

**Universidade do Porto**  
**Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação**

**FUNCIONAMENTO EXECUTIVO NO DÉFICE COGNITIVO LIGEIRO:  
ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DIFERENTES ETIOLOGIAS**

**Sabina Sobral Veiga Leitão**

Outubro 2015

Dissertação apresentada no Mestrado Integrado em Psicologia, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade do Porto, orientada pela Professora Doutora *Selene Vicente* (FPCEUP).

## AVISOS LEGAIS

O conteúdo desta dissertação reflete as perspectivas, o trabalho e as interpretações do autor no momento da sua entrega. Esta dissertação pode conter incorreções, tanto conceptuais como metodológicas, que podem ter sido identificadas em momento posterior ao da sua entrega. Por conseguinte, qualquer utilização dos seus conteúdos deve ser exercida com cautela.

Ao entregar esta dissertação, o autor declara que a mesma é resultante do seu próprio trabalho, contém contributos originais e são reconhecidas todas as fontes utilizadas, encontrando-se tais fontes devidamente citadas no corpo de texto e identificadas na secção referências. O autor declara, ainda, que não divulga na presente dissertação quaisquer conteúdos cuja reprodução esteja vedada por direitos de autor ou de propriedade industrial.

## **Agradecimentos**

A presente dissertação é o culminar de um período de extrema dedicação, que contou com a contribuição de um conjunto de pessoas, às quais desejo expressar o meu agradecimento.

À Professora Doutora Selene Vicente, agradeço o manifesto interesse, consideração e empenho durante a orientação deste trabalho. Muito obrigada!

À Doutora Ana Sofia Costa, agradeço a total disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas e os conselhos facultados ao longo deste processo.

Ao Hospital de Braga agradeço a aprovação deste estudo, bem como a receptividade e simpatia de todos os profissionais com os quais me cruzei.

À Helena Moreira, agradeço as sugestões e as oportunidades de discussão.

Aos meus amigos e colegas de curso, pelos momentos de entusiasmo partilhados em conjunto. Em especial à Carla pela paciência e doçura em todos as ocasiões.

Ao Angelo pelo companheirismo, compreensão e encorajamento, durante todo este período. Por ser uma das pessoas que mais me dá força com o seu sorriso.

A toda a minha família. Em especial aos meus pais, pelo amor incondicional e pela forma como ao longo destes anos, tão bem, me ajudaram a crescer. Ao meu pai que sempre me incentiva e motiva a ultrapassar os meus limites. À minha mãe pela paciência e apoio.

## Resumo

As funções executivas (FE) coordenam toda a atividade mental do indivíduo, correspondendo a um constructo multidimensional que engloba diferentes domínios. A investigação recente tem identificado um funcionamento executivo deficitário em pacientes com défice cognitivo ligeiro (DCL) e em fases iniciais da doença de Alzheimer (DA). No contexto do presente trabalho realizaram-se dois estudos. O Estudo 1 focou-se na caracterização dos défices executivos numa população com DCL, explorando-se quais as dimensões executivas que se encontram afetadas nas etiologias degenerativa, psiquiátrica e vascular. Neste estudo participaram um total de 33 participantes diagnosticados com DCL, com idades compreendidas entre os 45 e os 79 anos, sendo 17 de etiologia degenerativa, 11 psiquiátrica e 5 vascular. Analisaram-se os dados referentes à avaliação do funcionamento executivo, examinando-se os seguintes domínios: controlo inibitório, capacidade de abstração, iniciativa verbal, flexibilidade cognitiva, planeamento, memória de trabalho, velocidade de processamento, atenção sustentada e dividida. Os resultados demonstraram ausência de diferenças estaticamente significativas entre os três grupos com DCL ao nível do funcionamento executivo. Contudo, verificou-se que estes pacientes apresentam défices nas FE, sendo que cada etiologia apresenta um perfil executivo específico associado ao declínio de diferentes componentes. Por sua vez, no Estudo 2 procedeu-se a uma análise comparativa do desempenho obtido na INECO Frontal Screening (IFS), uma bateria de rastreio executivo, numa população com DCL de etiologia degenerativa, DA em fase inicial e controlos saudáveis. Participaram 59 participantes, estando 21 diagnosticados com DA e 21 controlos saudáveis, extraídos de uma base dados proveniente de um estudo realizado por Moreira, Lima e Vicente (2014). O grupo DCL de etiologia degenerativa ( $n = 17$ ) foi o mesmo do Estudo 1. Os resultados colocaram em destaque diferenças estatisticamente significativas no desempenho na IFS dos três grupos em análise, o que aponta para a existência de diferenças no funcionamento executivo entre o DCL, a DA e controlos saudáveis.

Palavras chave: Funções executivas, défice cognitivo ligeiro, doença de Alzheimer, INECO Frontal Screening

## Abstract

The executive functions (EF) coordinate all individual's mental activity, corresponding to a multidimensional concept that covers different domains. A deficit executive functioning in patients diagnosed with mild cognitive impairment (MCI) and in early stages of Alzheimer's disease (AD) has been identified in recent literature. Thus, two studies were realized. In Study 1, the executive deficits on a population diagnosed with MCI were characterized, discriminating which executive components were affected in the degenerative, psychiatric and vascular etiologies. A database of 33 patients, aged between 45 and 79 years, diagnosed with MCI, from the Neurology Service of Hospital de Braga was analyzed. The patients were grouped according to the MCI etiology: degenerative ( $n = 17$ ), psychiatric ( $n = 11$ ) and vascular ( $n = 5$ ). The executive functioning was evaluated through the analysis of the following domains: inhibition capacity, abstraction capacity, verbal initiative, cognitive flexibility, planning, working memory, processing speed, sustained and divided attention. The results revealed no statistical significant differences in the executive functioning between the MCI etiologies. However, the three different MCI etiology groups presented executive disorders. Furthermore, it is possible to associate to each etiology a differentiated executive profile. On the other hand, Study 2 focused in the comparative analysis of the performance on INECO Frontal Screening (IFS) between patients in AD early stages, degenerative MCI and a healthy individuals control group. A number of 42 participants from an investigation database, half of them diagnosed with AD and the other ones as a healthy individuals control group, plus the degenerative MCI etiology group from Study 1 were included. Statistically significant differences were revealed in the IFS performance which means that there are differences in the executive functioning between AD, MCI and healthy individuals.

Keywords: Executive functions, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, INECO Frontal Screening.

## Résumé

Les fonctions exécutives (FE) coordonnent toute l'activité mentale de l'individu, correspondant à un concept multidimensionnel, qui englobe divers domaines. Des recherches récentes ont identifié un déficit dans les fonctions exécutives chez les patients avec une déficience cognitive légère (DCL) dans les premiers stades de la maladie d'Alzheimer (MA). En ce sens, il y avait deux études. L'étude 1 portait sur la caractérisation des déficits exécutifs chez les personnes avec DCL, discriminant les dimensions exécutives qui sont affectés dans l'étiologie dégénérative, psychiatrique et vasculaire. Il en a résulté de l'utilisation d'une base de données, dans le contexte de consultation, comprend un total de 33 participants diagnostiqués avec DCL, âgés de 45 à 79 ans, et 17 avec l'étiologie dégénérative, 11 psychiatrique et 5 vasculaire. Nous avons analysé les données pour l'évaluation des fonctions exécutives, examinant les domaines suivants: contrôle inhibiteur, la capacité d'abstraction, l'initiative verbale, la flexibilité cognitive, la planification, la mémoire de travail, vitesse de traitement, l'attention soutenue et divisée. Les résultats n'ont montré pas aucune différence statistiquement significative entre les groupes en termes de fonctionnement exécutif. Toutefois, il a constaté que les patients atteints de DCL ont un déficit dans l'engagement aux FE, ce qui indique que chaque étiologie présente un profil spécifique exécutif, impliquant le déclin des différents composants. À son tour, dans l'étude 2 nous avons procédé à une analyse comparative des performances réalisées dans le INECO Frontal Screening (IFS) dans une population avec la maladie d'Alzheimer dans un stade précoce, avec DCL d'étiologie dégénérative et contrôles sains. Ce sont également inclus 42 participants, 21 diagnostiqués avec MA et 21 contrôles sains, extraite d'une base de données à partir d'une recherche, il entre également le groupe DCL d'étiologie dégénérative de l'étude 1. Les résultats ont montré la présence de différences statistiquement significatives dans la performance à la IFS, qui révèle l'existence de différences dans le fonctionnement exécutif entre l'MA, DCL et contrôles sains.

Mots-clés: Fonctions exécutives, la déficience cognitive légère, la maladie d'Alzheimer, INECO Frontal Screening.

# Índice geral

<b>1. Introdução geral</b> .....	1
1.1. Funções executivas .....	2
1.1.1. Neuroanatomia.....	3
1.2. Déficit cognitivo ligeiro: evolução e caracterização .....	5
1.2.1. A relação entre o DCL e a demência .....	9
1.2.2. A doença vascular cerebral e o DCL .....	10
1.2.3. A causalidade entre depressão e DCL .....	12
<b>2. Estudo 1: Caracterização do perfil executivo no DCL de etiologia degenerativa, psiquiátrica e vascular: Estudo comparativo</b> .....	15
2.1. Introdução .....	15
2.2. Método .....	16
2.2.1. Desenho do estudo .....	16
2.2.2. Participantes .....	16
2.2.3. Material .....	18
2.3. Resultados .....	20
2.4. Discussão .....	23
<b>3. Estudo 2: Análise comparativa do desempenho obtido na IFS entre pacientes com DCL de etiologia degenerativa, uma população com DA em fase inicial e controlos saudáveis</b> .....	25
3.1. Introdução .....	25
3.2. Método .....	26
3.2.1. Desenho do estudo .....	26
3.2.2. Participantes .....	26
3.3.3. Material .....	28
3.3. Resultados .....	28
3.4. Discussão .....	29
<b>4. Conclusão</b> .....	32
<b>5. Referências bibliográficas</b> .....	34
<b>6. Anexos</b> .....	43

## Índice de Quadros

<b>Quadro 1.</b>	Classificação dos subtipos clínicos do DCL em função da etiologia presumida.	8
<b>Quadro 2.</b>	Média ( <i>M</i> ) e desvio padrão ( <i>DP</i> ) da idade, escolaridade, estado cognitivo global e o quociente da inteligência pré-mórbida dos participantes distribuídos pelos grupos em função da etiologia. (Estudo 1)	18
<b>Quadro 3.</b>	Média ( <i>M</i> ), desvio Padrão ( <i>DP</i> ) e valores <i>z</i> obtidos nas provas do protocolo de avaliação das FE separadamente para cada um dos grupos de DCL. (Estudo 1)	21
<b>Quadro 4.</b>	Média ( <i>M</i> ) e desvio padrão ( <i>DP</i> ) da idade, escolaridade e estado cognitivo global dos participantes, separadamente para os grupos DCL, DA e Controlo. (Estudo 2)	27
<b>Quadro 5</b>	Média ( <i>M</i> ) e desvio padrão ( <i>DP</i> ) dos resultados obtidos na IFS separadamente para os grupos DCL, DA e Controlo. (Estudo 2)	29

## Índice de Abreviaturas

ANCOVA	Análise de covariância
APA	American Psychiatric Association
AVC	Acidente vascular cerebral
BADS	Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome
BLAD	Bateria de Lisboa para Avaliação das Demências
CPF	Córtice pré-frontal
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Défice cognitivo ligeiro
DCV	Défice cognitivo vascular
DOI	Dígitos em ordem inversa, subteste da IFS
DSM-V	5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
FE	Funções executivas
GNG	Go-no go, subteste da IFS
HB	Hospital de Braga
HT	Hayling Test, subteste da IFS
IC	Instruções contrárias, subteste da IFS
IFS	INECO Frontal Screening
MD	Memória de dígitos, prova da BLAD
MMSE	Mini Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MTE	Memória de trabalho espacial, subteste da IFS
MTV	Memória de trabalho verbal, subteste da IFS
OMS	Organização Mundial de Saúde
SM	Séries motoras, subteste da IFS
PROV	Provérbios, subteste da IFS
TDR	Teste do Desenho do Relógio
TeLPI	Teste de Leitura de Palavras Irregulares
TMT	Trail Making Test

## 1. Introdução geral

As funções executivas (FE) coordenam toda a atividade mental do indivíduo, estando na base da regulação do comportamento, pensamento e emoção (Lezak, Howieson, & Loring, 2004). Enquanto constructo multidimensional, vários são os componentes que lhe têm sido associados, tais como o planeamento, a flexibilidade cognitiva, o controlo inibitório e a memória de trabalho. As FE desenvolvem-se ao longo do ciclo vital, havendo evidência de deterioração no processo de envelhecimento. Um funcionamento executivo deficitário está presente em diversos quadros clínicos com severidade e extensão diferenciadas. O défice cognitivo ligeiro (DCL) e a doença de Alzheimer (DA) são exemplos de condições clínicas que podem exibir uma proeminente disfunção executiva. A literatura sobre o DCL tem demonstrado presença de défices executivos em casos clínicos com etiologias diversificadas (e.g., degenerativa, vascular, psiquiátrica). Na DA também existe evidência de presença de declínio nas FE em fases precoces do processo demencial (Grober et al., 2008). Deste modo, a avaliação das funções executivas é fundamental para a deteção de deterioração do funcionamento executivo, quer num declínio cognitivo ligeiro como num quadro demencial. Uma identificação precoce possibilitará maximizar a eficácia de programas de intervenção.

Neste contexto, com o presente trabalho pretende-se uma melhor compreensão do funcionamento executivo no quadro clínico de DCL, explorando-se as diferenças executivas entre distintas etiologias. Com este objetivo realizaram-se dois estudos. O estudo 1 focou-se na caracterização dos défices executivos numa população com DCL, discriminando-se quais as dimensões executivas que se encontram afetadas nas etiologias degenerativa, psiquiátrica e vascular. Por sua vez, no Estudo 2 realizou-se uma análise comparativa do desempenho obtido na INECO Frontal Screening (IFS) entre um grupo com DCL de etiologia degenerativa do Estudo 1, e uma população com DA em fase inicial bem como com controlos saudáveis utilizados num estudo de Moreira, Lima e Vicente (2014). O objetivo foi o de avaliar a sensibilidade deste teste de rastreio à sintomatologia executiva presente no DCL e proceder a comparações com a DA e controlos saudáveis.

Este capítulo introdutório inicia-se com uma breve revisão teórica sobre as FE, abordando tópicos como a complexidade da sua definição e os substratos neuroanatómicos. Em seguida centra-se a atenção no DCL. Discute-se a sua evolução e caracterização, bem como a sua relação com quadros demenciais, vasculares e depressivos. Será dado um

enfoque especial à Doença de Alzheimer (DA) na etiologia degenerativa, na medida em que grande parte da literatura considera o DCL enquanto uma entidade clínica que antecede a DA. Em seguida expõe-se uma breve caracterização da doença vascular cerebral visto ser a segunda causa mais frequente do DCL (O'Brien et al., 2003). Por fim, será analisada a depressão no DCL, uma vez que é a patologia psiquiátrica mais frequente neste quadro clínico (Houde, Bergman, Whitehead, & Chertkow, 2008).

### 1.1 Funções Executivas

As funções executivas englobam um conjunto de processos complexos, estando na base de um comportamento adaptado e dirigido a objetivos (Lezak et al., 2004). Lezak, em 1982, introduz o termo função executiva para se referir a quatro grandes domínios denominados de vontade, planejamento, comportamento premeditado e desempenho efetivo. Cada um destes componentes envolvia um conjunto distinto de comportamentos, sendo todos necessários para uma conduta adequada e socialmente responsável (Lezak et al., 2004). Esta concepção de Lezak (1982; cit. in Lezak et al., 2004) contribuiu para a difusão do termo, o que se refletiu numa exponenciação na investigação do conceito ao nível da sua definição e avaliação na prática clínica (Uehara, Charchat-Fichman, & Landeira-Fernandez, 2013).

Atualmente, existe uma diversidade de definições de funcionamento executivo e não há um total consenso relativamente ao constructo. Todavia, verifica-se uma relativa concordância em termos da importância e complexidade das FE no comportamento humano adaptativo. Num meio ambiente em constante mudança, são as funções executivas que nos permitem adaptar rapidamente às diversas situações, e simultaneamente inibir os comportamentos desadequados (Jurado & Rosselli, 2007). Segundo o dicionário da *International Neuropsychological Society* (Loring, 1999) as funções executivas englobam as capacidades cognitivas necessárias para a realização de comportamentos complexos dirigidos a determinado objetivo, estando na base da capacidade adaptativa do ser humano para responder às exigências e mudanças ambientais.

Não sendo um processo cognitivo unitário, as funções executivas são um constructo neuropsicológico multifacetado, constituído por múltiplas competências de alto nível inter-relacionadas (Verdejo-García & Bechara, 2010). Segundo Malloy-Diniz, Sedo, Fuentes, & Leite (2008), as funções executivas englobam as capacidades necessárias para gerir o

comportamento humano, o que implica o envolvimento de vários componentes: planejamento, que consiste na capacidade de identificar e organizar as etapas necessárias para atingir um determinado objetivo (Lezak et al., 2004); controlo inibitório, que corresponde à capacidade de inibir as respostas para as quais o indivíduo apresenta uma forte tendência ou as respostas a estímulos distratores (Barkley, 2001); flexibilidade cognitiva, que implica a capacidade de mudar o curso das ações ou dos pensamentos de acordo com as exigências do ambiente (Anderson, Levin, & Jacobs, 2002); memória de trabalho, que se refere a um sistema de armazenamento de informação temporário (Baddeley, Della Sala, Gray, Papagno, & Spinnler, 1997); controlo atencional, que inclui a atenção sustentada (capacidade em manter a atenção numa tarefa por longos períodos de tempo) e a atenção seletiva (capacidade em alternar a atenção perante dois estímulos apresentados em simultâneo) (Anderson, et al., 2002); iniciativa verbal, que consiste na capacidade de emitir vocábulos em sequência, obedecendo a regras pré-estabelecidas (Malloy-Diniz et al., 2008); e tomada de decisão, processo que envolve uma escolha entre várias alternativas em situações que incluem algum nível de incerteza (Malloy-Diniz et al., 2008).

Apesar da diversidade de modelos existentes para a caracterização das FE e da ausência de consenso quanto aos seus componentes, é evidente que correspondem a um domínio cognitivo, comportamental e socioafetivo de grande relevância para o ser humano.

#### 1.1.1. Neuroanatomia das funções executivas

A complexidade na delimitação do substrato anatómico das FE contribui para a sua imprecisão concetual. Perspetivas mais localizacionistas classificam as FE como produto do funcionamento do lobo frontal, mais especificadamente do córtice pré-frontal (CPF). Todavia, outras abordagens realçam a importância de se estabelecer uma distinção entre a anatomia e a funcionalidade, salientando que o CPF não apresenta um funcionamento unitário e que as funções executivas decorrem de uma ação diferenciada das suas diferentes regiões e da conexão das mesmas com outras regiões (Foster, Black, Buck, & Bronskill, 1997).

O CPF está inserido nos lobos frontais e está situado à frente dos córtices motor e pré-motor (Rolls, 2004). Nos seres humanos, compreende entre um terço a um quarto de todo o córtice (Fuster, 1989), sendo funcional e anatomicamente heterogéneo (Happaney, Zelazo, & Stuss, 2004). Recebe sinais de todas as regiões sensoriais que permitem a

formação de imagens que constituem os nossos pensamentos, o que inclui os córtices somatossensoriais. O córtice pré-frontal também acolhe sinais de vários setores biorreguladores do cérebro humano. Nestes incluem-se os núcleos neurotransmissores situados no tronco cerebral (e.g., os que distribuem dopamina, norepinefrina e serotonina) e no prosencéfalo basal (e.g., os que distribuem acetilcolina), bem como na amígdala, no cíngulo anterior e no hipotálamo. As preferências inatas do organismo relacionadas com a sua sobrevivência são transmitidas aos córtices pré-frontais através destes sinais, que integram assim o mecanismo de raciocínio e de tomada de decisões (Damásio, 2011).

O córtice pré-frontal exibe um crescimento considerável durante a infância e a adolescência, dadas as alterações relacionadas com a idade, ao nível da mielinização, conectividade inter-hemisférica, densidade sináptica, e atividade metabólica e elétrica (Happaney et al., 2004; Kolb & Whishaw, 2015). Atualmente sabe-se que embora importantes mudanças continuem a ocorrer na idade adulta, a primeira função pré-frontal surge no início do desenvolvimento, provavelmente por volta do final do primeiro ano de vida, manifestando-se ao nível da capacidade de inibição (Happaney et al., 2004).

O córtice pré-frontal tem sido identificado como responsável pelas seguintes funções integrativas: atenção, controlo executivo, planeamento, memória de trabalho, conteúdo emocional e motivacional e tomada de decisão (Bechara, Tranel, & Damasio, 2000). De acordo com Fuster (2002) e muitos investigadores no domínio, o córtice pré-frontal pode ser dividido em três regiões principais: córtice pré-frontal dorsolateral, córtice pré-frontal medial e córtice orbitofrontal. A região pré-frontal dorsolateral está associada a processos cognitivos que englobam o estabelecimento de objetivos, o planeamento, a resolução de problemas, a fluência, a categorização, a memória de trabalho, a monitorização da aprendizagem, a flexibilidade cognitiva, a capacidade de abstração e a sustentação da atenção (Malloy-Diniz et al., 2008).

Já no que diz respeito ao córtice pré-frontal medial, este é importante para a motivação, monitorização de comportamentos, controlo executivo da atenção, seleção e controlo de respostas (Malloy-Diniz et al., 2008). Por sua vez, o córtice orbitofrontal, também denominado de córtice pré-frontal ventromedial, corresponde à área mais inferior e ventral do córtice pré-frontal (por trás dos olhos, ou órbitas), estando associado a áreas do processamento cognitivo e emocional. Este circuito está envolvido em alguns aspetos do comportamento social, tais como a empatia, o cumprimento de regras sociais e a tomada de decisão afetiva (Malloy-Diniz et al., 2008). O córtice orbitofrontal recebe informações dos sistemas sensoriais, o que lhe permite ter um papel ativo em comportamentos que

envolvem recompensas e punições, abrangendo assim o comportamento motivacional e emocional. Neste sentido, o córtice orbitofrontal descodifica o valor da recompensa (e punição), bem como implementa um mecanismo de aprendizagem, permitindo representações sensoriais de objetos associadas a reforços primários. Assim sendo, o córtice orbitofrontal parece desempenhar um papel importante na aprendizagem, visto poder reverter rapidamente as associações estímulo-reforço (Rolls, 2004).

Os córtices pré-frontal medial e orbitofrontal encontram-se inseridos num circuito fronto-estriatal, que tem fortes ligações com a amígdala e outras partes do sistema límbico. Por conseguinte, estas regiões estão envolvidas na integração da informação afetiva e não-afetiva e na regulação da motivação (Happaney et al., 2004).

De salientar que no presente trabalho, serão enfatizados sobretudo os componentes do funcionamento executivo associados ao córtice pré-frontal dorsolateral.

## 1.2. Défice Cognitivo Ligeiro: Evolução e Caracterização

O Défice Cognitivo Ligeiro (DCL) é um constructo que tem sofrido alterações significativas ao longo do tempo, no sentido de uma maior abrangência ao nível da sua apresentação clínica, progressão e etiologia.

A primeira tentativa de padronizar os critérios de diagnóstico das alterações cognitivas associadas à idade foi proposta por Crook, Ferris, Whitewhouse, Cohen e Greshon (1986; cit. in Smith, Ivnik, Petersen, Malec, Kokmen, & Tengallos, 1991), que desenvolveram o conceito de défice de memória associada à idade (AAMI; *Age-Associated Memory Impairment*). Esta conceção referia-se a queixas subjetivas de memória em pessoas idosas, corroboradas por uma diminuição de pelo menos um desvio padrão numa prova formal de memória comparativamente com a média para adultos jovens. Este diagnóstico exigia uma capacidade intelectual global normativa e ausência de demência ou de outra doença médica suscetível de provocar deterioração cognitiva (Smith et al., 1991). Estes critérios traduziram-se num constructo demasiado restritivo ao nível da natureza do défice, na medida em que o declínio cognitivo nas pessoas idosas também afeta outras funções cognitivas para além da memória. Além disso, verificou-se que, na maioria dos casos, a etiologia dos défices cognitivos devia-se sobretudo a doença, surgindo a necessidade de distinguir-se entre o défice puramente relacionado com a idade com o

défice patológico. Deste modo, começou a desenvolver-se o conceito de défice cognitivo ligeiro.

A conceção de DCL mais difundida e atual teve a sua origem nos critérios propostos por um grupo de investigadores da clínica de Mayo em 1999 (Petersen et al., 1999). Os critérios surgiram a partir da observação de um vasto grupo de sujeitos da comunidade num estudo longitudinal sobre envelhecimento e demência. Os investigadores detetaram um grupo de sujeitos que não apresentavam um desempenho considerado normal, mas que não cumpria os critérios de demência, tendo então introduzido o conceito de DCL para descrever este grupo (Petersen et al., 2014). Neste sentido, os investigadores introduziram quatro critérios para o diagnóstico de DCL: (1) queixas mnésicas; (2) um défice mnésico corroborado por testes neuropsicológicos; (3) um desempenho normativo em todos os outros domínios cognitivos; e (4) a preservação da funcionalidade nas atividades da vida diária (Petersen et al., 1999). Embora estes critérios se focassem no DCL enquanto uma condição incipiente da Doença de Alzheimer (DA) e enfatizassem a importância do défice mnésico na DA, constituíram um marco fundamental na investigação que se desenvolveu posteriormente em torno deste conceito (Petersen et al., 2009). Subsequentemente, outros investigadores constataram que o DCL nem sempre progredia para a DA, e verificou-se a necessidade de estabelecer uma conceptualização mais ampla (Petersen et al., 2009). Pré

Em 2003, Winblad e colaboradores (2004) convocaram uma conferência de especialistas internacionais para rever os critérios do DCL definidos por Peterson e colaboradores (1999). A partir dessa conferência, novos e mais abrangentes critérios foram propostos para o diagnóstico de DCL. Com o incremento da investigação, os quadros de DCL foram sendo melhor caracterizados. A avaliação neuropsicológica demonstrou que, em muitos casos, embora houvesse um défice mnésico, existiam também défices noutros domínios cognitivos, sobretudo ao nível do funcionamento executivo (Ribeiro, Mendonça, & Guerreiro, 2006). Estas evidências conduziram a um conceito amplo de DCL com diferentes subtipos (Petersen, 2004b).

Atualmente, o DCL é caracterizado por um declínio cognitivo superior ao esperado, tendo-se em consideração a idade e escolaridade do indivíduo, não havendo contudo interferência significativa nas atividades de vida diária (Gauthier et al., 2006). No entanto, os critérios de diagnóstico de DCL têm sido alvo de constante análise e revisão. A *American Psychiatric Association* (APA, 2014), na 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-V), reconheceu o estágio pré demencial no DCL, designando-o de Perturbação Neurocognitiva Ligeira. Este diagnóstico, que possui

critérios semelhantes aos do DCL (Albert et al., 2011; Petersen, 2004b; Winblad et al., 2004), distingue a síndrome enquanto ligeira ou *major*, e procura determinar a etiologia subjacente ao quadro clínico. Entre as categorias etiológicas inclui-se a DA, a demência frontotemporal, o déficit cognitivo vascular, a demência por corpos de Lewy, a doença de Parkinson, a doença de Huntington, o Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), o traumatismo crânio-encefálico e o abuso de substâncias tóxicas (APA, 2014).

No diagnóstico de DCL, de acordo com os parâmetros atuais, deve-se ter em consideração os seguintes aspetos: queixas cognitivas por parte dos doentes e/ou seus familiares; defeito cognitivo evidenciado pela avaliação clínica; ausência de interferência significativa na vida diária do doente e ausência de demência (Albert et al., 2011; APA, 2014; Petersen, 2004b; Winblad et al., 2004). O DCL revela-se, assim, um quadro clínico heterogêneo relativamente à sua etiologia, apresentação clínica e progressão.

Embora exista uma associação de risco entre DCL e doença neurodegenerativa, existem outras causas possíveis de DCL, nomeadamente etiologia vascular, psiquiátrica, ou ser subsequente a outras patologias médicas (Petersen et al., 2009). Apesar da degenerescência ser a etiologia mais comum, os défices cognitivos também podem evoluir em consequência de outros estados, tais como trauma, isquemia, depressão e/ou abuso de substâncias tóxicas (Petersen, 2004a). A diversidade na manifestação dos sintomas dos pacientes, levou a que Petersen (2004a) alargasse o conceito de acordo com a sua heterogeneidade clínica e etiológica, propondo a existência de diferentes subtipos de DCL. Neste sentido, o DCL pode ser classificado enquanto monodomínio ou multidomínios, sendo que no primeiro há presença apenas de declínio num domínio cognitivo, e no segundo apresentam-se défices em vários domínios cognitivos mas sem magnitude para constituir demência. Por sua vez, o DCL monodomínio é categorizado como amnésico, quando o declínio é referente à memória, ou não amnésico, sempre que a memória não esteja afetada, podendo o déficit ser ao nível da linguagem, visuoespacial, executivo ou psicomotor. O DCL multidomínios é também identificado como amnésico, quando um dos vários domínios cognitivos alterados é a memória, ou não amnésico, sempre que a memória não é abrangida (Petersen, 2004b). Petersen e colaboradores (2001; cit. in Petersen, 2004b) propõem também uma relação entre os diferentes subtipos de DCL e possíveis etiologias (cf. Quadro 1).

		Etiologia		
		Degenerativa	Vascular	Psiquiátrica
Classificação clínica	DCL amnésico monodomínio	Doença de Alzheimer	—————	Depressão
	DCL amnésico multidomínios	Doença de Alzheimer	Demência vascular	Depressão
	DCL não amnésico multidomínios	Demência de corpos de Lewy	Demência vascular	—————
	DCL não amnésico monodomínio	Demência frontotemporal Demência de corpos de Lewy	—————	—————

**Quadro 1.** Classificação dos subtipos clínicos do DCL em função da etiologia presumida. Retirado e traduzido de “Mild cognitive impairment as a diagnostic entity” de R. C. Petersen, 2004, *Journal of Internal Medicine*, 256, p. 188.

Tendo por base os principais estudos populacionais realizados a nível mundial (e.g., Estados Unidos da América, Alemanha, França, Itália, Suécia, Luxemburgo, Índia, Coreia, Japão), a média da prevalência de DCL é de 18.9% (Petersen et al., 2014). Segundo os estudos longitudinais da clínica Mayo, no DCL há uma taxa de progressão para demência de aproximadamente 12% por ano (Petersen, 2004b). No entanto, apesar de existir risco de evolução para demência, nem todos os casos progridem, havendo muitos que se mantêm estáveis durante um longo período de tempo e alguns que aquando a reavaliação são considerados saudáveis (Gauthier & Touchon, 2005; Petersen et al., 2014). Assim sendo, existem investigadores que consideram que a entidade DCL deve ser encarada não como uma doença, mas como uma descrição clínica com risco aumentado de progressão para demência (Gauthier & Touchon, 2005).

Em Portugal não existem, até à data, estudos epidemiológicos sobre o predomínio de demências e DCL em adultos. Os dados mais recentes referem-se a um estudo efetuado na região norte, englobando população urbana e rural com idades compreendidas entre os 55 e

os 79 anos, que indicou uma prevalência de 2.7% para demência (de etiologia vascular e doença de Alzheimer provável) e 12.3% para casos com DCL (Nunes et al., 2010).

### 1.2.1. A relação entre o DCL e a demência

O conceito de DCL surge inicialmente para definir um estado transitório entre o envelhecimento fisiológico e a demência, estabelecendo-se como um indicador para a identificação de pacientes com um risco aumentado de desenvolver doença de Alzheimer (Petersen et al., 1999). Atualmente o DCL é um constructo mais abrangente, apresentando uma heterogeneidade ao nível da progressão, havendo casos em que os défices cognitivos revertem ou estabilizam (Marra, Ferraccioli, Vita, Quaranta, & Grainotti, 2011). Todavia, tendo por base estudos longitudinais, constata-se que há uma elevada taxa anual de progressão para demência em indivíduos diagnosticados com DCL (10 a 15%), sendo muito superior à população sem DCL (1 a 2%; Petersen et al., 1999). Grande parte da literatura foca-se no DCL enquanto uma manifestação da DA numa fase inicial. Os casos diagnosticados com DCL amnésico e DCL multidomínios são os que evidenciam ter uma maior probabilidade de progressão para DA, entre 10 a 15 %, em estudos com população clínica (Petersen et al., 1999).

A DA é uma doença degenerativa caracterizando-se, do ponto de vista histopatológico, pela presença de formações neurofibrilares e/ou placas neuríticas e pela perda de neurónios em regiões específicas do córtice cerebral. Estas formações patológicas surgem no início do curso da doença, situando-se no córtice entorrinal, hipocampo e outras regiões adjacentes ao lobo temporal. Ao longo do processo neurodegenerativo evidencia-se um aumento da concentração destas formações patológicas, sobretudo nas áreas pré-frontais e parietais (Lezak et al., 2004). A necessidade de reduzir as incertezas no diagnóstico de DCL, tem conduzido a investigação a focar-se na descoberta de marcadores biológicos e cognitivos na doença de Alzheimer que ajudem a melhorar o diagnóstico e o prognóstico do estágio de DCL. A investigação mais recente dos critérios de DCL cuja etiologia presumida é a DA, sugere que se utilizem os biomarcadores do líquido céfalo-raquidiano, relacionados com a patologia amiloide e marcadores de atrofia ou hipometabolismo em áreas específicas (Albert et al., 2011).

A investigação existente incide sobretudo no estudo do DCL associado a sintomatologia mnésica, visto que, num passado recente, considerou-se que os défices mnésicos seriam os principais preditores de demência associada à doença de Alzheimer.

Apesar de se verificarem, frequentemente, défices na memória episódica em pacientes com DCL que progrediram para DA, também já existem evidências de que os défices executivos podem anteceder os défices mnésicos em fases precoces da DA (Grober et al., 2008).

Hoje em dia considera-se que o declínio das funções executivas constitui um relevante fator de risco no desenvolvimento de demência (Brandt et al., 2009). Baddeley e colaboradores demonstraram, há mais de 20 anos, que o défice na memória de trabalho é uma característica proeminente da DA (Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie, & Spinnler, 1991; Baddeley, Logie, Bressi, Della Sala, & Spinnler, 1986). Segundo Kramer e colaboradores (2006), pacientes com DCL de etiologia degenerativa apresentam défices no funcionamento executivo, evidenciando-se o defeito ao nível do controlo inibitório, flexibilidade cognitiva e capacidade de abstração (Traykov et al., 2007). Investigação recente tem demonstrado que os défices executivos antecedem entre 3 a 5 anos a instalação do processo demencial (Grober et al., 2008).

Apesar de ser elevada a taxa de conversão para DA, o DCL, dada a sua heterogeneidade, também pode progredir para outros quadros demenciais como demência frontotemporal ou demência de corpos de Lewy, sendo esta associada à doença de Parkinson. O DCL não-amnésico é o mais associado ao risco de desenvolvimento de demência frontotemporal ou da afasia progressiva primária (Petersen, 2004a). Constatase também que indivíduos com DCL unidomínio não-amnésico parecem ser menos suscetíveis de progredirem para demência comparativamente com o DCL amnésico (Yaffe, Petersen, Lindquist, Kramer, & Miller, 2006).

### 1.2.2. A doença vascular cerebral e o DCL

A doença vascular cerebral refere-se a um conjunto de condições caracterizadas por perturbações no fluxo sanguíneo cerebral e anomalias na estrutura dos vasos sanguíneos. O acontecimento cerebrovascular é, em geral, um episódio agudo e/ou isquémico ou hemorrágico. Trata-se na grande maioria dos casos, de uma perturbação neurológica que atinge a sua expressão num espaço de segundos ou minutos, designando-se de acidente vascular cerebral (Garcia & Coelho, 2009). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o acidente vascular cerebral (AVC) como o desenvolvimento de sintomas/sinais clínicos de um comprometimento neurológico focal (ou global), com duração superior a 24

horas, podendo conduzir à morte, sem outra causa aparente para além da vascular (Garcia & Coelho, 2009).

O AVC pode ser provocado por dois mecanismos diferentes: oclusão de um vaso originando isquemia e enfarte do território dependente desse vaso (AVC isquémico) ou rutura vascular (AVC hemorrágico). De acordo com Manning (2005), 80% dos acidentes vasculares cerebrais são de origem isquémica e 20% de causa hemorrágica.

Segundo a OMS, o AVC é uma doença de causa multifatorial, ou seja deriva de uma combinação de fatores de risco que influenciam a probabilidade de um indivíduo vir a ter um AVC. Os principais fatores de risco são a arteriosclerose, a hipertensão arterial, o tabagismo, o colesterol elevado, a diabetes Mellitus, a obesidade, patologia cardíaca, entre as quais doenças das válvulas e arritmias cardíacas, dilatações do coração, a hereditariedade, o sedentarismo e a idade (Sachdev et al., 2014). Apesar dos fatores de risco amplificarem a probabilidade de ocorrência de um AVC, muitos deles podem ser minorados com tratamento médico ou mudança nos estilos de vida (Vasconcelos et al., 2004).

A doença vascular cerebral é a segunda causa mais frequente do défice cognitivo ligeiro e da demência (O'Brien et al., 2003). O'Brien e colaboradores (2003) introduzem o termo défice cognitivo vascular (DCV) para se referirem a todas as formas de defeito cognitivo, ligeiro a grave, associados à doença vascular cerebral. Este termo abrange o défice cognitivo vascular sem demência, a demência vascular, e a demência mista (que engloba usualmente DA e demência vascular). No constructo DCV, a condição semelhante ao DCL é o défice cognitivo vascular sem demência. O DCV-sem demência descreve os indivíduos cujos sintomas não afetam substancialmente a funcionalidade, e que apresentem comprometimento cognitivo de etiologia vascular. Nos casos dos pacientes que tenham acidentes vasculares cerebrais recorrentes existe um risco aumentado de progressão para demência vascular ou demência mista (Moorhouse & Rockwood, 2008).

Há evidências crescentes que os casos de DCL com défice no funcionamento executivo apresentam lesões vasculares (Sudo et al., 2012). O DCL com défice executivo tem associado um maior risco de desenvolver uma demência vascular (Frisoni, Galluzzi, Bresciani, Zanetti, & Geroldi, 2002). Indivíduos com DCL de etiologia vascular apresentam lesões profundas da substância branca ao nível do córtex pré-frontal dorsolateral, sendo os défices cognitivos resultado de pequenos AVC's que perturbam os circuitos fronto-subcorticais (Delano-Wood et al., 2008; 2009). Segundo O'Brien e colaboradores (2003), participantes com défice cognitivo vascular apresentam um perfil

cognitivo característico, no qual a memória se encontra preservada e se evidencia um declínio nas funções executivas.

Na maioria dos estudos, indivíduos com DCL de etiologia vascular apresentam um pior desempenho em testes neuropsicológicos frontais comparativamente com DCL de etiologia neurodegenerativa (Zhou & Jia, 2009). Entre os testes usados para avaliar as funções executivas, o teste de Stroop (Zhou & Jia, 2009) e a fluência verbal (Galluzzi, Sheu, Zanetti, & Frisoni, 2005) são os mais discriminativos entre o DCL vascular e o DCL degenerativo (Sudo et al., 2012). O perfil neuropsicológico de pacientes com DCL vascular tende a apresentar sobretudo defeito nas FE, evidenciando-se défices ao nível da iniciativa verbal (Galluzzi et al., 2005), velocidade de processamento (Zhou & Jia, 2009) e ligeiro défice na flexibilidade cognitiva (Garrett et al., 2004).

Indivíduos com DCL de etiologia vascular tendem a apresentar um declínio significativo no funcionamento executivo, o que se deve à localização das lesões vasculares que incidem frequentemente o córtice pré-frontal.

### 1.2.3. A causalidade entre depressão e DCL

A depressão é uma perturbação de humor que pode ser expressa por diferentes sintomas, os quais podem variar na gravidade, cronicidade e persistência. O DSM-V (APA, 2014) distingue as seguintes perturbações depressivas: perturbação de desregulação do humor disruptivo, perturbação depressiva *major*, perturbação depressiva persistente, perturbação disfórica pré-menstrual, perturbação depressiva induzida por substância, perturbação depressiva devido a outra condição médica, perturbação depressiva com outra especificação e perturbação depressiva não especificada.

Entre as perturbações depressivas, a depressão *major* é o transtorno de humor mais frequente, afetando anualmente 5% da população mundial. Caracteriza-se pela presença de humor deprimido e diminuição do interesse/prazer nas atividades, podendo também ocorrer aumento ou perda de apetite, insónia ou hipersónia, sentimentos de culpa, inutilidade e pensamentos recorrentes sobre a morte (Garcia et al., 2006).

A depressão *major* que se manifesta nos idosos tende a apresentar características diferentes comparativamente com os jovens adultos (Spar & Rue, 2005). Neste sentido, Brodaty e colaboradores (1997; cit. in Spar & Rue, 2005) mencionam que a diminuição da auto-estima e os sentimentos de culpa são menos evidentes nos idosos, salientando-se nesta faixa etária as queixas somáticas, a perda de peso, as anomalias psicomotoras, a ansiedade,

o comportamento suicida e as psicoses (Spar & Rue, 2005). Segundo Gallo e Rabins (1999), os idosos demonstram mais frequentemente desespero e reportam sintomas de ansiedade, sentimentos de abandono e dependência, queixas de memória, falta de prazer, lentificação, desinteresse pelo cuidado pessoal e pouca adesão a terapias.

Indivíduos com depressão têm uma prevalência superior de possuir DCL comparativamente a sujeitos sem depressão (Gao et al., 2013). Nos pacientes com DCL, as queixas depressivas são o sintoma psiquiátrico mais frequente (Lyketsos et al., 2002), e evidenciam mais sintomas depressivos do que sujeitos da mesma idade sem DCL (Shahnawaz et al., 2013). A partir da avaliação do perfil neuropsiquiátrico de pacientes com DCL demonstrou-se que 43% dos participantes no estudo revelaram sintomas neuropsiquiátricos, sendo os mais frequentes os sintomas depressivos (ca. de 20% dos casos; Lyketsos et al., 2002). Noutro estudo, tendo por base uma amostra clínica de 60 casos de DCL, encontrou-se uma prevalência de 52% para a depressão (Houde et al., 2008).

Os quadros depressivos caracterizam-se frequentemente por um declínio no funcionamento cognitivo, que se evidencia por uma reduzida motivação, dificuldade em iniciar estratégias e incapacidade para inibir pensamentos distrativos (Roberts, Carlos, & Kashdan, 2006). Nos casos de DCL com presença de sintomatologia depressiva há um perfil neurocognitivo caracterizado, principalmente, por um predomínio de défice no funcionamento executivo sobretudo quando comparados a grupos de indivíduos com DCL sem queixas depressivas (Hudon, Belleville, & Gauthier, 2008). Num estudo realizado por Steenland e colaboradores (2012) constatou-se que os casos de DCL com depressão tardia apresentaram piores resultados ao nível das funções executivas e velocidade de processamento relativamente aos DCL com ausência de depressão. Lee e colaboradores (2012) verificaram que, apesar de existir um funcionamento executivo deficitário no DCL de cariz depressivo, não se observaram diferenças estatisticamente significativas comparativamente com o grupo de DCL sem sintomatologia psiquiátrica. Ao nível das funções executivas tem sido o planeamento, a atenção dividida e a iniciativa verbal as capacidades mais deficitárias em pacientes deprimidos quando comparados com controlos saudáveis (Swainson et al., 2001; cit. in Ávila & Bottino, 2006).

A presença de depressão no DCL é encarada, por alguns investigadores, como um fator de risco de evolução para demência. Segundo o estudo longitudinal de Modrego e Ferrández (2004), no qual analisaram o impacto da depressão na progressão do quadro clínico, verificou-se que a proporção dos casos que evoluiu para doença de Alzheimer foi

duas vezes superior à conversão do grupo não deprimido. Contudo, a relação entre a presença de depressão no DCL e a sua progressão para demência não é consensual. Num estudo longitudinal, constatou-se que pacientes com DCL e sintomatologia depressiva não apresentaram um risco aumentado para desenvolver DA comparativamente com um grupo de DCL sem sintomatologia depressiva (Rozzini, Chilovi, Trabucchi, & Padovani, 2005; cit. in Panza et al., 2008). Panza e colaboradores (2008) verificaram também, num estudo longitudinal, não haver associação entre sintomas depressivos e progressão para demência entre os pacientes com DCL.

O défice cognitivo como consequência de um estado depressivo não significa a progressão para a demência (Gao et al., 2013), o que nos pode conduzir para o termo pseudodemência depressiva, na qual os défices cognitivos observados são reversíveis com o tratamento adequado para a depressão (Garcia et al., 2006). Embora isso ocorra com frequência em indivíduos diagnosticados com pseudodemência, em alguns casos essa reversão não ocorre, havendo uma evolução para um quadro demencial.

Apesar de os sintomas depressivos poderem ser secundários a diversas patologias, é evidente que a depressão está frequentemente na origem da deterioração cognitiva, que se manifesta sobretudo ao nível do funcionamento executivo.

Em súpula, a um quadro de DCL podem estar associadas distintas etiologias, evidenciando-se uma diversidade ao nível da sua apresentação clínica e progressão. Neste contexto, no Estudo 1 pretende-se explorar e caracterizar o funcionamento executivo numa população com DCL de etiologias degenerativa, psiquiátrica e vascular. No Estudo 2 centra-se a atenção numa análise comparativa das FE, com base no desempenho na IFS, entre uma população com DCL de etiologia degenerativa, um grupo de pacientes com DA e controlos saudáveis.

## **2. Estudo 1: Caracterização do perfil executivo no DCL de etiologia degenerativa, psiquiátrica e vascular: Estudo comparativo**

### 2.1. Introdução

O DCL é definido como um declínio cognitivo superior ao esperado, considerando-se a idade e escolaridade do indivíduo, contudo sem interferência significativa nas atividades de vida diária (Gauthier et al., 2006). É um quadro clínico heterógeno relativamente à sua etiologia, apresentação clínica e progressão (cf. Secção da Introdução).

A investigação existente incide sobretudo no estudo do DCL enquanto estado pré-demencial associado a sintomatologia mnésica visto que, num passado recente, os défices mnésicos eram considerados os principais preditores da DA. Contudo, atualmente considera-se que a disfunção executiva é um relevante fator de risco no desenvolvimento da DA (Brandt et al., 2009). Há também evidências de que os défices cognitivos compatíveis com DCL podem estabilizar ou reverter, não progredindo necessariamente para um processo demencial. Neste sentido, torna-se claro que o DCL pode apresentar múltiplas causas, para além da degenerativa, podendo assim resultar, entre outras, de um estado depressivo, de um traumatismo crânio-encefálico, do consumo excessivo de substâncias tóxicas, de um acidente vascular cerebral, ou ser subsequente a outras patologias médicas.

Dado que na literatura se encontra menos explorado o funcionamento executivo associado ao DCL, pretende-se com o presente trabalho compreender e caracterizar os défices executivos neste quadro clínico tendo em conta diferentes etiologias. É neste contexto que se insere o presente estudo, tendo como principal objetivo a caracterização dos défices executivos numa população com DCL, discriminando-se quais as dimensões executivas que se encontram afetadas nas etiologias degenerativa, psiquiátrica e vascular. Deste modo, procura-se responder às seguintes questões: (1) Existirão diferenças significativas no funcionamento executivo entre o DCL de etiologia degenerativa, psiquiátrica e vascular? (2) Quais os componentes executivos que se encontram mais deteriorados no DCL de etiologia degenerativa, psiquiátrica e vascular?

## 2.2. Método

### 2.2.1. Desenho do estudo

Este estudo é de natureza retrospectiva, resultando da análise da base de dados da consulta de avaliação neurocomportamental, do serviço de Neurologia do Hospital de Braga (HB). Esta é constituída por pacientes referenciados para avaliação neurocomportamental desde Outubro de 2013<sup>1</sup>. Da base de dados consultada foram selecionados os casos de interesse, de acordo com os critérios específicos de inclusão definidos para cada grupo de DCL. Foram também examinados os processos clínicos dos pacientes incluídos no estudo, no sentido de consultar os protocolos de avaliação neuropsicológica e recolher dados não abrangidos pela base de dados.

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram diagnosticados com DCL de acordo com os seguintes critérios atuais de diagnóstico: queixas cognitivas por parte dos pacientes e/ou familiares; défice cognitivo observado na avaliação neuropsicológica; ausência de interferência significativa na vida diária do doente; e ausência de demência (Albert et al., 201; Petersen, 2004b; Winblad et al, 2004). A especificação da possível ou provável etiologia do DCL foi realizada pela equipa clínica com base na informação disponível: história clínica, antecedentes pessoais e familiares, exame neurológico, e exames complementares de diagnóstico (e.g., avaliação neuropsicológica, tomografia axial computadorizada, ressonância magnética, testes de biomarcadores).

A presente investigação obteve a aprovação da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Braga (cf. Anexo A).

### 2.2.2. Participantes

Um total de 33 participantes diagnosticados com DCL, com idades compreendidas entre os 45 e os 79 anos, foram incluídos neste estudo, apresentando 17 provável etiologia degenerativa, 11 psiquiátrica e 5 vascular. As características clínicas e demográficas dos grupos encontram-se documentadas no Quadro 2.

Para a inclusão no grupo de provável etiologia degenerativa, consideraram-se múltiplos fatores como a presença de atrofia, evidência de biomarcadores compatíveis com DA, história familiar degenerativa (parentes diretos), e o perfil cognitivo e

---

<sup>1</sup> Data de internalização das avaliações neurocomportamentais pelo Serviço de Neurologia do Hospital de Braga.

comportamental. De referir que pelo menos dois dos critérios referidos estiveram presentes na inclusão de cada paciente no grupo, apresentando, no geral, relevante evidência clínica de incipiente processo degenerativo. Neste grupo, a idade média é 64.94 anos ( $DP = 7.57$ ), e a escolaridade média de 6.82 anos ( $DP = 3.97$ ). A pontuação obtida no MMSE foi 26.14 ( $DP = 2.35$ ), fixando-se o ponto de corte para a população com cinco a nove anos de escolaridade nos 29.09 pontos ( $DP = .92$ ) (Freitas, Simões, Alves, & Santana, 2015). No MoCA verificou-se um desempenho médio de 18.69 ( $DP = 4.64$ ), sendo o ponto de corte  $< 22$  para o grupo clínico DCL (Freitas, Simões, Alves, & Santana, 2013; cit. in Simões et al., 2015). No TeLPI, a média do quociente estimado de inteligência pré-mórbida foi 96.69 ( $DP = 17.73$ ), estabelecendo-se um ponto de corte de 103.39 ( $DP = 8.95$ ) para indivíduos com 5 a 9 anos de escolaridade (Simões et al., 2015).

Na seleção dos casos para a integração no grupo de DCL associado a doença psiquiátrica consideraram-se os seguintes critérios: presença de sintomatologia psiquiátrica primária, evidência de história pessoal e/ou familiar relacionada com distúrbios psiquiátricos, ausência de atrofia e lesão vascular, e perfil cognitivo e comportamental sugestivo do quadro em questão. O grupo com DCL de etiologia psiquiátrica apresenta uma idade média de 58.64 anos ( $DP = 6.19$ ), e uma escolaridade média de 7.64 ( $DP = 5.32$ ). A pontuação média obtida no MMSE foi de 27.78 ( $DP = 1.48$ ), no MoCA de 18.64 ( $DP = 3.56$ ) e no TeLPI de 98.18 ( $DP = 17.49$ ).

Por fim, para a inserção dos casos no grupo DCL de etiologia vascular teve-se em consideração os seguintes aspetos: presença de lesão vascular, existência de fatores de risco cardiovasculares, evidência de acidente vascular cerebral, e o perfil cognitivo e comportamental. O grupo com DCL de etiologia vascular apresenta uma idade média de 59.60 ( $DP = 13.09$ ), e uma escolaridade média de 6.20 ( $DP = 3.27$ ). No MMSE a pontuação média obtida foi de 25.67 ( $DP = 2.52$ ), no MoCA de 17.00 ( $DP = 5.24$ ) e no TeLPI de 93.80 ( $DP = 17.94$ ).

**Quadro 2.** Média (*M*) e desvio padrão (*DP*) da idade, escolaridade, estado cognitivo global e quociente da inteligência pré-mórbida dos participantes distribuídos pelos grupos em função da etiologia. O valor de *p* traduz o nível de significância obtido através do teste de Kruskal-Wallis.

	DCL degenerativo ( <i>n</i> = 17)	DCL psiquiátrico ( <i>n</i> = 11)	DCL vascular ( <i>n</i> = 5)	<i>p</i>
Idade (anos)	64.94 (7.57)	58.64 (6.19)	59.60 (13.09)	.11
Escolaridade (anos)	6.82 (3.97)	7.64 (5.32)	6.20 (3.27)	.95
MMSE	26.14 (2.35)	27.78 (1.48)	25.67 (2.52)	.14
MoCA	18.69 (4.64)	18.64 (3.56)	17.00 (5.24)	.89
TeLPI	96.69 (17.73)	98.18 (17.49)	93.80 (17.74)	.90
Género (M:F)	14:3	2:9	2:3	

*Nota.* DCL = Défice Cognitivo Ligeiro; MMSE = Mini Mental State Examination; MoCA = Montreal Cognitive Assessment ; TeLPI = Teste de Leitura de Palavras Irregulares; M = Masculino; F = Feminino.

### 2.2.3. Material

Tratando-se de um estudo retrospectivo, operacionalizaram-se os dados provenientes do protocolo de avaliação neuropsicológica do serviço de Neurologia do Hospital de Braga. Neste sentido, como instrumentos globais analisaram-se o Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975; versão portuguesa de Guerreiro, Silva, Botelho, Leitão, & Garcia, 1994) e o Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine et al., 2005; versão portuguesa de Simões, et al., 2008). O MMSE é um dos instrumentos mais utilizados na avaliação do funcionamento cognitivo global em contexto clínico e de investigação. Compreende provas verbais e não-verbais, avaliando sucintamente os seguintes domínios cognitivos: orientação, atenção e cálculo, memória, linguagem e habilidade construtiva. É uma prova de fácil utilização e cotação simples, com pontuação máxima de 30 pontos, variando o tempo da sua administração entre 5 a 10 minutos (Morgado, Rocha, Maruta, Guerreiro, & Martins, 2009). O MoCA foi concebido como um instrumento breve de avaliação do Défice Cognitivo Ligeiro. Esta prova abarca diferentes domínios cognitivos, nomeadamente atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, capacidades visuo-construtivas, capacidade de abstração, cálculo e orientação. O tempo de administração pode variar entre 10 a 15 minutos e tem como pontuação máxima 30 valores (Simões et al., 2008).

Para a estimativa do nível de inteligência pré-mórbida é utilizado o Teste de Leitura de Palavras Irregulares (TeLPI; Alves, Simões, & Martins, 2012) que consiste numa tarefa de leitura na qual o paciente tem que ler um conjunto de palavras irregulares, seguindo a

ordem explicitada. Este teste de breve administração, permite quantificar um nível de funcionamento cognitivo pré-mórbido, permitindo, a determinação da presença, grau e curso de um possível declínio cognitivo (Alves et al., 2012).

Para a caracterização do funcionamento executivo analisaram-se os resultados de todos os instrumentos que formam o protocolo base de avaliação neuropsicológica do serviço de Neurologia do HB, integrando as seguintes provas: INECO Frontal Screening (IFS; Torralva, Roca, Gleichgerrcht, López, & Manes, 2009; versão portuguesa de Moreira, Lima, & Vicente, 2014), Teste do Desenho do Relógio – cotação de Babins (TDR; Santana, Duro, Freitas, Alves, & Simões, 2013), Trail Making Test (TMT; Cavaco et al., 2013b), Memória de Dígitos da Bateria de Lisboa para Avaliação das Demências (BLAD; Guerreiro, 1998; cit. in Simões, 2012), e Teste das Fluências Verbais (Cavaco et al., 2013a).

A INECO Frontal Screening (IFS) é um instrumento de rastreio de avaliação das funções executivas, tendo evidenciado ser uma prova breve (aproximadamente 10 minutos), sensível e específica para a deteção precoce da disfunção executiva na patologia neurodegenerativa (Torralva et al., 2009). A pontuação global pode variar entre um mínimo de 0 e um máximo de 30 pontos, resultando da soma da cotação de cada um dos subtestes. Este instrumento foi concebido para avaliar sucintamente o máximo de componentes possíveis em três grupos específicos: inibição de respostas, capacidade de abstração e memória de trabalho. Assim sendo, a IFS é constituída por um total de 8 subtestes que avaliam distintos aspetos do funcionamento executivo: programação motora (séries de Luria), sensibilidade à interferência (instruções conflituosas), controlo inibitório (Go-No Go), memória de trabalho para dígitos (dígitos em ordem inversa), memória de trabalho verbal, memória de trabalho espacial (adaptação dos cubos de Corsi), capacidade de abstração (interpretação de provérbios) e controlo inibitório verbal (versão modificada do Hayling test; Moreira et al., 2014).

O TDR é uma prova clássica de papel e lápis que funciona como teste de rastreio para a demência e para a avaliação de dificuldades executivas (planeamento), visuoespaciais e construtivas (Babins et al., 2008).

O TMT possibilita avaliar a atenção sustentada e dividida, a flexibilidade cognitiva e a velocidade de processamento (Lezak et al., 2004). Esta prova é constituída por duas partes: na parte A, o sujeito deve ligar com uma linha contínua círculos numerados de 1 a 25; na parte B, a tarefa consiste em unir círculos numerados de 1 a 13, alternando-se com

letras, de A a L, devendo-se respeitar a ordem crescente numérica e alfabética (Marques-Teixeira, 2005).

A prova Memória de Dígitos da BLAD avalia a memória de trabalho. Nesta prova é pedido ao sujeito que evoque uma sequência de números em ordem direta e posteriormente em ordem inversa, e as sequências vão aumentando progressivamente em complexidade (Simões, 2012).

O Teste de Fluência Verbal permite avaliar a iniciativa verbal. Na fluência verbal semântica o sujeito deve produzir nomes de animais durante o intervalo de tempo de um minuto. Na prova de fluência verbal fonémica, existem três ensaios, sendo que em cada um é pedido ao sujeito que produza o maior número de palavras começadas por uma letra específica (e.g., M, R, P) durante 1 minuto. A cotação envolve a contabilização do número de itens corretos enunciados em cada umas das categorias (Cavaco et al., 2013a).

A análise dos resultados obtidos com a administração destes instrumentos permite recolher informação acerca do funcionamento nos seguintes domínios executivos: controlo inibitório (IFS), capacidade de abstração (IFS), iniciativa verbal (teste de fluência verbal), flexibilidade cognitiva (TMT), atenção sustentada (TMT), atenção seletiva (TMT), planeamento (TDR) e memória de trabalho (IFS e MD).

### 2.3. Resultados

Os resultados médios e os respetivos valores  $z$  obtidos pelos participantes dos grupos de DCL degenerativo, psiquiátrico e vascular podem ser consultados no Quadro 3. A comparação dos resultados médios nos três grupos foi realizada através do teste Kruskal-Wallis. Optou-se pelo recurso a um teste não paramétrico na medida em que o tamanho da amostra de cada grupo é reduzido. O valor  $z$  foi analisado de modo a avaliar se o resultado médio obtido pelos sujeitos é deficitário e qual a sua severidade.

**Quadro 3.** Média (*M*), Desvio Padrão (*DP*) e valores *z* obtidos nas provas do protocolo de avaliação das FE separadamente para cada um dos grupos de DCL. Os valores *p* indicam o nível de significância das análises de comparação de valores médios realizadas através do Teste de Kruskal-Wallis.

	DCL degenerativo ( <i>n</i> = 17)	Valor <i>z</i>	DCL psiquiátrico ( <i>n</i> = 11)	Valor <i>z</i>	DCL vascular ( <i>n</i> = 5)	Valor <i>z</i>	<i>p</i>
	<i>M</i> ( <i>DP</i> )	<i>M</i>	<i>M</i> ( <i>DP</i> )	<i>M</i>	<i>M</i> ( <i>DP</i> )	<i>M</i>	
IFS (total)	15.65 (5.80)	-1.67	15.32 (3.50)	-1.76	14.00 (5.24)	-2.11	.85
IFS – SM	2.24 (.83)		2.36 (.81)		2.40 (.89)		.87
IFS – IC	1.88 (1.22)		2.55 (.93)		2.80 (.45)		.12
IFS – GNG	1.59 (1.37)		1.64 (1.36)		1.60 (1.52)		1.00
IFS – DOI	2.47 (1.38)		2.00 (1.34)		1.40 (.55)		.19
IFS – MTV	1.41 (.87)		1.64 (.67)		1.40 (.89)		.80
IFS – MTE	1.94 (1.14)		1.73 (.91)		1.60 (.89)		.78
IFS – PROV	1.21 (.95)		1.18 (.85)		.40 (.55)		.15
IFS – HT	2.71 (2.05)		2.00 (2.15)		2.40 (1.52)		.63
TDR	12.41 (3.74)	-0.66	10.45 (4.82)	-1.62	13.40 (4.16)	-0.10	.57
TMT							
Parte A (tempo)	80.69 (25.16)	-0.94	85.18 (41.45)	-0.97	89.00 (33.47)	-1.53	.96
Parte B (tempo)	253.08 (130.26)	-1.42	210.70 (91.13)	-1.09	232.75 (81.11)	-1.73	.83
MD (total)	7.71 (1.72)	-0.44	7.18 (1.72)	-0.91	6.80 (1.48)	-1.20	.55
MD - OD	4.59 (.87)		4.55 (1.29)		4.40 (1.52)		.70
MD - OI	3.12 (1.05)		2.64 (1.12)		2.40 (.55)		.34
TFV (fonémica)	7.41 (3.84)	-0.54	7.00 (3.77)	-0.58	6.20 (3.56)	-0.75	.81
TFV (semântica)	14.12 (3.81)	-0.24	12.18 (1.83)	-0.92	15.00 (4.74)	-0.05	.29

*Nota.* DCL = Déficit Cognitivo Ligeiro; IFS = INECO Frontal Screening; SM = Séries Motoras; IC = Instruções Contrárias; GNG = Go-No Go; DOI = Dígitos em Ordem Inversa; MTV = Memória de Trabalho Verbal; MTE = Memória de Trabalho Espacial; PRO = Provérbios; HT = Hayling Test; TDR = Teste do Desenho do Relógio; TMT = Trail Making Test; MD = Memória de Dígitos, OD = Ordem direta, OI = Ordem inversa; TFV = Teste de Fluência Verbal; valor *z* > -1 = desempenho normativo, valor *z* entre -1 e -1.5 = déficit ligeiro, valor *z* entre -1.5 e -2 = déficit moderado, valor *z* < -2 = déficit grave (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

Tal como se pode observar no Quadro 3, não existem diferenças estatisticamente significativas no desempenho nas diferentes provas do protocolo nos três grupos de participantes com DCL: IFS ( $H(2) = .33, p = .85$ ), TDR ( $H(2) = 1.18, p = .57$ ), TMT Parte A ( $H(2) = .10, p = .96$ ) e Parte B ( $H(2) = .37, p = .83$ ), memória de dígitos da BLAD ( $H(2) = 1.19, p = .55$ ), e no teste de fluência verbal na componente fonêmica ( $H(2) = .42, p = .81$ ) e na componente semântica ( $H(2) = 2.45, p = .29$ ).

Contudo, a partir da análise do valor  $z$ , constata-se que a IFS captou deterioração no funcionamento executivo nas três etiologias. O DCL vascular foi o que obteve um desempenho mais deficitário ( $M = 14.00, DP = 5.24, z = -2.11$ ) comparativamente aos grupos de DCL degenerativo ( $M = 15.65, DP = 5.80, z = -1.67$ ) e psiquiátrico ( $M = 15.32, DP = 3.50, z = -1.76$ ). Nos subtestes da IFS não se encontrou qualquer diferença significativa entre os grupos em estudo. Todavia, verificou-se que foi o DCL vascular que apresentou piores resultados num maior número de itens (DOI, MTV, MTE e PROV). O DCL degenerativo evidenciou mais dificuldades nos subtestes SM, IC e GNG, enquanto o grupo psiquiátrico demonstrou um desempenho inferior apenas no HT.

No TDR observa-se que apenas o grupo DCL psiquiátrico apresenta défice ( $M = 10.45, DP = 4.82, z = -1.62$ ) comparativamente com o DCL degenerativo ( $M = 12.41, DP = 3.74, z = -.66$ ) e vascular ( $M = 13.40, DP = 4.16, z = -.10$ ).

No TMT verifica-se que somente o grupo vascular apresentou um desempenho deficitário e mais lentificado na Parte A ( $M = 89.00, DP = 33.47, z = -1.53$ ) em comparação com os grupos de DCL degenerativo ( $M = 80.69, DP = 25.16, z = -.94$ ) e psiquiátrico ( $M = 85.18, DP = 41.45, z = -.97$ ). Na Parte B, os três grupos de DCL exibem défice, sendo o DCL vascular o que demonstra um desempenho mais deteriorado ( $M = 232.75, DP = 81.11, z = -1.73$ ) quando comparado com as etiologias degenerativa ( $M = 253.08, DP = 130.26, z = -1.42$ ) e psiquiátrica ( $M = 210.70, DP = 91.13, z = -1.09$ ).

O teste memória de dígitos da BLAD revela que apenas o grupo DCL vascular tem défice nesta prova ( $M = 6.80, DP = 1.48, z = -1.20$ ) comparativamente com os grupos DCL degenerativo ( $M = 7.71, DP = 1.72, z = -.44$ ) e psiquiátrico ( $M = 7.18, DP = 1.72, z = -.91$ ) que apresentam valores normativos.

No teste de fluência verbal, nos grupos DCL degenerativo, psiquiátrico e vascular não se evidenciou um desempenho deteriorado, quer na componente fonética ( $M = 7.41, DP = 3.84, z = -.54$  vs.  $M = 7.00, DP = 3.77, z = -.58$  vs.  $M = 6.20, DP = 3.56, z = -.75$ , respetivamente), como na semântica ( $M = 14.12, DP = 3.81, z = -.24$  vs.  $M = 12.18, DP = 1.83, z = -.92$  vs.  $M = 15.00, DP = 4.74, z = -.05$ , respetivamente).

## 2.4. Discussão de resultados

Até ao presente não existe investigação que se tenha debruçado numa comparação em simultâneo das três etiologias de DCL aqui em análise: degenerativa, psiquiátrica e vascular. Os resultados obtidos apontam para a ausência de diferenças estatisticamente significativas no funcionamento executivo entre as três etiologias, apesar dos grupos apresentarem desempenhos deficitários em diferentes tarefas quando são utilizadas referências normativas.

Os dados que apresentamos são, em certa medida, consistentes com a literatura no domínio. A investigação existente, que tem comparado as etiologias degenerativa e vascular no DCL no sentido de traçar um perfil neuropsicológico, tem evidenciado défices nas FE. Contudo, essas diferenças assinaladas não são estatisticamente relevantes. Nestes estudos tem-se verificado apenas diferenças significativas ao nível da memória episódica, sendo esta considerada como um marcador do DCL degenerativo (Gainotti et al., 2008; Zhou & Jia, 2009; Marra et al., 2011), traduzindo a prevalência de doença de Alzheimer nestas amostras. Relativamente à etiologia psiquiátrica, quando se comparam DCLs com depressão com DCLs sem sintomatologia psiquiátrica, tem-se constatado que os défices no funcionamento executivo estão igualmente presentes em ambos os grupos, não havendo diferenças estatisticamente significativas (Lee et al., 2012).

No contexto do presente estudo, embora não se tenham verificado diferenças significativas no funcionamento executivo entre os três grupos de DCL, verificou-se que estes apresentam deterioração nas FE. A partir da análise dos valores  $z$  e dos valores médios nos subtestes da IFS explorou-se os componentes deficitários nas FE e traçou-se um perfil executivo para cada grupo.

Com base nesta análise, contata-se que o grupo DCL vascular evidenciou um desempenho mais deficitário ao nível da memória de trabalho (subtestes DOI, MTV e MTE da IFS, e MD da BLAD), capacidade de abstração (subteste PROV da IFS), velocidade de processamento (TMT-Parte A), atenção sustentada (TMT - Parte A) e flexibilidade cognitiva (TMT – Parte B). É conhecido o desempenho deficitário em testes neuropsicológicos frontais nos pacientes com DCL de etiologia vascular (Delano-Wood et al., 2009; Gainotti et al., 2008; Zhou & Jia, 2009; Marra et al., 2011). Entre os componentes das FE mais afetados salienta-se a flexibilidade cognitiva (Garrett et al., 2004), a velocidade de processamento (Zhou & Jia, 2009) e a iniciativa verbal (Galluzzi et al., 2005). Em termos de iniciativa verbal, o grupo DCL vascular obteve no teste de

fluência verbal fonêmica um desempenho inferior comparativamente aos outros dois grupos em estudo, contudo dentro da referência normativa.

O grupo DCL degenerativo, apesar da inexistência de diferenças significativas, evidenciou uma tendência para uma maior dificuldade em provas de controlo inibitório (subtestes SM, IC e GNG da IFS) e flexibilidade cognitiva (TMT - Parte B). Segundo Kramer e colaboradores (2006), pacientes com DCL de etiologia degenerativa exibem défices no funcionamento executivo, apresentando defeito ao nível da capacidade de inibição (Leyhe et al., 2011) e flexibilidade cognitiva (Traykov et al., 2007).

Em pacientes deprimidos é frequente a presença de défices cognitivos, sobretudo ao nível das FE, o que é consistente com os resultados encontrados neste estudo. Com efeito, o grupo DCL psiquiátrico exibiu um défice moderado na IFS, bem como deterioração ao nível da flexibilidade cognitiva e atenção dividida (TMT - Parte B), e planeamento (TDR). Na comparação com os outros dois grupos em estudo, apesar de não haver diferenças significativas, evidenciou-se um desempenho inferior no TDR, o que indicia défice no planeamento. No teste de fluência verbal semântica, apresentou resultados ligeiramente inferiores comparativamente às outras etiologias sendo no entanto considerados normativos. Segundo Swainson e colaboradores (2001; cit. in Ávila & Bottino, 2006), pacientes com depressão exibem défices ao nível do planeamento, atenção dividida e iniciativa verbal.

Em suma, a ausência de diferenças estatisticamente significativas nos valores médios obtidos pelos três grupos, nas provas neuropsicológicas de avaliação das FE, demonstrou que todos os pacientes com DCL apresentam défices ao nível do funcionamento executivo ainda que não difiram significativamente entre etiologias. No entanto, análises baseadas nos valores z sugeriram que cada etiologia apresenta um perfil executivo específico, envolvendo o declínio de diferentes componentes executivas.

De ressaltar que na análise destes resultados tem que se ter em consideração o tamanho da amostra, que para além de ser reduzido, também revela uma acentuada discrepância entre grupos. Para além desta limitação, acresce o facto de o protocolo analisado ser limitado o que não permite avaliar de forma abrangente e detalhada um maior número de componentes do funcionamento executivo.

Apesar das limitações, a ubiquidade dos défices executivos numa amostra tão heterógena quanto a aqui estudada, ilustra a importância do desenvolvimento e validação de instrumentos fiáveis para uma prática clínica baseada na evidência.

### **3. Estudo 2: Análise comparativa do desempenho obtido na IFS entre pacientes com DCL de etiologia degenerativa, uma população com DA em fase inicial e controlos saudáveis**

#### 3.1. Introdução

A avaliação das FE é um procedimento complexo, na medida em que se trata de um constructo multidimensional, que envolve uma variedade de processos e componentes. Dada a heterogeneidade das FE, revela-se necessário a administração de inúmeras baterias para uma caracterização completa e detalhada do perfil executivo (Sbordone, 2008). Contudo, na prática clínica nem sempre há a possibilidade de administração de baterias extensas devido aos limites de tempo na duração da consulta. Por outro lado, a detecção precoce de alterações executivas tem sido referida na literatura como de especial relevância dada a sua ligação ao desenvolvimento de quadros clínicos demenciais (Brandt et al., 2009). Assim, na avaliação neuropsicológica das FE tem vindo a ser dado um interesse crescente ao desenvolvimento de testes com validade ecológica e de testes de rastreio. Os testes de rastreio, pela sua brevidade e sensibilidade no captar de eventuais défices executivos encontram-se atualmente no centro da atenção de investigadores e de clínicos. Para a população portuguesa encontram-se adaptados dois testes de rastreio executivo: a FAB (Frontal Assessment Battery; Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000; versão portuguesa de Lima, Meireles, Fonseca, Castro, & Garrett, 2008) e mais recentemente a IFS (INECO Frontal Screening; Torralva et al., 2009; versão portuguesa de Moreira et al., 2014). Investigação recente centrada na IFS tem demonstrando que esta é sensível e específica para a deteção precoce da disfunção executiva na patologia neurodegenerativa. Evidencia ser eficaz no diagnóstico na fase inicial da doença de Alzheimer (Moreira et al., 2014; Torralva et al., 2009), bem como parece ser útil no diagnóstico diferencial entre a DA e a demência frontotemporal (Gleichgerricht, Roca, Manes, & Torralva, 2011).

Investigação no domínio das demências e do DCL tem apontado para o facto de que o DCL precede a DA, estabelecendo-se assim como um indicador para a identificação dos pacientes com um risco aumentado para desenvolver demência (Petersen et al., 1999). Atualmente, há evidências da presença de défices executivos em fases precoces da DA que se manifestam antes dos défices mnésicos (Grober et al., 2008). Tendo este quadro teórico por referência, pretendeu-se neste estudo explorar se a IFS será também sensível a detetar

alterações no funcionamento executivo em fases pré-demenciais (DCL) tal como acontece em estados demenciais em fase inicial (Moreira et al., 2014). O principal objetivo deste estudo será então o de realizar uma análise comparativa do desempenho na IFS entre um grupo de pacientes com DCL de etiologia degenerativa (cf. Estudo 1, Secção dos Participantes) e uma população com DA em fase inicial e controlos saudáveis usados no estudo de Moreira e colaboradores (2014).

## 3.2. Método

### 3.2.1. Desenho do estudo

Este estudo é de natureza retrospectiva, resultando da análise de dados previamente recolhidos em contexto de consulta e de investigação, acedendo-se para isso a duas bases de dados. Operacionalizou-se assim a base de dados da consulta de avaliação neurocomportamental do serviço de Neurologia do HB, e a base de dados relativa à validação da IFS para a população portuguesa e a sua utilidade clínica na DA, facultada pelos autores (Moreira et al., 2014).

Revelou-se necessário a consulta dos processos clínicos dos pacientes com DCL, no sentido de recolher dados não abrangidos pela base de dados.

### 3.2.2. Participantes

Para a realização deste estudo constituiu-se uma base de dados constituída por um total de 59 participantes. Quarenta e dois participantes tinham idades compreendidas entre os 65 e os 85 anos, estando 21 diagnosticados com DA e 21 controlos saudáveis (Moreira et al., 2014). O grupo de pacientes com DCL de etiologia degenerativa ( $n = 17$ ) foi proveniente da base de dados da consulta de avaliação neurocomportamental do serviço de Neurologia do HB. As características clínicas e demográficas dos três grupos apresentam-se no Quadro 4.

O grupo clínico com diagnóstico de DA foi recrutado no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, em Santa Maria da Feira, no ano de 2012. A idade média é de 74.57 anos ( $DP = 4.00$ ), evidenciando uma escolaridade média de 3.67 anos ( $DP = .48$ ). A pontuação média no MMSE foi de 23.33 valores ( $DP = 1.30$ ), fixando-se o ponto de corte para a população com um a quatro anos de escolaridade nos 27.95

( $DP = 1.51$ ) (Freitas et al., 2015). O diagnóstico de DA foi confirmado por um neurologista com base nos critérios do *Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA; McKhann et al., 2011).

O grupo DCL de etiologia degenerativa provém da consulta de avaliação neurocomportamental, do serviço de Neurologia do HB, tendo sido recolhido desde 2013 até Junho de 2015. Este grupo apresenta uma idade média de 64.94 anos ( $DP = 7.57$ ), e uma escolaridade média de 6.82 anos ( $DP = 3.97$ ). A pontuação média obtida no MMSE foi de 26.14 ( $DP = 2.35$ ), fixando-se o ponto de corte para a população com cinco a nove anos de escolaridade nos 29.09 ( $DP = .92$ ) (Freitas et al., 2015). Os critérios de inclusão neste grupo encontram-se descritos no Estudo1 (cf. Secção dos Participantes do Estudo 1).

O grupo de controlo saudável, foi selecionado em 2012, tendo sido constituído por critérios de emparelhamento com o grupo DA nas variáveis idade, sexo e escolaridade. Os participantes foram recrutados em lares e centros de dia de regiões rurais do distrito do Porto. A idade média do grupo é de 75.43 anos ( $DP = 5.16$ ) e a escolaridade é, em média de 4.48 anos ( $DP = 3.19$ ). A pontuação média obtida no MMSE foi de 28.24 ( $DP = 1.30$ ). Nenhum dos participantes havia apresentado à data da recolha de dados, depressão ou outra condição psiquiátrica, histórico de abuso de substâncias tóxicas, traumatismo cerebral, condições neuropsicológicas ou outras passíveis de afetar o desempenho cognitivo.

**Quadro 4.** Média ( $M$ ) e desvio padrão ( $DP$ ) da idade, escolaridade e estado cognitivo global dos participantes, separadamente para os grupos DCL degenerativo, DA e controlos saudáveis. O valor de  $p$  indica o nível de significância obtido através do teste One-Way ANOVA.

	DCL degenerativo ( $n = 17$ )	DA ( $n = 21$ )	Controlo ( $n = 21$ )	$p$
Idade (anos)	64.94 (7.57)	74.57 (4.00)	75.43 (5.16)	<b>.00</b>
Escolaridade (anos)	6.82 (3.97)	3.67 (.48)	4.48 (3.19)	<b>.00</b>
MMSE	26.14 (2.35)	23.33 (3.84)	28.24 (1.30)	<b>.00</b>
Género (M:F)	14:3	7:14	6:15	

*Nota.* DA = Doença de Alzheimer; DCL = Défice Cognitivo Ligeiro; MMSE = Mini Mental State Examination; M = Masculino; F = Feminino.

### 3.2.3. Material

Tratando-se de um estudo retrospectivo, e tendo como objetivo a análise do desempenho obtido na IFS, analisaram-se os resultados obtidos no MMSE para avaliação do estado cognitivo global, e a pontuação total na IFS e separadamente tendo em conta os respetivos subtestes.

### 3.3. Resultados

Os resultados médios obtidos na IFS pelos participantes dos grupos DCL degenerativo, DA e Controlo podem ser consultados no Quadro 5. A comparação dos resultados médios foi realizada através do teste One-Way ANOVA. Análises de covariância (ANCOVA'S) foram também efetuadas nas medidas que apresentaram correlações significativas com variáveis demográficas. Neste sentido, verificou-se que a idade ( $F(1,58) = .42, p = .52$ ) e a escolaridade ( $F(1,58) = 1.78, p = .19$ ) não influenciaram significativamente os resultados encontrados.

Tal como se pode observar no Quadro 5, o resultado total da IFS indica a presença de diferenças significativas entre os três grupos ( $F(2,56) = 14.02, p = .00, \eta^2 = .33$ ). Com efeito, pacientes com DA obtiveram pontuações totais significativamente inferiores ( $M = 11.38, DP = .47$ ) às do grupo de DCL degenerativo ( $M = 15.65, DP = 5.80$ ), sendo o desempenho no grupo DCL por sua vez inferior ao do grupo Controlo ( $M = 20.10, DP = 4.78$ ).

A IFS parece ser sensível à deteção de défices executivos num estado pré-demencial, como é o caso do DCL de etiologia degenerativa, assim como já tinha provado sê-lo para a demência em fase inicial. Relativamente aos subtestes que compõem a IFS, o desempenho foi significativamente diferenciado entre os três grupos em estudo na maioria dos subtestes: Séries motoras ( $F(2,56) = 7.90, p = .00, \eta^2 = .22$ ); Instruções contrárias ( $F(2,56) = 6.58, p = .00, \eta^2 = .19$ ); Go-no go ( $F(2,56) = 5.26, p = .01, \eta^2 = .16$ ); Memória de trabalho verbal ( $F(2,56) = 3.71, p = .03, \eta^2 = .12$ ); Provérbios ( $F(2,56) = 14.81, p = .00, \eta^2 = .35$ ); e Hayling test ( $F(2,56) = 11.36, p = .00, \eta^2 = .29$ ). A exceção recaiu em dois subtestes que avaliam a memória de trabalho, nos quais não se verificaram diferenças significativas entre os grupos DCL degenerativo, DA e controlo: Dígitos em ordem inversa ( $F(2,56) = 1.67, p = .20$ ) e Memória de trabalho espacial ( $F(2,56) = 2.71, p = .08$ ).

No subtteste Séries motoras verificou-se um desempenho significativamente inferior do grupo DA ( $M = 2.05$ ,  $DP = .92$ ), seguindo-se o grupo DCL ( $M = 2.24$ ,  $DP = .83$ ), apresentando o grupo Controlo os melhores resultados ( $M = 2.90$ ,  $DP = .30$ ). O mesmo padrão de desempenho ocorreu nos seguintes subttestes: Instruções contrárias ( $M = .95$ ,  $DP = 1.28$  vs  $M = 1.88$ ,  $DP = 1.22$  vs  $M = 2.29$ ,  $DP = 1.15$ , respetivamente), Go-no go ( $M = .86$ ,  $DP = 1.15$  vs  $M = 1.59$ ,  $DP = 1.37$  vs  $M = 2.10$ ,  $DP = 1.22$ , respetivamente), Memória de trabalho verbal ( $M = 1.14$ ,  $DP = .85$  vs  $M = 1.41$ ,  $DP = .87$  vs  $M = 1.76$ ,  $DP = .44$ , respetivamente), e Hayling Test ( $M = 1.19$ ,  $DP = 2.00$  vs  $M = 2.17$ ,  $DP = 2.05$  vs  $M = 4.38$ ,  $DP = 2.42$ , respetivamente). No subtteste Provérbios constata-se um desempenho significativamente inferior do grupo DCL ( $M = 1.21$ ,  $DP = .95$ ) seguindo-se o grupo DA ( $M = 2.00$ ,  $DP = .85$ ), apresentando o grupo Controlo melhores resultados ( $M = 2.57$ ,  $DP = .46$ ).

**Quadro 5.** Média ( $M$ ) e Desvio Padrão ( $DP$ ) dos resultados obtidos na IFS separadamente para os grupos DCL, DA e Controlo. Os valores  $p$  indicam o nível de significância das análises de comparação de valores médios realizadas através do teste One-Way ANOVA.

	DCL degenerativo ( $n = 17$ )	DA ( $n = 21$ )	Controlo ( $n = 21$ )	
	$M$ ( $DP$ )	$M$ ( $DP$ )	$M$ ( $DP$ )	$p$
IFS (total)	15.65 (5.80)	11.38 (5.47)	20.10 (4.78)	<b>.00</b>
IFS – SM	2.24 (.83)	2.05 (.92)	2.90 (.30)	<b>.00</b>
IFS – IC	1.88 (1.22)	.95 (1.28)	2.29 (1.15)	<b>.00</b>
IFS – GNG	1.59 (1.37)	.86 (1.15)	2.10 (1.22)	<b>.01</b>
IFS – DOI	2.47 (1.38)	1.86 (.91)	2.14 (.79)	.20
IFS – MTV	1.41 (.87)	1.14 (.85)	1.76 (.44)	<b>.03</b>
IFS – MTE	1.94 (1.14)	1.38 (.59)	1.95 (.92)	.08
IFS – PROV	1.21 (.95)	2.00 (.85)	2.57 (.46)	<b>.00</b>
IFS – HT	2.71 (2.05)	1.19 (2.00)	4.38 (2.42)	<b>.00</b>

*Nota.* DA = Doença de Alzheimer; DCL = Défice Cognitivo Ligeiro; IFS = INECO Frontal Screening; SM = Séries Motoras; IC = Instruções Contrárias; GNG = Go-No Go; DOI = Dígitos em Ordem Inversa; MTV = Memória de Trabalho Verbal; MTE = Memória de Trabalho Espacial; PROV = Provérbios; HT = Hayling Test.

### 3.4. Discussão

Os resultados obtidos evidenciam que a IFS é um instrumento de rastreio executivo capaz de diferenciar significativamente pacientes com DCL de etiologia degenerativa e

pacientes com DA em fases iniciais, evidenciando presença de disfunção executiva em ambos os quadros clínicos, embora com diferente severidade.

A IFS avalia essencialmente três domínios: inibição de respostas (subtestes SM, IC, GNG e HT), memória de trabalho (subtestes DOI, MTV e MTE) e capacidade de abstração (PROV). Assim sendo, constata-se que no domínio relativo à inibição de respostas foi o grupo com DA que obteve um desempenho mais deficitário, seguindo-se o grupo DCL degenerativo. Este facto é consistente com dados da literatura que apontam a capacidade de inibição como um dos domínios mais afetados em fases iniciais da DA, existindo igualmente evidência desta já se encontrar deteriorada no DCL (Espinosa et al., 2009; Leyhe et al., 2011).

Por sua vez, ao nível da capacidade de abstração verificaram-se diferenças significativas entre os grupos. Os grupos DCL e DA exibiram um desempenho mais deficitário neste domínio comparativamente aos controlos saudáveis. Segundo Leyhe e colaboradores (2011), pacientes com DA numa fase inicial e DCL apresentam desempenhos significativamente inferiores comparativamente a controlos saudáveis. Contudo, os resultados obtidos indicam que o grupo DCL obteve uma média de desempenho significativamente inferior relativamente ao grupo DA. Na análise de tal evidência é importante considerar a influência da questão cultural, dado que os elementos de ambos os grupos provêm de diferentes distritos da região Norte de Portugal. O grupo de DCL foi recolhido no distrito de Braga, enquanto o grupo DA provém do distrito de Aveiro. Apesar de pertencerem ambos à região Norte de Portugal é conhecida a diversidade cultural entre os distritos, sendo os provérbios uma forma de conhecimento popular é compreensível que possa existir uma menor familiaridade entre diferentes localidades.

Por fim, ao nível da memória de trabalho, não se encontraram diferenças significativas nos subtestes DOI e MTE. Na análise deste facto terá que se ter em consideração a diferença etária significativa entre os grupos de DCL e Controlo. Dado que existe uma diferença de 10 anos entre os grupos, a favor do Controlo, deve-se ponderar os efeitos do envelhecimento normativo no funcionamento executivo. No subteste Dígitos em Ordem Inversa, é o grupo DCL que exibe um melhor desempenho. A investigação aponta para um declínio significativo da memória de trabalho no processo de envelhecimento saudável, devido a uma acelerada e progressiva deterioração da região dorsolateral do córtex pré-frontal (MacPherson, Phillips, & Della Sala, 2002). Neste sentido, dada a significativa diferença etária entre o grupo DCL e o Controlo, poder-se-á atribuir as

maiores dificuldades do grupo de Controlo ao nível da memória de trabalho aos efeitos naturais do processo de envelhecimento.

Concluindo, no presente estudo, a IFS mostrou-se sensível ao captar disfunção executiva no DCL bem como na DA indiciando que poderá existir um declínio executivo progressivo do DCL de etiologia degenerativa para a demência. A IFS revelou também ser um instrumento útil a contribuir para a clarificação do diagnóstico de DCL na prática clínica.

#### 4. Conclusão

O presente trabalho, organizado em torno de dois estudos principais, centrou-se na caracterização do funcionamento executivo no quadro clínico de DCL, explorando-se as diferenças entre as distintas etiologias em análise: degenerativa, psiquiátrica e vascular. No Estudo 1 verificou-se que pacientes com DCL de etiologia degenerativa, psiquiátrica e vascular apresentam declínio no funcionamento executivo, ainda que não tivessem sido observadas diferenças significativas entre os grupos tal como tem vindo a ser descrito na literatura (Brandt et al., 2009). Contudo, a partir da análise dos valores  $z$  emergiram diferentes perfis executivos, sendo que a flexibilidade cognitiva foi a componente executiva que se revelou estar afetada em todos os grupos. Por sua vez, a memória de trabalho, capacidade de abstração, velocidade de processamento e atenção sustentada encontraram-se deficitárias no grupo DCL de etiologia vascular. Já o grupo de DCL de etiologia degenerativa apresentou défices evidentes na capacidade de inibição, enquanto o DCL psiquiátrico apresentou deterioração ao nível do planeamento e da atenção dividida. Salienta-se então que a disfunção executiva está presente nas diferentes etiologias do DCL, e que há evidências em favor de um perfil executivo específico associado a cada uma etiologia envolvendo o declínio de diferentes componentes.

O DCL degenerativo precede frequentemente a DA e a disfunção executiva está associada a fases precoces do quadro demencial referido (Grober et al., 2008). Assim sendo, no Estudo 2 pretendeu-se explorar se a IFS, uma bateria de rastreio executivo, seria sensível a detetar alterações no funcionamento executivo numa fase pré-demencial (DCL) tal como acontece para a DA em fases iniciais (Moreira et al., 2014). Os resultados indicaram a existência de diferenças estatisticamente significativas no desempenho entre os grupos em análise (DCL de etiologia degenerativa, DA e controlos saudáveis), o que indicia uma evolução progressiva no declínio das FE do DCL para DA.

Uma vez que os défices executivos parecem ser de particular relevância nestes quadros, a sua identificação precoce é fundamental pois possibilitará maximizar a eficácia de programas de intervenção (D'Esposito & Galzaley, 2006).

Os estudos descritos apresentam limitações inerentes ao facto de serem retrospectivos. No Estudo 1, o tamanho da amostra em cada um dos grupos para além de ser reduzido, foi também discrepante entre grupos. Por outro lado, na caracterização do funcionamento executivo é de salientar que o protocolo analisado não permite avaliar de forma abrangente

e detalhada um maior número de componentes executivas. Neste sentido, em estudos futuros seria útil explorar as especificidades do funcionamento executivo em diferentes etiologias do DCL recorrendo-se a estudos prospetivos, nos quais se pudesse exercer um maior controlo no tamanho dos grupos e variáveis sócio-demográficas (e.g., idade, escolaridade, sexo). Seria também pertinente acrescentar algumas provas no protocolo de avaliação do funcionamento executivo, visto que no estudo descrito existem domínios das FE que são avaliados somente tendo por base testes de rastreio como o TDR (e.g., planeamento) e subtestes da IFS (e.g., controlo inibitório e capacidade de abstração). Deste modo, para a avaliação do planeamento poderia acrescentar-se o Zoo Map Test da bateria BADS (*Behavioural Assessment of Dysexecutive Síndrome*; Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, & Evans, 1996), o teste de palavras e cores de Stroop (Fernandes, 2013) para o controlo inibitório, e a prova de provérbios da BLAD para a capacidade de abstração.

No Estudo 2, como sugestão futura recomenda-se um estudo prospetivo no qual os grupos DCL, DA e Controlo fossem constituídos a partir de critérios de emparelhamento em variáveis como a idade, sexo, e escolaridade. Considera-se que seria interessante incluir grupos clínicos com níveis de escolaridade mais elevados, na medida em que num futuro próximo a população portuguesa terá mais escolaridade. Tal permitiria uma compreensão mais clara do efeito da escolaridade no declínio das FE. Seria também pertinente a inclusão de outros instrumentos de avaliação do funcionamento executivo, de forma a traçar-se um padrão evolutivo dos défices na transição de um processo de envelhecimento normal para um DCL e deste para a DA, analisando-se as diferenças ao nível da severidade dos défices e o perfil executivo de cada grupo.

Com esta investigação explorou-se o quadro clínico de DCL a partir da análise do funcionamento executivo, com o fim de ser um contributo para a clarificação do diagnóstico de DCL na prática clínica e científica.

## 5. Referências Bibliográficas

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 270-279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- Alves, L., Simões, M. R., & Martins, C. (2012). The estimation of premorbid intelligence levels among Portuguese speakers: the Irregular Word Reading Test (TeLPI). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27, 58-68.
- American Psychiatric Association (2014). Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais (5ª Edição). Lisboa: Climepsi Editores.
- Anderson, V., Levin, H., & Jacobs, R. (2002). Executive functions after frontal lobe injury: a developmental perspective. In D. T. Stuss, & R. T. Knight. *Principles of frontal lobe function* (pp. 504-527). New York: Oxford University Press.
- Ávila, R., & Bottino, C. M. C. (2006). Atualização sobre alterações cognitivas em idosos com síndrome depressiva. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(4), 316-320.
- Babins, L., Slater, M., Whitehead, V., & Chertkow, H. (2008). Can an 18-point clock-drawing scoring system predict dementia in elderly individuals with mild cognitive impairment?. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(2), 173-186. doi: 10.1080/13803390701336411.
- Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R., & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 114, 2521-2542.
- Baddeley, A., Della Sala, S., Gray, C., Papagno, C., & Spinnler, H. (1997). Testing central executive functioning with a pencil-and-paper test. In P. Rabbit, *Methodology of frontal and executive function* (pp. 59-76). [Adobe Reader Version] Extraído de [www.eBookstore.tandf.co.uk](http://www.eBookstore.tandf.co.uk).
- Baddeley, A., Logie, R., Bresi, S., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology: Human Experimental Psychology*, 38(4), 603-618. doi: 10.1080/14640748608401616.
- Barkley, R. (2001). The executive functions and self-regulation: an evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychology Review*, 11(1), 1-29.

- Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, *123*, 2189-2202.
- Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M. S., & Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *23*(5), 607-618. doi: 10.1037/a0015851.
- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., Fernandes, J., & Teixeira-Pinto, A. (2013a). Semantic fluency and phonemic fluency: regression-based norms for the portuguese population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *28*(3), 262-271. doi: 10.1093/arclin/act001.
- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., Fernandes, J., & Teixeira-Pinto, A. (2013b). Trail Making Test: regression-based norms for the Portuguese population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *28*(2), 189-198. doi: 10.1093/arclin/acs115.
- Damásio, A. (2011). *O erro de Descartes: emoção, razão e cérebro humano*. Lisboa: Círculo de Leitores.
- Delano-Wood, L., Abeles, N., Sacco, J. M., Wierenga, C. E., Horne, N. R., & Bozoki, A. (2008). Regional white matter pathology in Mild Cognitive Impairment: differential influence of lesion type on neuropsychological functioning. *Stroke*, *39*(3), 794-799. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.502534.
- 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*(6), 906-914. doi: 10.1017/S1355617709990257.
- D'Esposito, M., & Gazzaley, A. (2006). Neurorehabilitation of executive function. In M. E. Selzer, S. Clarke, L. Cohen, P. W. Duncan, & F. H. Gage. *Textbook of neural repair and rehabilitation* (pp. 475-487). Cambridge: Cambridge University Press.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, *55*, 1621-1626.
- Espinosa, A., Montserrat, A., Boada, M., Vinyes, G., Valero, S., Martínez-Lage, P., ... Tárraga, L. (2009). Ecological assessment of executive functions in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*, 751-757. doi: 10.1017/S135561770999035X.

- Fernandes, S. (2013). STROOP – Teste de cores e palavras. Lisboa: CEGOC-TEA.
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research, 12*, 189-198.
- Foster, J. K., Black, S. E., Buck, B. H., & Bronskill, M. J. (1997). Ageing and executive functions : a neuroimaging perspective. In P. Rabbitt, *Methodology of frontal and executive function* (pp. 114-129). [Adobe Reader Version] Extraído de [www.eBookstore.tandf.co.uk](http://www.eBookstore.tandf.co.uk).
- Freitas, Simões, Alves, & Santana, (2015). The relevance of sociodemographic and health variables on MMSE normative data. *Applied Neuropsychology: Adult, 0*, 1-9. doi: 10.1080/23279095.2014.926455.
- 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. doi: 10.1007/s00415-002-0861-7.
- Fuster, J. M. (1989). *The prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobes*. New York: Raven Press.
- Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology 31*, 373-385.
- 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 Neuropsychological Society, 14*, 611-619. doi: 10.1017/S1355617708080831.
- Gallo, J. J., & Rabins, P. V. (1999). Depression without sadness: alternative presentations of depression in late life. *American Family Physician, 60*(3), 820-826.
- Galluzzi, S., Sheu, C. F., Zanetti, O., & Frisoni, G. B. (2005). Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 19*, 196-203. doi:10.1159/000083499.
- Gao, Y., Huang, C., Zhao, K. Ma, L., Qiu, X., Zhang, L., ... Xiao, Q. (2013). Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 28*, 441-449.
- Garcia, A., Passos, A., Campo, A. T., Pinheiro, E., Barroso, F., Coutinho, G., Mesquita, L. F., Alves, M., & Sholl-Franco, A. (2006). A depressão e o processo de envelhecimento. *Ciências & Cognição, 7*, 111-121.

- Garcia, C., & Coelho, M. H. (2009). *Neurologia clínica: princípios fundamentais*. Lisboa: Lidel.
- 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*, 745-757. doi: 10.1016/j.acn.2003.09.008.
- Gauthier, S., & Touchon, J. (2005). Mild cognitive impairment is not a clinical entity and should not be treated. *Archives of Neurology*, *62*, 1164-1166.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, *367*, 1262-1270.
- Gleichgerrcht, E., Roca, M., Manes, F., & Torralva, T. (2011). Comparing the clinical usefulness of the Institute of Cognitive Neurology (INECO) Frontal Screening (IFS) and the Frontal Assessment Battery (FAB) in frontotemporal dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *33*(9), 997-1004. doi: 10.1080/13803395.2011.589375.
- Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of International Neuropsychological Society*, *14*(2), 266-278. doi: 10.1017/S1355617708080302.
- Guerreiro, M., Silva, A. P., Botelho, M. A., Leitão, O., & Garcia, C. (1994). Adaptação à população portuguesa da tradução do Mini Mental State Examination. *Revista Portuguesa de Neurologia*, *1*, 9-10.
- Hamdan, A. C., & Pereira, A. P. (2009). Avaliação neuropsicológica das funções executivas: considerações metodológicas. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, *22*(3), 386-393.
- Happaney, K., Zelazo, P. D., & Stuss, D. T. (2004). Development of orbitofrontal function: current themes and future directions. *Brain and Cognition*, *55*(1), 1-10.
- Houde, M., Bergman, H., Whitehead, V., & Chertkow, H. (2008). A predictive depression pattern in mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*, 1028-1033. doi: 10.1002/gps.2028.
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, *20*(4), 710-723. doi: 10.1017/S1041610208007114.

- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, *17*, 213-233. doi: 10.1007/s11065-007-9040-z.
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2015). *Fundamentals of human neuropsychology* (7<sup>th</sup> ed.). New York : Worth Publishers.
- Kramer, J. H., Nelson, A., Johnson, J. K., Yaffe, K., Glenn, S., Rosen, H. J., & Miller, B. L. (2006). Multiple cognitive deficits in amnesic mild cognitive impairment . *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *22*(4), 306-311. doi: 10.1159/00009503.
- Lee, G. J., Lu, P. H., Hua, X., Lee, S., Wu, S., Nguyen, K., ...Thompson, P. M. (2012). Depressive symptoms in mild cognitive impairment predict greater atrophy in Alzheimer's disease – related regions. *Biological Psychiatry*, *71*, 814-821. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.024.
- Leyhe, T., Saur, R., & Eschweiler, G. W. (2011). Impairment in proverb interpretation as an executive function deficit in patients with amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *1*, 51-61. doi: 10.1159/000323864.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4<sup>th</sup> ed.). New York: Oxford University Press.
- Lima, C. F., Meireles, L. P., Fonseca, R., Castro, S. L., & Garrett, C. (2008). The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with frontal measures of executive functioning. *Journal of neurology*, *255*, 1756-1761. doi: 10.1007/s00415-008-0024-6.
- Loring, D. W. (1999). *INS Dictionary of neuropsychology*. New York: Oxford University Press.
- Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A. L., Breitner, J., & DeKosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *Journal of the American Medical Association*, *288*(12), 1475-1483.
- MacPherson, S. E., Phillips, L. H., & Della Sala, S. (2002). Age, executive function, and social decision making: a dorsolateral prefrontal theory of cognitive aging. *Psychology and Aging*, *17*(4), 598-609. doi: 10.1037//0882-7974.17.4.598.

- Malloy-Diniz, L. F., Sedo, M., Fuentes, D., & Leite, W. B. (2008). Neuropsicologia das funções executivas. In D. Fuentes, L. F. Malloy-Diniz, C. H. Camargo, & R. M. Cosenza, *Neuropsicologia : teoria e prática* (pp. 187-206). São Paulo: Artmed Editora S.A.
- Manning, L. (2005). *A neuropsicologia clínica: uma abordagem cognitiva*. Lisboa: Instituto Piaget.
- Marques-Teixeira, J. (2005). Manual de Avaliação da Disfunção Cognitiva na Esquizofrenia. Lisboa: Vale & Vale Editores.
- 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(1), 24-31.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., ... Phelps C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Modrego, P. J., Ferrández, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 61, 1290-1293.
- Moorhouse, P., & Rockwood, K. (2008). Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet*, 7, 246-255.
- Morgado, J., Rocha, C. S., Maruta, C., Guerreiro, M., & Martins, I. P. (2009). Novos valores normativos do mini-mental state examination. *Sinapse*, 9(2), 10-16.
- Moreira, H. S., Lima, C. F., & Vicente, S. G. (2014). Examining executive dysfunction with the Institute of Cognitive Neurology (INECO) Frontal Screening (IFS): normative values from a healthy sample and clinical utility in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(1), 261-273. doi: 10.3233/JAD-132348.
- Nasreddine, Z., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *American Geriatrics Society*, 53, 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Nunes, B., Silva, R. D., Cruz, V. T., Roriz, J. M., Pais, J., & Silva, M. C. (2010). Prevalence and pattern of cognitive impairment in rural and urban populations from Northern Portugal. *BMC Neurology*, 10(42), 1-12. doi: 10.1186/1471-2377-10-42.

- O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., ... DeLosky, S. T. (2003). Vascular cognitive impairment. *Lancet*, *2*, 89-98.
- Panza, F., Capurso, C., D'Introrno, A., Colacicco, A. M., Zenzola, A., Menga, R., ... Solfrizzi, V. (2008). Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment: the italian longitudinal study on aging. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*, 726-734. doi: 10.1002/gps.1967.
- 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*, 303-308.
- Petersen, R. C. (2004a). Generalidades Conceptuais. In R. C. Petersen, *Défice cognitivo ligeiro: o envelhecimento e a doença de Alzheimer* (pp.1-14). Lisboa: Climepsi Editores.
- Petersen, R. C. (2004b). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*, 183-194.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Smith, G. E., & Jack Jr, C. R. (2009). Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of Neurology*, *66* (12), 1447-1455.
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, *275*, 214-228. doi: 10.1111/joim.12190.
- Ribeiro, F., Mendonça, A., & Guerreiro, M. (2006). Mild cognitive impairment: deficits in cognitive domains other than memory. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *21*, 284-290. doi: 10.1159/000091435.
- Roberts, J. E., Carlos, E. L., & Kashdan, T. B. (2006). Impact of depressive symptoms, self-esteem and neuroticism on trajectories of overgeneral autobiographical memory over repeated trials. *Cognition and Emotion*, *20*, 383-401. doi: 10.1080/02699930500341367.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, *55*(1), 11-29.
- Sachdev, P., Kalaria, R., O'Brien, J., Skoog, I., Alladi, S., Black, S. E., ... Scheltens, P. (2014). Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *0*, 1-13. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.

- Santana, I., Duro, D., Freitas, S., Alves, L., & Simões, M. R. (2013). The Clock Drawing Test: Portuguese norms, by age and education, for three different scoring systems. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(4), 375-387. doi: 10.1093/arclin/act016.
- Sbordone, R. J. (2008). Ecological Validity of Neuropsychological Testing: Critical issues. In Horton, A. M., & Wedding, D. (Eds). *The Neuropsychology* (3<sup>rd</sup> ed.) (pp. 367-395). New York: Springer Publishing Company.
- Shahnawaz, Z., Reppermund, S., Brodaty, H., Crawford, J. D., Draper, B., Trollor, J. N., & Sachdev, P. S. (2013). Prevalence and characteristics of depression in mild cognitive impairment: the Sydney memory and ageing study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127, 394-402. doi: 10.1111/acps.12008.
- Simões, M. R., Freitas, S., Santana, I., Firmino, H., Martins, C., Nasreddine, Z., & Vilar, M. (2008). *Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Versão portuguesa*. Coimbra: Serviço de Avaliação Psicológica da Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra.
- Simões, M. R. (2012). Instrumentos de avaliação psicológica de pessoas idosas: investigação e estudos de validação em Portugal. *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación Psicológica*, 34(1), 9-33.
- Simões, M. R., Santana, I., & Grupo de Estudo de Envelhecimento Cerebral e Demência. (2015). *Escalas e testes na demência*. Porto Salvo: Novartis.
- Smith, G., Ivnik, R. J., Petersen, R. C., Malec, J. F., Kokmen, E., & Tengallos, E. (1991). Age-associated memory impairment diagnoses: problems of reliability and concerns for terminology. *Psychology and Aging*, 6(4), 551-558.
- Spar, J. E., & Rue, A. (2005). *Guia Prático Climepsi de Psiquiatria Geriátrica*. Lisboa: Climepsi Editores
- Steenland, K., Karnes, C., Seals, R., Carnevale, C., Hermida, A., & Levecy, A. (2012). Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centres. *Journal of Alzheimer's Disease*, 31(2), 265-275. doi: 10.3233/JAD-2012-111922.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Sudo, F. K., Alves, C. E. O., Alves, G. S., Ericeira-Valente, L., Tiel, C., Moreira, D. M., Laks, J., & Engelhardt, E. (2012). Dysexecutive syndrome and cerebrovascular disease in non-amnesic mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dementia & Neuropsychologia*, 6(3), 145-151.

- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., López, P., & Manes, F. (2009). INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *Journal of the International Neuropsychology Society*, *15*, 777-786. doi: 10.1017/S1355617709990415.
- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S., ... Rigaud, A. S. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *20*, 219-224.
- Uehara, E., Charchat-Fichman, H., & Landeira-Fernandez, J. (2013). Funções executivas: um retrato integrativo dos principais modelos e teorias desse conceito. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*, *5*(3), 25-37. doi: 10.5579/rnl.2013.145.
- Vasconcelos, D. P., Rodrigues, K. S. T., Freitas, C. A. L., & Sousa, S. M. M. (2004). Assistência de enfermagem a pacientes portadores de acidente vascular cerebral hemorrágico, embasado na teoria de Paterson-Zderad. In *7º Congresso Brasileiro dos Conselhos de Enfermagem*, Fortaleza, 11-15 de Outubro 2004.
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, *22*(2), 227-235.
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., & Evans. (1996). *Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. United Kingdom: Thames Valley Test.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the international working group on mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*, *256*, 240-246.
- 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*, 312-319. doi: 10.1159/000095427.
- 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 Neuropsychology Society*, *15*, 898-905. doi: 10.1017/S1355617709990816.

## **6. Anexos**

Parecer emitido em reunião plenária de 10 de Março 2015

Nos termos do Nº 6 do Artigo 16º da Lei Nº 21/2014, de 16 de Abril, a Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Braga emite o seguinte parecer relativo ao projeto de estudo clínico **Caracterização do Funcionamento Executivo no Defeito Cognitivo Ligeiro**, a realizar no Serviço de Neurologia deste hospital, que terá como Investigadora Principal Sabina Sobral Veiga Leitão, aluna do Mestrado Integrado em Psicologia da Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade do Porto, como Orientadora da instituição de ensino a Professora Doutora Maria Selene Henriques da Graça Vicente, e como Orientadora do Hospital de Braga a Doutora Ana Sofia Costa, Técnica Superior de Saúde no Serviço de Neurologia:

- a) O estudo clínico é pertinente e a sua conceção é adequada;
- b) A avaliação dos benefícios e riscos previsíveis é positiva e os últimos são inexistentes;
- c) O protocolo é adequado e existem planos de divulgação do estudo;
- d) A investigadora principal e os restantes membros da equipa possuem aptidão necessária;
- e) Existem condições materiais e humanas necessárias à realização do estudo clínico;
- f) O estudo não é financiado, pelo que não haverá retribuição ou compensação dos investigadores nem dos participantes e não acarretará despesa nem abuso de recursos da instituição;
- g) O recrutamento dos participantes é adequado;
- h) Não foram referidas situações de conflito de interesses;
- i) É um estudo observacional e retrospectivo, pelo que não haverá acompanhamento de participantes;
- j) É um estudo retrospectivo, pelo que não haverá procedimento de obtenção do consentimento informado.

Concluindo, o projeto cumpre as normas da Bioética e nada há a opor à sua realização.

ANTÓNIO JOSÉ  
MATOS  
MARQUES



Assinado de forma digital por ANTÓNIO JOSÉ  
MATOS MARQUES  
DN: c=PT, o=Cartão de Cidadão, ou=Cidadão  
Português, ou=Autenticação do Cidadão,  
ou=MATOS MARQUES, serialNumber=ANTÓNIO  
JOSÉ, serialNumber=8621122911, cn=ANTÓNIO  
JOSÉ MATOS MARQUES  
DnSnc: 2015.08.10 11:58:22 +01'00'