F., Wei, C., Zhou, A., Jia, X., Li, F., Tang, M., Chu, L., Zhou, Y., Zhou, C., Cui, Y., Wang, Q., Wang, W., Yin, P., Hu, N., Zuo, X., Song, H., Qin, W., Wu, L., Li, D., Jia, L., Song, J., Han, Y., Xing, Y., Yang, P., Li, Y., Qiao, Y., Tang, Y., Lv, J., Dong, X.** (2014). The prevalence of dementia in urban and rural areas of China. *Alzheimer's and Dementia*, 10(1):1-9. doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.012.
111. **Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Hinterberger, M., Tragl, K.H., Fischer, P.** (2012). The validity of amnestic MCI and non-amnestic MCI at age 75 in the prediction of Alzheimer's dementia and vascular dementia. *International Psychogeriatrics*, 24(6):959-66. doi: 10.1017/S1041610211002870.
112. **Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E., Stern, M.** (2005). The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European association for the study of diabetes. *Diabetes Care*, 28: 2289-304.

113. **Kalimo, H., Ruchoux, M.-M., Viitanen, M. and Kalaria, R. N.** (2002), CADASIL: a Common Form of Hereditary Arteriopathy Causing Brain Infarcts and Dementia. *Brain Pathology*, 12: 371–384.
114. **Kim, K.W., Park, J.H., Kim, M.H., Kim, M.D., Kim, B.J., Kim, S.K., Kim, J.L., Moon, S.W., Bae, J.N., Woo, J.I., Ryu, S.H., Yoon, J.C., Lee, N.J., Lee, D.Y., Lee, D.W., Lee, S.B., Lee, J.J., Lee, J.Y., Lee, C.U., Chang, S.M., Jhoo, J.H., Cho, M.J.** (2011). A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in South Korea. *Journal of Alzheimer's Disease*, 23(2):281-91.
115. **Kim, S.H., Kang, H.S., Kim, H.J., Moon, Y., Ryu, H.J., Kim, M.Y., Han, S.H.** (2012). The effect of ischemic cholinergic damage on cognition in patients with subcortical vascular cognitive impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25:122-127.
116. **Knopman, D.S., Parisi, J.E., Boeve, B.F., Cha, R.H., Apaydin, H., Salviati. A, Edland, S.D., Rocca, W.A.** (2013). Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Archives of Neurology*, 60:569–75.
117. **Knopman, D.S., Roberts, R.O., Geda, Y.E., Boeve, B.F., Pankratz, V.S., Cha, R.H., Tangalos, E.G., Ivnik, R.J., Petersen, R.C.** (2009). Association of prior stroke with cognitive function and cognitive impairment: a population-based study. *Archives of Neurology*, 66(5), 614-619.
118. **Knopman, D.S., Rocca, W.A., Cha, R.H., Edland, S.D., Kokmen, E.** (2002). Incidence of vascular dementia in Rochester, Minn, 1985-1989. *Archives of Neurology*, 59(10):1605-10.

119. **Kochan, N.A., Slavin, M.J., Brodaty, H., Crawford, J.D., Trollor, J.N., Draper, B., Sachdev, P.S.** (2010). Effect of different impairment criteria on prevalence of “objective” mild cognitive impairment in a community sample. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18: 711–722.
120. **Korczyn, A.D.** (2002). The complex nosological concept of vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 203–204:3–6.
121. **Kumar, R., Jorm, A.F., Parslow, R.A., Sachdev, P.S.** (2006). Depression in mild cognitive impairment in a community sample of individuals 60–64 years old. *International Psychogeriatrics*, 18: 471–480. doi: 10.1017/s1041610205003005.
122. **Kuźma, E., Llewellyn, D. J., Langa, K. M., Wallace, R. B., Lang, I. A.** (2014). History of Alcohol Use Disorders and Risk of Severe Cognitive Impairment: A 19-Year Prospective Cohort Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(10), 1047–1054. <http://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.06.001>.
123. **Lee, D.Y., Lee, J.H., Ju, Y.S., Lee, K.U., Kim, K.W., Jhoo, J.H., Yoon, J.C., Ha, J., Woo, J.I.** (2002). The prevalence of dementia in older people in an urban population of Korea: the Seoul study. *Journal of the American Geriatric Society*, 50(7):1233-9.
124. **Lee, M.J., Seo, S.W., Na, D.L., et al.** (2014). Synergistic effects of ischemia and β-amyloid burden on cognitive decline in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment. *JAMA Psychiatry*, 71:412–422.

125. **Loeb, C.** (1985). Vascular Dementia. In: Frederiks JAM (ed.): Handbook of Clinical Neurology. Neurobehavioural Disorders. Amsterdam, Elsevier, 46(2):353-369.
126. **López Mongil, R., López Trigo, J.A., Castrodeza Sanz, F.J. et al.** (2009). Prevalence of dementia in institutionalized patients. The RESYDEM study. Revista Española de Geriatría y Gerontología, 44(1):5-11.
127. **Loring, D.** (1999). (Ed.) INS *Dictionary of neuropsychology*. New York: Oxford University Press
128. **Maniega, S.M., Valdés Hernández, M.C., Clayden, J.D., Royle, N.A., Murray, C., Morris, Z., Aribisala, B.S., Gow, A.J., Starr, J.M., Bastin, M.E., Deary, I.J., Wardlaw, J.M.** (2015). White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain. *Neurobiology of Aging*, 36(2):909-18. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.048.
129. **Markotte, T. D., Scott, J. C., Kamat, R., Heaton, R. K.** (2010). Neuropsychology and the prediction of everyday functioning. In T. D. Markotte & I. Grant (Eds.), *Neuropsychology of everyday functioning*. New York, NY: The Guilford Press.
130. **Marra, C., Ferraccioli, M., Vita, M.G., Quaranta, D., Gainotti, G.** (2011). Patterns of cognitive decline and rates of conversion to dementia in patients with degenerative and vascular forms of MCI. *Current Alzheimer Research*, 8:24-31.

131. **Meguro, K., Ishii, H., Yamaguchi, S. et al.** (2002). Prevalence of dementia and dementing diseases in Japan: the Tajiri project. *Archives of Neurology*, 59(7):1109-14.
132. **Meier, I.B.** (2016). Assessment of magnetic resonance imaging and positron emission tomography-derived neurodegenerative and cerebrovascular markers of Alzheimer's disease. *Tese de doutorado*, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Zurich, Zurique, Suiça.
133. **Meyer, J.S., Xu, G., Thornby, J., et al.** (2002). Is Mild cognitive impairment prodromal of vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke*, 33:1981-1985.
134. **Miotto, E.C., Sato, J., Lucia, M.C., Camargo, C.H., Scaff, M.** (2010). Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32:279-282.
135. **Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., Wager, T.D.** (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41:49-100.
136. **Miyake, A., Friedman, N.P.** (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21:8-14.
137. **Momjian-Mayor, I., Baron, J.C.** (2005). The Pathophysiology of Watershed Infarction in Internal Carotid Artery Disease: Review of Cerebral Perfusion Studies. *Stroke*, 36: 567-577. doi: 10.1161/01.STR.0000155727.82242.e1.

138. **Moody, D.M., Bell, M.A., Challa, V.R.** (1990). Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: an anatomic study. American Journal of Neuroradiology, 11:431–439.
139. **Moretti, D.V., Pievani, M., Fracassi, C., et al.** (2008). Brain vascular damage of cholinergic pathways and EEG markers in mild cognitive impairment. Journal of Alzheimer's Disease, 15:357-372.
140. **Moroney, J.T., Bagiella, E., Desmond, D.W., Hachinski, V.C., Mölsä, P.K., Gustafson, L., Brun, A., Fischer, P., Erkinjuntti, T., Rosen, W., Paik, M.C., Tatemichi, T.K.** (1997). Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology*, 49(4), 1096-1105.
141. **Muir, R.T., Lam, B., Honjo, K.I., Harry, R.D., McNeely, A.A., Gao, F.Q., Ramirez, J., Scott, C.J., Ganda, A., Zhao, J., Zhou, X.J., Graham, S.J., Rangwala, N., Gibson, E., Lobaugh, N.J., Kiss, A., Stuss, D.T., Nyenhuis, D.L., Lee, B.C., Kang, Y., Black, S.E.** (2015). Trail Making Test Elucidates Neural Substrates of Specific Poststroke Executive Dysfunctions. *Stroke*, 46(10):2755-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009936.
142. **Muñoz-Maniega, S., Chappell, F.M., Valdés-Hernández, M.C., Armitage, P.A., Makin, S.D., Heye, A.K., Thriplleton, M.J., Sakka, E., Shuler, K., Dennis, M.S., Wardlaw, J.M.** (2016). Integrity of normal-appearing white matter: Influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease. *Journal of Cerebral*

- Blood Flow and Metabolism, pii: 0271678X16635657. DOI: 10.1177/0271678X16635657.
143. **Nordahl, C.W., Ranganath, C., Yonelinas, A.P., DeCarli, C., Reed, B.R., Jagust, W.J.** (2005). Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43:1688-1697.
144. **Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Edman, A., Hansen, S., Wallin, A.** (2010). Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Göteborg MCI study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81(5):541-6. doi: 10.1136/jnnp.2008.171066.
145. **Norris, G., & Tate, R. L.** (2000). The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS): Ecological, concurrent and construct validity. *Neuropsychological Rehabilitation: An International Journal*, 10, 33–45. doi:10.1080/096020100389282
146. **O'Brien, J., Erkinjuntti, T., Reisberg, B. et al.** (2003). Vascular Cognitive Impairment. *Lancet Neurology*, 2: 89–98.
147. **O'Brien JT.** (2006). Vascular cognitive impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 724-733.
148. **O'Brien, J.T., Wiseman, R., Burton, E.J., Barber, B., Wesnes, K., Saxby, B., Ford, G.A.** (2002). Cognitive associations of subcortical white matter lesions in older people. *Annual New York Academy of Science*, 977:436–444.
149. **O'Bryant, S. E., Waring, S. C., Cullum, C. M., Hall, J., Lacritz, L., Massman, P. J., Lupo, P.J., Reisch, J.S., Doody, R.; Texas Alzheimer's Research Consortium. Texas Alzheimer's Research Consortium.** (2008). Staging Dementia Using Clinical Dementia Rating

- Scale Sum of Boxes Scores: A Texas Alzheimer's Research Consortium Study. Archives of Neurology, 65(8), 1091–1095.  
<http://doi.org/10.1001/archneur.65.8.1091>
150. **O'Sullivan, M., Morris, R. G., Huckstep, B., Jones, D., Williams, S., & Markus, H.** (2004). Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 441–447
151. **Odhuba, R. A., van den Broek, M. D., & Johns, C.** (2005). Ecological validity of measures of executive functioning. *British Journal of Clinical Psychology*, 44, 269–278. doi:10.1348/014466505X29431.
152. **Oosterman, J.M., Van Harten, B., Weinstein, H.C., Scheltens, P., Sergeant, J.A., Scherder, E.J.** (2008). White matter hyperintensities and working memory: an explorative study. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 15(3):384-99. DOI: 10.1080/13825580701879998.
153. **Organização Mundial da Saúde.** (1994). Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>> Acesso em: 12 maio 2016.
154. **Overdorp, E. J., Kessels, R. P. C., Claassen, J. A., & Oosterman, J. M.** (2014). Cognitive impairments associated with medial temporal atrophy and white matter hyperintensities: an MRI study in memory clinic patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 98. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00098>.
155. **Ozbabalik, D., Arslantas, Elmaci, N.C.** The Epidemiology of Vascular Dementia. Geriatrics, Prof. Craig Atwood (Ed.), ISBN: 978-953-51-0080-

- 5, InTech, Available from:  
<http://www.intechopen.com/books/geriatrics/the-epidemiology-of-vascular-dementia>
156. **Pantoni, L., Poggesi, A., Inzitari, D.** (2009). Cognitive decline and dementia related to cerebrovascular diseases: some evidence and concepts. *Cerebrovascular Diseases*, 27(Suppl.1):191-196. doi: 10.1159/000200459.
157. **Panza, F., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Capurso, A. and Solfrizzi, V.** (2006). Prevalence rates of mild cognitive impairment subtypes and progression to dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54: 1474–1475. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00874.x
158. **Pavlovic, D.M., Pavlovic, A.M., Lackovic, M.** (2009). The anterior cingulate cortex. *Archives of Biological Sciences*, 61(4), 659-673.
159. **Pearce, J.M.** (1997). Johann Jakob Wepfer (1620-95) and cerebral haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 62(4):387.
160. **Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Kokmen, E.** (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3):303-8.
161. **Petersen, R.C.** (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256:183-194.
162. **Plassman, B. L., Langa, K. M., Fisher, G. G., Heeringa, S. G., Weir, D. R., Ofstedal, M. B., Burke, J.R., Hurd, M.D., Potter, G.G., Rodgers, W.L., Steffens, D.C., Willis, R.J., Wallace, R. B.** (2007). Prevalence of

- Dementia in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. *Neuroepidemiology*, 29(1-2), 125–132.  
<http://doi.org/10.1159/000109998>
163. **Pffefer, R.J., Kurosaki, T., Harrah, C.H.** (1982). Measurements of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 37, 323-329.
164. **Purdy, M.** (2011) Executive functions: Theory, assessment and treatment. In M. Kimbarow (Ed.), *Cognitive Communication Disorders*. (77-128). New York: Plural publishing.
165. **Querfurth, H.W., LaFerla, F.M.** (2010). Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 362, 329–344.
166. **Raffaitin, C., Gin, H., Empana, J.P., Helmer, C., Berr, C., Tzourio, C., Portet, F., Dartigues, J.F., Alpérovitch, A., Barberger-Gateau, P.** (2009). Metabolic Syndrome and Risk for Incident Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: The Three-City Study. *Diabetes Care*, 32(1), 169–174. <http://doi.org/10.2337/dc08-0272>.
167. **Rasquin, S.M., Lodder, J., Visser, P.J., Lousberg, R., Verhey, F.R.** (2005). Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19(2-3):113-9. DOI: 10.1159/000082662.
168. **Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., Pantieri, G., Mariani, E.** (2006). Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment

- subtypes and vascular risk factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(1):51-8. DOI: 10.1159/000089515.
169. **Rockwood, K., Davis, H., MacKnight, C., Vandorpe, R., Gauthier, S., Guzman, A., Montgomery, P., Black, S., Hogan, D.B., Kertesz, A., Bouchard, R., Feldman, H.** (2003). The Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition: methods and first findings. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 30: 237-243.
170. **Rockwood, K., Macknight, C., Wentzel, C. et al.** (2000). The Diagnosis of "Mixed" Dementia in the Consortium for the Investigation of Vascular Impairment of Cognition (CIVIC). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903:522-528.
171. **Rockwood, K., Wentzel, C., Hachinski, V., Hogan, D.B., MacKnight, C., McDowell, I.** (2000). Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*, 54:447–451.
172. **Román, G.C.** (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43:250-260.
173. **Román, G.C.** (2000). Binswanger disease: the history of a silent epidemic. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903:19-23.
174. **Román, G.C.** (2003). Vascular Dementia: A Historical Background. *International Psychogeriatrics*, 15(Suppl1):11-13. Doi: 10.1017/S1041610203008901.
175. **Román, G.C., Sachdev, P., Royall, D.R., Bullock, R.A., Orgogozo, J.M., López-Pousa, S., Arizaga, R., Wallin, A.** (2004). Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive

- impairment and vascular dementia. *Journal of Neurological Sciences*, 226, 81-87
176. **Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C.Q.** (1986). CAMDEX – A standardized instrument for diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 149, 698-709.
177. **Rosenberg, G.A., Wallin, A., Wardlaw, J.M., Markus, H.S., Montaner, J., Wolfson, L., Iadecola, C., Zlokovic, B.V., Joutel, A., Dichgans, M., Duering, M., Schmidt, R., Korczyn, A.D., Grinberg, L.T., Chui, H.C., Hachinski, V.** (2016). Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(1):6-25.
178. **Rosenbloom, M. J., Sasoon, S. A., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V.** (2009). Contribution of Regional White Matter Integrity to Visuospatial Construction Accuracy, Organizational Strategy, and Memory for a Complex Figure in Abstinent Alcoholics. *Brain Imaging and Behavior*, 3(4), 379–390. <http://doi.org/10.1007/s11682-009-9080-5>.
179. **Royall, D.R., Lauterbach, E.C., Cummings, J.L., Reeve, A., Rummans, T.A., Kaufer, D.I., LaFrance, W.C., Coffey, C.E.** (2002). Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Associations. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 14(4), 377-405.

180. **Sachdev, P.S., Chen, X., Brodaty, H., et al.** (2009). The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15:915-923.
181. **Sachdev, P., Kalaria, R., O'Brien, J., et al.** (2014). Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*, 28:206-218.
182. **Sachdev, P.S., Lipnicki, D.M., Crawford, J., Reppermund, S., Kochan, N.A., Trollor, J.N., Wen, W., Draper, B., Slavin, M.J., Kang, K., Lux, O., Mather, K.A., Brodaty, H.; Sydney Memory Ageing Study Team.** (2013). Factors Predicting Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognitive Functioning: A Population-Based Study. *PLoS ONE*, 8(3): e59649. doi: 10.1371/journal.pone.0059649.
183. **Sanchez, M.A.S., Correa, P.C R., Lourenço, R.A.** (2011). Cross-cultural adaptation of the "Functional Activities Questionnaire- FAQ" for use in Brazil. *Dementia & Neuropsychologia*, 5, 322–327.
184. **Sánchez-Cubillo, I., Periáñez, J.A., Adrover-Roig, D., e cols.** (2009). Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, memória de trabalho, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15:438-450.
185. **Saunders, N.L., Summers, M.J.** (2011). Longitudinal deficits in attention, executive and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 25:237-248.
186. **Schmidt, R., Enzinger, C., Ropele, S., Schmidt, H., Fazekas, F., Austrian Stroke Prevention Study.** (2003). Progression of cerebral

- white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet*, 361: 2046–2048.
187. **Schmidt, R., Petrovic, K., Ropele, S., Enzinger, C., Fazekas, F.** (2007). Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke*, 38: 2619–2625.
188. **Schmitter-Edgecombe, M., Parsey, C., & Lamb, R.** (2014). Development and Psychometric Properties of the Instrumental Activities of Daily Living: Compensation Scale. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 29(8), 776–792. <http://doi.org/10.1093/arclin/acu053>.
189. **Sekita, A., Ninomiya, T., Tanizaki, Y. et al.** (2010). Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(4):319-25.
190. **Serrano, C.M., Dillon, C., Leis, A., Taragano, F.E., Allegri, R.F.** (2013). Mild cognitive impairment: risk of dementia according to subtypes. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 41(6):330-339.
191. **Sharp, S.I., Aarsland, D., Day, S., Sonnesyn, H., Ballard, C.** (2011). Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(7):661-9. doi: 10.1002/gps.2572..
192. **Sheorajpanday, R.V., Mariën, P., Nagels, G., Weeren, A.J., Saerens, J., van Putten, M.J., De Deyn, P.P.** (2014). Subcortical vascular cognitive impairment, no dementia: EEG global power independently predicts vascular impairment and brain symmetry index reflects severity of cognitive decline. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 31:422-428.

193. **Shim, Y.S., Yoon, B., Shon, Y.M., et al. (2008).** Difference of the hippocampal and white matter microalterations in MCI patients according to the severity of subcortical vascular changes: neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 110:552-561.
194. **Ska, B., Duong, A. (2005).** Communication, discours et démence. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 3, 125–133.
195. **Snyder, H.R., Miyake, A., Hankin, B.L. (2015).** Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Frontiers in Psychology*, 6:328.
196. **Squire, LR, Cohen NH, Nadel, L (1984).** The medial temporal region and memory consolidation: a new hypothesis. In H. Weingartner and E. Parker (Eds.), *Memory consolidation* (pg. 185-210). Hillsdale, NJ: Erlbaum and Associates.
197. **Standring, S., Ellis, H., Healy, J., Johnson, D. Williams, A., Collins, P. (2005)** Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. *American Journal of Neuroradiology*, 26:2703.
198. **Strub, R.L. (2003).** Vascular dementia. *The Ochsner Journal*, 5(1): 40–43.
199. **Sudo, F.K., Alves, C.E., Alves, G.S., Ericeira-Valente, L., Tiel, C., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E. (2012).** Dysexecutive syndrome and cerebrovascular disease in non-amnestic mild cognitive impairment: A systematic review of the literature. *Dementia & Neuropsychologia*, 6(3):145-151

200. **Sudo, F.K., Alves, C.E., Alves, G.S., Ericeira-Valente, L., Tiel, C., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E.** (2013). White matter hyperintensities, executive function and global cognitive performance in vascular mild cognitive impairment. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 71(7):431-6. doi: 10.1590/0004-282X20130057.
201. **Sudo, F.K., Alves, G.S., Alves, C.E., Ericeira-Valente, L., Moreira, D.M., Engelhardt, E., Laks, J.** (2010). Impaired abstract thinking may discriminate between normal aging and mild cognitive impairment. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 68:179-184.
202. **Sudo, F.K., Alves, G.S., Ericeira-Valente, L., Alves, C.E., Tiel, C., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E.** (2015a). Executive testing predicts functional loss in subjects with white matter lesions. *Neurocase*, 21(6):679-87. doi: 10.1080/13554794.2014.973884.
203. **Sudo, F.K., Alves, G.S., Tiel, C., Ericeira-Valente, L., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E.** (2015b). Neuroimaging criteria and cognitive performance in vascular mild cognitive impairment: A systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(4):394-404.
204. **Sudo, F.K., Alves, G.S., Tiel, C., Ericeira-Valente, L., Moreira, D.M., Laks, J., Engelhardt, E.** (2016). Subcortical Vascular Cognitive Impairment staged through CDR's functional subsum (CDR-FUNC): preliminary results from an outpatient sample. *eNeurological Sciences*, 5 (2016) 7–10.
205. **Tabet, N., Quinn, R., Klugman, A.** (2009). Prevalence and cognitive impact of cerebrovascular findings in Alzheimer's disease: a

- retrospective, naturalistic study. International Journal of Clinical Practice,63(2):338-45.
206. **Takahashi, P.Y., Caldwell, C.R., Targonski, P.V.** (2011). Effect of alcohol and tobacco use on vascular dementia: a matched case control study. Vascular Health and Risk Management, 7:685-91. doi: 10.2147/VHRM.S26194.
207. **Teng, E., Becker, B.W., Woo, E., et al.** (2010). Subtle deficits in instrumental activities of daily living in subtypes of mild cognitive impairment. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders,30:189-197.
208. **Tombaugh, T.M.** (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Archives of Clinical Psychology,19:203-214.
209. **Toplak, M. E., West, R. F., & Stanovich, K. E.** (2013). Practitioner review: Do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct? Journal of Child Psychology and Psychiatry, 54, 131–143. doi:10.1111/jcpp.12001.
210. **Tractenberg, R.E., Weiner, M.F., Cummings, J.L., Patterson, M.B., Thal, L.J.** (2005). Independence of changes in behavior from cognition and function in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: a factor analytic approach. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 17(1):51-60. DOI: 10.1176/jnp.17.1.51.
211. **Tranel, D., Rudrauf, D., Vianna, E. P. M., Damasio, H.** (2008). Does the clock drawing test have focal neuroanatomical correlates? Neuropsychology, 22(5), 553–562. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.22.5.553>.

212. **Tullberg, M., Fletcher, E., DeCarli, C., Mungas, D., Reed, B.R., Harvey, D.J., Weiner, M.W., Chui, H.C., Jagust, W.J.** (2004). White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*, 63(2):246-53.
213. **Vakil, E., Blachstein, H.** (1993). Rey Auditory-Verbal Learning Test: structure analysis. *Journal of Clinical Psychology*, 49:883-890.
214. **Valentine, A.R., Moseley, I.F., Kendal, B.E.** (1980). White matter abnormality in cerebral atrophy: clinicoradiological correlations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 43(2):139-142.
215. **Van den Heuvel, D. M. J., Dam, V. H. ten, de Craen, A. J. M., Admiraal-Behloul, F., Olofsen, H., Bollen, E. L., Jolles. J., Murray, H.M., Blauw, G.J., Westendorp, R.G., van Buchem, M. A.** (2006). Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(2), 149–153. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2005.070193>.
216. **van Straaten, E.C., Fazekas, F., Rostrup, E., Scheltens, P., Schmidt, R., Pantoni, L., Inzitari, D., Waldemar, G., Erkinjuntti, T., Mäntylä, R., Wahlund, L.O., Barkhof, F.; LADIS Group.** (2006). Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke*, 37(3):836-40.
217. **Vasquez, B. P. and Zakzanis, K. K.** (2015). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: A meta-analysis. *Journal of Neuropsychology*, 9: 109–136. doi:10.1111/jnp.12039

218. **Vrselja, Z., Brkic, H. Mrdenovic, S., Radic, R., Curic, G.** (2014). Function of circle of Willis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34-578-584. Doi: 10.1038/jcbfm.2014.7.
219. **Vilalta-Franch, J., López-Pousa, S., Llinàs-Reglà, J.** (2000). The prevalence of dementias in a rural area. A study in Girona. *Revista de Neurología*, 30(11):1026-32.
220. **Villeneuve, S., Massoud, F., Bocti, C., Gauthier, S., Belleville, S.** (2011). The nature of episodic memory deficits in MCI with and without vascular burden. *Neuropsychologia*, 49:3027-3035.
221. **Wada-Isobe, K., Uemura, Y., Suto, Y., Doi, K., Imamura, K., Hayashi, A., Kitayama, M., Watanabe, Y., Adachi, Y., Nakashima, K.** (2009). Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology*, 32: 101–106.
222. **Wang, W., Wu, S., Cheng, X., Dai, H., Ross, K., Du, X., Yin, W.** (2000). Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in an urban community of Beijing, China. *Neuroepidemiology*, 19(4):194-200.
223. **Wangtongkum, S., Sucharitkul, P., Silprasert, N., Inthraphak, R.** (2008). Prevalence of dementia among population age over 45 years in Chiang Mai, Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2008;91(11):1685-90.
224. **Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., Lindley, R.I., O'Brien, J.T., Barkhof, F., Benavente, O.R., Black, S.E., Brayne, C., Breteler, M., Chabriat, H., Decarli, C., de Leeuw, F.E., Doubal, F., Duering, M., Fox, N.C.,**

- Greenberg, S., Hachinski, V., Kilimann, I., Mok, V., Oostenbrugge, R., Pantoni, L., Speck, O., Stephan, B.C., Teipel, S., Viswanathan, A., Werring, D., Chen, C., Smith, C., van Buchem, M., Norrving, B., Gorelick, P.B., Dichgans, M.; STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1).** (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurology*, 12(8), 822–838. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8).
225. **Wentzel, C., Rockwood, K., MacKnight, C., Hachinski, V., Hogan, D.B., Feldman, H., Østbye, T., Wolfson, C., Gauthier, S., Verreault, R., McDowell, I.** (2001). Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology*, 57(4):714-6.
226. **Wu, X.G., Tang, Z., Fang, X.H.** (2010). Study on the incidence and risk factors of dementia in elderly residents from communities in Beijing. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 31(11):1245-1249.
227. **Yaffe, K., Kanaya, A., Lindquist, K. et al.** (2004). The Metabolic Syndrome, Inflammation, and Risk of Cognitive Decline. *JAMA*, 292(18):2237-2242.
228. **Yaffe, K., Petersen, R.C., Lindquist, K., Kramer, J., Miller, B.** (2006). Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4):312-9. DOI: 10.1159/000095427.
229. **Yamada, T., Hattori, H., Miura, A., Tanabe, M., Yamori, Y.** (2001). Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with

- Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 55(1):21-5.
230. **Yi, L., Wang, J., Jia, L., et al.** (2012). Structural and functional changes in subcortical vascular mild cognitive impairment: a combined voxel-based morphometry and resting-state fMRI study. *PLoS One*, 7:e44758.
231. **Ylikoski, A., Erkinjuntti, T., Raininko, R., Sarna, S., Sulkava, R. e Tilvis, R.** (1995). White Matter Hyperintensities on MRI in the Neurologically Nondiseased Elderly Analysis of Cohorts of Consecutive Subjects Aged 55 to 85 Years Living at Home. *Stroke*, 26, 1171-1177.
232. **Zanetti, M., Ballabio, C., Abbate, C., Cutaia, C., Vergani, C. and Bergamaschini, L.** (2006). Mild Cognitive Impairment Subtypes and Vascular Dementia in Community-Dwelling Elderly People: A 3-Year Follow-Up Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54: 580–586. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00658.x.
233. **Zhang, Z.X., Zahner, G.E., Román, G.C., Liu, J., Hong, Z., Qu, Q.M., Liu, X.H., Zhang, X.J., Zhou, B., Wu, C.B., Tang, M.N., Hong, X., Li, H.** (2005). Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu. *Archives of Neurology*, 62(3):447-53.
234. **Zhao, Q., Zhou, Y., Wang, Y., Dong, K., Wang, Y.** (2010). A new diagnostic algorithm for vascular cognitive impairment: the proposed criteria and evaluation of its reliability and validity. *Chinese Medical Journal*, 123:311-319.
235. **Zhou, A., Jia, J.** (2009). A screen for cognitive assessments for patients with vascular cognitive impairment no dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24:1352-1357.

236. **Zhou, A., Jia, J.** (2009). Different cognitive profiles between mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease and mild cognitive impairment of Alzheimer's disease origin. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15:898-905.

# Dysexecutive syndrome and cerebrovascular disease in non-amnestic mild cognitive impairment

## A systematic review of the literature

Felipe Kenji Sudo<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Oliveira Alves<sup>1</sup>, Gilberto Sousa Alves<sup>1</sup>, Letice Ericeira-Valente<sup>1</sup>, Chan Tiel<sup>2,3</sup>, Denise Madeira Moreira<sup>2,5</sup>, Jerson Laks<sup>1,4</sup>, Elias Engelhardt<sup>2,3</sup>

**ABSTRACT.** **Objective:** Non-amnestic dysexecutive Vascular Mild Cognitive Impairment (VaMCI) may represent preclinical Vascular Dementia (VaD). The aim of this study was to summarize the clinical, neuropsychological and neuroimaging aspects of VaMCI; and to assess its patterns of progression to dementia. **Methods:** Searches were made in the ISI Web of Knowledge, PubMed and Lilacs databases, using the terms "mild cognitive impairment" and "executive function". Altogether, 944 articles were retrieved. **Results:** VaMCI cases had poorer performances on fronto-executive tasks, a higher prevalence of stroke, presence of periventricular and profound white matter hyperintensities on MRI images, as well as more extrapyramidal signs and behavioral symptoms. Executive dysfunction might be associated with disconnection of fronto-parietal-subcortical circuits. Progression to dementia was associated with baseline deficits in executive function, in simple sustained attention and language, and large periventricular WMH. **Discussion:** VaMCI develops with impairment in non-memory domains and subcortical white matter changes on MRI images, which are consistent with clinical and neuroimaging findings in VaD.

**Key words:** mild cognitive impairment, vascular dementia, executive function, neuropsychology, neuroimaging, cerebro-vascular disease.

### SÍNDROME DISEXECUTIVA E DOENÇA CEREBROVASCULAR NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE NÃO-AMNÉSICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

**RESUMO:** **Objetivo:** Comprometimento Cognitivo Leve Vascular (CCLV) não-amnésico disexecutivo pode representar a fase pré-clínica da Demência Vascular (DV). Este estudo tem por objetivo descrever os aspectos clínicos, cognitivos e de neuroimagem do CCLV, além de avaliar padrões de progressão para demência. **Métodos:** Foram realizadas buscas nas bases de dados ISI Web of Knowledge, PubMed e Lilacs, usando os termos "comprometimento cognitivo leve" e "função executiva". Ao todo, 944 artigos foram obtidos. **Resultados:** Pacientes com CCLV apresentaram piores desempenhos em tarefas fronto-executivas, histórico de acidentes vasculares encefálicos, presença de hiperintensidades da substância branca periventriculares e profundas, e mais, sinais extrapiramidais e sintomas comportamentais. A disfunção executiva parece se relacionar à desconexão de circuitos fronto-parieto-subcorticais. A progressão para demência relacionou-se a déficits em linguagem, função executiva e atenção sustentada à primeira avaliação, e a hiperintensidades na substância branca periventricular extensas. **Discussão:** O CCLV cursa com comprometimento cognitivo em domínios não-memória e alterações da substância branca subcortical à imagem por RM alinhadas com os achados característicos da DV.

**Palavras-chave:** comprometimento cognitivo leve, demência vascular, função executiva, neuropsicologia, neuroimagem, doença cerebrovascular.

### INTRODUCTION

Mild Cognitive Impairment (MCI) refers to an intermediate stage of cognitive

decline between normal aging and dementia. Although early studies focused on the association between amnestic-subtype MCI

<sup>1</sup>Instituto de Psiquiatria, Center for Alzheimer's Disease (CDA/IPUB), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro RJ, Brazil; <sup>2</sup>Instituto de Neurologia Deolindo Couto (INDC), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro RJ, Brazil; <sup>3</sup>Cognitive and Behavioral Neurology Unit, INDC-CDA/IPUB, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro RJ, Brazil; <sup>4</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro; <sup>5</sup>Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro RJ, Brazil.

**Felipe Kenji Sudo.** Rua Barata Ribeiro, 383/1004 – 22040-001 Rio de Janeiro RJ – Brazil. E-mail: fksudo@gmail.com

Disclosure: The authors report no conflicts of interest. Received May 20, 2012. Accepted in final form July 20, 2012.

(aMCI) and Alzheimer's disease (AD),<sup>1,2</sup> empirically-based population studies have suggested that prodromal phases of both neurodegenerative and vascular dementias might pass through non-amnestic presentations of MCI.<sup>3,4</sup> In 2003, an international working group met in Stockholm and expanded the concept of MCI to encompass pre-dementia syndromes related to other outcomes.<sup>5</sup> Petersen and colleagues proposed a diagnostic algorithm for identifying MCI patients and predicting possible etiologies and progression patterns, according to subtypes. This classification system differentiated four subgroups of MCI: amnestic (single and multiple domains) and non-amnestic (single and multiple domains). Non-amnestic single-domain MCI could represent preclinical Fronto-temporal Lobar Degeneration, whereas non-amnestic multidomain MCI might be at-risk for progression to Vascular Dementia (VaD).<sup>6</sup> In fact, some recent studies using clustering techniques have demonstrated different subtypes of MCI according to impaired cognitive domain. Delano-Wood et al. reported evidence for an amnestic group, an amnestic/language group, a dysexecutive/information processing speed group, and a mixed multidomain group.<sup>7</sup> Similarly, Libon et al. found evidence for an amnestic group and a dysexecutive group.<sup>8</sup> The American Psychiatric Association included, in a preliminary draft for the upcoming 5<sup>th</sup> edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), the diagnostic criteria for Minor Cognitive Disorder, which would be a predementia condition analogous to MCI related to different etiologies such as AD, Vascular Disease, Fronto-temporal Lobar Degeneration, Traumatic Brain Injury, Lewy Body Disease, Parkinson's Disease, HIV infection, Substance Abuse, Huntington's Disease and Prion Disease.<sup>9</sup>

Non-amnestic MCI (non-aMCI) corresponds to individuals with predominant impairment in one or multiple non-memory domains that is not of sufficient magnitude to meet criteria for dementia. Prevalence estimates for non-amnestic MCI range from 17 to 38% of all MCI subjects.<sup>3,10</sup> Single-domain non-amnestic MCI individuals seem to be less likely to convert to dementia than aMCI, but a study suggested that they might have higher rates of death over 5 years.<sup>4</sup> Dysexecutive mild cognitive impairment (dMCI) can be defined as single-domain MCI with scores at or below the 10<sup>th</sup> percentile of control performance on at least one executive function task, and scores within one standard deviation of normal means in memory assessment.<sup>11</sup> This might be a relatively common condition with a mean prevalence of 16.77% among MCI individuals.<sup>8,12,13</sup>

There is growing evidence that MCI cases with im-

pairment in executive function (EF) may present cerebrovascular disease (CVD). This group might exhibit greater white-matter lesion (WML) volumes in comparison to groups with MCI due to Alzheimer Disease (MCI-AD).<sup>7</sup> A possible neuroanatomic mechanism driving dysexecutive syndrome might be the interruption of reciprocal and intimate connections between prefrontal cortex and the dorsal medial nucleus of the thalamus; in dMCI, it is possible that downwardly projecting pathways from prefrontal cortex towards the thalamus might be compromised, limiting the capacity of the prefrontal cortex to engage in its superordinate executive functions.<sup>12</sup> Likewise, a previous study from this group showed that, compared to NCs, dMCI patients had higher severity of periventricular and profound WML as well as more depressive symptoms and lower scores on CLOX, Trail-Making Test, praxis, abstraction and CAMCOG's global score.<sup>14</sup> Thus, individuals with MCI suffering from dysexecutive syndrome might also be associated to high-risk for progression to VaD.<sup>15</sup>

Our objectives in this systematic review were as follows: to describe clinical, neuropsychological and neuroimaging aspects of vascular-related non-amnestic dysexecutive MCI patients, and to assess patterns of progression to dementia of non-amnestic VaMCI.

## METHODS

A review of the literature was performed through searches in the electronic databases PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Institute for Scientific Information Web of Knowledge (<http://www.isiknowledge.com>) and LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>), using the terms "mild cognitive impairment" and "executive function". We also hand-searched articles cited in the selected papers, so that publications missed by the electronic research could be added.

Inclusion criteria were as follows: original articles written in English, Spanish, Portuguese or French; studies focusing on vascular-related non-amnestic dysexecutive subtypes of MCI, and papers that evaluated neuropsychological assessment of executive function in Vascular MCI (VaMCI). Posters, reviews and case-reports were excluded from this review, as were papers published prior to Petersen's 2004 revised criteria for diagnosis of MCI.<sup>6</sup> Studies using predementia clinical constructs other than MCI were also excluded from this study.

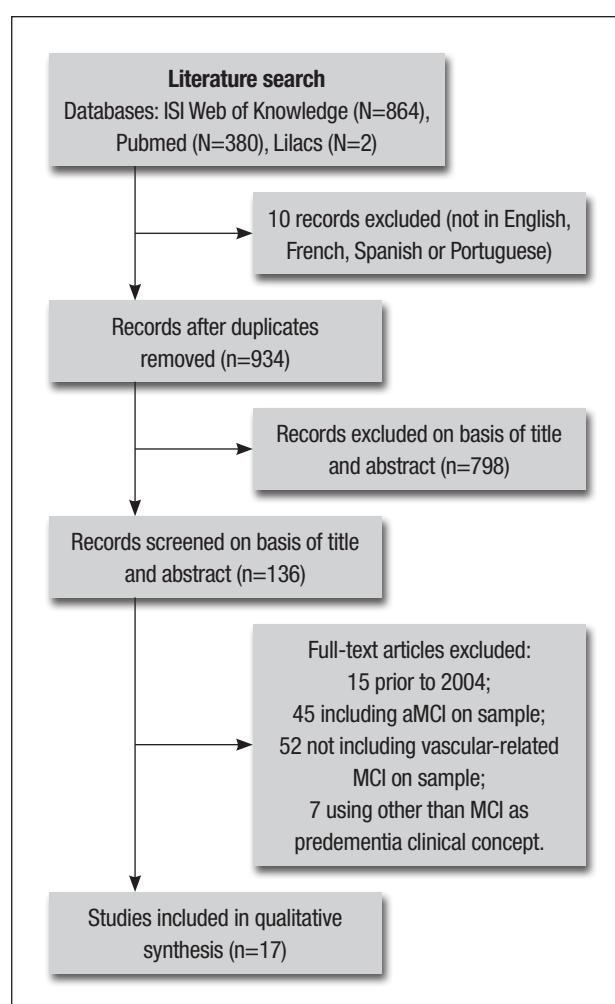
Studies retrieved by the electronic searches were analyzed by two independent reviewers (F.K.S. and E.E.), who selected all articles relevant to this review according to the inclusion criteria.

## RESULTS

Of the initially retrieved 944 articles, 17 met our criteria. A flow chart was designed to summarize the different phases of the research, as recommended by The PRISMA Work Group for reporting systematic reviews and meta-analyses<sup>16</sup> (Figure 1). Characteristics of the selected studies are depicted in Tables 1, 2 and 3. Only 6 papers focused on single-domain dysexecutive MCI (dmMCI), but in all of these the samples comprised patients with no significant vascular lesions on brain MRI, since authors had excluded patients who presented history of stroke<sup>7,8,12</sup> and a Longstreth grade above 4 on MRI imaging.<sup>11,13,17</sup> These articles were excluded from our study because of this reason. Papers focusing on dysexecutive vascular-related non-amnestic MCI were included in this study. Only one of the articles was a population-based study and the remaining 16 drew on samples from tertiary memory disorder clinics and research database. Five were longitudinal studies.

**Clinical features and assessment of fronto-executive functions.** Individuals with VaMCI had poorer performances on frontal neuropsychological tests compared to neurodegenerative MCI in most studies.<sup>18</sup> Among the tests used to evaluate fronto-executive functions, the Stroop Test<sup>18</sup> and letter fluency<sup>19</sup> discriminated VaMCI from MCI-AD. MCI-AD had better performance in processing speed compared to VaMCI, whereas the former presented better results on memory tests compared to the degenerative subtype.<sup>18</sup> However, one study indicated that executive dysfunction might not be as consistently associated to VaMCI as episodic memory impairment is related to MCI-AD.<sup>20</sup> Prior stroke in MCI subjects was independently associated with lower cognitive performances across all non-memory domains in comparison to NC, and scores on the TMT B and Digit Symbol Substitution were more strongly associated with history of stroke.<sup>21</sup> The Abstract Thinking subtest from the CAMCOG distinguished VaMCI from NC in one study.<sup>22</sup>

A high prevalence of arterial hypertension, severity of WML on neuroimaging and presence of extrapyramidal motor signs were identified in non-amnestic mdMCI patients. Planning, problem solving and working memory were particularly impaired in mdMCI in comparison to sdMCI.<sup>23</sup> Moreover, history of stroke was associated with a higher risk of developing non-aMCI than aMCI.<sup>18,21</sup> A large multicenter study reported that MCI patients with neuropsychiatric and functional deficits might be more likely to have CVD than MCI with only cognitive impairment.<sup>24</sup> Closing-in behavior, which is a tendency in figure copying to draw very close to or on



**Figure 1.** Flow diagram describing the systematic review of the literature on dysexecutive syndrome in vascular -related non -amnestic MCI.

top of the model, was identified in non-amnestic mdMCI and was associated with executive dysfunction.<sup>25</sup>

Ability to perform instrumental activities of daily living showed no association with number of impaired cognitive domains in one study.<sup>26</sup> In spite of presenting poorer performances on EF tasks and progressing with more behavioral symptoms,<sup>27</sup> non-aMCI may suffer less functional deficits than aMCI, according to one study.<sup>26</sup>

**Neuroimaging.** Age was independently and positively associated with severity of white-matter lesions on structural brain MRI imaging. In this same study, prevalence of subcortical white matter hyperintensities (WMH) corresponded to 92% of the sample of MCI individuals. Periventricular and lobar white matter, especially in frontal lobe, were the most predominant locations of subcortical WMH although their presence was neither associated with global cognitive performance

**Table 1.** Characteristics of studies on clinical and neuropsychological aspects of non-amnestic VaMCI included in this review.

<b>Author/year</b>	<b>Design</b>	<b>Setting</b>	<b>MCI (n)</b>	<b>Findings</b>
Galluzzi et al., 2005	CS	TC	43	Extrapyramidal sign scale, letter fluency, items "irritability" and urinary dependence on NPI, and digit span forward discriminated subcortical VaMCI from degenerative MCI.
Zanetti et al., 2006	L	TC	65	Dysexecutive syndrome, vascular comorbidity, vascular lesions on tomography brain scan, higher prevalence of extra pyramidal features, mood disorders, and behavioral symptoms were found in mdMCI in comparison to aMCI.
Gainotti et al., 2008	CS	TC	77	EF was a weak cognitive marker of CVD in MCI, whereas episodic memory was strongly associated to MCI-AD.
Knopman et al., 2009	CS	PB	329	History of stroke and impairment in non-memory cognition was associated to non-aMCI. Presence of APOE4 was associated to aMCI.
Zhou and Jia, 2009	CS	TC	86	VaMCI were mainly mdMCI, MCI-AD presented memory and EF impairments. VaMCI presented better memory performances and worse processing speed compared to MCI-AD.
Teng and al., 2010	CS	TC	1108	IADL deficits were greater in amnestic than non-aMCI groups, but within these subgroups, did not differ between those with single or multiple domains of cognitive impairment. IADL deficits were present in both aMCI and non-aMCI but not related to the number of impaired cognitive domains.
Sudo et al., 2010	CS	TC	20	CAMCOG's Abstract thinking subtest and CAMCOG's total score discriminated VaMCI from NC.
Saunders and Summers, 2011	L	TC	81	aMCI and non-aMCI display a stable pattern of deficits to attention, working memory, and executive function. The decline in simple sustained attention in aMCI and non-aMCI groups and in divided attention in aMCI may be early indicators of possible transition to dementia from MCI.
Hanfelt et al., 2011	CS	TC	1655	MCI subgroups with functional and neuropsychiatric features were at least 3.8 times more likely than the least impaired MCI group to have a Rosen-Hachinski score of 4 or greater, an indicator of probable CVD.
Ambron et al., 2012	CS	TC	154	The frequency of close-in behavior was significantly higher in multidomain non-aMCI than in multidomain aMCI, suggesting that CIB is not associated with specific memory impairment. Patients with closing-in behavior were slightly but significantly more impaired on executive function tasks.

L: longitudinal; CS: cross-sectional; PB: population-based; TC: tertiary center; MCI-AD: MCI due to AD; VaMCI: vascular MCI; non-aMCI: non-amnestic MCI; aMCI: amnestic MCI; mdMCI: multiple domain MCI; sdMCI: single-domain MCI; IADLs: instrumental activities of daily living.

**Table 2.** Characteristics of studies on neuroimaging aspects of non-amnestic VaMCI included in this review.

<b>Author/year</b>	<b>Design</b>	<b>Setting</b>	<b>MCI (n)</b>	<b>Findings</b>
Bombois et al., 2007	CS	TC	170	Prevalence of SH was high in MCI, irrespective of the subtype. Executive dysfunction was independently associated with SH, WML and PVH.
Shim et al., 2008	CS	TC	40	MCI showed decreased FA values and increased MD compared to NC. VaMCI showed greater FA decrease than non-VaMCI and NC. VaMCI showed greater EF impairments than non-VaMCI and NC.
Grambaite et al., 2011	CS	TC	23	Increased white-matter tract radial and mean diffusivity on DTI in frontal and cingulate regions and cortical thinning in caudal middle frontal region were both associated with executive dysfunction in MCI.
Jacobs et al., 2012	L	TC	337	WMH in the frontal-parietal and in the frontal-parietal-subcortical network were associated with decline in executive functioning. However, the frontal-subcortical network was not associated with change in executive functioning.

L: longitudinal; CS: cross-sectional; TC: tertiary center; VaMCI: Vascular MCI; SH: subcortical hyperintensities; WML: white-matter lesions; PVH: periventricular hyperintensities; FA: fractional anisotropy.

(MMSE and CDR) nor with MCI subtype. Nevertheless, severity of periventricular and profound WMH might specifically contribute to deficits in EF.<sup>28</sup>

Recent data reported that executive dysfunction might be associated with location of WMH. Lesions in fronto-parietal and fronto-parietal-subcortical net-

works were associated with decline in EF among MCI patients. WMH in fronto-subcortical tracts did not significantly contribute to impairment in EF in one study.<sup>29</sup> Studies using diffusion tensor imaging (DTI) techniques with quantitative fractional anisotropy (FA) corroborated the importance of parietal-subcortical connections

**Table 3.** Characteristics of studies on course of non-amnestic VaMCI included in this review.

Author/year	Design	Setting	MCI (n)	Findings
Zanetti et al., 2006	L	TC	65	Within 3 years, 31% of MCI progressed to dementia. All patients who evolved to AD had been classified as aMCI and all patients who progressed to VaD had been identified as mdMCI.
Debette et al., 2007	L	TC	170	Patients who declined over 3.8-year follow-up in MMSE scores had larger amounts of PVH and WMH, compared to those who did not decline. Decline in Mattis Dementia Rating Scale was related only to PVH. Larger PVH was predictive of decline in EF. The association between PVH and cognitive decline was irrespective of MCI subtype.
Sachdev et al., 2009	L	TC	45	Post-stroke VaMCI showed greater decline in logical memory, more vascular risk-factors and more WML than NC over 3 years. Neither MRI volumetric measurements nor cerebrovascular events predicted decline.
Saunders and Summers, 2011	L	TC	81	aMCI and non-aMCI displayed a stable pattern of deficits in attention, working memory, and executive function. The decline in simple sustained attention in aMCI and non-aMCI groups and in divided attention in aMCI may be early indicators of possible transition to dementia from MCI.

L: longitudinal; TC: tertiary center; VaMCI: vascular MCI; non-aMCI: non-amnestic MCI; aMCI: amnestic MCI; mdMCI: multiple domain MCI; PVH: periventricular hyperintensities; WMH= profound white-matter hyperintensities.

in dysexecutive syndromes. Quantitative DTI-FA mean values were lower in parietal regions and centrum semiovale in VaMCI, compared to both NC and non-vascular MCI. These findings were related to impairments in visuospatial and executive functions.<sup>30</sup> On the other hand, disconnection of networks associated to frontal and temporal lobes might also be implicated in the pathophysiology of EF impairment in VaMCI. According to Grambaite et al., MCI patients with attentional and executive impairments might present, on DTI, increased ratio of white matter radial diffusivity/ mean diffusivity in frontal, cingulate and entorhinal regions, suggestive of regional demyelination and axonal atrophy. White-matter tract degeneration in frontal and cingulate regions, and cortical thinning in caudal middle frontal region, showed association with executive dysfunction.<sup>31</sup>

**Course and progression to dementia.** Among patients classified as mdMCI, 26% progressed to VaD in a 3-year follow-up, supporting a possible vascular etiology of this condition.<sup>37</sup> Sachdev et al. identified a rate of conversion to dementia of 8% per year among patients with VaMCI.<sup>32</sup> The main predictors of cognitive decline and progression from VaMCI to dementia listed in the studies were as follows: impaired EF and language at baseline,<sup>32</sup> large amounts of periventricular WMH (but not profound WMH)<sup>33</sup> and decline in simple sustained attention.<sup>34</sup>

Notably, some contradictory findings have been disclosed. Sachdev et al. reported that impaired cognitive performance at baseline might be a stronger predictor of progression to dementia than MRI measurements or intervals of cerebrovascular events.<sup>32</sup> Additionally, large

amounts of periventricular WMH were predictive of a more rapid decline in EF, especially in MCI patients with executive dysfunction at baseline according to Debette et al.<sup>33</sup> Moreover, impairments in divided and sustained attention might be observed in the course of both non-aMCI and aMCI, but decline in simple sustained attention might be specifically related to risk for transition to dementia from non-aMCI.<sup>34</sup>

## DISCUSSION

Consistent with our expectations, there is mounting evidence linking CVD with non-amnestic multidomain MCI. Subcortical WMH might be a very common finding, occurring in 92% of a sample of MCI patients.<sup>28</sup> Accordingly, a history of stroke and presence of periventricular and profound WMH on brain MRI images were associated with impairments in non-memory cognitive domains, especially EF in MCI individuals.<sup>21</sup> History of hypertension,<sup>23</sup> severity of WML,<sup>23</sup> prevalence of behavioral symptoms,<sup>24</sup> extrapyramidal signs,<sup>23</sup> and closing-in behavior<sup>25</sup> number among clinical and neuroimaging aspects observed in non-amnestic mdMCI, which is coherent with the putative role of CVD implicated in the etiology of cognitive impairment in this group.

Fronto-parietal-subcortical network disconnection is deemed to be the most important underlying substrate of dysexecutive syndrome in VaMCI.<sup>29,30</sup> Interruption of white matter fibers in frontal lobe connections, as detected by DTI-FA techniques, has been reported as a possible neuropathological mechanism for dysexecutive syndrome in patients with Binswanger Disease.<sup>35,36</sup> Likewise, studies using DTI-FA corroborated the importance of parietal-subcortical connections in dysex-

ecutive syndromes.<sup>29,30</sup> Reduction of anisotropy was identified in parietal regions and centrum semiovale in VaMCI, which was related to executive dysfunction. In addition, WMH in parietal lobes negatively impacts glucose metabolism in frontal lobes in individuals with CDR=0 or 0.5, which might contribute to impairment in executive function.<sup>37</sup>

Previous studies containing factor analysis of putative EF measures identified multiple dimensions of cognitive processing, such as abstract thinking, cognitive flexibility, working memory and response inhibition to distractors. Due to this broad range of functions reflecting the complexity of prefrontal cortical-subcortical circuits, no single neuropsychological test has been identified as a "gold standard" measure for EF. Therefore, in order to avoid under-evaluation of its components, clinical assessment of EF must include a comprehensive set of tasks, as opposed to a single measure.<sup>38,39</sup> The Wisconsin Sorting Card Test (WSCT),<sup>40</sup> Stroop Color/Word Interference Test,<sup>41</sup> Iowa Gambling Test,<sup>42</sup> EXIT-25,<sup>43</sup> CLOX,<sup>44</sup> Verbal Fluency,<sup>45</sup> Trail-Making Test (TMT) forms A and B<sup>46</sup> and Porteus' mazes test<sup>47</sup> are among the most used instruments to assess EF in studies. In this review, neuropsychological tests that proved useful to distinguish between VaMCI and MCI-AD were the Stroop test<sup>18</sup> and letter fluency,<sup>19</sup> while the Abstract Thinking subtest in CAMCOG distinguished VaMCI from NC.<sup>22</sup>

Baseline predictors of progression for patients with VaMCI were impairments in EF and language,<sup>32</sup> large periventricular WMH<sup>33</sup> and decline in simple sustained attention.<sup>34</sup> Rate of progression to dementia was approximately 8% per year in VaMCI individuals.<sup>27,32</sup> Coherently, a previous study prospectively assessing patients with Vascular Cognitive Impairment No-Dementia, a clinical construct analogous to VaMCI, identified a rate of 46% of conversion to dementia after 5 years of follow-up.<sup>48</sup>

## REFERENCES

1. Morris JC, Price JL. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2001;17:101-118.
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
3. Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: Longterm course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006;67:2176-2185.
4. Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K, Kramer J, Miller B. Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:312-319.
5. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240-246.
6. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
7. Delano-Wood L, Bondi MW, Sacco J, et al. Heterogeneity in mild cognitive impairment: differences in neuropsychological profile and associated white matter lesion pathology. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15:906-914.
8. Libon DJ, Bondi MW, Price CC, et al. Verbal serial list learning in mild cognitive impairment: A profile analysis of interference, forgetting, and errors. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17:905-914.
9. American Psychiatric Association. DSM-5 Development. Available at [www.dsm5.org](http://www.dsm5.org). Accessed March 25, 2012.
10. Palmer K, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:603-611.
11. Pa J, Boxer A, Chao LL, et al. Clinical-Neuroimaging Characteristics of Dysexecutive Mild Cognitive Impairment. *Ann Neurol*. 2009;65:414-423.

To our knowledge, the present study is the first to review the main clinical, cognitive and neuroimaging features of dysexecutive non-amnestic VaMCI. Several limitations of this study should be acknowledged. Firstly, no data were available in the literature concerning vascular single-domain dMCI. One previous study conducted by Eppig et al. (2012) analyzed EF performances in dMCI as a function of time and revealed a decline in Mental Control tests and letter fluency, in comparison to aMCI and normal controls.<sup>12</sup> Moreover, dMCI patients showed overall cognitive performance consistent with cognitive deficits seen in dementia due to subcortical pathology, as shown by intact anterograde memory and impaired EF tasks.<sup>12</sup> Further studies are needed to determine the influence of WML on cognitive function in vascular dMCI patients. Secondly, most of the studies included in this review used convenience samples from tertiary hospitals or memory clinics. Large prospective longitudinal studies, using population-based settings are needed. Such epidemiological studies of vascular-related dysexecutive MCI would advance our understanding of the role of CVD in early stages of cognitive impairment, its predictive value for future conversion to dementia and highlight which clinical and cognitive aspects can help differentiate VaMCI among neurodegenerative disorders.

In summary, the studies discussed in this review suggested that cognitive testing, including EF evaluation and assessment of severity of WMH, might be important both as diagnostic tools and as predictors of conversion to dementia in early stages of Vascular Cognitive Impairment.

**Acknowledgement.** The authors would like to thank Dr. Evandro Coutinho for technical support and the Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) for supporting Jerson Laks, who is a Researcher 2 of CNPq.

12. Eppig J, Wambach D, Nieves C, et al. Dysexecutive functioning in mild cognitive impairment: derailment in temporal gradient. *J Int Neuropsychol Soc* 2012;18:20-28.
13. Johnson JK, Pa J, Boxer AL, et al. Baseline predictors of clinical progression among patients with Dysexecutive Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:344-351.
14. Sudo FK, Alves CEO, Alves GS, et al. Dysexecutive mild cognitive impairment: clinical, cognitive and neuroimaging aspects. VIII Reunião dos Pesquisadores em Doença de Alzheimer - Brazilian Meeting on Alzheimer's Disease and Related Disorders. 2011;5:36.
15. Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. *J Neurol* 2002;249:1423-32.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Plos Medicine*. 2009;6:1-28.
17. Chao L, Pa J, Duarte A, et al. Patterns of cerebral hypoperfusion in amnestic and dysexecutive MCI. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23: 245-252.
18. Zhou A, Jia J. Different cognitive profiles between mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease and mild cognitive impairment of Alzheimer's disease origin. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15: 898-905.
19. Galluzzi S, Sheud CF, Zanetti O, et al. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:196-203.
20. Gainotti G, Ferraccioli M, Vita MG, et al. Patterns of neuropsychological impairment in MCI patients with small subcortical infarcts or hippocampal atrophy. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:611-619.
21. Knopman DS, Roberts RO, Geda YE, et al. Association of prior stroke with cognitive function and cognitive impairment: a population-based study. *Arch Neurol* 2009;66:614-619.
22. Sudo FK, Alves GS, Alves CE, et al. Impaired abstract thinking may discriminate between normal aging and mild cognitive impairment. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:179-184.
23. Brandt J, Areteouli E, Neijstrom E, et al. Selectivity of executive function deficits in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology* 2009;23:607-618.
24. Halfelt JJ, Wuu J, Sollinger AB, et al. An exploration of subgroups of mild cognitive impairment based on cognitive, neuropsychiatric and functional features: analyses of data from the National Alzheimer's Coordinating Center. *Am J Geriatr Psychiatr*. 2011;19:940-950.
25. Ambrosini E, McIntosh RD, Finotto S, et al. Closing-in behavior in mild cognitive impairment: an executive deficit. *J Int Neuropsychol Soc* 2012;18:269-276.
26. Teng E, Becker BW, Woo E, et al. Subtle deficits in instrumental activities of daily living in subtypes of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:189-197.
27. Zanetti M, Ballabio C, Abbate C, et al. Mild cognitive impairment subtypes and vascular dementia in community-dwelling elderly people: a 3-year follow-up study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:580-586.
28. Bombois S, Debette S, Delbeuck X, et al. Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes. *Stroke* 2007;38:2595-2597.
29. Jacobs HI, Visser PJ, Van Boxtel MPJ, et al. The association between white matter hyperintensities and executive decline in mild cognitive impairment in network dependent. *Neurobiol Aging* 2012;33:201.e1-201.e8.
30. Shim YS, Yoon B, Shon YM, et al. Difference of the hippocampal and white matter microalterations in MCI patients according to the severity of subcortical vascular changes: neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:552-561.
31. Grambaite R, Selnes P, Reinvang I, et al. Executive dysfunction in mild cognitive impairment is associated with changes in frontal and cingulate white-matter tracts. *J Alzheimer's Disease* 2011;27:453-462.
32. Sachdev PS, Chen X, Brodaty H, et al. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol*. 2009;15:915-923.
33. Debette S, Bombois S, Bruandet A, et al. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke* 2007;38:2924-2930.
34. Saunders NL, Summers MJ. Longitudinal deficits in attention, executive and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2011;25:237-248.
35. Engelhardt E, Moreira DM, Alves GS, et al. Binswanger's disease: quantitative fractional anisotropy. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:179-184.
36. Engelhardt E, Moreira DM, Alves GS, et al. The corpus callosum in Binswanger's disease - A quantitative fractional anisotropy analysis. *Dement Neuropsychol* 2008;2:278-283.
37. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, et al. White-matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 2004;63: 246-253.
38. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, et al. Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Associations. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2002;14:377-405.
39. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. Contributions to complex "frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology* 2000;41:49-100.
40. Robinson A, Heaton R, Leahman R, Stilson D. The utility of Wisconsin Card Sorting test in detecting and localizing frontal lobe lesions. *J Consult Clin Psychology* 1980;48:605-614.
41. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643-62.
42. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson S. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994;50:7-15.
43. Royall DR, Mahurin RK, Gray K. Bedside assessment of executive impairment: the Executive Interview (EXIT). *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1221-1226.
44. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:588-594.
45. Rosen WG. Verbal fluency in aging and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1980;2:135-146.
46. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271-276.
47. Porteus SD. New applications of the Porteus Maze tests. *Percept Mot Skills* 1968;26:787-798.
48. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001;57:714-716.

# White matter hyperintensities, executive function and global cognitive performance in vascular mild cognitive impairment

Hiper-intensidades de substância branca, função executiva e desempenho cognitivo global no comprometimento cognitivo leve vascular

Felipe Kenji Sudo<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Oliveira Alves<sup>1</sup>, Gilberto Sousa Alves<sup>1</sup>, Letice Ericeira-Valente<sup>1</sup>, Chan Tiel<sup>2</sup>, Denise Madeira Moreira<sup>4</sup>, Jerson Laks<sup>1,3</sup>, Eliasz Engelhardt<sup>2</sup>

## ABSTRACT

Vascular mild cognitive impairment (VaMCI) represents an early symptomatic stage of vascular cognitive impairment and might be associated to fronto-executive dysfunction. **Methods:** Twenty-six individuals (age:  $73.11 \pm 7.90$  years; 65.4% female; schooling:  $9.84 \pm 3.61$  years) were selected through neuropsychological assessment and neuroimaging. Clinical and neuroimaging data of VaMCI individuals ( $n=15$ ) were compared to normal controls (NC,  $n=11$ ) and correlated with Fazekas scale. **Results:** VaMCI performed significantly worse than NC in Trail-Making Test (TMT) B, errors in TMT B, difference TMT B-A and Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) final scores. Correlations were found among scores in modified Fazekas scale and performances in TMT B (time to complete and errors), difference TMT B-A and CAMCOG total score. **Conclusion:** Extension of white matter hyperintensities might be correlated to poorer global cognition and impairments in a set of fronto-executive functions, such as cognitive speed, set shifting and inhibitory control in VaMCI.

**Key words:** mild cognitive impairment, dementia, vascular, executive function, neuropsychology, neuroimaging, cerebrovascular disorders.

## RESUMO

Comprometimento cognitivo leve vascular (CCLV) representa um estágio sintomático precoce do comprometimento cognitivo vascular e associa-se à disfunção fronto-executiva. **Métodos:** Vinte e seis indivíduos (idade:  $73,11 \pm 7,90$  anos; 65,4% mulheres; escolaridade:  $9,84 \pm 3,61$  anos) foram selecionados por meio de avaliação cognitiva e neuroimagem. Os dados clínicos e de neuroimagem do grupo CCLV ( $n=15$ ) foram comparados com controles normais (CN;  $n=11$ ) e correlacionados com a escala de Fazekas. **Resultados:** CCLV apresentaram piores desempenhos que CN no Trail-Making Test (TMT) B, erros no TMT B, diferença TMT B-A e pontuação final do Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). Verificaram-se correlações entre escala de Fazekas e desempenhos no TMT B (tempo total e erros), diferença TMT B-A e a pontuação final do CAMCOG. **Conclusão:** A extensão das hiper-intensidades de substância branca, no grupo CCLV, correlacionou-se com pior desempenho cognitivo global e com comprometimento em um grupo de funções fronto-executivas, como velocidade e alternância cognitiva e controle inibitório.

**Palavras-Chave:** comprometimento cognitivo leve, demência vascular, função executiva, neuropsicologia, neuroimagem, transtornos cerebrovasculares.

Vascular mild cognitive impairment (VaMCI) is a term that may be used to refer to a clinical state that eventually converts to mild dementia in the continuum of vascular cognitive impairment (VCI)<sup>1</sup>. It represents a construct derived from mild cognitive impairment (MCI), operationally defined by Petersen<sup>2</sup>, evolving from one of its subtypes, generally the

non-amnesic single or multiple domain ones (executive function, visuospatial ability, and language), that was related to incipient forms of non-Alzheimer dementias, including vascular dementia (VaD). This subject was also addressed within the VCI concept, as Vascular Cognitive Impairment Non-Dementia (VaCIND)<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro RJ, Brazil;

<sup>2</sup>Instituto de Neurologia Deolindo Couto, Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, UFRJ, Rio de Janeiro RJ, Brazil;

<sup>3</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro RJ, Brazil;

<sup>4</sup>Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro RJ, Brazil.

**Correspondence:** Felipe Kenji Sudo; Rua Barata Ribeiro 383 / 1.004; 22040-001 Rio de Janeiro RJ - Brasil; E-mail: fksudo@gmail.com

**Support:** Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) for the support to Jerson Laks, who is a Researcher 2 of this council.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest to declare.

Received 29 September 2012; Received in final form 27 February 2013; Accepted 06 March 2013.

The American Heart Association and the American Stroke Association (AHA/ASA) workgroup approved VaMCI diagnostic criteria just as the clinical characteristics proposed in Petersen's criteria for MCI, based on cognitive testing of a minimum of 4 cognitive domains (executive/attention, memory, language, and visuospatial functions). The diagnostic criteria included probable, possible and unstable VaMCI. The diagnosis of probable VaMCI should be supported on (1) an assumption of decline in cognitive function from a prior baseline; (2) demonstration based on cognitive testing, of the presence of impairment in at least one cognitive domain, where the impairment is defined as a performance 1.5 standard deviation (SD) below the mean of normative values; (3) instrumental activities of daily living could be normal or mildly impaired, independently of the presence of motor/sensory symptoms; (4) history of clinical stroke or presence of subcortical cerebrovascular disease (CVD) by neuroimaging with a link between cognitive disorder and vascular lesions<sup>4</sup>.

The importance of the necessary related vascular disease must be emphasized. The heterogeneity of vascular lesions underlying VCI is already known. One of the most prevalent subtypes (36–67%, according to different authors), the subcortical ischemic vascular disease (SIVD), is due to gradually progressive microvascular changes that might cause insidious and subtle cognitive impairments before diagnostic of VaD becomes established. Most (83.3%) subcortical small-vessel dementias might exhibit prodromal MCI, similar to what occurs in Alzheimer's disease (AD)<sup>5</sup>. On magnetic resonance imaging (MRI), SIVD usually appears as periventricular and deep white-matter signal hyperintensities (WMHs), visible on T2 and FLAIR images, and lesions in the prefrontal subcortical circuits are known to be involved in executive function, including control of working memory, organization, language, mood, regulation of attention, and constructional skills<sup>3</sup>. These lesions have been associated to aging, systemic arterial hypertension, dyslipidemia, smoking and diabetes mellitus<sup>6</sup>. The assumption that SIVD may induce cognitive changes by disrupting cortical-subcortical and cortical-cortical pathways is consensual, although correlations between extensions of WMH and cognitive measures could not be well established in some studies<sup>6</sup>.

The definition of vascular-related cognitive disorders still needs to be refined. To date, diagnostic criteria developed to characterize cognitive syndromes associated with vascular disease require evidence of CVD or stroke previous to cognitive impairment, focal signs on physical examination, fluctuating stepwise course or dementia onset within three months of a stroke<sup>4</sup>. Although the need for a temporal association between stroke and cognitive changes may be relevant in cases of post-stroke dementia, it does not apply to cases of SIVD, in which cognitive decline may be slowly progressive rather than stepwise<sup>5</sup>. Therefore, diagnostic criteria

for VCI due to SIVD should embrace cognitive impairments associated to deep white matter changes. Erkinjuntti et al. proposed a diagnostic approach of subcortical VaD, incorporating Binswanger disease and lacunar state. The neuroimaging criteria should cover both cases having predominantly white matter lesions (WML) (the "Binswanger type"), and those with predominantly lacunar infarcts (the "lacunar state type"). The "Binswanger type" cases corresponded to those with extending periventricular and deep WML, and the "lacunar state type" characterized by multiple lacunes and WML on brain images<sup>7</sup>.

One important issue that awaits clarification is the threshold of vascular load required to produce cognitive impairment. Large longitudinal population-based studies found evidence that mild WMH might be highly prevalent in cognitively normal elderly individuals<sup>6</sup>. The difficulty in defining a non-demented pathological group with underlying small-vessel disease is to discriminate initial VCI cases, namely VaMCI individuals, from those with cognitive changes of normal aging, in neuropsychological evaluations. The need for harmonized cognitive testing for VCI is recognized by some investigators. Identification of clinical patterns of VCI, which could discern those patients from normal controls (NC) using non-standardized neuropsychological instruments, has proven challenging<sup>3</sup>.

Such difficulties have been addressed in some studies. A cohort of post-stroke patients, classified as no-cognitive impairment (NCI), VaMCI, and VaD showed that VaMCI presented an intermediate load of WML compared to the other two classes ( $NCI=6.4\pm3.0 \text{ mm}^3$ ;  $VaMCI=8.2\pm4.1 \text{ mm}^3$ ;  $VaD=9.5\pm4.0 \text{ mm}^3$ )<sup>8</sup>. A study that classified individuals with the modified Fazekas (mF) scale showed those as presenting mild (mF=1, corresponding to  $6.49\pm4.7 \text{ mL}$  of mean WMH volume), moderate (mF=2, equivalent to  $18.83\pm7.7 \text{ mL}$  of mean WMH volume) or severe (mF=3 or  $51.35\pm26.1 \text{ mL}$  of mean WMH volume) WMH<sup>9</sup>.

O'Brien<sup>6</sup> pointed out that patients with moderate to severe white matter changes might present high risk of lesion progression and consequently of clinical decline in VCI. Moreover, Schmidt et al.<sup>10</sup> showed that individuals presenting moderate and severe WMH did not significantly differ in performances on mini-mental state examination (MMSE) and executive function (EF) tasks.

Summing up the above findings, it seems to be possible to assume that a moderate to severe WML might be an adequate load to characterize VaMCI.

Although fronto-executive dysfunction has been related to VCI in studies<sup>11</sup>, data suggested that some patients displayed dissociations in their performances on selected frontal tasks. For instance, some studies identified subtle declines in VCI subjects relative to NC on California Card Sorting test, whereas no significant differences were found in other executive tests<sup>11</sup>. Those aspects have led to the theory of a fragmentation of EF in a set of different skills related to the prefrontal lobe and its connections, comprising

abstract thinking, inhibition of overlearned patterns of behavior, inhibitory control, cognitive flexibility, set shifting, organizational ability, planning, regulation of working memory, and fluency of thought<sup>11</sup>.

This cross-sectional study aimed to evaluate the overall cognitive performance and the EF of a sample of VaMCI patients. The contribution of the severity of WMH on cognitive deficits was also assessed. Our hypothesis is that some components of EF might show impairments in early VCI, which might be correlated to the degree of vascular lesions on MRI scans.

## METHODS

### Subjects

Twenty-six individuals (age: 73.11±7.90 years; 65.4% female; schooling: 9.84±3.61 years) were selected through neuropsychological assessment and neuroimaging. Clinical and neuroimaging data of VaMCI individuals (n=15) were compared to normal controls (NC, n=11) and correlated with Fazekas scale. They were consecutively evaluated at the Centre for Alzheimer Disease and Related Disorders (CDA), Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil, between October 2008 and August 2011. The detailed sample selection criteria for this study have previously been published<sup>12</sup>.

### Clinical, neuropsychological and neuroimaging assessment

Cognitive assessment, functional status and evaluation of depressive symptoms followed the procedure described in a previous paper from this group<sup>12</sup>. Working memory was assessed through Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG), items 159–160, corresponding to ability to count backwards from 20 to 1 and ability to subtract serial sevens backwards from 100. Performance in clock-drawing task was assessed using CLOX scoring method<sup>13</sup>.

In addition to the direct score, three variants of Trail-Making Test (TMT) scoring were calculated: difference score (TMT B-A), ratio score (TMT B:A) and logarithmic transformation (Log B:A). Derived TMT scores have been proposed by some authors to better describe cognitive skills required to complete the test. For instance, TMT B-A is meant to remove the speed component from the test evaluation. TMT B:A ratio might provide a sensitive index for task-switching ability<sup>14</sup>. The logarithmic transformation aimed to reduce dispersion in scores and may be useful for generalization of results across diagnostic groups<sup>14</sup>.

All subjects underwent MRI scans of the brain on a 1.5T GE Signa Horizon machine. The modified version of the Fazekas scale was applied to visually measure periventricular and deep subcortical WMH on FLAIR images<sup>9</sup> and individuals were classified as presenting absent (mF=0), mild (mF=1),

moderate (mF=2) or severe (mF=3) WMH. Hippocampal atrophy (HA) was estimated using de Leon's visual assessment score. For each hemisphere, the extent of HA is rated on a 4-point scale: (0-none, 1-questionable, 2-mild/moderate, and 3-severe). A cut-off score ≥2 on either hemisphere is considered evidence for qualitative HA<sup>15</sup>. Both Fazekas and de Leon were scored by a trained radiologist and a neurologist blind to the clinical and cognitive data.

### Diagnosis

Subjects were diagnosed as VaMCI according the AHA/ASA criteria, in which cognitive impairment is defined as a performance 1.5 SD below the mean of normative values in neuropsychological assessment in at least one domain<sup>4</sup>. Normative data available in literature for each test for comparison to scores obtained by participants (patients and NC) in this study were used<sup>16-19</sup>.

In order to characterize the lesion load to impair cognition at a VaMCI level, a cut-off score ≥2 on mF scale (moderate to severe degree of WMH) and HA ≤1 on de Leon score (none or questionable HA) were adopted, to ensure the inclusion of subjects with relevant white matter lesions, and with hippocampal size less compatible with neurodegenerative changes. Diagnostic criteria for probable VaMCI used in this study are summarized in Table 1.

The NC (n=11) did not present evidence of cognitive and functional impairment, and showed both Fazekas and de Leon scores ≤1. Individuals with significant depressive symptoms (Cornell Depression Scale ≥9), and functional deficiency (Pfeffer's Funcional Activities Questionnaire – FAQ≥5) were excluded from this research.

### Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) – version 20 was used for data analysis. The Mann-Whitney test was used to assess statistically significant differences on neuropsychological tests, functional status and behavioral symptoms between VaMCI and NC. Pearson's χ<sup>2</sup> was applied to assess statistically differences when comparing categorical variables (gender, scores in de Leon and Fazekas scales)

**Table 1.** Diagnostic criteria for probable vascular mild cognitive impairment adopted in this study.

- Evidence, based on cognitive testing, of impairment of 1.5 SD below the mean on one or more cognitive tests in relation to normative values for age and schooling;
- Preserved or mildly impaired functional activities, as established with FAQ <5;
- Evidence of small-vessel disease, indicated by modified Fazekas scale ≥2;
- Absence of HA suggestive of neurodegenerative disease, as defined by de Leon score ≤1.

SD: standard deviation; FAQ: Pfeffer's Funcional Activities Questionnaire; HA: hippocampal atrophy.

between groups. Partial correlation was performed to verify the relationship between extension of WMH and cognitive tests elected after Mann-Whitney test, controlling for confounding effects of schooling and age. The level of significance was set at 0.05.

## Ethics

This study is a branch of a project on vascular-related cognitive disorders, approved by the Ethics Committee of the Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ). Informed consent was obtained from participants or from a family member responsible prior to enrolment.

## RESULTS

Fifteen patients fulfilled previously described criteria for probable VaMCI. Table 2 illustrates socio-demographic variables, Fazekas and de Leon scores of the two groups of participants. There were no differences between NC and VaMCI in socio-demographic variables. As expected, groups differed significantly in Fazekas scale and Hachinski Ischemic Score (HIS), but not in de Leon scale.

Neuropsychological assessment showed significant mean differences between groups in TMT A and B, errors in TMT B, difference TMT B-A and CAMCOG total scores, for a significance level of 0.05. A trend for significance was identified in abstraction. These data are depicted in Table 3.

Based on significant results of the Mann-Whitney test, CAMCOG, TMT A and B, difference TMT B-A and errors in TMT B were selected to input to partial correlation test. Correlations were performed to determine whether extensions of WMH were associated with neuropsychological functions, with years of education and age included as control variables (Table 4). Albeit no significant differences were identified in years of schooling or age between groups, within-group variance in

**Table 2.** Demographic data, Hachinski Ischemic Score, Fazekas and de Leon scores.

	VaMCI (mean±SD)	NC (mean±SD)	p-value
Gender (M/F)	6/9	3/8	0.683 <sup>a</sup>
Age (years)	74.13±8.06	69.36±7.11	0.148 <sup>b</sup>
Schooling (years)	8.86±4.03	11.18±2.56	0.121 <sup>b</sup>
MMSE	27.33±2.41	28.81±1.16	0.069 <sup>b</sup>
HIS	5.50±4.03	1.50±1.50	0.011 <sup>b</sup>
Fazekas scale (0/1/2/3)	0/0/7/8	3/8/0/0	<0.001 <sup>b</sup>
de Leon scale (0/1/2/3)	7/8/0/0	6/5/0/0	0.691 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Pearson's  $\chi^2$ ; <sup>b</sup>Mann-Whitney test; VaMCI: vascular mild cognitive impairment; NC: normal controls; M: male; F: female; MMSE: Mini-Mental State Examination; HIS: Hachinski Ischemic Score; SD: standard deviation.

those variables might play a confounding effect on cognitive performances. Moderate negative correlations between scores in Fazekas scale and total score of CAMCOG ( $r=-0.533$ ,  $p=0.006$ ) were found, after controlling for schooling. Both time to complete and errors in TMT B presented positive correlations with scores in Fazekas scale. No correlation was found between TMT A and Fazekas scale, controlling for schooling ( $p=0.200$ ). Moderate correlation was identified between difference TMT B-A and severity of WMH ( $r=0.502$ ,  $p=0.015$ ). Controlling for

**Table 3.** Cognitive and behavioral data from vascular mild cognitive impairment and normal control groups.

	VaMCI (mean±SD)	NC (mean±SD)	p-value <sup>a</sup>
FAQ	0.93±1.33	0.09±0.30	0.148
Cornell	2.66±2.69	1.27±2.28	0.164
Orientation	9.33±1.29	9.72±0.46	0.838
Language	25.86±2.16	27.18±1.07	0.097
Memory	19.60±3.43	22.0±2.96	0.097
Attention	4.73±1.79	5.54±1.75	0.305
Praxis	10.26±1.66	10.81±0.98	0.610
Perception	7.33±1.23	8.18±1.32	0.180
Calculation	2.00±0	1.90±0.30	0.721
Abstraction	4.66±2.35	6.27±1.61	0.061
CAMCOG	83.80±8.22	91.90±4.59	0.011
CLOX1	13.20±1.74	13.27±2.19	0.838
CLOX2	13.80±1.82	14.50±0.52	0.892
TMT A	87.53±35.73	60.54±17.24	0.041
Errors A	0.13±0.35	0.09±0.30	0.878
TMT B	265.84±136.49	127.45±46.76	0.004
Errors B	1.61±0.86	0.63±1.02	0.011
TMT B:A	3.28±1.54	2.19±0.83	- <sup>b</sup>
TMT B-A	180.07±118.50	66.90±43.75	0.006
Log TMT B:A	0.47±0.19	0.31±0.16	0.082
VF	15.71±4.56	16.63±3.38	0.809
Working	4.60±1.80	5.72±1.55	0.121

<sup>a</sup>Mann-Whitney test; <sup>b</sup>TMT B:A: quotient of mean values of TMT A and TMT B (>3: impairment of cognitive flexibility); VaMCI: vascular mild cognitive impairment; NC: normal controls; FAQ: Pfeffer's Functional Activities Questionnaire; Cornell: Cornell Depression Scale; CAMCOG: Cambridge Cognitive Examination; CLOX 1: Clock Drawing Task part 1; CLOX 2: Clock Drawing Task part 2; TMT A: Trail-Making Test part A; Errors A: errors in Trail-Making Test part A; TMT B: Trail-Making Test part B; Errors B: errors in Trail-Making Test part B; TMT B:A: ratio TMT B/TMT A; TMT B-A: difference TMT B-TMT A; Log TMT B:A: logarithmic transformation of B:A; VF: verbal fluency; Working: working memory.

**Table 4.** Correlations among scores on Fazekas scale and neuropsychological tests.

	r <sup>a</sup>	p-value	r <sup>b</sup>	p-value
CAMCOG	-0.533	0.006	-0.609	<0.001
TMT A	0.265	0.200	0.497	0.011
TMT B	0.530	0.009	0.687	<0.001
Errors B	0.468	0.024	0.530	0.009
TMT B-A	0.502	0.015	0.669	<0.001

<sup>a</sup>Controlling for years of schooling; <sup>b</sup>controlling for age; CAMCOG: Cambridge Cognitive Examination; TMT A: Trail-Making Test part A; TMT B: Trail-Making Test part B; Errors B: errors in Trail-Making Test part B; TMT B-A: difference TMT B-TMT A.

age, difference TMT B-A ( $r=0.669$ ,  $p<0.001$ ), CAMCOG ( $r=-0.609$ ,  $p<0.001$ ), TMT A ( $r=0.497$ ;  $p=0.011$ ), TMT B ( $r=0.687$ ,  $p<0.001$ ) and errors in TMT B ( $r=0.495$ ,  $p=0.019$ ) presented moderate correlations with scores in Fazekas scale.

## DISCUSSION

Our results suggest the occurrence of impairments in fronto-executive tasks associated with extension of periventricular and deep WMH in patients with probable VaMCI. Significant poorer results in TMT A and B, errors in TMT B, difference TMT B-A and CAMCOG total score were identified in VaMCI in relation to NC, and performances in those tests correlated with scores in Fazekas scale. A trend for significant difference was found in relation to mean scores in abstraction, compared to NC ( $p=0.061$ ).

These data are in line with results from previous researches in which executive dysfunction was related to cerebrovascular disease<sup>20</sup>. A study using quantitative fractional anisotropy (DTI-FA) detected higher levels of interrupted fibers in anterior (frontal) brain regions in comparison to posterior regions-of-interest in patients with Binswanger disease, which might be compatible to disconnection of prefrontal-basal ganglia-thalamic circuits associated to executive function<sup>21</sup>.

Both abstract thinking subtest in CAMCOG and TMT B require integrity of the prefrontal cortex and of its connections to basal ganglia. Dorsolateral and ventrolateral cortices were activated during tasks involving abstraction in studies using functional MRI (fMRI)<sup>22</sup>. Impairment in abstract thinking has distinguished VaMCI from NC in one study<sup>12</sup>. In addition, the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) similarities subtest, which evaluates abstract thinking, was selectively low in initial VCI patients compared to incident AD patients, in a large prospective study<sup>23</sup>. The present data showed a trend for significant differences in abstract reasoning between VaMCI and NC, which might provide evidence of the importance of extension of WMH on this cognitive function.

TMT B demands cognitive abilities such as inhibitory control, cognitive flexibility and processing speed. TMT B was related to activation in inferior dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate, premotor cortex and intraparietal sulcus in fMRI studies<sup>24</sup>. Coherently, performance errors in TMT B have been reported as a feature with high positive predictive power for the presence of frontal lobe dysfunction<sup>25</sup>. Errors in TMT B were classified in 3 different types, which were consistent to dysfunction in prefrontal cortex and its subcortical connections, as follows: (1) sequential or tracking errors (proceeding to incorrect number or letter), (2) perseverative errors (failure to proceed from number to letter or vice versa) and (3) proximity errors (proceeding to an incorrect nearby number or letter)<sup>26</sup>.

In addition, TMT B:A ratio in VaMCI patients achieved mean quotient above 3, which might be suggestive of impairment in task-switching. Corroborating this finding, the significant mean differences in TMT B-A might also represent impairment in cognitive flexibility in those patients. According to a previous study, this scoring method minimizes visuoperceptual and working memory demands, and might correspond to the most reliable index of task-switching ability among all TMT direct and derived scores<sup>14</sup>. A relatively high score in TMT B:A ratio observed in NC group, and the lack of significant differences in Log B:A between VaMCI and NC are consistent with the literature<sup>27</sup>. Previous researches that evaluated the validity of TMT derived indices indicated some issues concerning the sensitivity and specificity of those methods. For instance, the use of a cut-off score of 3 or greater for a TMT B:A ratio has been associated to high rate of false-positive results in studies<sup>27</sup>. The fact that NC presented a mean B:A ratio of  $2.19\pm0.83$  in our study indicates that some individuals in this group have surpassed the 3 cut-off, in spite of performing within normative values (i.e., total score less than 1.5 SD from the mean) for age and educational level in both TMT A and B direct scores. Further research is needed to validate its clinical utility as an index for dysexecutive syndrome.

Moreover, tests evaluating global cognitive function, mainly CAMCOG, were also correlated to severity of WMH in our study. Studies that analyzed CAMCOG as a screening tool for VCI showed excellent sensitivity and specificity<sup>28</sup>.

Another aspect of our results also deserves to be addressed. Impairments in abstract thinking, TMT B, difference TMT B-A and errors in TMT B with preserved CAMCOG items for working memory and verbal fluency (VF) may load onto the idea of the multiple dimensions of EF, instead of an overarching executive construct. In fact, studies which performed factor analyses of putative EF measurements indicated discernible factors, such as "set shifting", "inhibitory control", "working memory" and "rule discovery"<sup>29</sup>. None of the tests usually applied to evaluate EF appears to assess all those traits comprehensively<sup>13</sup>. Oosterman et al.<sup>30</sup> noted significant associations between WMH and fronto-executive functions in a sample with risk factors for CVD, such as inhibitory control, planning and working memory. In the same study, HA was also associated to EF, showing a strong contribution to performance in working memory and set-shifting tasks. Diminished function of prefrontal-hippocampal circuits associated to HA was implied as a possible mechanism for these findings<sup>30</sup>.

Strengths of the present investigation include a stricter diagnostic criterion for VaMCI, comprising clinical features and neuroimaging measurements. This might have provided better classification accuracy and a more homogeneous sample. Some limitations, nevertheless, should be commented. Firstly, our sample was recruited in a specialized memory

clinic, and our data cannot be generalized to other populations without further studies. Secondly, this study included a small sample of patients. It should also be noted that the absence of a golden-standard test for EF might cause divergence with results in different studies, according to the chosen neuropsychological battery.

Our findings support the importance of assessing fronto-executive functions in patients with probable initial VCI. The literature highlights the difficulties of evaluating those cognitive aspects and a set of neuropsychological tests recommended for extensively assessing

executive dysfunction remains to be determined. It is possible to argue that TMT B (direct score and difference B-A), CAMCOG abstract thinking subtest and CAMCOG total score might specifically distinguish VaMCI from healthy controls.

In conclusion, the authors suggest that a comprehensive cognitive battery, including global cognitive assessment and executive function tasks, with emphasis in evaluation of abstract thinking, cognitive speed, set shifting and inhibitory control might be useful in the pursuit of a more specific identification of initial VCI.

## References

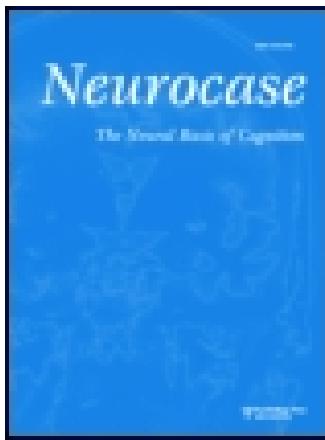
1. Gauthier S, Rockwood K. Does vascular MCI progress at a different rate than does amnestic MCI? *Int Psychogeriatr* 2003;15:257-259.
2. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
3. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* 2008;7:246-255.
4. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672-2713.
5. Meyer JS, Xu G, Thornby J, et al. Is Mild cognitive impairment prodromal of vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke* 2002;33:1981-1985.
6. O'Brien JT. Vascular cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:724-733.
7. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:S23-S30.
8. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:275-283.
9. van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, et al. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke* 2006;37:836-840.
10. Schmidt R, Ropele S, Ferro J, et al. Diffusion-weighted imaging and cognition in the Leukoaraiosis and Disability in the Elderly Study. *Stroke* 2010;41:402-408.
11. Kramer JH, Reed BR, Mungas D, et al. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:217-220.
12. Sudo FK, Alves GS, Alves CEO, et al. Impaired abstract thinking may discriminate between normal aging and vascular mild cognitive impairment. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:179-184.
13. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Associations. *J Neuropsychiatry Clinical Neurosci* 2002;14:377-405.
14. Sánchez-Cubillo I, Periéñez JA, Adrover-Roig D, et al. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15:438-450.
15. de Leon M, Convit A, De Santi S, et al. Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997;9:S183-S190.
16. Matioli MN, Caramelli P. Limitations in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease with brief cognitive tests. *Arg Neuropsiquiatr* 2010;68:185-188.
17. Moreira IFH, Bezerra AB, Sudo FK, et al. CAMCOG subscales values in normal elderly with different educational levels. *Dement Neuropsychol* 2011;5:S34.
18. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de Fluência Verbal categoria animais em nosso meio. *Arg Neuropsiquiatr* 1997;55:56-61.
19. Tombaugh TM. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Psychol* 2004;19:203-214.
20. Boone KB, Miller BL, Lesser I, et al. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects: a threshold effect. *Arch Neurol* 1992;49:549-554.
21. Engelhardt E, Moreira DM, Alves GS, et al. Binswanger's disease: quantitative fractional anisotropy. *Arg Neuropsiquiatr* 2009;67:179-184.
22. Christoff K, Keramatian K, Gordon AM, Smith R, Mädler B. Prefrontal organization of cognitive control according to levels of abstraction. *Brain Res* 2009;1286:94-105.
23. Ingles JL, Boulton DC, Fisk JD, Rockwood K. Preclinical vascular cognitive impairment and Alzheimer disease: neuropsychological test performance 5 years before diagnosis. *Stroke* 2007;38:1148-1153.
24. Moll J, Oliveira-Souza R, Moll FT, et al. The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail-making test. *Arg Neuropsiquiatr* 2002;60:900-905.
25. Stuss DT, Bisschop SM, Alexander MP, et al. The Trail Making Test: a study in focal lesion patients. *Psychol Assessment* 2001;13:230-239.
26. Mahurin RK, Velligan DI, Hazleton B, et al. Trail Making Test errors and executive function in schizophrenia and depression. *Clin Neuropsychol* 2006;20:271-288.
27. Drane DL, Yuspeh RL, Huthwaite JS, Klingler LK. Demographic characteristics and normative observations for derived-trail making test indices. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002;15:39-43.
28. De Koning I, Van Kooten F, Dippel DW, et al. The CAMCOG: a useful screening instrument for dementia in stroke patients. *Stroke* 1998;29:2080-2086.
29. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol* 2000;41:49-100.
30. Oosterman JM, Vogels RL, van Harten B, et al. The role of white matter hyperintensities and medial temporal lobe atrophy in age-related executive dysfunction. *Brain Cogn* 2008;68:128-133.

This article was downloaded by: [FELIPE SUDO]

On: 30 October 2014, At: 18:17

Publisher: Routledge

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Neurocase: The Neural Basis of Cognition

Publication details, including instructions for authors and subscription information:  
<http://www.tandfonline.com/loi/ncs20>

### Executive testing predicts functional loss in subjects with white matter lesions

Felipe Kenji Sudo<sup>a</sup>, Gilberto Sousa Alves<sup>a</sup>, Letice Ericeira-Valente<sup>a</sup>, Carlos Eduardo Oliveira Alves<sup>a</sup>, Chan Tiel<sup>b</sup>, Denise Madeira Moreira<sup>c</sup>, Jerson Laks<sup>ade</sup> & Eliasz Engelhardt<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Center for Subjects with Alzheimer's Disease and Related Disorders, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro (CDA/IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil

<sup>b</sup> Department of Cognitive Neurology and Behavior, Federal University of Rio de Janeiro (INDC-CDA/IPUB), Rio de Janeiro, Brazil

<sup>c</sup> Pró-Cardíaco Hospital, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>d</sup> State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>e</sup> Centro de Estudos e Pesquisa do Envelhecimento, Instituto Vital Brasil, Niterói, Brasil  
 Published online: 28 Oct 2014.

To cite this article: Felipe Kenji Sudo, Gilberto Sousa Alves, Letice Ericeira-Valente, Carlos Eduardo Oliveira Alves, Chan Tiel, Denise Madeira Moreira, Jerson Laks & Eliasz Engelhardt (2014): Executive testing predicts functional loss in subjects with white matter lesions, *Neurocase: The Neural Basis of Cognition*, DOI: [10.1080/13554794.2014.973884](https://doi.org/10.1080/13554794.2014.973884)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/13554794.2014.973884>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Taylor & Francis makes every effort to ensure the accuracy of all the information (the "Content") contained in the publications on our platform. However, Taylor & Francis, our agents, and our licensors make no representations or warranties whatsoever as to the accuracy, completeness, or suitability for any purpose of the Content. Any opinions and views expressed in this publication are the opinions and views of the authors, and are not the views of or endorsed by Taylor & Francis. The accuracy of the Content should not be relied upon and should be independently verified with primary sources of information. Taylor and Francis shall not be liable for any losses, actions, claims, proceedings, demands, costs, expenses, damages, and other liabilities whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with, in relation to or arising out of the use of the Content.

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden. Terms & Conditions of access and use can be found at <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

## Executive testing predicts functional loss in subjects with white matter lesions

Felipe Kenji Sudo<sup>a\*</sup>, Gilberto Sousa Alves<sup>a</sup>, Letice Ericeira-Valente<sup>a</sup>, Carlos Eduardo Oliveira Alves<sup>a</sup>, Chan Tiel<sup>b</sup>, Denise Madeira Moreira<sup>c</sup>, Jerson Laks<sup>a,d,e</sup> and Eliasz Engelhardt<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Center for Subjects with Alzheimer's Disease and Related Disorders, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro (CDA/IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil; <sup>b</sup>Department of Cognitive Neurology and Behavior, Federal University of Rio de Janeiro (INDC-CDA/IPUB), Rio de Janeiro, Brazil; <sup>c</sup>Pró-Cardíaco Hospital, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>d</sup>State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>e</sup>Centro de Estudos e Pesquisa do Envelhecimento, Instituto Vital Brasil, Niterói, Brasil

(Received 28 July 2014; accepted 3 October 2014)

In order to assess ecological validity of executive function (EF) tests and the impact of EF dysfunction on functional status in elderly subjects with moderate and severe subcortical white matter hyperintensities (WMHs), we made a correlation analysis between EF scores and two measures of Instrumental Activities of Daily Living (IADL). Trail-making test and CLOX correlated with the ability to perform IADL in subjects with severe WMH. EF tests might present low ecological validity for those with WMH below severe stage.

**Keywords:** executive function; vascular dementia; cerebrovascular disorders; neuropsychology; neuroimaging

Executive function (EF) refers to a number of cognitive abilities related to the frontal lobe and its connections, responsible for the planning and execution of goal-directed behaviors. Recent data suggested that the ability to perform both basic and instrumental activities of daily living (ADL and IADL) is highly dependent on the integrity of those functions; thus, even subtle executive dysfunction is expected to impair functional status (Hugues, Chang, Bilt, Snitz, & Ganguli, 2012). Large longitudinal studies reported that functionality may be strongly correlated with performances in EF tasks than measures of global cognition and that executive dysfunction may independently predict functional decline in older people (Johnson, Lui, & Yaffe, 2007). Therefore, it would seem important that cognitive assessment regarding early diagnosis of dementia, in clinical settings, included the examination of EF.

Historically, EF assessment has been based on results from neuropsychological tests, in which poor performances are assumed to reflect difficulties in real-life situations that rely in the integrity of these functions. However, some challenges concerning EF assessment have been addressed by researchers. Firstly, evidences in the literature suggested that EF might be a complex concept, comprising a set of abilities related to interconnections among frontal lobe, cortical areas, and subcortical regions, which could not be thoroughly assessed using one single or few tests (Royall et al., 2002). One previous study that performed factor analysis of EF measurements distinguished different groups of functions, such as "rule discovery", "inhibitory control", "set shifting", and "working memory" (Miyake et al.,

2000). Consistently, another paper from this group reported that the different cognitive abilities encompassed within the concept of EF might be unequally impaired, as demonstrated by the presence of impaired set shifting and abstraction with preserved working memory in a sample of vascular mild cognitive impairment individuals (Sudo et al., 2013). A second major issue is the concept that performance-based EF evaluation might present limited ecological validity as suggested by some studies, which found only modest relationships between scores in tests and measures of everyday functioning (Burgess, Alderman, Evans, Emslie, & Wilson, 1998; Kirby, Schmitter-Edgecombe, & Long, 1998; Odhuba, van den Broek, & Johns, 2005). As an attempt to improve ecological validity of EF assessment, informant-based ratings of everyday executive skills were developed; however, recent data demonstrated that those measures should not be used interchangeably with cognitive tests (Toplak, West, & Stanovich, 2013). As a result, the need for a simple and straightforward battery, comprising associations of ecologically valid questionnaires and psychometric measures, to assess properly the EF in clinical settings remains.

Among the clinical conditions specifically associated with executive dysfunction, the presence of subcortical vascular lesions, namely periventricular and deep white matter hyperintensities (WMH) might be of special interest, due to its high prevalence among older individuals and the evidence that executive decline might be preventable by controlling vascular-related risk factors (Debette & Markus, 2010; Dufouil et al., 2005). Furthermore, early

\*Corresponding author. Email: fksudo@gmail.com

identification of WMH might be important, since their presence might predict occurrence of stroke, cognitive decline, and mortality (Debette & Markus, 2010). Impairments in EF, associated with disruption of fronto-subcortical circuits, could be identified in initial stages of vascular cognitive impairment (VCI) (Sudo et al., 2012). Coherently, studies using quantitative fractional anisotropy (diffusion-tensor imaging and fractional anisotropy) showed that higher levels of disconnected fibers could be identified in frontal lobe in comparison to posterior regions of interest in Binswanger disease, which was compatible with dys-EF due to interruption of prefrontal-basal ganglia-thalamic circuits in cerebrovascular disease (Engelhardt et al., 2009). Nonetheless, since WMH have been described as a common finding on brain magnetic resonance imaging (MRI) of healthy elderly individuals, the threshold of subcortical vascular lesions enough to impair cognition is still a matter of discussion (Debette & Markus, 2010). Current neuroimaging criteria for dementia associated with subcortical ischemic vascular disease (SIVD) requires the presence of severe vascular lesions on brain MRI; however, other researches claimed that moderate WMH might be sufficient to cause cognitive impairment (Erkinjuntti et al., 2000; O'Brien, 2006; Sachdev et al., 2014; Schmidt et al., 2010).

The current cross-sectional study aims to evaluate the impact of impairment in EF tests commonly used in clinical settings on functional status in a sample of individuals with moderate and severe stages of WMH. The goal of the present article is to determine whether those tests are adequate to predict functional impairment associated with executive dysfunction in older persons with subcortical vascular-related lesions.

## Methods

### Subjects

A total of 40 elderly outpatients (mean age:  $72.92 \pm 7.83$  years; 65% female; mean schooling:  $10.30 \pm 4.64$  years) were consecutively evaluated at the Center for Alzheimer Disease and Related Disorders, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil, between October 2008 and August 2011. The detailed sample selection criteria for this study have previously been published (Sudo et al., 2010).

### *Neuropsychological and functional assessment*

Patients were subjected to a battery of EF tests, which included Trail-Making Test (TMT) parts A and B (time to complete, errors, Ratio TMT B:A, and presence of impairment on TMT) (Reitan, 1958), semantic verbal fluency (VF) (Brucki, Malheiros, Okamoto, & Bertolucci, 1997), CLOX parts 1 and 2 (direct scores and Ratio CLOX 2:1) (Royall, Cordes, & Polk, 1998), and Cambridge Cognitive

Examination (CAMCOG) Working Memory and Abstraction subtests (Bottino et al., 2001). Working Memory was assessed through CAMCOG's items 159–160, corresponding to ability to count backwards from 20 to 1 and ability to subtract serial 7s backwards from 100. The Ratio CLOX 2:1 was calculated in order to remove the influence of visuospatial praxis over the task and provide a more sensitive index for EF. Global cognitive performance was evaluated through Mini-Mental State Examination (MMSE) (Brucki, Nitrini, Caramelli, Bertolucci, & Okamoto, 2003) and CAMCOG. Staging of cognitive impairment was made using Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes, Berg, Danziger, Coben, & Martin, 1982).

Hachinski Ischemic Score (HIS) was applied to measure the likelihood for a cerebrovascular etiology of the cognitive deficits, which was carried out through scoring the presence of vascular risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, history of stroke, and associated atherosclerosis) and of clinical features suggestive of VCI (abrupt onset, stepwise deterioration, fluctuating course, nocturnal confusion, preservation of personality, depression, somatic complaints, emotional incontinence, focal neurological signs, and symptoms). Scores below 5 were indicative of neurodegenerative disorders, whereas scores above 6 suggested VCI (Hachinski et al., 1975).

IADL was quantified using Pfeffer's Functional Activities Questionnaire (FAQ) (Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance, & Filos, 1982) and the CDR's "Functional Subsum" (CDR-FUNC) (Tractenberg, Weiner, Cummings, Patterson, & Thal, 2005). The latter corresponds to the sum of scores on Judgment/Problem Solving, Community Affairs, Home/Hobbies, and Self-Care boxes, ranging from 0 (no functional impairment) to 12 (severe functional impairment) points. The CDR was obtained through interviews of patients and informants. FAQ was administered to an informant, who rated the patient's performance over the preceding 4 weeks on 10 categories of IADL: (1) financial management; (2) shopping; (3) using the stove to prepare coffee or tea; (4) cooking; (5) keeping track with current events; (6) attending to and understanding a television program, newspaper or a book; (7) remembering appointments, holidays, or special dates; (8) medication management; (9) walking around neighborhood without getting lost; and (10) staying safely alone at home. Scores on FAQ range from 0 (no functional impairment) to 30 (total dependence).

### *Neuroimaging*

All participants underwent MRI of the brain on a 1.5T GE Signa Horizon machine. A modified version of the Fazekas Scale (mF) was used to assess periventricular and deep subcortical WMH on fluid attenuation inversion recovery images (van Straaten et al., 2006). Hippocampal atrophy

(HA) was measured through de Leon's scale (de Leon et al., 1997). Both Fazekas and de Leon were scored by a trained radiologist and a neurologist blind to the clinical and cognitive data.

Patients presenting moderate ( $mF = 2$ , corresponding to  $18.83 \pm 7.7$  mL of mean WMH volume) and severe ( $mF = 3$ , equivalent to  $51.35 \pm 26.1$  mL of mean WMH volume) WMH were included in the study (van Straaten et al., 2006).

de Leon's scale was used to rule out individuals with HA compatible with neurodegenerative disorders, thus the cut-off score of  $HA \leq 1$  was adopted as inclusion criteria for this study. Since depression might play a confounding effect over both cognitive and functional assessments, individuals with significant depressive symptoms, as demonstrated by Cornell Depression Scale  $> 8$ , were excluded (Carthery-Goulart et al., 2007).

### Statistical analysis

Data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences version 20 for Windows. Pearson's chi-square was applied to assess distribution of categorical variables (gender and CDR) between groups. Mean scores in age, years of schooling, as well as cognitive tests (MMSE, CAMCOG, TMT, VF, CLOX, and Working Memory, Abstraction) and functional status (FAQ and CDR-FUNC), were compared in pairs using Mann-Whitney *U*-test. Correlations between mean scores in EF assessment and functional measures, as well as with FAQ's and CDR-

FUNC's subitems, were evaluated through Spearman's Rho. Statistical significance was set at .05.

### Ethics

This study is part of a project on vascular-related cognitive disorders, approved by the Ethics Committee of the Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro (CEP-IPUB-UFRJ), under protocol number 416.952. Informed consent was obtained from participants or from a legal responsible prior to enrolment.

### Results

Sociodemographic variables and mean scores in cognitive and functional assessments among groups are presented in Table 1. Normal controls (NC) and groups  $mF = 2$  and  $mF = 3$  did not significantly differ in distribution of genders ( $p = .40$ ) and age ( $p = .70$ ). Individuals with moderate WMH presented more years of schooling ( $p < .05$ ) and achieved significantly higher scores in MMSE ( $p = .02$ ) in comparison to group with severe WMH. HIS did not significantly differ between  $mF = 2$  and  $mF = 3$  groups. Cognitive assessment distinguished the three groups in our study, with the exception of scores in TMT A, Errors in TMT A, and Ratio CLOX 2:1. Group  $mF = 3$  performed significantly worse than group  $mF = 2$  in CAMCOG ( $p < .01$ ), TMT B ( $p < .01$ ), Ratio TMT B:A ( $p = .02$ ), VF ( $p < .01$ ), CLOX 1 ( $p < .01$ ), Working Memory ( $p < .01$ ), and Abstraction ( $p < .01$ ). A trend for significant

Table 1. Sociodemographic variables, cognitive, and functional assessments in groups.

	NC	$mF = 2$	$mF = 3$	Significance
Gender (male/female)	5/11	5/5	4/10	n.s.
Age (years)	$72.5 \pm 8.66$	$72.9 \pm 6.93$	$73.35 \pm 7.99$	n.s.
Schooling (years)	$11.37 \pm 3.94$	$12.1 \pm 4.99$	$7.78 \pm 4.33$	NC ≠ $mF = 3$ *; $mF = 2 \neq mF = 3$ *
MMSE (years)	$28.31 \pm 1.77$	$28.8 \pm 1.13$	$24.85 \pm 7.33$	NC ≠ $mF = 3$ *; $mF = 2 \neq mF = 3$ *
CDR (0/0.5/1/2/3)	16/0/0/0/0	3/6/1/0/0	2/10/1/1/0	NC ≠ $mF = 2$ **; NC ≠ $mF = 3$ **
HIS	$1.15 \pm 1.46$	$5.33 \pm 4.45$	$5.88 \pm 3.62$	NC ≠ $mF = 2$ *; NC ≠ $mF = 3$ **
CAMCOG	$91.68 \pm 4.02$	$90.10 \pm 7.18$	$77.35 \pm 11.80$	NC ≠ $mF = 3$ **; $mF = 2 \neq mF = 3$ *
TMT A	$66.25 \pm 19.79$	$63.20 \pm 22.52$	$120.84 \pm 115.22$	n.s.
Errors in TMT A	$0.06 \pm 0.25$	$0.0 \pm 0.0$	$0.53 \pm 1.39$	n.s.
TMT B	$151.06 \pm 60.35$	$159.88 \pm 144.23$	$299.09 \pm 142.92$	NC ≠ $mF = 3$ *; $mF = 2 \neq mF = 3$ *
Errors in TMT B	$0.68 \pm 1.01$	$1.22 \pm 1.39$	$2.09 \pm 2.02$	NC ≠ $mF = 3$ *
TMT B:A	$2.34 \pm 0.84$	$2.42 \pm 1.09$	$3.68 \pm 1.40$	NC ≠ $mF = 3$ *; $mF = 2 \neq mF = 3$ *
TMT B-A	$84.81 \pm 51.53$	$98.77 \pm 126.44$	$200.90 \pm 108.59$	NC ≠ $mF = 3$ *; $mF = 2 \neq mF = 3$ *
VF	$16.62 \pm 2.96$	$18.60 \pm 2.98$	$13.16 \pm 4.04$	NC ≠ $mF = 3$ *; $mF = 2 \neq mF = 3$ *
CLOX 1	$13.43 \pm 1.93$	$14.30 \pm 1.33$	$11.07 \pm 4.87$	NC ≠ $mF = 3$ *; $mF = 2 \neq mF = 3$ *
CLOX 2	$14.53 \pm 0.51$	$14.80 \pm 0.42$	$12.28 \pm 3.89$	n.s.
Ratio CLOX 2:1	$1.11 \pm 0.18$	$1.04 \pm 0.09$	$1.13 \pm 0.27$	n.s.
Working Memory	$5.68 \pm 1.62$	$6.20 \pm 1.03$	$3.85 \pm 2.03$	NC ≠ $mF = 3$ *; $mF = 2 \neq mF = 3$ *
Abstraction	$6.50 \pm 1.50$	$6.20 \pm 2.39$	$3.92 \pm 1.81$	NC ≠ $mF = 3$ *; $mF = 2 \neq mF = 3$ *
FAQ	$0.12 \pm 0.34$	$1.70 \pm 3.40$	$1.78 \pm 2.63$	n.s.
CDR-FUNC	$0.00 \pm 0.00$	$0.65 \pm 1.27$	$1.39 \pm 1.85$	NC ≠ $mF = 3$ *

Notes: n.s. = not significant; \* =  $p < .05$ ; \*\* =  $p < .01$ . MMSE = Mini-Mental State Examination; CDR = Clinical Dementia Rating; HIS = Hachinski Ischemic Score; CAMCOG = Cambridge's Cognitive Evaluation; TMT = Trail-Making Test; TMT B:A = Ratio TMT B/TMT A; TMT B-A = Difference TMT B-TMT A; VF = Verbal Fluency; CLOX = Executive Clock Drawing Task; Ratio CLOX 2:1 = Ratio CLOX 2/CLOX 1; FAQ = Pfeffer's Function Activities Questionnaire; CDR-FUNC = CDR's Functional Subsum.

difference was identified is relation to mean scores in CLOX 2 ( $p = .06$ ) between mF = 2 and mF = 3 groups. Functional status did not differ between groups.

The correlation analyses, as presented on Table 2, showed moderate negative relationships between CLOX 1 and 2 and CDR-FUNC (rho =  $-.572$ ,  $p = .03$ ; rho =  $-.581$ ,  $p = .02$ , respectively) in mF = 3 group. CLOX 2 strongly correlated with FAQ (rho =  $-.745$ ,  $p < .001$ ), whereas Ratio CLOX 2:1 presented moderate correlation with FAQ (rho =  $-.551$ ,  $p = .04$ ) in this group. A trend for negative moderate-to-strong correlation was identified between scores in Abstraction and FAQ in mF = 2 group (rho =  $-.596$ ,  $p = .06$ ).

The analyses of correlations between EF tasks and FAQ's subitems showed moderate-to-strong correlation between performance in TMT A and shopping ability (rho =  $.621$ ,  $p < .05$ ) in mF = 3 group. In the same group, medication management correlated with scores in CLOX 1 (rho =  $-.561$ ,  $p < .05$ ) and 2 (rho =  $-.697$ ,  $p < .001$ ) and with Errors in TMT A (rho =  $.614$ ,  $p < .05$ ). Also, remembering appointments strongly correlated with performance in CLOX 2 (rho =  $-.713$ ,  $p < .001$ ) and showed moderate correlation with Ratio CLOX2:1 (rho =  $-.509$ ,  $p < .05$ ). Cooking ability correlated with CLOX 1 (rho =  $-.643$ ,  $p < .05$ ) and 2 (rho =  $-.667$ ,  $p < .05$ ) and with Ratio CLOX 2:1 (rho =  $.745$ ,  $p < .05$ ) in mF = 2 group. Those results are depicted on Table 3. In group mF = 3, significant relationships were found between TMT B-A and CDR's Problem Solving (rho =  $.598$ ,  $p < .05$ ) and Community Affairs (rho =  $.554$ ,  $p < .05$ ) subitems (Table 4).

## Discussion

Ecological validity in neuropsychological assessment refers to the functional and predictive relationship between the

patient's performance on a cognitive test and the behavior in a correspondent task in real-world settings. Since the late 1980s, it has been recognized as a vital concept for interpreting tests' findings; however, limited research exists on this field up to the present (Spooner & Pachana, 2006). Executive dysfunction in older people has been considered an important factor associated with loss of functional competence according to several studies, but over the last decade, a growing number of studies claimed that those methods of assessing EF might present low external value (Cahn-Weiner, Malloy, Boyle, Marran, & Salloway, 2000; Mahurin et al., 2006; Royall, Palmer, Chiodo, & Polk, 2005; van Hooren et al., 2005). To overcome this problem, some authors have chosen to rate the severity of behavioral abnormalities associated with fronto-executive dysfunction, such as impulsivity, euphoria, lack of social awareness etc., using a Likert-type scale administered to an informant (e.g., the Behavior Rating of EF and the Dysexecutive Questionnaire from the Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome -BA). They have argued that this instrument would provide a more ecologically valid measure of EF than cognitive tests (Norris & Tate, 2000). However, as pointed out by Toplak et al. (2013), performance-based and informant-based assessments might evaluate different and nonredundant aspects of EF, since results from those two domains of measures demonstrated only modest relationships in studies. Moreover, EF tests might provide a more accurate indicator of the patient's processing efficiency, due to the administration in a highly controlled environment and the fact that those tests are not susceptible to informant bias (Toplak et al., 2013). Therefore, examining the correlates of EF tests and the ability to perform IADL appears to be important to ensure adequate identification of cognitive dysfunction that might lead to functional impairment.

Table 2. Correlations between EF tests and functional measures.

EF test	CDR-FUNC				FAQ			
	mF = 2		mF = 3		mF = 2		mF = 3	
	Effect size <sup>a</sup>	p-Value						
TMT A	-.090	.80	-.030	.92	.157	.66	.212	.48
Errors A	1.00	1.00	.097	.75	1.00	1.00	.274	.36
TMT B	-.228	.55	.323	.33	.100	.79	.358	.27
Errors B	-.316	.40	.196	.56	.030	.93	.134	.69
TMT B:A	-.183	.63	.453	.16	.159	.68	.283	.39
TMT B-A	-.114	.77	.524	.09	.209	.58	.283	.39
VF	-.286	.27	.139	.66	-.556	.09	.258	.41
CLOX 1	-.046	.90	-.572	.03	-.256	.47	-.293	.30
CLOX 2	-.214	.55	-.581	.02	-.498	.43	-.745	<.001
CLOX 2:1	-.319	.36	.036	.90	.094	.79	-.551	.04
Working memory	-.492	.14	-.430	.12	-.315	.37	-.084	.77
Abstraction	-.422	.22	-.085	.77	-.596	.06	-.291	.31

Notes: <sup>a</sup>Spearman's rho. FAQ = Pfeffer's Function Activities Questionnaire; CDR-FUNC = CDR's Functional Subsum; TMT = Trail-Making Test; TMT B: A = Ratio TMT B/TMT A; TMT B-A = Difference TMT B-TMT A; VF = Verbal Fluency; CLOX = Executive Clock Drawing Task; Ratio CLOX 2:1 = Ratio CLOX 2/CLOX 1.

Table 3. Correlations between performances on neuropsychological tests and FAQ's categories.

	Finances	Shopping	Stove	Cooking	Events	Attending	Appointments	Medications	Neighborhood	Home
	mF = 2	mF = 3	mF = 2	mF = 3	mF = 2	mF = 3	mF = 2	mF = 3	mF = 2	mF = 3
TMT A	-.525	-.013	-.525	.621*	.000	.525	-.348	-.078	.000	.000
Errors A	.000	-.231	.000	.302	.000	.000	-.157	.000	.000	.000
TMT B	-.274	.270	-.274	.400	.000	.548	.000	.137	.000	.000
Errors B	-.437	.328	-.437	.221	.000	.583	.221	.024	.000	.000
TMT B:A	.000	.027	.000	-.200	.000	.548	.200	.365	.000	.000
TMT B-A	-.137	.081	-.137	.000	.000	.548	.100	.251	.000	.000
VF	.059	.263	.059	-.439	.000	.412	.263	-.228	.000	.000
CLOX 1	.214	-.014	.214	.119	.000	-.643*	.070	-.255	-.454	.000
CLOX 2	.167	-.369	.167	-.354	.000	-.667*	.000	-.311	-.467	-.161
CLOX 2:1	-.166	-.482	-.166	-.096	.000	.745*	.035	.364	-.318	-.321
Working	-.188	.056	-.188	-.245	.000	.314	.419	.056	-.280	-.511
Memory										
Abstraction	.060	.137	.060	-.351	.000	-.418	.247	-.231	.071	.000

Notes: \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ . TMT = Trail-Making Test; TMT B:A = Ratio TMT B/TMT A; TMT B-A = Difference TMT B-TMT A; VF = Verbal Fluency; CLOX = Executive Clock Drawing Task; Ratio CLOX 2:1 = Ratio CLOX 2/CLOX 1.

Table 4. Correlations between performances on neuropsychological tests and CDR-FUNC's categories.

	Problem solving		Community		Home/Hobbies		Self-care	
	mF = 2	mF = 3	mF = 2	mF = 3	mF = 2	mF = 3	mF = 2	mF = 3
TMT A	-.207	-.102	.216	-.196	-.129	-.131	-.130	-.131
Errors A	-.295	.000	-.032	.000	.025	.000	.339	.000
TMT B	.406	-.228	-.297	-.274	.000	-.274	.000	-.274
Errors B	.295	-.316	.401	-.437	.000	-.437	-.132	-.437
TMT B:A	.441	-.183	.309	.000	.289	.000	.000	.000
TMT B-A	-.114	.598*	-.137	.554*	-.137	.289	-.137	.299
VF	.347	-.365	.097	-.307	-.180	-.354	-.221	-.354
CLOX 1	-.465	.083	-.417	-.064	-.107	-.375	-.107	
CLOX 2	-.404	-.161	-.311	-.332	-.375	-.107	-.375	
CLOX 2:1	-.159	-.321	-.208	-.247	-.172	-.248	-.289	-.248
Working Memory	-.163	-.511	-.311	-.281	-.345	-.282	-.210	-.282
Abstraction	-.136	-.404	-.317	-.311	-.005	-.358	-.188	-.358

Notes: \* $p < .05$ . TMT = Trail-Making Test; TMT B:A = Ratio TMT B/TMT A; TMT B-A = Difference TMT B-TMT A; VF = Verbal Fluency; CLOX = Executive Clock Drawing Task; Ratio CLOX 2:1 = Ratio CLOX 2/CLOX 1.

In the present study, some tests showed significant relationships with functional measures. Performances in CLOX correlated with global scores in FAQ and CDR-FUNC in individuals with severe WMH. Moreover, moderate-to-strong correlations were identified between scores in CLOX and ability to manage medications, which might yield the importance of goal selection, planning, motor sequencing, selective attention, and self-monitoring, related to the prefrontal cortex and the right parietal cortex, to both tasks (Royall et al., 1998). Therefore, drawing and copying the figure of a clock, as required by CLOX, might resemble and recruit similar cortical and subcortical structures as looking up a prescription, identifying the correct medications, opening the bottle, selecting the correct amount of pills, and taking the correct medications. Consistently, performance Errors in TMT A, which might be considered tracking or proximity errors, possibly share the importance of attentive component with the ability to take medications correctly (Mahurin et al., 2006). TMT A correlated with shopping ability, which may suggest the role of visual tracking ability to fulfill this task (Fals-Stewart, 1992). Furthermore, remembering appointments, holidays, and special dates strongly correlated with scores in CLOX. Although it is consensual that medial temporal cortex crucially participates during episodic memory tasks, functional imaging studies have implicated left prefrontal cortex for the efficient retrieval of episodic information. Based on recent neuropsychological evidences, it has been suggested that remembering a special date may depend on at least two cognitive processes related to prefrontal cortex: (1) *retrieval cue specification*, which is the systematic analysis of semantic relations between the retrieval cue (e.g., the characteristics of a certain period of the year, such as climate changes) and a known relevant event (e.g., someone's birthday or a holiday) and (2) *recollection monitoring*, which is the process of evaluating the products of memory retrieval with respect to their relevance to the task (Dobbins, Foley, Schacter, & Wagner, 2002). Finally, TMT B-A moderately correlated with CDR's Problem Solving and Community Affairs subitems in subjects with severe WMH. That is consistent with a previous study that reported significant correlations between TMT B-A and scores on a computerized version of Iowa Gambling Test (Hot, Ramdeen, Borg, Bollon, & Couturier, 2014). Cognitive speed, set shifting, and inhibitory control, assessed by TMT, might play an important role to tasks evolving decision-making, which is deemed crucial for solving everyday-life problems.

In older people with moderate WMH, a trend for significant correlation was found between Abstraction and scores in FAQ, which is in line with previous studies that considered impairment in this function as a cognitive marker for early stages of VCI (Sudo et al., 2010). It might as well reflect the importance of abstract thinking for problem-solving ability, decision-making, and social

behavior (Adolphs, 2003; Delis, Squire, Bahrle, & Massman, 1992; Spink, 2010). It has been suggested by researchers that abstraction may be beneficial for creativity and performance on a task might lead for more remote and diverse solutions from abstractly conceiving than from concretely thinking of a problem (Förster, Friedman, & Liberman, 2004). CLOX strongly correlated with cooking ability in this group, which might suggest the importance of functions assessed by this test to complete the task of preparing a meal.

Impairments in cognitive tests and the associated difficulties to exercise IADL might result from cortical–subcortical disconnections due to cerebrovascular disease. To the best of our knowledge, this is the first report on the correlates of EF performance and ability to complete IADL in a sample with SIVD. Other findings in this study should be acknowledged. In spite of presenting sufficient amount of small vessel disease to impair cognition (O'Brien, 2006; Schmidt et al., 2010), individuals with mF = 2 showed overall preserved EF performances. Group with mF = 3 had significantly lower scores in EF assessment, though less years of schooling compared to the other group might have contributed to the worse cognitive performances. Moreover, it is possible that cognitive evaluation of individuals with moderate WMH has suffered from ceiling-effect, and the instruments applied to assess EF might not present sensitivity to detect mild alterations in cognitive function of those participants. Hence, a proper cognitive battery to investigate executive dysfunction due to WMH below the severe threshold still needs to be developed. The small number of participants in the group mF = 2 might also have influenced the size-effect of our analyses. The detection of individuals with moderate and severe WMH, who presented CDR = 0 (no dementia), might reflect the lack of sensitivity of this instrument to assess individuals with VCI, in which memory might be preserved until advanced stages. Furthermore, CDR-FUNC might not be as useful as FAQ for measuring impairments in IADL, as it only comprises four broad functional categories, instead of individually assessing a set of everyday-life tasks. Thus, subtle difficulties in one or few specific tasks might be overlooked by this instrument. Likewise, scores in HIS were relatively low in subjects with moderate and severe WMH. This may have occurred because the scale includes clinical features that are typically identified in VCI due to large-vessel disease (abrupt onset, stepwise course, history of stroke), which are not usually found in SIVD.

Limitations of this study are presented as follows: firstly, the association between neuropsychological assessment and performance in real-world tasks has been considered only modest in the literature (Odhuba et al., 2005). Consistently, in this study, most EF tests presented no correlation with measures of functional status, which might corroborate with the concept of lack of specificity

of those instruments to predict difficulties in everyday tasks. Among factors that might disturb the relationship between test performance and real-world functioning, some could be outlined, as listed: (1) suppression of “external factors” (e.g., noise, distracting stimuli) in laboratory settings might benefit performances in tests; (2) specificity of neuropsychological tests to one or few cognitive constructs might not reflect complexity of real-world tasks; (3) limited duration of tests, while real-world tasks may take place over a long time period; (4) tests usually don’t consider individual approaches and compensatory strategies to problem solving, such as the use of shopping lists and maps; and (5) motivation to complete a test might not be the same of a task in the real world (Markotte, Scott, Kamat, & Heaton, 2010). Moreover, other studies including a larger sample, a population-based setting, and a longitudinal design are needed to confirm our results.

In addition, the use of a visual scale to assess WMH in this study should be commented. Possible discrepancies between various visual scales and the reports of a lack of linearity among scores and clinical findings might have suggested the need of automated WMH measurements in previous studies (van Straaten et al., 2006). On the other hand, studies that dealt with reliability of WMH assessment described a high correlation between visual scales and semi-automated region of interest-based volumetry, and comparable associations between lesion load and clinical parameters irrespective of the method of measuring WMH (Gouw et al., 2006; Kapeller et al., 2003). In the literature, semi-automated volumetry has been described as time-consuming and dependent on the user interference, whereas fully automated segmentation programs have shown only reasonable accuracy to measure WMH, specifically in cases with low lesion load, up to the present (Olsson et al., 2013; Smart, Firbank, & O’Brien, 2011; Steenwijk et al., 2013). Therefore, the best method for the measurement of WMH is still to be established and visual scales remain as a fast and reliable alternative for this purpose.

Mounting evidence suggests an association between deep WMH and intracranial large-artery atherosclerosis (Lee et al., 2011), although controversies in this field exist (de Leeuw et al., 2000; Schulz, Gruter, Briley, & Rothwell, 2013; Streifler et al., 1995). Other possible mechanisms associated with hypoperfusion of periventricular and deep white matter result from pathological changes in small penetrating cerebral arteries due to long-term exposure to vascular risk factor (e.g., arterial hypertension, cigarette smoking, diabetes mellitus), such as thickening of the vessels’ walls, luminal narrowing, increase of oxidative stress and inflammatory markers, and disruption in the blood–brain barrier (Simpson et al., 2007; Wardlaw, Sandercock, Dennis, & Starr, 2003). Since the aim of the present cross-sectional study was to explore

the correlations between severity of WMH and functional status, we did not conduct an etiological investigation of the mechanisms involved in the cerebrovascular lesions. Further studies that focus on the causative factors for WMH, including carotid Doppler examination, may contribute for the formulation of preventive strategies for cerebrovascular disease and cognitive decline.

Our findings support that a set of ecologically valid EF tests to evaluate cases of SIVD, especially those with WMH below severe stage, still needs to be developed. In addition, the authors suggest that a combination of EF tests, with the inclusion of TMT and CLOX, should be used in clinical settings, as they might be predictors of functional impairment in individuals with severe WMH.

### Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

### Funding

Jerson Laks receives a grant from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil (Researcher 2).

### References

- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience: Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 165–178. doi:10.1038/nrn1056
- Bottino, C. M. C., Stoppe, A., Scalco, A. Z., Ferreira, R. C. R., Hototian, S. R., & Scalco, M. Z. (2001). Validade e confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX. *Arquivos De Neuropsiquiatria*, 59, 20.
- Brucki, S. M. D., Malheiros, S. M. F., Okamoto, I. H., & Bertolucci, P. H. F. (1997). Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arquivos De Neuropsiquiatria*, 55, 56–61. doi:10.1590/S0004-282X1997000100009
- Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., & Okamoto, I. H. (2003). Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos De Neuropsiquiatria*, 61, 777–781. doi:10.1590/S0004-282X2003000500014
- Burgess, B. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 547–558. doi:10.1017/S1355617798466037
- Cahn-Weiner, D. A., Malloy, P. F., Boyle, P. A., Marran, M., & Salloway, S. (2000). Prediction of functional status from neuropsychological tests in community-dwelling elderly individuals. *The Clinical Neuropsychologist (Neuropsychology, Development and Cognition: Section D)*, 14, 187–195. doi:10.1076/1385-4046(200005)14:2;1-Z;FT187
- Carthery-Goulart, M. T., Areza-Fegyveres, R., Schultz, R. R., Okamoto, I., Caramelli, P., Bertolucci, P. H., & Nitrini, R. (2007). Versão brasileira da Escala Cornell de depressão em demência (Cornell depression scale in dementia). *Arquivos De Neuropsiquiatria*, 65, 912–915. doi:10.1590/S0004-282X2007000500037
- de Leeuw, F. E., de Groot, J. C., Bots, M. L., Witteman, J. C., Oudkerk, M., Hofman, A., ... Breteler, M. M. (2000). Carotid

- atherosclerosis and cerebral white matter lesions in a population based magnetic resonance imaging study. *Journal of Neurology*, 247, 291–296. doi:10.1007/s004150050586
- de Leon, M. J., Convit, A., DeSanti, S., Bobinski, M., George, A. E., Wisniewski, H. M., ... Saint Louis, L. A. (1997). Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 9, 183–190. doi:10.1017/S1041610297004900
- Debette, S., & Markus, H. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 341, c3666. doi:10.1136/bmj.c3666
- Delis, D. C., Squire, L. R., Bahrle, A., & Massman, P. (1992). Componential analysis of problem-solving ability: Performance of patients with frontal lobe damage and amnesia patients on a new sorting test. *Neuropsychologia*, 30, 683–697. doi:10.1016/0028-3932(92)90039-O
- Dobbins, I. G., Foley, H., Schacter, D. L., & Wagner, A. D. (2002). Executive control during episodic retrieval: Multiple prefrontal processes subserve source memory. *Neuron*, 35, 989–996. doi:10.1016/S0896-6273(02)00858-9
- Dufouil, C., Chalmers, J., Coskun, O., Besançon, V., Bousser, M. G., Guillou, P., ... Tzourio, C. (2005). Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: The PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging substudy. *Circulation*, 112, 1644–1650. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163
- Engelhardt, E., Moreira, D. M., Alves, G. S., Lanna, M. E., Alves, C. E., Ericeira-Valete, L., ... Laks, J. (2009). Binswanger's disease and quantitative fractional anisotropy. *Arquivos De Neuropsiquiatria*, 67, 179–184. doi:10.1590/S0004-282X2009000200002
- Erkinjuntti, T., Inzitari, D., Pantoni, L., Wallin, A., Scheltens, P., Rockwood, K., ... Desmond, D. W. (2000). Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 59, 23–30.
- Fals-Stewart, W. (1992). An interrater reliability study of the trail making test (parts A and B). *Perceptual and Motor Skills*, 74, 39–42. doi:10.2466/pms.1992.74.1.39
- Förster, J., Friedman, R. S., & Liberman, N. (2004). Temporal construal effects on abstract and concrete thinking: Consequences for insight and creative cognition. *Journal of Personality and Social Psychology*, 87, 177–189. doi:10.1037/0022-3514.87.2.177
- Gouw, A. A., Van der Flier, W. M., van Straaten, E. C., Barkhof, F., Ferro, J. M., Baezner, H., ... Scheltens, P. (2006). Simple versus complex assessment of white matter hyperintensities in relation to physical performance and cognition: The LADIS study. *Journal of Neurology*, 253, 1189–1196. doi:10.1007/s00415-006-0193-5
- Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., ... Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of Neurology*, 32, 632–637. doi:10.1001/archneur.1975.00490510088009
- Hot, P., Ramdeen, K. T., Borg, C., Bolland, T., & Couturier, P. (2014). Impaired decision making in Alzheimer's disease: A deficit of cognitive strategy selection? *Clinical Psychological Science*, 2, 328–335. doi:10.1177/2167702613504094
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 140, 566–572. doi:10.1192/bj.p.140.6.566
- Hugues, T. F., Chang, C. C., Bilt, J. V., Snitz, B. E., & Ganguli, M. (2012). Mild cognitive deficits and everyday functioning among older adults in the community: The Monongahela-Youghiogheny healthy aging team study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 836–844. doi:10.1097/JGP.0b013e3182423961
- Johnson, J. K., Lui, L. Y., & Yaffe, K. (2007). Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62, 1134–1141. doi:10.1093/gerona/62.10.1134
- Kapeller, P., Barber, R., Vermeulen, R. J., Ader, H., Scheltens, P., Freidl, W., ... Fazekas, F. (2003). Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: Scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke*, 34, 441–445. doi:10.1161/01.STR.0000049766.26453.E9
- Kibby, M. Y., Schmitter-Edgecombe, M., & Long, C. J. (1998). Ecological validity of neuropsychological tests: Focus on the California verbal learning test and the Wisconsin card sorting test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13, 523–534. doi:10.1016/S0887-6177(97)00038-3
- Lee, S.-J., Kim, J.-S., Chung, S.-W., Kim, B.-S., Ahn, K.-J., & Lee, K.-S. (2011). White matter hyperintensities (WMH) are associated with intracranial atherosclerosis rather than extracranial atherosclerosis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 53, e129–e32. doi:10.1016/j.archger.2010.07.008
- Mahurin, R. K., Velligan, D. I., Hazleton, B., Mark Davis, J., Eckert, S., & Miller, A. (2006). Trail making test errors and executive function in schizophrenia and depression. *The Clinical Neuropsychologist*, 20, 271–288. doi:10.1080/13854040590947498
- Markotte, T. D., Scott, J. C., Kamat, R., & Heaton, R. K. (2010). Neuropsychology and the prediction of everyday functioning. In T. D. Markotte & I. Grant (Eds.), *Neuropsychology of everyday functioning*. New York, NY: The Guilford Press.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49–100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Norris, G., & Tate, R. L. (2000). The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS): Ecological, concurrent and construct validity. *Neuropsychological Rehabilitation: An International Journal*, 10, 33–45. doi:10.1080/096020100389282
- O'Brien, J. T. (2006). Vascular cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 724–733. doi:10.1097/JGP.0000231780.44684.7e
- Odhuba, R. A., van den Broek, M. D., & Johns, C. (2005). Ecological validity of measures of executive functioning. *British Journal of Clinical Psychology*, 44, 269–278. doi:10.1348/014466505X29431
- Olsson, E., Klasson, N., Berge, J., Eckerström, C., Edman, A., Malmgren, H., & Wallin, A. (2013). White matter lesion assessment in patients with cognitive impairment and healthy controls: Reliability comparisons between visual rating, a manual, and an automatic volumetrical MRI method—the Gothenburg MCI study. *Journal of Aging Research*, 198471. doi:10.1155/2013/198471
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah Jr., C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 37, 323–329. doi:10.1093/geronj/37.3.323
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271–276. doi:10.2466/pms.1958.8.3.271

- Royall, D., Cordes, J. A., & Polk, M. (1998). CLOX: An executive clock drawing task. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64, 588–594. doi:[10.1136/jnnp.64.5.588](https://doi.org/10.1136/jnnp.64.5.588)
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A., Rummans, T. A., Kaufer, D. I., ... Coffey, C. E. (2002). Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. A report from the committee on research of the American neuropsychiatric associations. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 14, 377–405. doi:[10.1176/appi.neuropsych.14.4.377](https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14.4.377)
- Royall, D. R., Palmer, R., Chiodo, L. K., & Polk, M. J. (2005). Executive control mediates memory's association with change in instrumental activities of daily living: The freedom house study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 11–17. doi:[10.1111/j.1532-5415.2005.53004.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53004.x)
- Sachdev, P., Kalaria, R., O'Brien, J., Skoog, I., Alladi, S., Black, S. E., ... Scheltens, P. (2014). Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders a VASCOG statement. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 28, 206–218. doi:[10.1097/WAD.0000000000000034](https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034)
- Schmidt, R., Ropele, S., Ferro, J., Madureira, S., Verdelho, A., Petrovic, K., ... Fazekas, F. (2010). Diffusion-weighted imaging and cognition in the leukoaraiosis and disability in the elderly study. *Stroke*, 41, e402–e408. doi:[10.1161/STROKEAHA.109.576629](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.576629)
- Schulz, U. G., Gruter, B. E., Briley, D., & Rothwell, P. M. (2013). Leukoaraiosis and increased cerebral susceptibility to ischemia: Lack of confounding by carotid disease. *Journal of the American Heart Association*, 2, e000261. doi:[10.1161/JAHA.113.000261](https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000261)
- Simpson, J. E., Fernando, M. S., Clark, L., Ince, P. G., Matthews, F., Forster, G., ... Wharton, S. B. (2007). White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: Astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33, 410–419. doi:[10.1111/j.1365-2990.2007.00828.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00828.x)
- Smart, S. D., Firbank, M. J., & O'Brien, J. T. (2011). Validation of automated white matter hyperintensity segmentation. *Journal of Aging Research*, 2011, 391783. doi:[10.4061/2011/391783](https://doi.org/10.4061/2011/391783)
- Spink, A. (2010). Human cognition and social behavior. *Information Behavior*, 16, 45–53. doi:[10.1007/978-3-642-11497-7\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-642-11497-7_5)
- Spooner, D. M., & Pachana, N. A. (2006). Ecological validity in neuropsychological assessment: A case for greater consideration in research with neurologically intact populations. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 327–337. doi:[10.1016/j.acn.2006.04.004](https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.04.004)
- Steenwijk, M. D., Pouwels, P. J., Daams, M., Van Dalen, J. W., Caan, M. W., Richard, E., ... Vrenken, H. (2013). Accurate white matter lesion segmentation by k nearest neighbor classification with tissue type priors (kNN-TTPs). *Neuroimage Clinical*, 3, 462–469. doi:[10.1016/j.jneurol.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jneurol.2013.10.003)
- Streifler, J. Y., Eliasziw, M., Benavente, O. R., Hachinski, V. C., Fox, A. J., & Barnett, H. J. (1995). Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease: The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Archives of Neurology*, 52, 21–24. doi:[10.1001/archneur.1995.00540250025008](https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540250025008)
- Sudo, F. K., Alves, C. E., Alves, G. S., Ericeira-Valente, L., Tiel, C., Moreira, D. M., ... Engelhardt, E. (2013). White matter hyperintensities, executive function and global cognitive performance in vascular mild cognitive impairment. *Arquivos De Neuropsiquiatria*, 71, 431–436. doi:[10.1590/0004-282X20130057](https://doi.org/10.1590/0004-282X20130057)
- Sudo, F. K., Alves, C. E. O., Alves, G. S., Ericeira-Valente, L., Tiel, C., Moreira, D. M., ... Engelhardt, E. (2012). Dysexecutive syndrome and cerebrovascular disease in non-amnestic mild cognitive impairment: A systematic review of literature. *Dementia & Neuropsychologia*, 6, 145–151.
- Sudo, F. K., Alves, G. S., Alves, C. E. O., Lanna, M. E., Ericeira-Valente, L., Tiel, C., ... Engelhardt, E. (2010). Impaired abstract thinking may discriminate between normal aging and vascular mild cognitive impairment. *Arquivos De Neuropsiquiatria*, 68, 179–184. doi:[10.1590/S0004-282X2010000200005](https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000200005)
- Toplak, M. E., West, R. F., & Stanovich, K. E. (2013). Practitioner review: Do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54, 131–143. doi:[10.1111/jcpp.12001](https://doi.org/10.1111/jcpp.12001)
- Tractenberg, R. E., Weiner, M. F., Cummings, J. L., Patterson, M. B., & Thal, L. J. (2005). Independence of changes in behavior from cognition and function in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: A factor analytic approach. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17, 51–60. doi:[10.1176/appi.neuropsych.17.1.51](https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17.1.51)
- van Hooren, S. A., Van Boxtel, M. P., Valentijn, S. A., Bosm, H., Ponds, R. W., & Jolles, J. (2005). Influence of cognitive functioning on functional status in an older population: 3- and 6-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 883–888. doi:[10.1002/gps.1373](https://doi.org/10.1002/gps.1373)
- van Straaten, E. C., Fazekas, F., Rostrup, E., Scheltens, P., Schmidt, R., Pantoni, L., ... Barkhof, F. (2006). Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: The LADIS study. *Stroke*, 37, 836–840. doi:[10.1161/01.STR.0000202585.26325.74](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000202585.26325.74)
- Wardlaw, J. M., Sandercock, P. A., Dennis, M. S., & Starr, J. (2003). Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke*, 34, 806–812. doi:[10.1161/01.STR.0000058480.77236.B3](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000058480.77236.B3)

# Neuroimaging criteria and cognitive performance in vascular mild cognitive impairment

## A systematic review

Felipe Kenji Sudo<sup>1</sup>, Gilberto Sousa Alves<sup>1,2</sup>, Chan Tiel<sup>3</sup>, Letice Ericeira-Valente<sup>1</sup>,  
Denise Madeira Moreira<sup>4</sup>, Jerson Laks<sup>1,5</sup>, Elias Engelhardt<sup>3</sup>

**ABSTRACT.** The recognition of Cerebrovascular Disease (CVD) at earlier clinical stages may favor the control of vascular risk factors and prevention of dementia. However, operational criteria for symptomatic phases at non-dementia stages are often difficult, as the current criteria normally require the evidence of extensive subcortical disease. **Objective:** To identify the neuroimaging profile of Vascular Mild Cognitive Impairment (VaMCI), the impact of those aspects over cognition and the neuropsychological tests that distinguished VaMCI from other groups. **Methods:** Searches were performed in Scopus, ISI and PsycINFO, using the following key terms: "vascular mild cognitive impairment" OR "vascular cognitive impairment no dementia" OR "vascular cognitive impairment not demented" OR "subcortical mild cognitive impairment". **Results:** Of 249 papers, 20 studies were selected. Ten of those included only patients with severe White Matter Hyperintensities (WMH), whereas 10 others admitted subjects with moderate-to-severe WMH. Both groups showed poor performances in Executive Function (EF) tasks in comparison to normal controls and other diagnostic groups. Among EF tests, those assessing "complex" EF abilities consistently distinguished VaMCI from other groups, regardless of the severity of WMH. VaMCI subjects with severe or moderate-to-severe WMH showed cognitive deficits in comparison with other groups. "Complex" EF tests were the most useful in differentiating those patients from the other groups. **Conclusion:** The occurrence of VaMCI may be associated with the presence of CVD at moderate levels; the detection of vascular damage at earlier stages may allow the adoption of therapeutic actions with significant effect-sizes.

**Key words:** cerebrovascular disorders, vascular dementia, cerebral infarction, neurological diagnostic techniques.

### CRITÉRIOS DE NEUROIMAGEM E DESEMPENHO COGNITIVO NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE VASCULAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

**RESUMO.** O reconhecimento precoce da Doença Cerebrovascular (DCV) pode permitir o controle de fatores de risco e a prevenção de demência. Contudo, critérios operacionais em seus estágios sintomáticos não-demenciais apresentam problemas, já que critérios atuais requerem a presença de extensa doença isquêmica subcortical. **Objetivo:** Identificar o perfil de neuroimagem do Comprometimento Cognitivo Leve Vascular (CCLV), o impacto destes aspectos sobre a cognição e os testes neuropsicológicos que distinguem CCLV de outros grupos. **Métodos:** Foram realizadas buscas no Scopus, ISI e PsycINFO, usando a estratégia: "vascular mild cognitive impairment" OR "vascular cognitive impairment no dementia" OR "vascular cognitive impairment not demented" OR "subcortical mild cognitive impairment". **Resultados:** De 249 artigos, 20 foram selecionados. 10 destes incluíram apenas pacientes com hiperintensidades de substância branca (HSB) graves, enquanto 10 outros admitiram pacientes com HSB moderadas-a-graves. Ambos os grupos apresentaram desempenho pobre em tarefas de Função Executiva (FE) em comparação com controles normais e outras categorias diagnósticas. Dentre os testes de FE, aqueles que avaliam FE "complexas" diferiram consistentemente CCLV de outros grupos,

---

This study was conducted at the Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro

<sup>1</sup>Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro RJ, Brazil; <sup>2</sup>Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza CE, Brazil; <sup>3</sup>Instituto de Neurologia Deolindo Couto, Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento-INDC-CDA/IPUB, UFRJ, Rio de Janeiro RJ, Brazil; <sup>4</sup>Serviço de Radiologia, Instituto de Neurologia Deolindo Couto (UFRJ); Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro RJ, Brazil. <sup>5</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro RJ, Brazil.

**Felipe Kenji Sudo.** Av. Nossa Senhora de Copacabana, 895/302 – 22060-001 Rio de Janeiro RJ – Brazil. E-mail: fksudo@gmail.com

Disclosure: The authors report no conflicts of interest

Received September 09, 2015. Accepted in final form November 15, 2015.

independentemente da gravidade de HSB. Sujeitos com CCLV e HSB graves ou moderadas-a-graves apresentaram dificuldades cognitivas quando comparados aos demais grupos. Testes que avaliam FE “complexa” foram os mais úteis na diferenciação destes pacientes dos outros grupos. **Conclusão:** A ocorrência de VaMCI pode estar associada à presença de HSB moderadas; a detecção precoce do dano vascular permitiria a adoção de medidas terapêuticas com tamanhos de efeito significativos.

**Palavras-chave:** transtornos cerebrovasculares, demência vascular, infarto cerebral, técnicas de diagnóstico neurológico.

## INTRODUCTION

Vascular Cognitive Impairment (VCI) is an umbrella concept which comprises a continuum of vascular-related cognitive impairment, from high-risk preclinical conditions (“brain-at-risk”) to Vascular Dementia (VaD). Intermediate stages are commonly referred as Vascular Mild Cognitive Impairment (VaMCI) or Vascular Cognitive Impairment No-Dementia (Va-CIND).<sup>1</sup> Recent operational criteria, such as the 2011 American Heart Association (AHS)/American Stroke Association (ASA) scientific statement on vascular contributions to cognitive impairment, suggested that the relationship between CVD and cognitive changes could be characterized whether through the evidence of cognitive deficits succeeding a clinical stroke or through identifying vascular lesions on neuroimaging deemed severe enough to explain the cognitive impairment.<sup>2</sup>

More detailed neuroimaging criteria have been described in the 2014 International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders (VASCOG) statement for diagnosis of Vascular Cognitive Disorders (VCD). In this document, CVD was evidenced by the presence of one of the following changes: [1] extensive and confluent subcortical White Matter Hyperintensities (WMH); [2] large-vessel infarcts: 1 (for Mild VCD) or  $\geq 2$  (for Major VCD); [3] 1 strategically placed infarct (in the thalamus or basal ganglia); [4]  $>2$  lacunar infarcts outside the brainstem or at least 1 lacune combined with extensive WMH; and (5) intracerebral hemorrhages:  $\geq 2$  or 1 strategically placed.<sup>3</sup>

The VASCOG statement represented a more comprehensive neuroimaging criterion in comparison to the AHA/ASA recommendations and a substantial change in relation to the Erkinjuntti’s neuroimaging criteria for Subcortical Ischemic VaD (2000), in which extensive and confluent WMH or moderate WMH combined with at least 5 lacunes was required to characterize CVD.<sup>4</sup> Nonetheless, the persistence in the new criteria of the need for extensive and confluent WMH contrasted with some studies, which have suggested that moderate WMH with less than 5 lacunes could account for cognitive impairments.<sup>5</sup> As indicated by several studies, mild WMH is highly prevalent among normal elderly individuals and

has not been significantly associated with cognitive changes.<sup>6</sup>

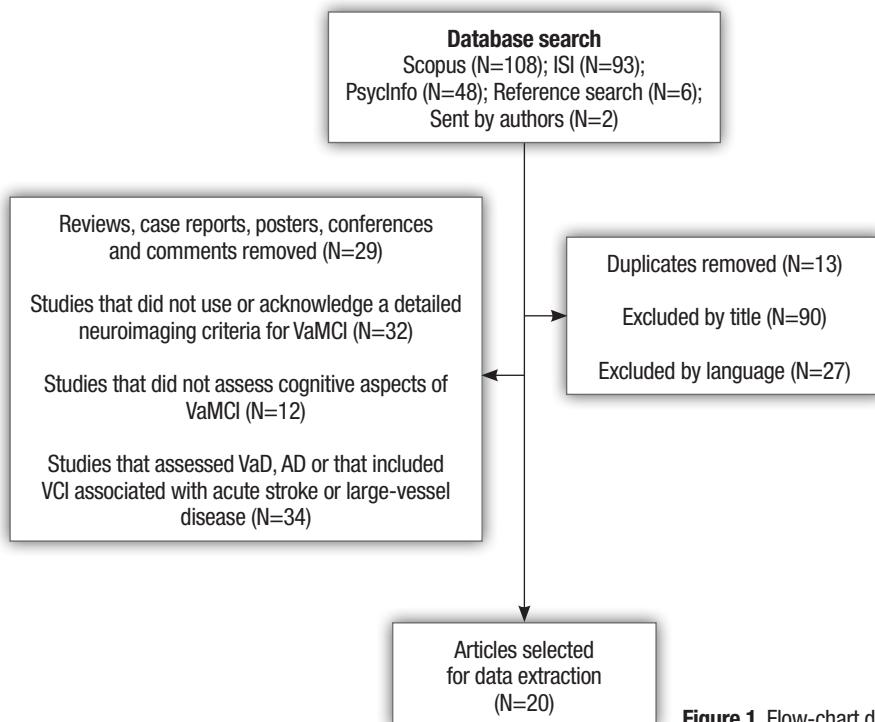
One possible advantage in identifying CVD in its mildest clinical (VaMCI) and neuroimaging (moderate subcortical WMH and less than 5 lacunes) stages is the fact that progression of vascular damage might be preventable. Early detection might allow the adoption of disease-modifying therapies that could prevent the progression of vascular lesions; therefore, it might interrupt the advance of cognitive impairment that could result in VaD. Finally, recent diagnostic criteria for Va-CIND overlap with the ASA/AHA criteria for VaMCI,<sup>7</sup> thus the term VaMCI has been used in this review to refer to both constructs.

According to the above pondering, a systematic review was undertaken aiming: [1] to assess the neuroimaging profile of individuals classified as VaMCI in clinical studies; [2] to determine whether different neuroimaging criteria impact over cognitive findings, and [3] to identify neuropsychological tests that could distinguish VaMCI from normal controls or other diagnostic groups across studies using different criteria for CVD. The authors hypothesized that the choice of establishing the threshold of brain vascular lesions into moderate or severe stages of WMH may account for divergent cognitive findings among studies.

## METHODS

**Data search and selection.** Studies were found through searches in Scopus, ISI Web Of Knowledge and PsycINFO, using the following key terms, in all fields and published in any date: “vascular mild cognitive impairment” OR “vascular cognitive impairment no dementia” OR “vascular cognitive impairment not demented” OR “subcortical mild cognitive impairment”. This search strategy was augmented with hand searches of reference lists of included studies. More articles were obtained from directly contacting authors for relevant papers.

After the searches were performed, articles were included if they were: clinical studies, which included neuroimaging data from individuals with VaMCI; that compared cognitive performances between VaMCI and

**Figure 1.** Flow-chart describing the process of study selection.

other diagnostic groups [VaD, AD, non-vascular MCI (non-VaMCI)] or normal controls; and written in English, French, Spanish or Portuguese.

The authors have excluded studies that: classified individuals as VaMCI based solely on clinical/ neuropsychological aspects (e.g., studies in which the cognitive deficits were judged to have vascular cause through clinical features, such as stepwise progression, sudden onset, gait disturbances, focal neurological signs or those that applied only an ischemic score to identify the presence of cerebrovascular disease); did not assess subjects with MCI, defined as those presenting cognitive impairments that do not fulfill criteria for dementia; did not acknowledge a detailed neuroimaging criterion for the diagnosis of VaMCI (e.g., cognitive impairment considered associated with vascular lesions through subjective evaluation from an expert); did not compare cognitive performances between VaMCI and controls or other diagnostic groups; or included subjects with cortical infarction or cortical atrophy suggestive of large-vessel or neurodegenerative diseases. The current study followed the standard protocols of PRISMA statement.<sup>8</sup>

**Data extraction.** Data were extracted from full-texts by one author (FKS) and reviewed by a second author (EE). Divergences were furtherly discussed among the entire team of authors.

## RESULTS

Of a total of 249 retrieved papers, 20 studies were selected for data extraction. Figure 1 summarizes the stages of data search and selection.

**Clinical criteria for MCI.** Participants in the studies presented objective cognitive deficits and preserved functional status. Mild differences included articles that identified those with cognitive impairments based on performances in screening tests for cognitive deficits (e.g., MMSE  $\geq 24$ , CDR= 0.5, Clock Drawing Test scores lower than 2/6).<sup>9-14</sup> Cognitive impairment was defined as performances 1 to 2 standards deviations (between the 16<sup>th</sup> and the 2<sup>nd</sup> percentile) below mean normative values, in some studies.<sup>15-21</sup> Few studies, all of them prior to 2009, required impairment in memory for diagnosis of MCI;<sup>17,22,23</sup> however, most papers did not include any specific cognitive domain or proposed dysexecutive symptoms as typically associated with VaMCI.

**Neuroimaging criteria for subcortical vascular disease.** Ten of the studies classified subcortical CVD as the presence of white-matter changes compatible with severe WMH and/or at least 5 subcortical lacunes. Five of those followed the criteria proposed by Erkinjuntti et al. (2000) for Binswanger's Disease, which requires the presence of severe WMH, periventricular lesions larger

than 10 mm and deep WMH equal or over 25 mm of diameter.<sup>11,15,16,24,25</sup> A modified version of the Computerized Tomography (CT) criterion for Subcortical Vascular Dementia proposed by Erkinjuntti et al. (2000) was applied in two of the studies. CVD, in those cases, was represented by patchy or diffuse leukoaraiosis and at least one lacunar infarct on neuroimaging.<sup>9,22</sup> Evidence of extensive WMH, defined as lesions larger than 3 mm of diameter in the semioval center and larger than 5 mm in the deep gray nuclei, was the criterion used in one study.<sup>26</sup> Other methods for identification of individuals with severe WMH included semiautomatic white-matter volumetry techniques. Nordahl et al. (2005) classified individuals with WMH extending for more than 19.375% of total white-matter volume as presenting severe WMH.<sup>23</sup> Moretti et al. (2008) computed the presence of CVD by counting voxels corresponding to WMH and identifying those individuals whose lesions corresponded to values over the fourth quartile of volume damage.<sup>10</sup> Table 1 illustrates those findings.

Moderate WMH and/or less than 5 lacunes were deemed sufficient to characterize CVD in ten of the studies. Overall, individuals that scored 2 or more in the modified-Fazekas Scale, corresponding to the presence of moderate periventricular WMH ("smooth halo") with beginning confluent deep WMH, were selected for those studies. Identification of at least 2 lacunar infarcts was an alternative criterion for diagnosis of moderately severe cerebrovascular disease. Table 2 depicts those results.

**Cognitive performances and neuroimaging criteria.** Although the choice of neuropsychological tests varied across studies, cognitive assessment in most cases included tasks that measured executive function (EF), memory, language and visuospatial/ visuoconstructive abilities. Table 3 summarizes the main affected cognitive abilities in the selected studies. EF has been divided into 3 components, following studies that performed a latent variable approach of multiple EF measures: "shifting" (switching between tasks), "inhibition" (deliberate overriding of prepotent responses) and "working memory/updating" (monitoring and rapidly changing new contents).<sup>27</sup> Tests categorized as "less specific EF tests" included tasks that assessed multiple EF dimensions (e.g., Clock Drawing Test, Verbal Fluency etc.), instead of measuring one single aspect of it.<sup>28</sup> Matching between neuropsychological tests and cognitive domains was made in accordance with evidences in the literature.<sup>21,28-40</sup> Table 4 summarizes the correspondence between cognitive domains and neuropsychological tests used in the studies.

Studies using the severe WMH and/or more than 5 lacunes criteria evidenced significant differences among VaMCI, VaD and controls in EF, Memory and Visuospatial/ Visuoconstructive tasks. Tests that measured "impure" and unspecific EF dimensions, labeled herein as "less specific EF tasks", consistently distinguished VaMCI from the other groups, while Working Memory Tasks appear to be less sensitive for detection of VaMCI. As expected, performances in Memory tests identified non-VaMCI from VaMCI, but also differentiated VaMCI from controls in some studies. Global cognitive measures were more accurate in distinguishing VaMCI from controls and VaD than from non-VaMCI.

When moderate-to-severe WMH and/or less than 5 lacunes were used as criteria for CVD, EF, Memory, Visuospatial abilities tests, as well as Global Cognitive assessment, differentiated VaMCI from controls in most studies. Memory and Language tests were accurate measures in distinguishing VaMCI from non-VaMCI. Among EF dimensions, Inhibition and unspecific EF tests consistently detected VaMCI from controls in the selected studies.

## DISCUSSION

The idea that VCI comprises a spectrum of different stages of vascular-related cognitive impairment may suggest that dementia can be preceded by subtle cognitive changes associated with CVD.<sup>41</sup> However, the boundaries of vascular burden that mark the earliest clinical stages of CVD still need to be defined. The importance of establishing the milder pathological clinical phase of VCI resides in the fact that early identification of cognitive decline associated with CVD might allow adequate control of vascular risk factors, so as to prevent progression to dementia. In this perspective, the adoption of the neuroimaging criteria proposed by Erkinjuntti et al. for Binswanger Disease (2000) identified cases in which white-matter injury is already extensive, that may limit the effect-sizes of prophylactic actions. The present article reviewed data suggestive of expressive cognitive changes associated with moderate-to-severe WMH and less than 5 lacunes. Identification of those subjects might allow more effective actions in preventing progression of cognitive decline.

Studies using either severe or moderate-to-severe CVD criteria demonstrated that EF performances could distinguish VaMCI from non-VaMCI, VaD and normal controls. Global and "impure" EF tasks, comprising instruments that assess multiple and complex EF abilities, such as planning, reasoning, decision-making and abstract thinking, appear to be more sensitive in discrimi-

**Table 1.** Studies that included severe (largely confluent) WMH and/or at least 5 lacunes for diagnosis of SVD.

Author, year	N	Groups	Clinical criteria for MCI	Neuroimaging criteria for SVD	Neuropsychological tests
Frisoni et al., 2002	64	VaMCI, VaD, non-VaMCI	Dysexecutive syndrome + memory impairment + unimpaired complex ADL	Patchy WMH or diffuse symmetrical WMH + 1 lacunar infarct	WCST, Category fluency, Letter fluency, Token test, Corsi test, Digit span, Prose recall
Galuzzi et al., 2005	43	VaMCI, non-VaMCI	MMSE $\geq$ 24, CDR=0.5	Patchy WMH or diffuse symmetrical WMH + 1 lacunar infarct	WCST, Category fluency, Letter fluency, Corsi test, Digit Span, Prose recall
Nordahl et al., 2005	42	NC, VaMCI, non-VaMCI	Memory complaints, poor performances in memory tasks, preserved global cognitive performances, unimpaired ADL	WMH extension above the 75th percentile (WMH above 19.375% of total white matter volume)	MMSE, Wechsler Memory Scale Revised, Memory Assessment Scales List Learning, BNT, Block design, Digit Span, Category fluency
Shim et al., 2008	57	NC, VaMCI, non-VaMCI	Objectively measured cognitive decline + unimpaired ADL	Severe WMH, periventricular WMH $>$ 10mm, deep WMH $\geq$ 25 mm	MMSE, 12-word list from HVLT, Digit span, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, BNT, Stroop, Category fluency, Letter Fluency, Go-No Go, Luria Loop test
Moretti et al., 2008	116	VaMCI, atrophic MCI, "cholinergic" MCI	Cognitive complaints + MMSE between 24 and 27, or (MMSE of 28 or higher + Clock Drawing Test of 2/6 or worse) + unimpaired ADL	Number of voxels corresponding to WMH above the upper quartile	Rey word list immediate and delayed recall, Trail Making Test A, B and B-A, Clock Drawing test, Raven matrices, Inverted motor learning, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Category fluency, Letter Fluency, Token test
Fernández et al., 2011	53	NC, VaMCI, non-VaMCI	Petersen (2001), Frisoni (2002)	Extensive WMH (WMH $>$ 3 in semiovale nuclei or $>$ 5 mm in deep grey nuclei) or diffuse symmetrical WMH + 1 lacunar infarct	MMSE, CERAD (Category fluency, BNT, Word list memory test, constructional praxis, TMT A and B), Digit Span, Abstraction, Letter fluency
Bella et al., 2011	20	NC, VaMCI	Not demented (DSM-IV), MMSE $\geq$ 24	Severe WMH, periventricular WMH $>$ 10 mm, deep WMH $\geq$ 25 mm	MMSE, Stroop
Kim et al., 2012	48	VaMCI, VaD	Subjective cognitive complaints; objective cognitive decline below the 1 SD on neuropsychological tests; normal general cognitive function; normal ADL; not demented	Severe WMH, periventricular WMH $>$ 10 mm, deep WMH $\geq$ 25 mm	MMSE, Digit span, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Seoul Verbal Learning Test, Controlled Oral Word Association Test, Stroop
Lee et al., 2014	207	VaMCI, non-VaMCI	Subjective cognitive complaints, normal ADL, cognitive performance $<$ 16th percentile on tests, absence of dementia, focal neurological symptoms/signs	Severe WMH, periventricular WMH $>$ 10 mm, deep WMH $\geq$ 25 mm	MMSE, Digit span, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Seoul Verbal Learning Test, Controlled Oral Word Association Test, Stroop
Sheorajpanday et al., 2014	57	VaMCI, non-VaMCI	First presentation of cognitive decline, age $\geq$ 55 years, intact ADL, not VaD (NINDS-AIREN), presumed vascular cause	Severe WMH, periventricular WMH $>$ 10 mm, deep WMH $\geq$ 25 mm	MMSE, Wechsler Memory Scale III, Wechsler Adult Intelligence Scale III, TMT A and B, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Digit span, Category fluency, Letter fluency, Raven matrices

**Table 2.** Studies that included moderate (beginning confluent; smooth halo) WMH and/or less than 5 lacunes required for diagnosis of SVD.

Author, year	N	Groups	Clinical criteria for MCI	Neuroimaging criteria for SVD	Neuropsychological tests
Norlund et al., 2007	180	NC, VaMCI, non-VaMCI	Subjective and objective cognitive impairment for more than 6 months not demented.	Moderate WMH or 2 or more lacunes	Visual Object and Space Perception, Assessment of Subtle Language Deficits, Parallel Serial Mental Operations, TMT
Gainotti et al., 2008	142	NC, VaMCI, non-VaMCI	Long-term Memory performance < 2 scores from cutoff, no cognitive impairment in non-memory domains, preserved functional status	2 or more subcortical infarcts (below 2 cm of size) or 1 subcortical infarct + periventricular WMH of any size	RAVLT, Rey-Osterreith Complex Figure, Digit and Spatial Span, phonological and categorical verbal fluency, Raven's Standard Progressive Matrices, Multiple Features Targets Cancellation, VIII's test for temporal rule induction, Stroop interference test
Zhou et al., 2009a	156	NC, VaMCI, non-VaMCI	Cognitive impairment + CDR=0.5 + unimpaired ADL	Wahlund scale ≥ 2 or more than 2 lacunes	MMSE, Digit Span Backwards and Forward, WHO-UCLA AVLT, Rey-Osterreith Complex Figure, Stroop, Semantic Verbal Fluency, WAIS-RC, California Card Sorting Test, CDT
Zhou et al., 2009b	160	NC, VaMCI	Cognitive impairment + CDR=0.5 + unimpaired ADL	Wahlund scale ≥ 2 or more than 2 lacunes	MMSE, Digit Span Backwards and Forward, WHO-UCLA AVLT, Rey-Osterreith Complex Figure, Stroop, Semantic Verbal Fluency, WAIS-RC, California Card Sorting Test, CDT
Norlund et al., 2011	216	VaMCI, non-VaMCI, VaMCI and non-VaMCI with and without biological markers	Cognitive complaint+ objective cognitive decline + not demented + unimpaired ADL	Moderate WMH or 2 or more lacunes	Digit Symbol, TMT, Digit Span, RAVLT, Wechsler's Logical Memory, Rey-Osterreith Complex Figure, Visual Object and Space Perception, Block Design, Token Test, Boston Naming, Semantic Verbal Fluency, Parallel Serial Mental Operations, Dual Task, Stroop, Wisconsin Card Sorting Test, Cognitive Estimation Test
Marra et al., 2011	135	VaMCI, non-VaMCI	subjective and objective cognitive deficits (worse than 1.67 SD from normal values) and normal functional status	Fazekas ≥ 2 or more than 3 lacunes; or Periventricular WMH grade 1 + 2 or more lacunes	Rey's Auditory Verbal Learning Task, Rey-Osterreith complex figure, Stroop, Multiple Features target cancellation, Phonological and Semantic Verbal Fluency, Raven's Progressive Matrices
Villeneuve et al., 2011	72	NC, MCI with WMH and MCI without WMH	Subjective cognitive complaint + cognitive performance 1.5 SD below normative values + preserved ADL	Wahlund ≥ 2	Mémoire computerized battery, BEM-144, RL/RI word recall Task, Rey-Osterreith complex figure, Stroop, WAIS-III, Boston Naming test, Benton Judgment of line orientation test
Yi et al., 2012	54	NC, VaMCI	Subjective cognitive complaints, objective cognitive impairments, not demented (DSM-IV), normal or near-normal functional status, CDR= 0.5, MMSE≥ 24.	Moderate to severe WMH in at least 1 region with a Wahlund rating scale score ≥2 and/or multiple pericentricular and deep lacunes	MMSE, AVLT
Sudo et al., 2013	36	NC, VaMCI	Impairment of 1.5 SD below the mean on 1 or more cognitive tests in relation to normative values, preserved or mildly impaired functional activities, (FAQ <5)	Moderate or severe degree of WMH on Fazekas scale and hippocampal atrophy ≤ 1 on de Leon score (none or questionable atrophy)	MMSE, CAMCOG, CDT, TMT, Semantic Verbal Fluency, Boston Naming Test
Brookes et al., 2015	503	VaMCI, CVD without cognitive impairment	scoring ≤ 1.5 SD of the normal mean on a given test	lacunar infarcts or lacunar infarcts with leukoaraiosis (Fazekas≥2)	Brief Memory and Executive Test (BMET), MMSE, MoCA

**Table 3.** Summary of cognitive findings in the selected studies according with the neuroimaging criteria for CVD.

Criteria for CVD		Affected cognitive functions in studies							
Articles		Shifting	Inhibition	Working memory/ updating	Less specific EF tasks	Visuospatial / visuoconstructive abilities	Memory	Language	Global cognition
Frisoni et al., 2002	VaMCI≠VaD**	Non-VaMCI≠VaMC*	n.s.	Non-VaMCI≠VaMC*	-	-	n.s.	n.s.	VaMCI≠VaD**
Galluzzi et al., 2005	n.s.	Non-VaMCI≠VaMC*	n.s.	Non-VaMCI≠VaMC*	-	-	n.s.	-	n.s.
Nordahl et al., 2005	-	-	n.s.	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI** NC≠non-VaMCI**	n.s.	NC≠VaMCI** NC≠non-VaMCI**	NC≠VaMCI** NC≠non-VaMCI**
Shim et al., 2008	-	n.s.	n.s.	Non-VaMCI≠VaMC*	Non-VaMCI≠VaMC*	Non-VaMCI≠VaMC*	Non-VaMCI≠VaMC*	Non-VaMCI≠VaMC*	n.s.
Moretti et al., 2008	Non-VaMCI≠VaMC*	-	-	n.s.	Non-VaMCI≠VaMC*	Non-VaMCI≠VaMC*	Non-VaMCI≠VaMC*	n.s.	-
Fernández et al., 2011	NC≠VaMCI*	-	n.s.	NC≠VaMCI*	n.s.	NC≠VaMCI*	n.s.	NC≠VaMCI*	NC≠non-VaMCI*
Bella et al. 2011	-	NC≠VaMCI*	-	-	-	-	-	-	n.s.
Kim et al., 2012	-	n.s.	VaMCI≠VaD**	VaMCI≠VaD**	VaMCI≠VaD**	VaMCI≠VaD**	VaMCI≠VaD**	VaMCI≠VaD**	VaMCI≠VaD**
Lee et al., 2014	-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	Non-VaMCI≠VaMCI**	n.s.	Non-VaMCI≠VaMCI*
Sheorajpanday et al., 2014	n.s.	-	Non-VaMCI≠VaMCI**	Non-VaMCI≠VaMCI**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Norfund et al., 2007	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI*
Gainotti et al., 2008	-	NC≠VaMCI*	n.s.	n.s.	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**
Zhou et al., 2009a	-	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**	-	NC≠VaMCI**
Zhou et al., 2009b	-	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**	NC≠VaMCI**
Norfund et al., 2011	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	Non-VaMCI≠VaMC**	Non-VaMCI≠VaMC**	Non-VaMCI≠VaMC**
Marra et al., 2011	-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	Non-VaMCI≠VaMC**	Non-VaMCI≠VaMC**	Non-VaMCI≠VaMC**
Willeneuve et al., 2011	-	NC≠VaMCI*	-	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI*
Yi et al., 2012	-	-	-	-	-	-	NC≠VaMCI**	-	NC≠VaMCI**
Sudo et al., 2013	NC≠VaMCI*	-	n.s.	n.s.	NC≠VaMCI*	n.s.	n.s.	NC≠VaMCI*	NC≠VaMCI*
Brookes et al., 2015	CVD≠VaMCI**	-	CVD≠VaMCI**	-	CVD≠VaMCI**	-	CVD≠VaMCI**	-	CVD≠VaMCI**

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01

**Table 4.** Cognitive domains and corresponding neuropsychological tasks.

Cognitive functions	Tests
Executive Function (EF)	Shifting Wisconsin Card Sorting Test (WMST): perseveration, Trail-Making Test (TMT) B, Dual task, Number-Letter sequencing
	Inhibition WCST: non-perseverative errors and categories, Go/No go, Fist/Edge/Palm sequence, Stroop test
	Working Memory/Update Digit Span forward and backwards, Corsi test, Parallel Serial Mental Operations, CAMCOG: Working Memory Subtest, Number and Letter sequencing.
	Less specific EF tests Category and Letter verbal fluency, Luria loop, Raven matrices, Barcelona test (Abstraction subtest), CAMCOG: Abstraction subtest, COWAT, Digit-Symbol substitution test, Cognitive estimation test, WAIS-III(picture interpretation and arrangement, Clock Drawing Test/CLOX 1 (spontaneous drawing), California Card Sorting Test
Visuospatial/visuoconstructive abilities	Block design, Rey figure: copy, TMT A, Visual Object and Space Perception, Lines cancellation test, Clock Drawing Test/CLOX 2. (copy), Multiple Features Target Cancellation
Memory	Prose recall, Babcock Story Recall test, Wechsler Memory Scale-Revised, Memory Assessment Scales, Hopkins Verbal Learning Test, Rey figure: recall and recognition, CAMCOG: Memory sub-test, Five-item memory test
Language	Token test, Boston Naming test, Assessment of Subtle Language Deficits
Global Cognition	MMSE, CAMCOG, BMET

MMSE: Mini-Mental State Examination; CAMCOG: Cambridge Cognitive Examination part of the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (CAMDEX);; BMET: Brief Memory and Executive Test; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition.

nating VaMCI from controls than specific and “pure” EF measures, even in the group with moderate WMH. Data from functional neuroimaging studies suggested that those “higher level” EF may recruit diverse areas in the prefrontal, parietal, medial and superior temporal cortices, and subcortical structures (amygdala, thalamus and cerebellum).<sup>42,43</sup> These findings indicate that complex EF may result from the fine integration of many different cortical areas and subcortical regions, which depends on an extensive and delicate network of neural projections.<sup>44</sup> Moderate white-matter changes, represented by periventricular smooth halo and beginning confluent deep WMH on neuroimaging, may be sufficient to interrupt segments of inter-cortical and/or cortical-subcortical loops, leading to disconnection of areas associated with complex EF.<sup>45</sup>

On the other hand, data on the accuracy of more specific EF measures in distinguishing controls, VaMCI and non-VaMCI appeared to be inconsistent, as observed in relation to shifting tasks. Performances in inhibition tasks were significantly worse in VaMCI subjects than in controls in most of the studies with moderate-to-severe CVD. This finding might suggest an early impairment of inhibitory control in VCI patients, which is in line with a previous prospective study.<sup>46</sup> Interconnections among prefrontal cortex, subcortical regions and posterior areas might be interrupted in those patients, leading to loss of prefrontal inhibitory inputs over cortical-subcortical networks associated with task-irrelevant distractors.<sup>47,48</sup>

Among the severe CVD group, only two studies performed a similar analysis, showing conflicting results. Furthermore, working memory tasks were consistently inaccurate in differentiating VaMCI from non-VaMCI in most studies. Reports of impairments in working memory in amnestic MCI are abundant in the literature; thus, both Vascular and amnestic MCI might share, through different pathological mechanisms, similar prefrontal and cingulate dysfunction associated with working memory abilities.<sup>49</sup>

Non-executive cognitive domains were also tested in the studies. As expected, episodic memory tasks were more impaired in “atrophic” MCI than in VaMCI, in most of the studies. Yet, the finding that episodic memory performances were significantly poorer in VaMCI than in controls may highlight the role of the prefrontal cortex for the retrieval of information. Recent evidence suggested that left prefrontal cortex may participate in the recall process through the use of environmental cues and the ability to inhibit irrelevant memories during a task.<sup>50</sup> Also, not surprisingly, impairments in visuospatial and visuoconstructive abilities were more prominent in VaMCI than in non-VaMCI and controls. Those alterations have been associated with CVD in different studies.<sup>51,52</sup> Finally, screening tests (MMSE) and global cognitive assessment instruments (CAMCOG, BMET) identified VaMCI from controls in many studies and also from non-VaMCI in a smaller number of articles. Differently from longer

neuropsychological batteries, many studies reported ceiling-effects for MMSE in samples comprising single-domain MCI subjects. However, evidence suggested that it may present similar accuracy in detecting multidomain impairments as compared with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R).<sup>53</sup>

Some other issues should be addressed. Despite slight variations, specially related to the instruments used to detect cognitive impairment and to the degree of deviation from normal cognition necessary to characterize the disorder, the clinical criteria proposed by Petersen et al. for MCI (2001) were adopted almost unchanged by most of the authors.<sup>54</sup> This fact might indicate that, albeit past criticisms were directed to the disorder's construct validity, the use of the clinical entity described by Petersen et al. has largely prevailed among clinical studies.<sup>55</sup> Conversely, other operational criteria have shown to be not optimal to identify MCI associated with CVD. Salvadori et al. (2015) reported that the criteria proposed by Winblad et al. (2004) might overlook non-amnestic MCI presentations.<sup>52</sup>

There are limitations in this review that need to be commented. Different terminologies used to describe periventricular and deep WMH and imprecise expressions (e.g., "patchy WMH", "diffuse WMH", "smooth halo" and "caps"), present in different criteria make it difficult to compare lesion loads across studies. Furthermore, the characterization of periventricular/deep WMH itself has been object of divergence by some authors, who adopted different distances between the ventricle's margin and the lesion to define it as "periventricular" or "deep".<sup>56,57</sup> Moreover, tasks classified as assessing a specific aspect of EF may not be pure measures of that process, since they commonly require other EF and non-EF features. Models of EF as a unique or multiple constructs have been proposed and there is no agreement regarding

neuropsychological tests that may thoroughly assess all of its aspects. Further studies using confirmatory factor-analysis of EF measures may allow the establishment of cognitive batteries comprising tests that evaluate complementary processes of EF.

The present review evidenced that the choice of neuroimaging criteria to characterize CVD in MCI subjects did not result in groups with different cognitive profiles. One possible hypothesis is the complex nature of subcortical disease, in which vascular and non-vascular (e.g., Alzheimer's disease, multiple sclerosis) events often interact, ultimately resulting in WM disconnection and cognitive impairment.<sup>58,59</sup> In addition, as suggested by Pasi et al. (2015), that may also be due to the fact that cognitive tests may lose their accuracy in distinguishing groups of patients once certain degree of vascular lesions is reached.<sup>60</sup>

In conclusion, evidence in the literature suggested that the use of moderate-to-severe WMH and less than 5 lacunar infarcts as the earliest pathological neuroimaging presentation of CVD appear to be appropriate. Future operational criteria for VCI, especially for VaMCI, should place more emphasis in the clinical relevance of the early diagnosis. As mentioned, this measure may allow early intervention over risk-factors, with opportune effect in preventing progression to VaD.

**Support.** Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) for the support to Jerson Laks, who is a Researcher 2 of this council. Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ): APQ1 (Proc. 111.327/2014).

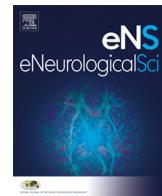
**Authors contributions.** Design of the study: FKS, EE, JL. Analysis of the data: FKS, EE. Intellectual contribution to the writing of the manuscript: FKS, GSA, LEV, CT, DMM, EE. Manuscript written by: FKS. Interim and final revision: EE, GSA, JL.

## REFERENCES

- Garrett KD, Browndyke JN, Whelihan W, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment-no dementia: comparison to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Arch Clin Neuropsych* 2004;19:745-757.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672-2713.
- Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28:206-218.
- Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transmission* 2000; 59(Suppl 1):23-30.
- Schmidt R, Ropele S, Ferro J, et al. Diffusion-weighted imaging and cognition in the Leukoaraiosis and Disability in the Elderly Study. *Stroke* 2010;41:e402-8.
- O'Brien JT. Vascular cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:724-733.
- Zhao Q, Zhou Y, Wang Y, Dong K, Wang Y. A new diagnostic algorithm for vascular cognitive impairment: the proposed criteria and evaluation of its reliability and validity. *Chin Med J* 2010;123:311-319.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health-care interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339: b2700.
- Galluzzi S, Sheu CF, Zanetti O, Frisoni GB. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19:196-203.

10. Moretti DV, Pievani M, Fracassi C, et al. Brain vascular damage of cholinergic pathways and EEG markers in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2008;15:357-372.
11. Bella R, Ferri R, Pennisi M, et al. Enhanced motor cortex facilitation in patients with vascular cognitive impairment-no dementia. *Neurosci Lett* 2011;503:171-175.
12. Zhou A, Jia J. A screen for cognitive assessments for patients with vascular cognitive impairment no dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:1352-1357.
13. Zhou A, Jia J. Different cognitive profiles between mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease and mild cognitive impairment of Alzheimer's disease origin. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15:898-905.
14. Yi L, Wang J, Jia L, et al. Structural and functional changes in subcortical vascular mild cognitive impairment: a combined voxel-based morphometry and resting-state fMRI study. *PLoS One* 2012;7:e44758.
15. Kim SH, Kang HS, Kim HJ, et al. The effect of ischemic cholinergic damage on cognition in patients with subcortical vascular cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012;25:122-127.
16. Lee MJ, Seo SW, Na DL, et al. Synergistic effects of ischemia and  $\beta$ -amyloid burden on cognitive decline in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment. *JAMA Psychiatry* 2014;71:412-422.
17. Gainotti G, Ferraccioli M, Vita MG, Marra C. Patterns of neuropsychological impairment in MCI patients with small subcortical infarcts or hippocampal atrophy. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:611-619.
18. Marra C, Ferraccioli M, Vita MG, Quaranta D, Gainotti G. Patterns of cognitive decline and rates of conversion to dementia in patients with degenerative and vascular forms of MCI. *Curr Alzheimer Res* 2011;8:24-31.
19. Villeneuve S, Massoud F, Bocti C, Gauthier S, Belleville S. The nature of episodic memory deficits in MCI with and without vascular burden. *Neuropsychologia* 2011;49:3027-3035.
20. Sudo FK, Alves CE, Alves GS, et al. White matter hyperintensities, executive function and global cognitive performance in vascular mild cognitive impairment. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:431-436.
21. Brookes RL, Hollocks MJ, Khan U, Morris RG, Markus HS. The Brief Memory and Executive Test (BMET) for detecting vascular cognitive impairment in small vessel disease: a validation study. *BMC Med* 2015;13:51.
22. Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, Zanetti O, Geroldi C. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. *J Neurol* 2002;249:1423-1432.
23. Nordahl CW, Ranganath C, Yonelinas AP, DeCarli C, Reed BR, Jagust WJ. Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2005;43:1688-1697.
24. Shim YS, Yoon B, Shon YM, Ahn KJ, Yang DW. Difference of the hippocampal and white matter microalterations in MCI patients according to the severity of subcortical vascular changes: neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:552-561.
25. Sheorajpanday RV, Mariën P, Nagels G, Weeren AJ, Saerens J, van Putten MJ, De Deyn PP. Subcortical vascular cognitive impairment, no dementia: EEG global power independently predicts vascular impairment and brain symmetry index reflects severity of cognitive decline. *J Clin Neurophysiol* 2014;31:422-428.
26. Fernández PJ, Campoy G, García Santos JM, et al. Is there a specific pattern of attention deficit in mild cognitive impairment with subcortical vascular features? Evidence from the Attention Network Test. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:268-275.
27. Miyake A, Friedman NP. The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Curr Dir Psychol Sci* 2012;21:8-14.
28. Snyder HR, Miyake A, Hankin BL. Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Front Psychol* 2015;6:328.
29. Vakil E, Blachstein H. Rey Auditory-Verbal Learning Test: structure analysis. *J Clin Psychol* 1993;49:883-890.
30. Greve KW, Farrell JF, Besson PS, Crouch JA. A psychometric analysis of the California Card Sorting Test. *Arch Clin Neuropsychol* 1995;10:265-278.
31. Chapman LL, White DA, Storandt M. Prose recall in dementia. A comparison of delay intervals. *Arch Neurol* 1997;54:1501-1504.
32. Cappa SF, Binetti G, Pezzini A, Padovani A, Rozzini L, Trabucchi M. Object and action naming in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 1998;50:351-355.
33. Saxton J, Ratcliff G, Munro CA, et al. Normative data on the Boston Naming Test and two equivalent 30-item short forms. *Clin Neuropsychol* 2000;14:526-534.
34. Ferber S, Karnath HO. How to assess spatial neglect-line bisection or cancellation tasks? *J Clin Exp Neuropsychol* 2001;23:599-607.
35. Peña-Casanova J, Monllau A, Böhm P, et al.; Grupo NORMACODEM. Correlations between cognition and function in Alzheimer's disease: based on the abbreviated Barcelona Test (a-BT). *Neurología* 2005;20:4-8.
36. Shin MS, Park SY, Park SR, Seol SH, Kwon JS. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nat Protoc* 2006;1:892-899.
37. Piccardi L, Iaria G, Ricci M, Bianchini F, Zompanti L, Guariglia C. Walking in the Corsi test: which type of memory do you need? *Neurosci Lett* 2008;432:127-131.
38. Sánchez-Cubillo I, Periéñez JA, Adrover-Roig D, et al. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interrference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15:438-450.
39. Paula JJ, Bertola L, Nicolato R, Moraes EN, Malloy-Diniz LF. Evaluating language comprehension in Alzheimer's disease: the use of the Token test. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:435-440.
40. Marra C, Gainotti G, Scarcamazza E, Piccinini C, Ferraccioli M, Quaranta D. The Multiple Features Target Cancellation (MFTC): an attentional visual conjunction search test. Normative values for the Italian population. *Neurol Sci* 2013;34:173-180.
41. Meyer JS, Xu G, Thornby J, Chowdhury MH, Quach M. Is Mild cognitive impairment prodromal of vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke* 2002;33:1981-1985.
42. Noveck IA, Goel V, Smith KW. The neural basis of conditional reasoning with arbitrary content. *Cortex* 2004;40(4-5):613-622.
43. Gold JL, Shadlen MN. The Neural Basis of Decision Making. *Ann Rev Neurosci* 2007;30:535-574.
44. Liang P, Wang Z, Yang Y, Jia X, Li K. Functional disconnection and compensation in mild cognitive impairment: evidence from DLPFC connectivity using resting-state fMRI. *PLoS One* 2011;6:e22153.
45. Malloy P, Correia S, Stebbins G, Laidlaw DH. Neuroimaging of white matter in aging and dementia. *Clin Neuropsychol* 2007;21:73-109.
46. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease--the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:384-391.
47. Knight RT, Staines WR, Swick D, Chao LL. Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychol (Amst)* 1999;101(2-3):159-178.
48. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2004 Apr;8:170-177.
49. Migo EM, Mitterschiffthaler M, O'Daly O, et al. Alterations in working memory networks in amnestic mild cognitive impairment. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2015;22:106-127.
50. Dobbins IG, Foley H, Schacter DL, Wagner AD. Executive control during episodic retrieval: Multiple prefrontal processes subserve source memory. *Neuron* 2002;35:989-996.
51. Rasquin SM, Lodder J, Visser PJ, Lousberg R, Verhey FR. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: A 2-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:113-119.
52. Salvadori E, Poggesi A, Valenti R, et al. Operationalizing mild cognitive impairment criteria in small vessel disease: The vascular mild cognitive

- impairment-Tuscany study. *Alzheimers Dement* 2015; doi: 10.1016/j.jalz.2015.02.010.
- 53. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke. *Stroke* 2012;43:464-469.
  - 54. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
  - 55. Gauthier S, Touchon J. Mild cognitive impairment is not a clinical entity and should not be treated. *Arch Neurol* 2005;62:1164-1166.
  - 56. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Archiv Neurol* 1992;49:825-827.
  - 57. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 1993;114:7-12.
  - 58. Nordlund A, Göthlin M, Wallin A. Vascular disease, Alzheimer's disease biomarkers and cognition in mild cognitive impairment: additive or synergistic effects? *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:250-256.
  - 59. Nordlund A, Rolstad S, Klang O, Lind K, Hansen S, Wallin A. Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology* 2007;21:706-712.
  - 60. Pasi M, Salvadori E, Poggesi A, et al. White matter microstructural damage in small vessel disease is associated with Montreal cognitive assessment but not with mini mental state examination performances: vascular mild cognitive impairment Tuscany study. *Stroke* 2015; 46: 262-264.



## Subcortical Vascular Cognitive Impairment staged through cdr's functional subsum (cdr-func): Preliminary results from an outpatient sample<sup>☆,☆☆</sup>

Felipe Kenji Sudo <sup>a,\*</sup>, Gilberto Sousa Alves <sup>b</sup>, Denise Madeira Moreira <sup>c</sup>, Jerson Laks <sup>a,d</sup>, Eliasz Engelhardt <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Institute of Psychiatry (IPUB/UFRJ), Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

<sup>b</sup> Department of Clinical Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

<sup>c</sup> Radiology Unit, INDC-UFRJ, Pró-Cardíaco Hospital, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>d</sup> Post-Graduation Program in Translational Biomedicine, Biotrans, Unigranrio University, Brazil

<sup>e</sup> Cognitive and Behavioral Neurology Unit, Federal University of Rio de Janeiro, (INDC-CDA/IPUB), Rio de Janeiro, Brazil



### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 3 April 2016

Received in revised form 4 May 2016

Accepted 8 June 2016

Available online 10 June 2016

#### Keywords:

Vascular Cognitive Impairment

Vascular Dementia

CDR

Cerebrovascular disorders

Subcortical Vascular Dementia

### ABSTRACT

**Background:** Staging vascular cognitive impairment (VCI) might be useful for sample selection in clinical trials and for guiding clinical decision-making. Clinical dementia rating (CDR) has been applied for staging cognitive impairments of different etiologies, but it may underestimate severity of non-Alzheimer's disease cognitive deficits.

**Methods:** Out of a total of 147 elderly subjects, 23 (mean age:  $72.95 \pm 7.51$  years; 56% female; mean schooling:  $9.52 \pm 5.11$  years) fulfilled clinical and neuroimaging criteria for VCI. Correlations among cognitive and functional status and scores in CDR and its subsums (CDR Sum of Boxes – CDR-SoB – and CDR Functional Subsum – CDR-FUNC) were performed.

**Results:** Both CDR-SoB and CDR-FUNC correlated with global cognitive performance, functional status, CLOX 2, working memory and abstraction tests. CDR global score only correlated with functional status.

**Discussion:** CDR-FUNC, as well as CDR-SoB, appear to be better indexes of severity in VCI than CDR global score.

© 2016 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### 1. Background

The observation that subcortical Vascular Cognitive Impairment (VCI) might progress insidiously from a presymptomatic high-risk state ("brain-at-risk") to Vascular Dementia (VaD) suggested that a continuum of growing severity of cognitive impairment exist within this clinical entity [1]. In Brazil, the prevalence of VaD in population-based studies varied considerably and ranged from 9.3 to 15.9%. Prevalence of VCI is probably higher, but it has not been established yet [2,3]. Staging cognitive impairment is useful for the appropriate selection of participants with similar levels of disease severity in clinical trials, as well

as for guiding medical practitioners in clinical decision-making [4]. The Clinical Dementia Rating scale (CDR), proposed by Hughes et al. [5], is one of the most widely used measures for assessing the severity of cognitive and functional impairments associated with Alzheimer's disease (AD). Its global score results from an algorithm based on the clinician's impressions about the patient's Memory, Orientation, Problem Solving Capacity, Community Affairs, Home and Hobbies Management and Self Care Capacity. According to the global score, patients might be rated as normal (CDR = 0), presenting questionable (CDR = 0.5), mild (CDR = 1), moderate (CDR = 2) or severe dementia (CDR = 3) [5].

Through the past decades, a number of modifications on the use and the scoring of the instrument were adopted by studies. It became accepted by some research groups that the CDR should be rated after a semi-structured interview with the patient and a significant informant [6]. However, further papers reported that this procedure might be difficult for clinical and large-scale research settings due to its duration of 45 to 60 min. In order to provide a more reliable scoring of the subject's cognitive status, the interview included a set of neuropsychological tests, such as free-recall, orientation, calculation and abstraction tasks. This fact might be in contrast with the original concept of the CDR, which was meant to be performed free from psychometric tests results

**Acronyms:** AD, Alzheimer disease; CDR, Clinical Dementia Rating; CDR-SoB, Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; CDR-FUNC, Clinical Dementia Rating – Functional Subsum; MMSE, Mini-Mental State Examination; CAMCOG, Cambridge Cognitive Examination; FAQ, Pfeffer's Functional Activities Questionnaire; TMT-A, Trail-Making Test Part A; TMT-B, Trail-Making test Part B; VaD, Vascular Dementia; VCI, Vascular Cognitive Impairment; VF, Verbal Fluency.

\* Disclosure statement: No potential conflict of interest was reported by the authors.

\*\* Support: Cientista do Nossa Estado from Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) (Edital 26/2014).

\* Corresponding author at: Av. Nossa Senhora de Copacabana, 895/302, Copacabana, CEP, 22060-001 Rio de Janeiro/RJ, Brazil.

E-mail address: [fksudo@gmail.com](mailto:fksudo@gmail.com) (F.K. Sudo).

[5]. In addition, some researchers claimed that the Clinical Dementia Rating Sum-of-Boxes (CDR-SoB) might be a simpler tool for staging dementia, as it does not require an algorithm to calculate the total score. Furthermore it could be treated as interval data in statistical analyses, whereas the global score is an ordinal variable by nature [7]. It has been suggested that CDR may be more sensitive than informant-based assessment in identifying a high risk for white-matter lesions [8]. In addition, one study demonstrated that CDR-SoB might be as efficient as assessment of hippocampal atrophy through neuroimaging in predicting the progression from Mild Cognitive Impairment (MCI) to dementia [9].

Although CDR has been largely applied in clinical trials to individuals suffering from cognitive impairments of different etiologies [10–12], the question remains as to whether it is also a valuable and easy administered instrument for staging dementia of non-AD origin. Since scores in Memory and Orientation account for one third of both CDR global and CDR-SoB rates, those tools might underestimate severity of cognitive impairment of cases in which those functions are spared until advanced stages, such as Frontotemporal Dementia (FTD) and VCI. To deal with this issue, an adaptation of the CDR was published for trials in FTD [13], but currently, no validated instrument for staging VCI is available in South American countries.

Considering the intimate relationships between executive function (EF) and functional status, as suggested in previous studies [14,15], the authors hypothesized that the CDR's functional subsum (CDR-FUNC) [16], comprising the sum of scores in Problem Solving, Community Affairs, Home and Hobbies and Self Care, might be more strongly correlated with EF performance than the original CDR total score. This cross-sectional study aims to evaluate whether CDR-FUNC is superior to CDR and CDR-SoB for the assessment of cognitive and functional impairments in subcortical VCI subjects. For this purpose, we compared correlations between CDR and CDR subsums with scores in EF tests in a sample with subcortical cognitive deficits.

## 2. Methods

### 2.1. Subjects

Out of a total of 147 elderly outpatients, consecutively evaluated between October 2008 and August 2015, 23 subjects (mean age:  $72.95 \pm 7.51$  years; 56% female; mean schooling:  $9.52 \pm 5.11$  years) were selected for this study. The detailed sample selection criteria for this study have previously been published [17].

### 2.2. Neuropsychological and functional assessment

Patients underwent EF assessment, which included: Trail-Making Test (TMT) parts A and B (time to complete, errors, ratio TMT B:A and difference TMT B-A) [18], semantic verbal fluency [19], CLOX parts 1 and 2 (direct scores and ratio CLOX 2:1) [20], Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) Working Memory and Abstraction subtests [21,22]. Working Memory was assessed through CAMCOG's items 159–160, corresponding to ability to count backwards from 20 to 1 and ability to subtract serial sevens backwards from 100. The ratio CLOX 2:1 was calculated in order to remove the influence of visuospatial praxis over the task and provide a more sensitive index for EF [23]. Global cognitive performance was evaluated through Mini-Mental State Examination (MMSE) [24] and CAMCOG. Functional status was quantified using Pfeffer's Functional Activities Questionnaire (FAQ) [25].

Subcortical VCI was diagnosed if the subject performed below 1.5 standard deviation (sd) in at least one neuropsychological test according to normative values [18–20,22,24,26], in addition to presenting severity of white-matter hyperintensities (WMH) compatible with cerebrovascular disease on brain neuroimaging (see next section). Individuals with history of stroke, transient ischemic attack or cortical infarction compatible with large-vessel disease were excluded.

As demonstrated by Chang et al., CDR may detect MCI subjects with WMH [27]. The CDR's global score was calculated based on the examiners' impressions about the patients' cognitive and functional abilities, as originally suggested by Hughes et al. [5]. The CDR's functional subsum (CDR-FUNC) was obtained through the sum of scores on Judgment/Problem Solving, Community Affairs, Home/Hobbies and Self-Care boxes, ranging from 0 to 12 points [16]. The CDR-SoB resulted from the sum of the individual boxes scores, including Memory and Orientation.

The instruments used were in conformity to the directions of the Consensus for VaD of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology [28,29], where only validated versions into Brazilian Portuguese were proposed. Additionally, other validated instruments disclosed after the publication of this Consensus were also included.

### 2.3. Neuroimaging

Participants underwent Magnetic-Resonance Imaging (MRI) of the brain on a 1.5 T GE Signa Horizon machine. A modified version of the Fazekas Scale (mF) was used to evaluate periventricular and deep subcortical WMH on FLAIR sequence images [30]. It is worthwhile to stress that the WMH are significantly higher in the prefrontal region compared to other brain regions in subcortical VCI cases. Additionally, regardless of where in the brain this WMH are located, they are associated with frontal hypometabolism and executive dysfunction [31]. De Leon's scale was used to assess hippocampal atrophy (HA) [32]. Both Fazekas and de Leon scales were scored by a trained radiologist (D.M.) and a neurologist (E.E.) blind to the clinical and cognitive data.

Patients presenting moderate and severe WMH were included in the study. De Leon's scale was used to exclude individuals with HA compatible with neurodegenerative disorders, thus the cut-off score of  $HA \leq 1$  was adopted as inclusion criteria for this study. Since depression might play a confounding effect over both cognitive and functional assessments, individuals with significant depressive symptoms, as demonstrated by Cornell Depression Scale  $>8$ , were excluded [33].

### 2.4. Statistical analysis

Data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20 for Windows. Correlations between mean scores in cognitive and functional measures and CDR and its subsums, were evaluated through Spearman's Rho. Statistical significance was set at 0.05.

### 2.5. Ethics

This study is a branch of a project on Vascular-related cognitive disorders, approved by the Ethics Committee of the Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro (CEP-IPUB-UFRJ), under protocol number 416.952. Informed consent was obtained from participants or from a legal responsible prior to enrolment.

## 3. Results

Sociodemographic features, CDR's global scores and number of participants with moderate ( $mF = 2$ ) and severe ( $mF = 3$ ) WMH in the sample are depicted in Table 1.

CDR's global score did not show significant correlations with cognitive performance in our sample. Only functional status, assessed with FAQ presented moderate-to-strong correlation with this measure ( $\rho = 0.623, p < 0.01$ ). CDR-SoB and CDR-FUNC significantly correlated with scores in MMSE, CAMCOG, FAQ, CLOX 2, Working Memory and Abstraction. With the exception of TMT, VF and CLOX 1, CDR-SoB and mainly CDR-FUNC showed moderate or strong correlations with cognitive and functional scores in subjects with VCI (Table 2).

**Table 1**  
Sociodemographic aspects of the sample.

	Sociodemographic aspects	Range
Gender (M/F)	9/14	–
Age (years)	72.9 ± 7.5	60–90
Schooling (years)	9.5 ± 5.1	4–19
MMSE	26.3 ± 3.3	18–30
CDR (0/0.5/1/2/3)	4/16/2/1/0	–
CDR-SoB	2.2 ± 2.5	0–11
CDR-FUNC	1.1 ± 1.6	0–7
mF (moderate/severe)	9/14	–

M = male; F = female; MMSE = Mini-Mental State Examination; CDR = Clinical Dementia Rating; CDR-SoB = CDR Sum-of-boxes; CDR-FUNC = CDR Functional Subsum; mF = modified Fazekas Scale.

#### 4. Discussion

The identification of different stages of subcortical VCI may allow the selection of samples with homogeneous clinical features in clinical trials and studies, which may result in more consistent findings. Moreover, therapeutic approaches may differ from subjects with VCI with varied levels of cognitive impairment. However, the best method to measure severity in VCI still needs to be established. Previous studies have classified VCI through the volume of WMH in neuroimaging [34]; however, evidence showed that associations between lesion load and cognitive performance might be inconsistent, which indicated the need for other methods for staging VCI [30]. Furthermore, other variables, such as the cognitive reserve and hippocampal integrity, might influence the performances in tests, which could result in a great variability of scores among participants with similar lesion load [35].

In the present study, a subsum of the CDR, including only the boxes related with functional status, was compared with the CDR total score and the CDR-SoB in a sample with subcortical VCI patients. CDR-FUNC showed moderate-to-strong correlations with global cognitive performances and scores in tests that measured visuoconstructional praxis, working memory and abstract thinking. Functional status significantly correlated with CDR-FUNC. The same relationships were found when scores in CDR-SoB were analyzed. On the other hand, the CDR global score correlated only with functional status.

Those findings may reflect the impact of Memory and Orientation over the CDR global score. Both functions are highly dependent on the

hippocampal integrity, as suggested by previous studies [36]. For this reason, CDR might underestimate the severity of the disease in subjects with cognitive impairment of non-AD etiology. In fact, we observed that some participants, who presented cognitive performances below normative values, exhibited CDR = 0. Not surprisingly, all of the three CDR measures correlated with functional status, since the instrument directly assesses capacity to perform basic and instrumental activities of daily living. Preliminary data suggests that detecting functional and decisional disabilities in VCI subjects may be facilitated by removing the effects of Memory and Orientation boxes over the CDR total score.

Some other findings in this study should be furtherly discussed. CDR-SoB and CDR-FUNC significantly correlated with global cognitive performances, as measured by MMSE and CAMCOG. This result highlights the advantages of those measurements to detect overall cognitive functioning in comparison with CDR global score. Secondly, no correlation was identified among CDR-SoB or CDR-FUNC and the results in tests that assessed visual tracking and cognitive speed (TMT A), set shifting and inhibitory control (TMT B); semantic memory, working memory and cognitive speed (semantic VF), and planning and ideomotor praxis (CLOX 1). However, significant correlations were found between those CDR variants and visuoconstructional praxis (CLOX 2), CAMCOG's Working Memory and Abstraction subtests. The lack of correlation between CDR and its variants with results in most of the EF tests could be partially explained by the relative cognitive preservation of our sample. Indeed, the mean scores in the MMSE (26.39 ± 3.33) and the fact that 39.13% of the sample present only moderate volumes of vascular lesions indicate that most of the participants are mildly impaired. In this perspective, the finding that Abstraction correlated with CDR-SoB and CDR-FUNC in a sample with mild VCI is in line with a previous study from this group, in which CAMCOG's Abstraction task was the only test that distinguished early VCI subjects from controls [17]. Moreover, Visuoconstructive Praxis has shown to be impaired in subjects with moderate WMH, as reported by a systematic review [37]. Nordlund et al. [38] detected changes in Working Memory in Vascular Mild Cognitive Impairment, compared to controls and non-Vascular Mild Cognitive Impairment [38], but data on impairment of this function in early VCI appears to be controversial [37].

Some limitations of the present study ought to be commented. For instance, the lack of a gold standard battery to assess EF might result in divergent findings among studies, depending on the tests chosen to evaluate this function [39]. Moreover, the poor correlations between EF tests and CDR-FUNC may have been influenced by at least two aspects: Firstly, tasks deemed to assess specific aspects of EF, such as cognitive flexibility, working memory and planning may not be core measures of those processes, since they commonly require other EF and non-EF features. Especially in early stages of cognitive impairment, those functions act altogether and compensatory mechanisms may mitigate deficiencies in specific tasks, resulting in overall scores within the normal range in some tests. Secondly, some studies indicated that performance-based EF evaluation might present limited ecological validity, which may suggest that poor performances in tests might not correlate to functional difficulties in real-life [40]. Finally, this study included a small sample from a university outpatient setting. Larger population-based studies are necessary to confirm the present findings.

#### 5. Conclusions

In this preliminary study, the authors disclosed a possible change in CDR's scoring system for subjects with VCI. This method might improve its accuracy to estimate severity in those individuals, which might be more associated with EF, praxis and functional impairments than with Memory and Orientation deficits. Staging VCI through CDR-FUNC might provide the identification of subjects with similar clinical features, independently of the WMH load, which might be useful in both clinical and research settings.

**Table 2**  
Spearman's correlations between CDR, CDR-SoB and CDR-FUNC, and scores in cognitive and functional assessment.

	CDR	CDR-SoB	CDR-FUNC
MMSE	−0.314	−0.611**	−0.637**
CAMCOG	−0.270	−0.513*	−0.482*
FAQ	0.623**	0.655**	0.708**
TMT-A	0.188	0.225	0.103
ERRORS TMT-A	0.092	0.160	0.161
TMT-B	−0.058	0.168	0.200
ERRORS TMT-B	−0.155	0.035	0.029
TMT B:A	−0.192	0.122	0.271
TMT B-A	−0.062	0.223	0.265
VF	−0.065	−0.262	−0.250
CLOX 1	−0.167	−0.396	−0.359
CLOX 2	−0.318	−0.472*	−0.512*
CLOX 2:1	−0.124	−0.010	−0.111
WORKING MEMORY	−0.315	−0.494*	−0.436*
ABSTRACTION	−0.153	−0.436*	−0.449*

CDR = Clinical Dementia Rating; CDR-SoB = Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes; CDR-FUNC = Clinical Dementia Rating – Functional Subsum; MMSE = Mini-Mental State Examination; CAMCOG = Cambridge Cognitive Examination; FAQ = Pfeffer's Functional Activities Questionnaire; TMT-A = Trail-Making Test Part A; TMT-B = Trail-Making test Part B; TMT B:A = Quotient TMT-B/TMT A; TMT B-A = Difference TMT B – TMT A; VF = Verbal Fluency.

\* p < 0.05.

\*\* p < 0.01.

## References

- [1] V.C. Hachinski, J.V. Bowler, *Vascular dementia*, *Neurology* 43 (20) (1993) 2159–2161.
- [2] C.M.C. Bottino, D. Azevedo Jr., M. Tatsch, et al., Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 26 (4) (2008) 291–299, <http://dx.doi.org/10.1159/000161053>.
- [3] E. Herrera Jr., P. Caramelli, A.S. Silveira, et al., Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 16 (2) (2002) 103–108, <http://dx.doi.org/10.1097/01.WAD.0000020202.50697.df>.
- [4] R. Tawawneh, B.J. Snider, M. Coats, et al., The Clinical Dementia Rating, in: M.T. Abou-Saleh, C.L.E. Katona, A. Kumar (Eds.), *Principles and practice of geriatric psychiatry*, third ed. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, West Sussex, 2011.
- [5] C.P. Hughes, L. Berg, W.L. Danziger, et al., A new clinical scale for the staging of dementia, *Br. J. Psychiatry* 140 (1982) 566–572, <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>.
- [6] J.C. Morris, The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules, *Neurology* 43 (1993) 2412–2414.
- [7] S.E. O'Bryant, S.C. Waring, C.M. Cullum, et al., Staging dementia using clinical dementia rating scale sum of boxes scores, *Arch. Neurol.* 65 (8) (2008) 1091–1095.
- [8] Y.L. Chang, Y.S. Yen, T.F. Chen, et al., Clinical dementia rating scale detects white matter changes in older adults at risk for Alzheimer's disease, *J. Alzheimers Dis.* 50 (2) (2015) 411–423, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-150599>.
- [9] J.G. Borgio, L. Baldaçara, S. Moraes Wdos, et al., Hippocampal volume and CDR-SB can predict conversion to dementia in MCI patients, *Arq. Neuropsiquiatr.* 70 (11) (2012) 839–842, <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X201200110003>.
- [10] P.Y. Chiu, C.H. Liu, C.H. Tsai, *Neuropsychiatric manifestations in vascular cognitive impairment patients with and without dementia*, *Acta Neurol. Taiwanica* 16 (2007) 86–91.
- [11] J.L. Fuh, S.J. Wang, J.L. Cummings, *Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76 (2005) 1337–1341, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.056408>.
- [12] S.S. Staekenborg, T. Su, E.C. van Straaten, et al., Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia: differences between small- and large-vessel disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81 (2010) 547–551, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.187500>.
- [13] D.S. Knopman, J.H. Kramer, B.F. Boeve, et al., Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration, *Brain* 131 (Pt 11) (2008) 2957–2968, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn234>.
- [14] T.F. Hugues, C.C. Chang, J.V. Bilt, et al., Mild cognitive deficits and everyday functioning among older adults in the community: the Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team Study, *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 20 (10) (2012) 836–844, <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e3182423961>.
- [15] J.K. Johnson, L.Y. Lui, K. Yaffe, Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 62 (10) (2007) 1134–1141.
- [16] R.E. Tractenberg, M.F. Weiner, J.L. Cummings, et al., Independence of changes in behavior from cognition and function in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: a factor analytic approach, *J. Neuropsych. Cl. Neurosci.* 17 (2005) 51–60.
- [17] F.K. Sudo, G.S. Alves, C.E.O. Alves, et al., Impaired abstract thinking may discriminate between normal aging and vascular mild cognitive impairment, *Arq. Neuropsiquiatr.* 68 (2) (2010) 179–184, <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2010000200005>.
- [18] K.R. Campanholo, M.A. Romão, M.A.R. Machado, et al., Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test, *Dement. Neuropsychol.* 8 (1) (2014) 26–31.
- [19] S.M.D. Brucki, M.S.G. Rocha, Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 37 (12) (2004) 1771–1777, <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2004001200002>.
- [20] D. Royall, J.A. Cordes, M. Polk, CLOX: an executive clock drawing test, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 64 (1998) 588–594, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.64.5.588>.
- [21] C.M.C. Bottino, A. Stoppe, A.Z. Scalco, et al., Hototian, Scalco MZ Valideza e confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX *Arq Neuropsiquiatr* 59 (2001) 20.
- [22] I. Moreira, A.B. Bezerra, F.K. Sudo, et al., CAMCOG – subscales values in normal elderly with different educational levels – preliminary aspects, *Rev. Bras. Neurol.* 49 (1) (2013) 32–36.
- [23] F.K. Sudo, G.S. Alves, L. Ericeira-Valente, et al., Executive testing predicts functional loss in subjects with white matter lesions, *Neurocase* 21 (6) (2015) 679–687, <http://dx.doi.org/10.1080/13554794.2014.973884>.
- [24] J. Laks, E.M.R. Baptista, A.L.B. Contino, et al., Mini-Mental State Examination norms in a community-dwelling sample of elderly with low schooling in Brazil, *Cad Saúde Pública* 23 (2) (2007) 315–319, <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007000200007>.
- [25] R.I. Pfeffer, T.T. Kurosaki, C.H. Harrah Jr., et al., Measurement of functional activities in older adults in the community, *J. Gerontol.* 37 (1982) 323–329.
- [26] M.N. Matioli, P. Caramelli, Limitations in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease with brief cognitive tests, *Arq. Neuropsiquiatr.* 68 (2) (2010) 185–188, <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2010000200006>.
- [27] Y.L. Chang, Y.S. Yen, T.F. Chen, et al., Clinical dementia rating scale detects white matter changes in older adults at risk for Alzheimer's disease, *J. Alzheimers Dis.* 50 (2) (2015) 411–423, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-150599>.
- [28] E. Engelhardt, T. Tocquer, C. André, et al., Vascular dementia. Diagnostic criteria and supplementary exams. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. Part I, *Dement. Neuropsychol.* 5 (4) (2011) 251–263.
- [29] E. Engelhardt, T. Tocquer, C. André, et al., Vascular dementia. Cognitive, functional and behavioral assessment. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. Part II, *Dement. Neuropsychol.* 5 (4) (2011) 264–274.
- [30] E.C. van Straaten, F. Fazekas, E. Rostrup, et al., Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study, *Stroke* 37 (2006) 836–840, <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000202585.26325.74>.
- [31] M. Tullberg, E. Fletcher, C. DeCarli, et al., White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location, *Neurology* 63 (2) (2004) 246–253.
- [32] M. De Leon, A. Convit, S. De Santi, et al., Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease, *Int. Psychogeriatr.* 9 (Suppl. 1) (1997) 183–190, <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610297004900>.
- [33] M.T. Carthery-Goulart, R. Areza-Fegyveres, R. Schultz, et al., Brazilian version of the Cornell depression scale in dementia, *Arq. Neuropsiquiatr.* 65 (2007) 912–915, <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000500037>.
- [34] C. Dufouil, O. Godin, J. Chalmers, et al., Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history, *Stroke* 40 (6) (2009) 2219–2221, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540633>.
- [35] N. Zieren, M. Duering, N. Peters, et al., Education modifies the relation of vascular pathology to cognitive function: cognitive reserve in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, *Neurobiol. Aging* 34 (2) (2013) 400–407, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.019>.
- [36] P. Giannakopoulos, G. Gold, M. Duc, et al., Neural substrates of spatial and temporal disorientation in Alzheimer's disease, *Acta Neuropathol.* 100 (2) (2000) 189–195, <http://dx.doi.org/10.1007/s004019900166>.
- [37] F.K. Sudo, G.S. Alves, C. Tiel, et al., Neuroimaging criteria and cognitive performance in vascular mild cognitive impairment: a systematic review, *Dement. Neuropsychol.* 9 (4) (2015) 394–404.
- [38] A. Nordlund, S. Rolstad, O. Klang, et al., Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease, *Neuropsychology* 21 (2007) 706–712, <http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.21.6.706>.
- [39] D.R. Royall, E.C. Lauterbach, J.L. Cummings, et al., Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Associations, *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.* 14 (2002) 377–405, <http://dx.doi.org/10.1176/jnp.14.4.377>.
- [40] R.A. Odhuna, M.D. van den Broek, C. Johns, Ecological validity of measures of executive functioning, *Brit. J. Clin. Psychol.* 44 (2005) 269–278, <http://dx.doi.org/10.1348/014466505X29431>.