



Cátia Alexandra Pereira Gonçalves

**Diferenciação do funcionamento mnésico na
demência vascular subcortical e na doença de Alzheimer:
Um estudo com a WMS-III**

Tese de Doutoramento em Psicologia, especialidade em Neuropsicologia,
orientada pela Professora Doutora Maria Salomé Pinho e
apresentada à Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra

Fevereiro de 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

UNIVERSIDADE DE COIMBRA
FACULDADE DE PSICOLOGIA E DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO

Cátia Alexandra Pereira Gonçalves

Diferenciação do funcionamento mnésico
na demência vascular subcortical e na doença de Alzheimer:
Um estudo com a WMS-III

Bolsa de investigação (SFRH/68763/2010) concedida pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia, financiada pelo POPH-QREN – Tipologia 4.1. – Formação Avançada, financiamento participado pelo Fundo Social Europeu e por fundos nacionais do MCTES.



Coimbra, Fevereiro 2015

RESUMO

Apesar de nos últimos anos ter havido em Portugal um grande desenvolvimento no campo da avaliação neuropsicológica de pessoas idosas, no sentido de providenciar instrumentos com normas específicas para diversas populações, alguns deles ainda carecem de estudos sistemáticos com determinados grupos clínicos, de forma a serem maximizadas as potencialidades da sua utilização em contexto clínico. Entre estes grupos encontram-se diferentes tipos de demências. Os neuropsicólogos são, frequentemente, solicitados para diferenciar a doença de Alzheimer (DA) e a demência vascular (DV), as duas causas de demência mais comuns na população idosa.

O principal objetivo desta investigação foi o de averiguar se haveria um funcionamento mnésico diferencial na demência vascular subcortical (DVS), um subtipo de DV relativamente homogéneo com uma etiologia mais uniforme e um desfecho mais previsível, e na doença de Alzheimer (DA). Caso este fosse observado, pretendia-se detetar padrões de défice específicos que pudessem contribuir para o diagnóstico diferencial entre estas duas patologias. Administrou-se a Escala de Memória de Wechsler-3ª edição (WMS-III) por constituir uma bateria que avalia várias dimensões da memória em adultos e analisou-se a sua capacidade discriminativa para identificar e diferenciar a DVS da DA. Adicionalmente, aplicou-se a versão portuguesa do Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R), um instrumento de rastreio cognitivo, relativamente ao qual também foi investigada a capacidade de exatidão diagnóstica.

A amostra foi constituída por dois grupos clínicos (DVS: n=18; DA: n=36) e um grupo controlo (n=40). Nenhum dos grupos diferia quanto à idade e sexo e os grupos clínicos estavam emparelhados entre si quanto às seguintes variáveis: severidade da doença, funcionamento cognitivo global, sintomatologia depressiva e inteligência pré-mórbida. Os participantes dos grupos clínicos foram recrutados em contexto hospitalar (quatro serviços de neurologia de centros hospitalares) e os participantes controlo saudáveis foram recrutados na comunidade, em instituições de cariz social e/ou recreativo.

As comparações do desempenho dos participantes basearam-se em modelos estatísticos não paramétricos (Quade's rank ANCOVA) devido ao número reduzido e características das distribuições dos resultados obtidos por cada grupo. A exatidão diagnóstica e a capacidade discriminativa dos instrumentos aplicados foram calculadas através de curvas ROC (*receiver operating characteristic*).

Os resultados globais sugerem que os dois grupos clínicos têm um funcionamento mnésico distinto, apresentando dificuldades em diferentes tipos e fases da memória. Assim o grupo com DVS teve um desempenho significativamente superior ao do grupo com DA nos seguintes tipos de memória: auditiva imediata, visual e auditiva diferida, de reconhecimento e memória geral. Os participantes com DA manifestaram problemas ao nível da codificação e consolidação da informação e os participantes com DVS caracterizaram-se por dificuldades na recuperação da mesma. Apesar das limitações da amostra, os resultados obtidos podem fornecer orientações acerca da exatidão diagnóstica e capacidade de diagnóstico diferencial da WMS-III e do ACE-R nestes grupos clínicos.

Palavras-Chave: Escala de Memória de Wechsler – III, demência vascular subcortical, doença de Alzheimer, Avaliação Cognitiva de Addenbrooke – versão revista, exatidão diagnóstica, capacidade discriminativa.

ABSTRACT

Although in the recent years there has been a great development in the field of neuropsychological assessment of older people in Portugal, providing tools with specific norms for certain populations, a number of these instruments still lack systematic studies with certain clinical groups in order to maximize the potentialities of their use in clinical practice. Among these there are different types of dementia. Neuropsychologists are often asked to differentiate Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VD), the two most common causes of dementia in the elderly population.

The main goal of this research was to understand if there is a differential memory functioning in subcortical vascular dementia (SVD), a more homogenous VD subtype with a more uniform aetiology and a predictable outcome, and in Alzheimer's disease. If there was such differentiation, we would intend to detect patterns of specific deficits which can help in the differential diagnosis between these two pathologies. For that purpose we used the Wechsler Memory Scale – 3rd edition (WMS-III) because it is a battery for adults' memory assessment, which evaluates several dimensions of this cognitive function, and we analysed its discriminative capacity in detecting and differentiating the SVD from AD. Additionally, we administered the Portuguese version of Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (ACE-R), a cognitive screening tool. We also evaluated the diagnostic accuracy of this test.

The sample was composed by two clinical groups (SVD: n=18; AD: n=36) and one control group (n=40). None of the groups differed in age and sex and the clinical groups were matched in the following variables: disease severity, overall cognitive functioning, depressive symptomatology, and pre-morbid intelligence. The participants of the clinical groups were recruited in the hospital setting (four neurological departments of hospital centres took part in this research) and the control participants were recruited from the community in senior social and/or recreational institutions.

The performance comparisons of the subjects were based on nonparametric statistical models (Quade's rank ANCOVA) due to the small number and specific distribution features of

the data obtained from each group. The diagnostic accuracy and discriminative ability of the tools were examined via ROC (receiver operating characteristic) curves.

General findings suggest that these two clinical groups have a different memory functioning, presenting difficulties in different memory types and stages. The SVD group had a significantly better performance than the AD group on the following types of memory: auditory immediate, visual and auditory delayed, auditory recognition delayed and general memory. The AD patients showed encoding and consolidation problems and the SVD patients were characterized by difficulties in retrieval. Despite sample limitations, the results obtained could provide some guidelines for the diagnostic accuracy and differential diagnosis ability of the WMS-III and the ACE-R in these clinical groups.

Key-Words: Wechsler Memory Scale-III, (subcortical) vascular dementia, Alzheimer's disease, Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised, diagnosis accuracy, discriminative ability.

AGRADECIMENTOS

O trabalho efetuado ao longo dos últimos anos, e que agora está reunido e relatado nestas páginas, só foi possível graças à presença de algumas pessoas durante todo este percurso.

À Professora Maria Salomé Pinho o meu muito obrigada, pela exigência e seriedade com que orientou este trabalho, pelos ensinamentos, sugestões e partilhas e acima de tudo pela sua constante disponibilidade. Ao Professor Mário Simões, enquanto coordenador deste doutoramento, pelo profissionalismo que transmite a todos aqueles que se dedicam à causa da investigação, e por continuar a ser um modelo na área da Neuropsicologia e Avaliação Psicológica.

A todos os profissionais que possibilitaram a realização deste trabalho. Ao Dr. Grilo Gonçalves e à Dr.^a Isabel Santana, por me terem aberto as portas dos “seus serviços”, facilitando a minha incursão nesta tarefa. À Dr.^a Fátima Oliveira, por ter confirmado a minha convicção de que por de trás de uma grande profissional estão as competências humanas e de que o dom da palavra, e na maioria das vezes a arte do saber ouvir, faz diferença. À Dr.^a Helena Gens, pelas experiências facultadas. Ao Dr. José Rente e ao Dr. José Manuel Santos por me terem proporcionado a fantástica viagem pelo complexo mundo da Neurologia, que muito facilitou esta odisséia num espaço novo e desconhecido para alguém vinda da psicologia clínica tradicional. À Dr.^a Joana Pais e ao Dr. Vítor Cruz por serem um modelo de motivação e perseverança, que os faz vencer nas causas e projetos que abraçam. A todos, um sincero obrigada!

Um também sentido agradecimento a todas as pessoas, que na qualidade de representantes de instituições várias, me deram o passaporte para chegar até todos os participantes deste estudo. Também a estes últimos, sem dúvida os protagonistas desta investigação, um imenso obrigada!

A todos os amigos e familiares que estiveram sempre lá! E aos colegas de jornada, colegas investigadores, pelos momentos de discussão e partilha, que só proporcionaram

evolução. Ao Bruno pelas “discussões de caso” e pela ajuda na interpretação das técnicas de imagiologia, que numa fase inicial se aproximavam muito a pranchas de Rorschach.

Por fim, mas não menos importantes, um imenso obrigado àqueles que estiveram, estão e estarão sempre presentes com o seu apoio incondicional em todos os momentos da minha vida, incentivando e motivando o meu crescimento enquanto pessoa e profissional. Obrigada pai e mãe!

CONTEÚDOS

RESUMO	3
ABSTRACT	5
AGRADECIMENTOS.....	7
INTRODUÇÃO.....	11
Epidemiologia	11
Demência Vascular.....	12
Doença de Alzheimer.....	21
Relação entre DV e DA e diferenças entre ambas.....	27
Memória.....	30
Avaliação Neuropsicológica na Demência.....	33
O problema.....	37
Objetivos de investigação	39
Referências.....	41
1. Défice cognitivo de tipo vascular: Controvérsias e desafios	61
Resumo	61
Abstract.....	61
Heterogeneidade de etiologias e quadros clínicos	63
Critérios diagnósticos e terminologia	64
Proposta do termo Défice Cognitivo Vascular	67
Subtipo DVS como alvo de pesquisa.....	68
DCL-v pode ser prodromico de DV?.....	69
Direcções Futuras	70
Referências.....	73
2. The Portuguese version of Addenbrooke’s Cognitive Examination–Revised (ACE-R) in the diagnosis of subcortical vascular dementia and Alzheimer’s disease	81
Abstract.....	81
Introduction.....	81
Methods.....	85
Data analysis	87
Results.....	87

Discussion	93
Conclusion	96
References	98
3. Memory functioning in subcortical vascular dementia and Alzheimer’s disease: A study using the Wechsler Memory Scale-3rd edition	105
Abstract	105
Introduction	106
Method	108
Data analysis	111
Results	112
Discussion	121
References	128
CONCLUSÕES.....	137
Referências	145

INTRODUÇÃO

Epidemiologia

Com a esperança média de vida a aumentar, sobe também a frequência de doenças ligadas ao envelhecimento, entre as quais se encontram as demências. Estima-se que a sua prevalência global aumente progressivamente após os 60 anos, com uma taxa a variar entre os 1.17%, na faixa etária dos 65-69 anos e os 54.83%, a partir dos 95 anos (Lopes & Bottino, 2002), sendo a tendência para duplicar a cada 5 anos de vida (Lopes & Bottino, 2000). É também na Europa, possivelmente devido às melhores condições de saúde e, em consequência, à maior esperança de vida, que existe uma prevalência de demência mais elevada (Ferri et al., 2005; Lopes & Bottino, 2000). Paralelamente a este crescimento do número de pessoas com demência aumentam, também, os problemas sociais e económicos relacionados com esta doença (Hurd, Martorell, Delavande, Mullen, & Langa, 2013)

A distribuição das síndromes demenciais também se apresenta de forma diferente consoante o seu tipo e tendo em conta diferentes países. Estudos epidemiológicos têm identificado a doença de Alzheimer (DA) e a demência vascular (DV) como os tipos de demência mais frequentes na população, sendo a primeira responsável por cerca de 50 a 70% e a segunda por cerca de 15 a 30% de todos os casos de demência (Kalaria et al. 2008; Lobo et al., 2000). Esta distribuição por tipo de demência verifica-se especialmente nos países da Europa (Rocca et al., 1991) e da América do Norte (Ebly, Parhad, Hogan, & Fung, 1994). Apesar de haver estudos que indicam uma tendência inversa em países da Ásia, como o Japão, com a DV a ser mais prevalente (Ueda, Kawano, Hasuo, & Fujishima, 1992), estudos mais recentes sugerem uma redução da DV e um aumento na DA (Yamada et al., 2008). As percentagens referidas refletem a diversidade de realidades divulgadas na literatura científica, sendo necessário atender às diferenças metodológicas nos estudos, tais como o seu desenho, características da amostra e critérios diagnósticos utilizados (Jorm et al., 1987).

Em Portugal são escassos os estudos acerca da prevalência de demência. Destaca-se o estudo projetivo de Garcia et al. (1994) tendo por base os dados europeus publicados entre 1980

e 1990 e o censo da população portuguesa de 1991. Este estudo projetivo aponta para 92.470 pessoas com demência, das quais cerca de 48.706 seriam doentes de Alzheimer. Um outro estudo (Nunes et al., 2010), baseado na população do norte de Portugal, estima a prevalência de demência, entre os 55 e os 79 anos, em 2.7% e de défice cognitivo sem demência em 12.3%, nessa região.

Um trabalho mais recente (Gustavsson et al., 2011) sobre os custos das doenças neuropsiquiátricas na Europa em 2010, apontou para a existência de cerca de 133.000 indivíduos com demência no nosso país, calculando o valor médio anual expandido com cada indivíduo com demência em Portugal em cerca de 8.500 euros. No que se refere à DA, o Plano Nacional de Intervenção Alzheimer, um trabalho preparatório para a conferência “Doença de Alzheimer: que políticas”, apresenta em 2009 uma estimativa de cerca de 90.000 para o número de pessoas com esta patologia no nosso país.

Demência Vascular

A DV é um conceito complexo que tem sofrido alterações ao longo dos tempos (Gold, Fontana, & Zekry, 2002). O termo inicial de DV foi formulado por Thomas Willis no século XVII, descrevendo a ‘demência pós apoplética’ como um quadro de “*dullness of mind and forgetfulness, and then afterwards, a stupidity and foolishness*” [“embutamento da mente e esquecimento, e mais tarde, uma estupidez e insensatez”] (Román, 2003b).

Em 1894, baseados em correlações clinicopatológicas, Alois Alzheimer e Binswanger descrevem pela primeira vez a ‘atrofia cerebral arteriosclerótica’, referindo-se a uma condição clínica caracterizada por demência lentamente progressiva e atrofia da substância branca. Ambos enfatizaram a necessidade de a diferenciar da demência parálitica causada por neurosífilis, que correspondia à causa mais comum de demência nessa época (Barkhof, Fox, Bastos-Leite, & Scheltens, 2011). O estreitamento e a oclusão das artérias cerebrais conduzindo a doença cerebrovascular começou a ser comumente encontrado em pacientes com degeneração mental senil e, assim, a arteriosclerose tornou-se a causa primária de demência na

idade avançada. Ainda em 1894, Binswanger descreveu uma variante patológica da atrofia cerebral arteriosclerótica, consistindo em lesões da substância branca subcortical e ventrículos alargados a que chamou ‘encefalopatia arteriosclerótica subcortical’ e que, mais tarde, Alzheimer denominou ‘doença de Binswanger’ (Román, 2000). Em 1896, Emil Kraepelin, baseado no trabalho clinicopatológico anterior de Binswanger e Alzheimer, propôs o termo *arteriosklerotische Irresein* ou ‘demência arteriosclerótica’ como principal forma de demência senil. Em 1901, Pierre Marie descreveu outra síndrome clínica em idosos, ‘*état lacunaire*’ (estado lacunar), enfatizando múltiplas lesões lacunares nos núcleos da base e na substância branca. Entretanto, em 1907, Alzheimer identificou a forma de demência que veio a ser conhecida como DA (Maurer, Volk, & Gerbaldo, 1997).

O termo demência arteriosclerótica prevaleceu até os anos 70, quando um grupo de investigadores (Tomlinson, Blessed, & Roth, 1970) observou que a perda de tecido cerebral relacionada com o AVC excedendo 50 a 100 ml resultava em demência. Baseado nesse critério volumétrico Hachinski et al. (1974) propuseram o termo ‘demência multi-enfartes’ (DME), argumentando que o enfarte cerebral era o mecanismo patogénico necessário para demência associada a doença cerebrovascular. Este conceito levou a um sobrediagnóstico de DME, na medida em que todos os pacientes com diminuição da função intelectual e evidência clínica ou radiológica de enfarte cerebral eram rotulados como sofrendo de DME. Subsequentemente o conceito de DME foi considerado inadequado e restritivo, uma vez que outras lesões vasculares, além do enfarte, podem ter um papel determinante na etiologia da demência (Moncayo & Bogousslavsky, 1996). Também o desenvolvimento das técnicas de neuroimagem, com a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), revelou que a DV é mais do que DME, uma vez que a primeira pode resultar de um único AVC numa localização estratégica crítica para a função mental, de AVC lacunar ou de isquémia incompleta na substância branca. Em 1983, Loeb e Gandolfo propuseram então o termo mais amplo de ‘demência vascular’ (Loeb & Gandolfo, 1983).

Em abril de 1991, o National Institute of Health organizou um Workshop Internacional de Demência Vascular que resultou no consenso dos critérios do National Institute of Neurological

Disorders and Stroke (NINDS-AIREN) para o diagnóstico de DV (Erkinjuntti, 1994). Estes critérios reconheceram a identidade da DV como condição etiológica separada e lançaram a maior onda de interesse de investigação neste campo e que tem permanecido até aos dias de hoje.

Recentemente, o conceito de DV tem vindo a ser considerado obsoleto e alvo de críticas por alguns autores, uma vez que o termo “vascular” compreende muitos mecanismos patofisiológicos, e o termo “demência” representa apenas o último estado dos défices cognitivos pós-AVC (Desmond, 2004). Nesse sentido, em 1995, Bowler e Hachinski salientaram o facto de muitos pacientes com doença cerebrovascular não cumprirem critérios para demência, estando apenas ‘cognitivamente enfraquecidos’ e, assim, propuseram o termo ‘défice cognitivo vascular’ (Román et al., 2004). Mais tarde, Erkinjuntti et al. (2000) afirmaram que a ‘demência vascular subcortical’ deveria ser considerada o arquétipo da DV e, por isso, o alvo de ensaios clínicos (Erkinjuntti, 2002).

O termo demência vascular (DV) é definido por perda da função cognitiva num grau que interfira com as atividades de vida diárias (AVD’s), resultando de lesões cerebrais devido a doença cerebrovascular ou a patologia cardiovascular (Román, 2002c), que danificam regiões do cérebro importantes para a memória, cognição e comportamento (Román, 2002b). As lesões primárias da doença cerebrovascular podem ser devidas a hemorragia (cerca 20% dos AVC’s) ou isquémia (cerca de 80% dos AVC’s), podendo também ocorrer em simultâneo (Carvalho, 2009).

Os subtipos mais comuns de DV isquémica são devidos a doença dos grandes vasos ou doença dos pequenos vasos (Román, 2002b). A primeira resulta de AVC’s repetidos dando origem a demência multi-enfarte (DME), ou procede de um único enfarte estratégico resultando em demência por enfarte estratégico. Por sua vez, a doença dos pequenos vasos inclui a doença vascular isquémica subcortical (DVIS) ou simplesmente demência vascular subcortical (DVS). Estes três subtipos distintos (DME, demência por enfarte estratégico e DVS) diferem nas suas causas subjacentes, alterações cerebrais associadas e apresentação clínica. Embora as alterações

patológicas que ocorrem nestes vários subtipos se possam sobrepor, algumas observações podem ajudar a distinguir uma das outras.

A DME resulta de múltiplos enfartes completos de localização cortical, subcortical ou em associação (cortico-subcortical), podendo também apresentar enfartes incompletos envolvendo a substância branca. Este tipo de demência é caracterizado por um início abrupto e progressão “em degraus” e está associado a sinais neurológicos focais (e.g., hemiparésia, hemianópsia, perturbação da marcha e afasia pseudobulbar) (Larner, 2008). A gravidade dos défices depende da natureza, número, localização e extensão das lesões. Os enfartes corticais devem-se a oclusão dos principais ramos das artérias cerebrais anterior, média e posterior e, dependendo da área danificada, podem levar a perturbações cognitivas compreendendo a perda de funções instrumentais, tais como alterações afásicas, mnésicas, apráxicas, visuoespaciais, motoras e sensitivas (McPherson & Cummings, 1997). Por sua vez, as lesões subcorticais podem dar origem aos sintomas característicos da DVS (ver mais adiante).

Apesar de inicialmente se julgar que havia uma quantidade mínima necessária de tecido cerebral perdido para a ocorrência de demência (Tomlinson et al., 1970), mais tarde percebeu-se que a localização do enfarte cerebral é mais importante do que o volume de tecido destruído (Erkinjuntti, Haltia, Palo, Sulkava, & Paetau, 1988; Loeb, Gandolfo, & Bino, 1988). Neste sentido, a demência devido a enfarte estratégico pode ser muito mais devastadora. Requer que um único enfarte cerebral ocorra numa localização específica (giro angular, tálamo, prosencéfalo basal) e crítica para a função cerebral. Deste modo, pode ocasionar alterações das funções nervosas superiores dependendo da área, cortical ou subcortical, funcionalmente crítica afetada: por exemplo, enfartes talâmicos bilaterais poderão originar uma síndrome amnésica densa, enquanto uma lesão severa no giro angular dominante pode desencadear a síndrome clássica de Gerstmann de desorientação direita-esquerda, agnosia digital, discalculia e agrafia (McPherson & Cummings, 1997).

Por fim, a demência vascular subcortical (DVS) ocorre devida a dano nas pequenas artérias perfurantes, nomeadamente os ramos lentículo-estriados da artéria cerebral média, os tálamo-perfurantes da artéria cerebral posterior e as artérias perfurantes do tronco cerebral

(Carvalho, 2009). Estas pequenas artérias são os ramos terminais responsáveis pelo aporte de fluxo sanguíneo às regiões cerebrais mais profundas (gânglios da base, tálamo, substância branca e cápsula interna). Contrariamente à demência devido a doença dos grandes vasos, esta é considerada uma demência subaguda, com início lento e curso progressivo. Supõe-se que esta seja o subgrupo de DV mais representativo, clinicamente homogêneo, com patofisiologia bem compreendida, e com um desfecho mais previsível (Inzitari et al., 2000).

O processo patológico subjacente à doença dos pequenos vasos deve-se, essencialmente, a dois caminhos patofisiológicos (Román, Erkinjuntti, Wallin, Pantoni, & Chui, 2002). No primeiro, a arteriosclerose (depósito progressivo de hialina na parede do músculo liso das pequenas arteríolas) provoca a oclusão do lúmen arterial, levando à formação de lacunas, as quais resultam num estado lacunar (*état lacunaire*). No segundo, a estenose crítica (espessamento da parede devido a fibro-hialinose) de múltiplas arteríolas medulares leva a hipoperfusão que causa enfartes incompletos extensos na substância branca profunda (Román et al., 2002). Deste modo, a doença dos pequenos vasos inclui duas síndromes maiores: os enfartes lacunares (enfartes completos) e a doença de Binswanger (enfartes incompletos na substância branca cerebral profunda).

A doença de Binswanger (também conhecida como leucoencefalopatia subcortical) é muito comum na idade avançada, mesmo em sujeitos sem demência (O'Brien et al., 2002) e está associada a declínio cognitivo (De Groot et al., 2002) e funcional (Inzitari et al., 2007). Os enfartes lacunares representam 20-30% dos AVC sintomáticos (Longstreth et al., 1998), referentes a uma pequena lesão subcortical ou no tronco cerebral, sob a forma de lacuna. As lacunas são lesões cavitárias com menos de 15 mm de diâmetro, preenchidas por líquido cefaloraquidiano, tipicamente localizadas nos gânglios da base, cápsula interna, tálamo, ponte cerebral, coroa radiada e centro semioval (Wardlaw, 2008).

As duas síndromes da DVS descritas, estado lacunar e leucoencefalopatia, estão associadas a sintomas comportamentais de tipo frontal, resultantes da rutura dos circuitos fronto-subcorticais pelos enfartes lacunares ou pelas alterações da substância branca (Cummings, 1993). Existem cinco circuitos fronto-subcorticais paralelos a ligar áreas pré-

frontais que se projetam somatotopicamente para a substância cinzenta subcortical (i.e., cabeça do caudado, globo pálido, e núcleo dorso-mesial ou talâmico anterior), e depois voltam ao córtex préfrontal (Tekin & Cummings, 2002). Três destes circuitos são relevantes para o comportamento não motor: circuito dorsolateral prefrontal relacionado com a função executiva, circuito orbital prefrontal associado ao comportamento social e circuito medial prefrontal relacionado com a iniciação e impulsos.

Num estudo meticoloso de Dozono et al. (1991) verificou-se que a distribuição dos enfartes lacunares ocorre essencialmente em estruturas que danificam os circuitos anteriormente mencionados: substância branca frontal (35%), putamen (16%), tálamo (8%) e caudado (8%). Consequentemente, as funções executivas mediadas pelo lobo frontal são particularmente vulneráveis a estas lesões isquémicas.

O défice cognitivo na DVS, numa fase inicial, pode ser clinicamente “silencioso” para o médico, sendo os familiares e cuidadores os primeiros a relatar o comportamento anormal devido à diminuição da função executiva (Kramer, Reed, Mungas, Weiner, & Chui, 2002; Stewart, 2006). Esta manifesta-se na perda da capacidade de planeamento, programação, antecipação, inibição de comportamentos inapropriados e monitorização de atividades intencionais direcionadas para objetivos (e.g., cozinhar, vestir-se, ir às compras, e outras tarefas de casa) (Cummings, 1993; Wolfe, Linn, Babikian, Knoefel, & Albert, 1990). Contudo, estes doentes podem apresentar características neurológicas focais no exame: redução da força muscular uni ou bilateral, sinal de Babinski, défices sensoriais e disartria. Também podem ter uma marcha atípica com pequenos passos (*marche à petits pas*), perturbações urinárias, características de parkinsonismo e afasia pseudobulbar (Posjasvaara, Mäntylä, Ylikoski, Kaste, & Erkinjuntti, 2003; Román, 1987; Román et al., 2002). Apresentam, ainda, apatia e humor depressivo (Alves et al., 2009). Ao nível neuropsicológico, além do declínio na função executiva (Ramos-Estebanez et al., 2011) e na velocidade de processamento da informação (Prins et al., 2005), estes doentes podem ter perturbação de memória. Esta inclui alguns problemas com a evocação espontânea, que melhora com pistas (Traykov et al., 2005). Por sua

vez, a linguagem, capacidade de cálculo e outras funções corticais superiores mantêm-se preservadas.

Existem atualmente cinco linhas orientadoras para o diagnóstico de DV: a Escala Isquêmica de Hachinski (HIS: *Hachinski Ischemic Score*), os critérios do NINDS-AIREN (National Institute for Neurological Disorders and Stroke, Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; Erkinjuntti, 1994), os critérios do ADDTC (Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers; Chui et al., 1992), os critérios do DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th edition; American Psychiatry Association, 1994), DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th edition, Text Revision; American Psychiatry Association, 2000) e DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th edition; American Psychiatry Association, 2013), e os critérios da ICD-10 (International Classification of Diseases – 10th revision; World Health Organization, 1993).

A Escala Isquêmica de Hachinski foi proposta por Hachinski et al. em 1975. Trata-se de uma escala clínica cujo principal objetivo é o de ajudar na diferenciação entre a DME e a DA. Consiste num conjunto de características clínicas que se supõem específicas de demência causada por doença vascular ou de doença cerebrovascular, por si só. Uma pontuação inferior ou igual a 4 será sugestiva de demência degenerativa, uma pontuação igual ou superior a 7 indicadora de DME, e pontuações de 5 e 6 serão sugestivas de demência mista causada por ambas as etiologias (Haaland & Swanda, 2008).

Os restantes critérios clínicos baseiam-se num conjunto de características clínicas, neuropsicológicas e neuroimagiológicas, variando entre si no que diz respeito a diversos requisitos (domínios cognitivos para o estado de deterioração cognitiva, relação temporal entre o início desta e o evento cerebrovascular e características de neuroimagem confirmatória), apresentando por isso diferentes sensibilidades e especificidades (Chui et al., 2000).

Baseando-se na premissa de que a DVS é o subtipo de DV mais homogêneo e, por isso, o melhor alvo para ensaios clínicos, Erkinjuntti propôs critérios de neuroimagem específicos para

esta etiologia (Erkinjuntti et al., 2000b). Mais recentemente, tem também havido um interesse emergente no estado Défice Cognitivo Vascular (DCV). Dependendo dos autores, este termo pode ou não englobar casos de demência (Moorhouse & RockWood, 2008). No entanto, a sua maior vantagem é a de permitir detetar doentes com défices cognitivos mas que não cumpram critérios de demência. Nestes doentes é possível interceder no tratamento dos fatores de risco vascular e mecanismos de AVC, antes da demência se tornar completamente manifesta (Rockwood et al., 2000). Neste âmbito, Frisoni et al. (2002) desenvolveram uma versão modificada dos critérios de Erkinjuntti et al. (2000a) para DVS de forma a detetar estes casos de pré-demência, mais especificamente o que chamaram Défice Cognitivo Ligeiro de tipo Vascular (DCLv), com características vasculares subcorticais.

A DV tem uma importância particular, pois, além das projeções indicarem que se tornará a forma mais comum de demência, quer isoladamente quer contribuindo para outras demências degenerativas (Roman, 2002a; Román, 2003a), ao contrário das demências neurodegenerativas, pode ser prevenida. As razões porque alguns pacientes desenvolvem demência após um único AVC, enquanto outros sofrem um pequeno défice ou até mesmo não apresentam qualquer défice cognitivo após AVC's grandes e recorrentes, têm vindo a ser clarificadas em alguns estudos (Barba et al., 2000; Hébert et al., 2000; Moroney et al., 1996; Sachdev et al., 2006; Tatemichi et al., 1990).

Há essencialmente quatro tipos de fatores de risco para desenvolver DV: fatores relacionados com o AVC, demográficos, ateroscleróticos e genéticos. No que diz respeito ao primeiro grupo de fatores, sabe-se hoje que a história de AVC é, sem dúvida, um fator de risco conhecido de demência, aumentando a sua frequência. Cerca de um terço dos sobreviventes de AVC isquémico desenvolve demência ao fim de um período de 3 meses (Barba et al., 2000; Melkas, Jokinen, Hietanen, & Erkinjuntti, 2014; Pohjasvaara et al., 1998; Pohjasvaara, Vataja, Leppavuori, & Erkinjuntti, 2001), aumentando a prevalência com a idade (Tatemichi et al., 1990). Por sua vez, pacientes com DV apresentam três vezes mais probabilidade de morte, especialmente devido à recorrência de um novo AVC (Skoog et al., 1993). Também os enfartes

cerebrais silenciosos identificados na RM em pessoas idosas saudáveis constituem um fator de risco aumentado de demência e de declínio da função cognitiva relativamente àqueles que não têm essas lesões (Vermeer, Koudstaal, Oudkerk, Hofman, & Breteler, 2002; Vermeer et al., 2003). Adicionalmente, as lesões isquêmicas da substância branca periventricular de tamanho significativo e a atrofia cortical têm sido associadas com risco aumentado de DV (Jokinen et al., 2005; Mungas et al., 2001). O mesmo sucede com os acidentes isquêmicos transitórios (AIT'S), que se associam a um elevado risco de AVC subsequente, sendo o risco maior da sua ocorrência no período próximo (12,8% aos 7 dias *versus* 21,4% ao ano) (Carvalho, 2009).

Além das alterações cerebrais, fatores demográficos tais como idade avançada, baixo nível de escolaridade e género masculino parecem aumentar o risco de vir a ter DV.

Relativamente aos fatores ateroscleróticos, aqui incluem-se todos aqueles que também aumentam o risco de doença cerebrovascular: hipertensão, tabagismo, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, hiperglicemia, arritmias cardíacas, doença arterial coronária, pressão arterial baixa ou hipotensão ortostática e hiperhomocisteínemia (Forette et al., 2002; Guo, Viitanen, Fratiglioni, & Winblad, 1996; Moroney et al., 1996).

Por fim, podem também referir-se algumas das mais importantes condições genéticas, como a arteriopatía cerebral autossómica dominante com enfartes lacunares e leucoencefalopatia (CADASIL; Cerebral Autossonal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencefalopathy), mapeada no cromossoma 19q12 e resultando de mutações no gene NOTCH 3; e a hemorragia cerebral hereditária com amiloidose – tipo Holandês (HCHWA-D), causada por uma mutação no gene da proteína precursora da amiloide (Leblanc, Meschia, Stuss, & Hachinski, 2006).

Se os fatores de risco modificáveis forem identificados precocemente e evitados ou tratados, principalmente em indivíduos assintomáticos, constituem um meio potencialmente poderoso para prevenir um primeiro AVC (prevenção primária) (Martínez-Ramirez, Martí-Fàbregas, & Martí-Vilalta, 2009). Após um AVC há um risco importante de recidiva do mesmo, de outras doenças vasculares ou, inclusive, morte de causa vascular. A prevenção secundária ocorre, então, consoante o mecanismo patogénico do AVC inicial, incidindo, sobretudo, na

avaliação regular e na correção dos fatores de risco modificáveis (Martínez-Ramirez, Martí-Fàbregas, & Martí-Vilalta, 2009).

Após instalada a demência, não há cura para a mesma. No entanto, têm emergido alguns tratamentos para sintomas da DV, cujos ensaios clínicos mostram benefícios nos sintomas nucleares/centrais (cognição, funções executivas e comportamento), nas manifestações psiquiátricas (alterações de humor) e atrasam a progressão da doença. Estes tratamentos incluem os vasodilatadores, os bloqueadores dos canais de cálcio, os agentes nootrópicos, a pentoxifilina, os agentes anti-plaquetários e os inibidores da colinesterase (O'Brien et al., 2003; Pujadas, Olabarrieta, Sabín, 2009). Estes últimos, aprovados para o uso na DA, têm começado a ser usados como terapia de primeira linha para estabilizar a DV, uma vez que também parece haver um déficit colinérgico relacionado com a doença, provavelmente devido a interrupção das vias colinérgicas pelas lesões vasculares (Swartz, Sahlas, & Black, 2003).

Doença de Alzheimer

A DA é a forma de demência neurodegenerativa mais comum na idade avançada. Foi descrita pela primeira vez por Alois Alzheimer em 1907, como já foi mencionado, que caracterizou as alterações histológicas típicas da doença: as tranças neurofibrilares (TNF) e as placas senis (PS). Relatada primeiramente numa doente com cerca de 50 anos, foi inicialmente suposto tratar-se de uma demência de início precoce, sendo que a posterior inclusão das formas tardias ('demência senil') nesta mesma entidade clínica e histológica transformou-a na doença neurodegenerativa mais prevalente (Santana, 2005). As alterações neuropatológicas afetam particularmente as estruturas do lobo temporal mesial (córtex entorrinal e hipocampo) (Braak & Braak, 1995), sendo os sintomas principais da doença os seguintes: declínio na memória e na cognição levando a um déficit marcado no desempenho de tarefas do dia a dia.

A explicação mais amplamente difundida para se compreenderem as mudanças patológicas subjacentes ao processo da doença é a hipótese da cascata de amiloide, que estabelece que o acontecimento desencadeador primário é a acumulação e a aglomeração

excessivas de beta amiloide, um fragmento da proteína precursora da amiloide (APP), que leva à formação e ao depósito das placas de amiloide (placas senis) em todo o córtex temporal mesial. Este processo vai originar uma cascata de acontecimentos subsequentes, incluindo dano neuronal (e, eventualmente, morte celular), interrupção da comunicação neuronal, inflamação e iniciação de um segundo processo proteico anormal que consiste na acumulação de TNF. Estas, diferentemente das PS, são alterações intracelulares, constituem compostos de uma forma anormal (fosforilada) de proteína tau, que na sua forma normal desempenha um papel no suporte, estrutura e comunicação celular. Processos anormais levam a que a proteína tau se multiplique e se agregue em TNF levando a uma quebra da comunicação e função neuronal e, eventualmente, à morte celular. Esta acumulação de TNF segue uma hierarquia, começando no lobo temporal mesial (especialmente no córtex entorrinal), progredindo gradualmente para o sistema límbico (hipocampo e amígdala) e acaba por se espalhar ao longo do neocórtex (DeFina, Moser, Glenn, Lichtenstein, & Fellus, 2013; Ritchie & Lovestone, 2002). Há também dados de que na DA existe uma concentração diminuída do neurotransmissor acetilcolina, o que leva à morte de neurónios colinérgicos que se projetam em vastas áreas do neocórtex cerebral e do hipocampo (Mendonça & Couto, 2005).

Existem factores de risco considerados definitivos para a DA (Santana, 2005): a idade, a identificação de um progenitor com DA, trissomia 21, mutações nos genes relacionados com a doença (nos cromossomas 14, 1 e 21) e polimorfismo ApoE ϵ 4 no gene da Apolipoproteína E situado no cromossoma 19.

Em função da altura de aparecimento dos primeiros sintomas, a DA pode ser considerada de início precoce (normalmente familiar), apresentando-se antes dos 65 anos, ou de início tardio (forma esporádica) (McKhann et al., 1984).

A DA é uma doença crónica e progressiva que evolui para estadios de gravidade crescente ao longo de 2 a 20 anos (Santana, 2005). Sabe-se, atualmente, que as alterações patológicas subjacentes à DA começam a acumular-se alguns anos ou até décadas antes da emergência de sintomas cognitivos, físicos e emocionais. Assim, a trajetória da doença dá-se ao longo de um

contínuo, variando desde o envelhecimento normal para DA pré-clínica, défice cognitivo ligeiro (DCL) até que chega à demência.

O período de transição entre o funcionamento cognitivo normal e a demência é referido como DCL, um termo diagnóstico mais amplamente usado para a perturbação nos indivíduos com sintomas cognitivos ou dificuldades de memória subjetivas, e cujas AVD's estão, geralmente, preservadas (Petersen et al., 2001). O DCL tem sido reconhecido como a manifestação mais precoce da DA, sendo a sua forma mais comum e com maior probabilidade de progressão para DA, o DCL amnésico (DCL-A). A taxa de conversão do DCL-A para a DA é de 10 a 15% ao ano enquanto nos sujeitos controlo saudáveis emparelhados para a idade a taxa é de 1 a 2% por ano (Petersen et al., 1999). Neste estadio, o doente apresenta um defeito puro de memória episódica (recente), sem prejuízo funcional. A evocação de factos antigos está preservada relativamente à capacidade para memorizar os acontecimentos do dia a dia (Defina et al., 2013). Vários estudos longitudinais prospetivos (Albert, Moss, Tanzi, & Jones, 2001; Marcos et al., 2006) sugerem que no estadio DCL há frequentemente um desempenho pobre de memória, mas estável, alguns anos antes do desenvolvimento da síndrome demencial, sofrendo um declínio súbito antes da emergência das alterações cognitivas e comportamentais óbvias requeridas para o diagnóstico de DA (Bäckman, Small, & Fratiglione, 2001).

Subsequentemente, as queixas de memória podem tornar-se mais notórias para os familiares (e.g., conversas repetidas, esquecimento da localização de objetos, perder-se em sítios familiares, queimar a comida), o doente começa a apresentar dificuldades em planear e executar as tarefas mais complexas (e.g., orientar as finanças, organizar o trabalho diário, conferir trocos) e a ter problemas ao nível das relações temporais, cumprindo assim critérios para demência. A sua sintomatologia vai progredindo ao longo de 3 fases (ligeira, moderada e avançada), durante as quais se vai intensificando o seu declínio cognitivo, os sintomas psiquiátricos e as alterações de personalidade, bem como a deterioração física, até ficar dependente (Santana, 2005).

Relativamente ao seu perfil neuropsicológico, além do défice de memória episódica como característica de apresentação inicial, os pacientes com DA ligeira apresentam frequentemente

um desempenho enfraquecido em testes de nomeação de objetos (Lukatela, Malloy, Jenkins, & Cohen, 1998), fluência verbal sobretudo categorial (e.g., gerar lista de nomes de animais) (Rosser & Hodges, 1994) e categorização semântica (Aronoff et al., 2006). Défices nas funções executivas também ocorrem precocemente no curso da DA (Perry & Hodges, 1999) e podem ser notados no estado DCL (Chen et al., 2001). O déficit na memória de trabalho é inicialmente ligeiro e envolve primariamente o executivo central com relativa preservação da memória imediata. Doentes com DA ligeira também exibem um desempenho enfraquecido, superior ao registado no envelhecimento normal, em tarefas de atenção dividida e aspetos da atenção seletiva, enquanto a atenção sustentada está relativamente preservada (Perry & Hodges, 1999). Estes doentes também têm défices no funcionamento visuoespacial que se vão agravando no curso da doença (Defina et al., 2013). Apesar deste efeito devastador da doença na vertente cognitiva, os exames físico e neurológico permanecem quase normais durante longos anos. Até ao momento não existe tratamento que trave o curso da DA sendo que as terapêuticas disponíveis atualmente (inibidores da colinesterase e antagonistas dos recetores NMDA) apenas produzem benefícios sintomáticos moderados (Klafki, Staufenbiel, Kornhuber, & Wiltfang, 2006).

Os critérios clínicos padrão para o diagnóstico da DA foram desenvolvidos pelo National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke e pela Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKham et al., 1984), com três categorias diagnósticas: definitiva, provável e possível. Critérios clínicos estão também disponíveis a partir do Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV, DSM-IV-TR e DSM-V) da Associação Americana de Psiquiatria (1994, 2000, 2013).

Os critérios do DSM requerem a presença de perturbação de memória e déficit em pelo menos um domínio cognitivo adicional, ambos interferindo com a função social ou com as AVD's. Por sua vez, os critérios clínicos do NINCDS-ADRDA para DA provável não requerem evidência de interferência do funcionamento social ou ocupacional, mas incluem a especificação do início da DA como insidioso e a ausência de outras doenças sistémicas ou

cerebrais que possam contribuir para os défices progressivos de memória e de outros domínios cognitivos.

Estes critérios têm em comum o facto de se basearem num diagnóstico probabilístico de DA num contexto clínico no qual não existe biomarcador diagnóstico definitivo. Por não considerarem o crescente conhecimento científico dos últimos anos, têm surgido, recentemente, algumas novas propostas.

Dubois et al. (2007) propuseram critérios de diagnóstico para a DA provável, centrados num núcleo clínico de défice precoce e significativo de memória episódica e em características que suportam o diagnóstico. Estas últimas especificam que deve estar presente, pelo menos, um ou mais dos biomarcadores anormais entre os seguintes: atrofia do lobo temporal mesial na neuroimagem estrutural da RM, padrão específico de hipometabolismo nas áreas temporais na neuroimagem molecular com tomografia por emissão de positrões (PET; *positron emission tomography*), quantidades anormais de proteínas β amiloide e tau na análise do líquido cefalorraquidiano, e mutação autossómica dominante de DA num familiar imediato. São ainda referidos os seguintes critérios de exclusão: história de início súbito, ocorrência precoce de perturbação da marcha, crises convulsivas, e alterações comportamentais; características clínicas tais como sinais neurológicos focais e sinais extrapiramidais precoces; e outras condições médicas suficientemente severas para explicar os problemas de memória. A DA é considerada definitiva se cumprir os seguintes critérios: evidência clínica e histopatológica da doença requerida pós morte ou evidência clínica e genética (mutações no cromossomas 1, 14 ou 21) de DA.

Também em 2011, o National Institute on Aging (NIA) and the Alzheimer's Association (AA) considerou que os critérios originais do NINCDS-ADRDA (McKham et al., 1984) deveriam ser revistos e propuseram recomendações para linhas orientadoras do diagnóstico da DA. A principal crítica é de que os critérios publicados em 1984 para a DA definem-na como uma entidade clinicopatológica, cujo diagnóstico é baseado somente nos sintomas clínicos e num estadio único de doença: demência. Nos anos subsequentes, tornou-se claro que esta correspondência clinicopatológica nem sempre é consistente. A DA pode causar alterações no

cérebro uma ou mais décadas antes das primeiras manifestações clínicas surgirem e os sintomas não estão sempre diretamente relacionados com alterações no cérebro que originam a DA (Jack et al., 2011).

Deste modo, as duas principais diferenças nesta nova proposta de 2011 pelo NIA foram a inclusão de biomarcadores da doença subjacente e a formalização de diferentes estadios nos critérios diagnósticos. Esta proposta abrange três estadios distintos de DA (Jack et al., 2011): pré-clínico, DCL e DA. Para todas estas fases são propostos critérios clínicos centrais e biomarcadores, cujo papel difere em cada um destes estadios. Nos critérios de DCL e DA, os diagnósticos clínicos são soberanos e os biomarcadores são complementares, sendo os primeiros completamente operacionais num contexto em que não haja acesso aos últimos (Albert et al., 2011; McKhann, et al., 2011). Neste caso o uso dos testes de imagem e biomarcadores é proposto apenas para investigação. Já as recomendações para DA pré-clínica apenas se aplicam em contexto de investigação para estabelecer a presença de patologia de DA em sujeitos de investigação com ou sem sintomas subtis manifestos (Sperling et al., 2011). De notar, contudo, que estes biomarcadores estão ainda a ser desenvolvidos e padronizados e não estão prontos para o uso pelos clínicos na prática geral.

Os critérios clínicos centrais para DA provável englobam ainda duas categorias de apresentação da doença: a apresentação amnésica e as apresentações não amnésicas. A primeira corresponde à apresentação mais comum de demência de DA e os défices devem incluir dificuldades na aprendizagem e evocação de informação recentemente aprendida. A segunda categoria engloba apresentações não amnésicas tendo em conta os défices cognitivos mais proeminentes: linguagem, visuoespacial e função executiva.

Mais recentemente, Dubois et al. (2014) refinaram estas propostas, propondo um algoritmo diagnóstico simplificado requerendo a presença de um fenótipo clínico de DA (típico ou atípico) e um biomarcador patofisiológico consistente com a presença de patologia de DA. Deste modo, para além dos critérios diagnósticos para a DA típica com presença de um défice precoce e significativo de memória episódica, com início gradual e progressivo, propuseram critérios diagnósticos específicos para formas atípicas de DA, DA mista e estadios pré-clínicos

de DA. Estes autores consideram que parte dos doentes com DA apresenta um fenótipo atípico, com relativa preservação da memória ou com um início numa idade precoce. Estas apresentações de DA atípica incluem uma variante posterior (subtipos occipital e biparietal), uma variante logopénica, e uma variante frontal de DA. São considerados os seguintes biomarcadores na proposta de Dubois et al. (2014): β amiloide diminuída juntamente com proteína tau aumentada no líquido cefalorraquidiano, aumento da captação do marcador na PET amiloide, e presença da mutação autossómica dominante da DA na proteína precursora da amiloide (PPA), preselina-1 (PSEN1) e preselina-2 (PSEN2). Apesar desta proposta ter sido desenhada para aumentar a exatidão do diagnóstico de DA para propósitos de investigação, ambiciona ser usada no futuro em diagnósticos clínicos, pelo menos na DA de início precoce ou com apresentações atípicas.

Relação entre DV e DA e diferenças entre ambas

As ligações entre doença vascular isquémica e patologia de Alzheimer são complexas. Em primeiro lugar, pacientes com DV e DA parecem exibir, frequentemente, patologia cerebral similar. De acordo com estudos patológicos (Kalaria & Ballard, 1999; Leblanc et al., 2006), pelo menos um terço de pacientes com DA tem lesões vasculares e uma parte similar de pacientes com DV apresenta alterações consistentes com patologia de DA. Estas lesões vasculares e, em particular, os pequenos AVC's lacunares podem contribuir para a expressão clínica (Snowden et al., 1997) e progressão mais rápida (Pasquier, Leys, & Scheltens, 1998) da DA, parecendo ter um papel particularmente importante na forma de início tardio (Snowden et al., 1997). O facto destas lesões vasculares serem, muitas vezes, 'silenciosas', encontradas apenas através da neuroimagem ou autópsia, também leva a que a contribuição das lesões vasculares em pacientes diagnosticados com DA seja subestimada.

Por outro lado, a atrofia do lobo temporal, frequentemente vista como um marcador da DA, tem mostrado contribuir para o défice cognitivo global na DV (Bastos-Leite et al., 2007). Especificamente, na DVS, assim como na DA, a deterioração cognitiva geral correlaciona-se

mais com a atrofia cortical e hipocampal do que com qualquer medida das lacunas (Fein et al., 2000). Porém, o mesmo não é válido para os défices específicos ao nível das funções executivas que, na DVS, são melhor preditos pelas alterações da substância branca (Bastos-Leite et al., 2007).

Além da simples coexistência (demência mista), a DA e a DV partilham um conjunto de fatores de risco vasculares, tais como hipertensão, doenças arteriais periféricas, algumas perturbações cardiovasculares, DM e tabagismo (de la Torre, 2002; Gorelick, 2004; Hachinski & Munoz, 2000), o que pode complicar o processo diagnóstico. Estes fatores de risco podem indicar que mecanismos similares podem estar envolvidos na patogénese de ambas as demências, incluindo quebra da barreira hematoencefálica, apolipoproteína E, stress oxidativo, apoptose, anomalias dos neurotransmissores e stress psicológico (de la Torre, 2002; Snowden et al., 1997).

Apesar de difícil diagnóstico, a demência mista pode ser sugerida por alguns indicadores, por exemplo, quando doentes com DA experienciam um curso de doença atípico (e.g., início abrupto, deterioração em degraus, períodos prolongados de *plateau*) ou apresentam défices cognitivos desiguais, sinais e sintomas neurológicos focais e início precoce de perturbação da marcha ou incontinência urinária. Hénon et al. (2001) encontraram situações de pré-demência em 16% dos pacientes com aparente demência pós-AVC, sugerindo patologia de Alzheimer anterior.

Se é certo que o diagnóstico e a classificação de demência são complicados pela ocorrência de demência mista, por outro lado, a DA e a DV também existem na sua forma pura, sendo o seu diagnóstico diferencial igualmente desafiante. No campo da demência, a visão prevalente tem sido a de que a DV pura é rara e a DA subjacente é mais responsável pelo declínio cognitivo (Bastos-Leite et al., 2007). No entanto, um estudo de autópsia (Knopman et al., 2003) mostrou que a presença de características patológicas de DV, na ausência de resultados patológicos de DA, seria comum (13%) e a percentagem de DA ainda maior (51%), sendo a de demência mista 12% dos casos. Também um estudo longitudinal (Lee et al., 2011) procurou identificar a frequência de DVS pura em relação à DA mista com doença

cerebrovascular usando o composto B de Pittsburgh (PiB). Os resultados mostraram uma proporção significativa (68%) de pacientes idosos que cumpriam critérios clínicos para DVS e não tinha patologia de placas de amiloide no cérebro, inferindo-se que a perturbação cognitiva seria maioritariamente vascular isquémica na sua origem e indicando que a DVS pura é muito mais comum do que se podia supor.

Apesar de, como foi referido anteriormente, os quadros clínicos na DV serem extremamente variáveis devido à heterogeneidade da sua etiologia, tem sido sugerido que algumas condições de DV podem ser distinguidas da DA por características neuropsicológicas e clínicas. Na DV, o início pode ser súbito ou gradual, a progressão é lenta e em degraus, frequentemente aumentando em severidade com cada acontecimento isquémico, e as flutuações são comuns. Por sua vez, o início da demência na DA nunca é súbito, é sempre insidioso e com declínio progressivo. A DV é caracterizada por causar mais perturbações comportamentais do que a DA, nomeadamente por uma combinação de afeto embutido, humor depressivo e ansiedade (Sultzer, Levin, Mahler, High, & Cummings, 1993). Também de forma desigual à DA, na DV verifica-se uma disfunção executiva pronunciada com preservação das funções corticais específicas, bem como a redução muito marcada na velocidade de processamento cognitivo (Levy & Chelume, 2007; Looi & Sachdev, 1999). Contrariamente aos défices de memória precoces e severos na DA, a memória pode estar apenas ligeiramente afetada ou até intacta na DV e diferentes padrões de perturbação de memória oferecem outra importante distinção entre as duas condições (Tierney et al., 2001).

Também ao nível da clínica se encontram características distintivas. A marcha encontra-se tipicamente alterada e com pequenos passos na DV, parecendo-se com a dos pacientes com doença de Parkinson. Por contraste, a marcha é usualmente normal nos doentes com DA até às fases avançadas da doença (Román, 2003b). Finalmente, história de AIT's, AVC's e fatores de risco vasculares são mais comuns na DV do que na DA.

Memória

A memória é a função cognitiva mais comumente associada a demência. A memória pode ser dividida em vários sistemas que, pelo menos em parte, dependem de diferentes áreas do cérebro. Embora os sistemas de memória sejam descritos como entidades separadas, esta diferenciação nem sempre tem um corte claro e os diferentes sistemas não são completamente independentes uns dos outros. Eles também partilham características e podem ser associados a padrões similares de ativação cerebral (Nyberg & Tulving, 1996). Não obstante, separar a memória em diferentes tipos ou sistemas pode ser útil, dado que eles são diferentemente afetados por diversas perturbações e pelo envelhecimento cerebral normal.

Em primeiro lugar, a memória é frequentemente dividida em dois sistemas: a curto prazo e a longo prazo (Atkinson & Shiffrin, 1968). A memória a curto prazo consiste no armazenamento temporário de informação (normalmente durando entre alguns segundos até 1-2 minutos) e a memória a longo prazo diz respeito à informação armazenada durante horas, dias, semanas ou, mesmo, permanentemente.

A memória é ainda conceptualizada de acordo com o tipo de informação armazenada em declarativa (ou explícita) e não declarativa (ou implícita) (Zolan-Morgan & Squire, 1993). A memória declarativa refere-se ao conhecimento de factos e acontecimentos que podem ser conscientemente evocados e recuperados ou expressos pela linguagem. A memória declarativa pode ser ainda subdividida em memória episódica (informação que está ligada a acontecimentos específicos no espaço e no tempo, podendo ou não ser autobiográfica) e em memória semântica (factos e informação geral recolhida no curso de experiências específicas não ligada a contextos espaciotemporais) (Tulving, 1972). A memória não declarativa refere-se às memórias procedimentais, ou seja, àquelas que são adquiridas num nível inconsciente e envolvem competências e ações motoras complexas, tais como andar de bicicleta ou tocar um instrumento musical. Inclui ainda a aprendizagem associativa (condicionamento clássico) e a aprendizagem não associativa (habituação).

Ainda no que respeita a memória a longo prazo, a memória prospetiva tem sido alvo de interesse e investigação (Matos & Albuquerque, 2014), referindo-se à capacidade de lembrar de executar uma ação planeada num futuro mais ou menos próximo.

Na memória a curto prazo, a memória de trabalho está relacionada com a capacidade para processar informação, permitindo mantê-la em mente o tempo suficiente para levar a cabo ações sequenciais (e.g., manter mentalmente um número de telefone enquanto este é digitado, procurar um objeto perdido enquanto se recordam locais onde este já foi procurado) (Baddeley, 2003). Os conceitos de memória de trabalho e de memória a curto prazo são semelhantes porque se referem ambos ao armazenamento temporário da informação recebida e têm uma capacidade limitada. No entanto, diferem num aspeto essencial: a memória a curto prazo é considerada uma forma passiva de memória (até ao momento em que a informação se esquece ou se codifica como memória de longo prazo), enquanto a memória de trabalho é considerada uma forma ativa, pois processa informação.

Características importantes da memória são também os vários processos que operam dentro dos sistemas de memória, especificamente codificação, consolidação e recuperação (Baddeley, 2002). A codificação é o processo pelo qual nova informação entra no sistema de memória, a consolidação é responsável pela transformação da memória a curto prazo em memória a longo prazo, e a recuperação é o processo pelo qual a informação armazenada é recuperada. Ruptura em qualquer um destes processos prejudica o desempenho da memória. Áreas cerebrais distintas estão também envolvidas nos diferentes processos mnésicos (Nyberg & Tulving, 1996).

No que diz respeito à memória declarativa, estudos de amnésia humana e com modelos animais têm provado que o lobo temporal mesial, consistindo no hipocampo e áreas corticais adjacentes (os córtices entorrinal, perirrinal, parahipocampal e as regiões límbicas, particularmente a amígdala), tem um papel crucial no armazenamento e consolidação de novas memórias, assim como na recuperação de memórias antigas (Zolan-Morgan & Squire, 1993). Existem também resultados empíricos que atestam a importância dos lobos frontais para a memória declarativa. Estudos recentes da função cerebral dinâmica usando PET têm revelado

ativação do córtex pré-frontal durante tarefas que envolvem a memória episódica. Indicam também que existe assimetria na ativação frontal durante a aquisição inicial de nova informação (codificação da memória) e durante a recuperação da mesma (modelo HERA; *Hemispheric encoding/retrieval asymmetry*; Nyberg, Cabeza, & Tulving, 1996; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch, & Houle, 1994). A região pré-frontal esquerda está mais envolvida na codificação da memória episódica, pelo menos para o material verbal. Por contraste, a região pré-frontal direita está mais envolvida na recuperação de ambas as informações, verbal e visoespacial (Tulving et al., 1994).

A memória é a primeira capacidade cognitiva afetada na maioria dos casos de demência e uma das capacidades que sofre modificações durante o envelhecimento cerebral normal. Apesar da maioria das alterações se observarem na memória episódica, nomeadamente na capacidade de evocação espontânea, o efeito da idade também se faz sentir noutros tipos de memória como, por exemplo, em tarefas de memória de trabalho mais exigentes ou até em tarefas de memória prospetiva e memória implícita (Pais, 2008).

Como mencionado anteriormente, pacientes diagnosticados com DA apresentam um défice na memória episódica. A falha para aprender e reter nova informação (i.e., amnésia anterógrada), assim como o declínio da evocação de informação anteriormente aprendida (i.e., amnésica retrógrada, a qual segue usualmente um gradiente temporal, com as memórias mais antigas a serem relativamente melhor preservadas do que as memórias mais recentes) são características precoces e proeminentes da DA. Tal deve-se ao facto das alterações neurofibrilares, que constituem parte da patologia nesta demência, ocorrerem usualmente nas estruturas do lobo temporal mesial (Braak & Braak, 1995) interrompendo a rede neuronal crítica para a função da memória episódica. Apesar da informação conceptual e factual e o significado de palavras poderem também estar enfraquecidos, é o défice de memória episódica que é considerado a característica mais marcante da DA. Assim, medidas de aprendizagem e retenção de nova informação estão entre os testes neuropsicológicos que melhor discriminam entre pacientes com DA e sujeitos saudáveis ou com doenças nas quais a memória também possa estar afetada, como é o caso da DV (Twamley & Bondi, 2004).

Na DA, as lesões do hipocampo e das estruturas relacionadas afetam a consolidação e o armazenamento, o que se manifesta pelo esquecimento anormalmente rápido nos testes de memória com evocação diferida, sendo que o desempenho não tende a melhorar apreciavelmente na memória por reconhecimento (DeFina et al., 2013; Levy & Chelume, 2007). Testes neuropsicológicos específicos para avaliar a memória têm mostrado que os pacientes com DA mostram défices numa variedade de procedimentos cognitivos (e.g., evocação livre, reconhecimento, aprendizagem de pares de palavras) em várias modalidades de apresentação do material a recordar (e.g., auditiva, visual, olfativa) (Weintraub et al., 2012).

Tipicamente, doentes com DVS têm problemas de memória, tais como défices na codificação e recuperação, mas o seu desempenho melhora com o fornecimento de pistas e o reconhecimento pode apenas mostrar-se minimamente afetado ou ser até normal (Tierney et al., 2001). Este padrão pode refletir disfunção na memória de aquisição e dificuldade na auto-organização de estratégias de recuperação, decorrentes de défices de atenção e função executiva provocados pela interrupção dos circuitos fronto-subcorticais (Reed, Eberling, Mungas, Weiner, & Jagus, 2000). De igual forma, a rutura nestes circuitos pode afetar as redes neuronais críticas para memória de trabalho (Lamar et al., 2007).

Avaliação Neuropsicológica na Demência

A avaliação neuropsicológica nas situações de demência insere-se no contexto dos exames complementares de diagnóstico. Tem como objetivo indicar se existem ou não alterações cognitivas (relativamente a um nível pré-mórbido), especificar e quantificar a gravidade dessas alterações e contribuir para o diagnóstico diferencial de algumas situações, nomeadamente entre envelhecimento cerebral normal, DCL e demência, bem como entre os diferentes tipos de demência (Guerreiro, 2005; Pimentel, 2009). Numa perspetiva mais alargada, fornece ainda informações sobre as áreas cerebrais e redes neuronais possivelmente envolvidas em diferentes funções mentais (Guerreiro, 2005).

Os vários tipos de medidas disponíveis, para os psicólogos usarem numa avaliação neuropsicológica, podem ser divididos em: (a) testes de *screening* (por vezes, descritos como testes de rastreio cognitivo breve ou de cabeceira); (b) testes neuropsicológicos; e (c) medidas não cognitivas.

No que diz respeito aos testes de rastreio cognitivo breves o *Mini-Mental State Examination* (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; adaptação portuguesa de Guerreiro, Silva, & Botelho, 1994) é o instrumento mais amplamente usado (Boustani et al., 2003) para detetar défice cognitivo. Contudo, não se revela muito sensível na deteção de sujeitos com demências frontais/subcorticais como é o caso da DVS, uma vez que coloca forte ênfase na memória, orientação espacial e temporal, cálculo, linguagem e praxia construtiva, não avaliando as funções executivas (Sellal, Woff, & Marescaux, 2004). Outros testes breves podem ser mais apropriados nestas demências. O *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA; Nasreddine et al., 2005; adaptação portuguesa de Freitas, Simões, Alves, & Santana, 2011) e o *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised* (ACE-R; Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold, & Hodges, 2006; adaptação portuguesa de Firmino, Simões, Pinho, Cerejeira, & Martins, 2009) seriam testes mais sensíveis às alterações encontradas no DCV (Pendlebury, Cuthbertson, Welch, Mehta, & Rothwell, 2010; Pendlebury, Mariz, Bull, Mehta, & Rothwell, 2012).

O MoCA é um instrumento breve de avaliação do défice cognitivo ligeiro que avalia diferentes domínios cognitivos (atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, capacidades visuo-constructivas, capacidade de abstração, cálculo e orientação), alguns deles adicionais aos contemplados no MMSE. O ACE-R consiste num instrumento de rastreio cognitivo breve, inclui o MMSE e avalia cinco subdomínios cognitivos (atenção e orientação, fluência verbal, memória, linguagem, e visuoespacial) sendo um instrumento considerado útil para classificar diferentes tipos de demência, nomeadamente DA e demência frontotemporal (Mioshi et al., 2006).

Além do MMSE, a parte cognitiva da *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog; Rosen, Mohs, & Davis, 1984; adaptação portuguesa de Guerreiro, Fonseca, Barreto, & Garcia, 2008) é uma bateria que oferece uma medida fiável e válida da função cognitiva para pacientes

com DA. Os itens estão distribuídos ao longo de quatro domínios: memória, orientação, linguagem e praxia. Ferris (1999) propôs uma modificação da parte cognitiva da ADAS-cog chamada *Vascular Dementia Assessment Scale* (VADAS-cog; Ferris, 1999; adaptação portuguesa de Madureira et al., 2006) na qual foram incluídos testes que avaliam os domínios executivos. A VADAS compreende, assim, cinco subtestes adicionais à ADAS abrangendo domínios frequentemente afetados na DV: função executiva, atenção, memória de trabalho e fluência verbal. Algumas das tarefas que avaliam estes domínios são cronometradas, aspeto particularmente relevante para as demências subcorticais (Sellal et al., 2004).

Na gama de testes neuropsicológicos disponíveis, aqueles que avaliam a função executiva e frontal, por vezes também incluídos nas baterias de avaliação cognitiva breve citadas anteriormente, como por exemplo o teste do relógio, o *Trail Making Test* e o código, têm-se mostrado particularmente sensíveis às alterações típicas do DCV (O'Sullivan, Morris, Markuns, 2005).

Todavia, além do funcionamento executivo, a memória é a função cognitiva de maior importância a avaliar no adulto idoso, em especial naqueles com demência diagnosticada ou suspeita (Royall, 2000). Neste contexto, deve ser tida em conta a complexidade desta função cognitiva e abrangidos o máximo de componentes e de processos possíveis (Green, 2000). A maioria dos testes neuropsicológicos de memória avalia a memória recentemente adquirida da informação episódica. A memória remota é, frequentemente, avaliada através de perguntas acerca da história pessoal anterior, de acontecimentos históricos, ou informação aprendida na escola. Estas perguntas que avaliam a memória remota podem refletir a memória episódica mas, também, o conhecimento semântico (Green, 2000).

A *Wechsler Memory Scale – 3rd edition* (WMS-III; Wechsler, 1997; adaptação portuguesa Cegoc, 2008) é uma bateria de administração individual, que avalia domínios importantes da memória (memória a longo prazo, memória a curto prazo e memória de trabalho), a partir dos 16 anos de idade. A maior parte dos subtestes desta escala foi concebida para avaliar a memória declarativa episódica de material apresentado auditiva e/ou visualmente, nomeadamente as capacidades de codificação e recuperação. A WMS-III integra 11 subtestes: 6

principais (memória lógica I e II, faces I e II, pares de palavras I e II, cenas de família I e II, sequências de letras e números, e localização espacial) e 5 suplementares/opcionais (informação e orientação, listas de palavras I e II, controlo mental, memória de dígitos, e reprodução visual I e II). Alguns dos subtestes (aqueles com a indicação I e II) incluem tarefas aplicadas em dois momentos: imediato (a seguir à apresentação dos itens) e diferido (25-35 minutos mais tarde). Desta forma, a natureza dos subtestes que compõem esta escala permite interpretar o perfil obtido examinando a natureza temporal da memória (curto prazo *versus* longo prazo) e a memória relativamente à modalidade de apresentação dos estímulos (auditiva *versus* visual). Apresenta também medidas de reconhecimento que permitem avaliar a existência de um verdadeiro problema de perda de memória *versus* um problema de recuperação (Wechsler, 1997). A WMS-III providencia três tipos de resultados: os resultados brutos (pontuações diretas) dos subtestes; as pontuações escalares (conversão dos resultados brutos considerando o nível etário) que se expressam numa escala que tem média 10 e desvio-padrão 3; e os índices principais (somatórios das pontuações escalares dos subtestes principais, constituindo pontuações compósitas) que têm uma escala de média 10 e desvio-padrão 15. Esta bateria permite ainda o cálculo de pontuações suplementares, os compósitos do processo auditivo (convertidos em percentis): aprendizagem por ensaio único, evolução da aprendizagem, retenção e recuperação. Por todas estas características a WMS-III torna-se um instrumento essencial na avaliação clínica e neuropsicológica, especialmente em pessoas idosas

Independentemente da bateria de testes escolhida para a avaliação neuropsicológica do paciente com DV, várias questões devem ser tidas em conta. Por um lado, estes pacientes têm frequentemente défices da função motora que podem confundir os resultados dos testes de velocidade psicomotora ou praxia. Portanto, é necessário combinar a avaliação neuropsicológica com escalas para a medir a severidade dos défices clínicos ou o grau de incapacidade dos pacientes. Por outro lado, sintomas depressivos e outras perturbações psiquiátricas são particularmente comuns nesta patologia (Sultzer et al., 1993), o que pode, de igual forma, ser outra fonte de incapacidade cognitiva e funcional. Daí a importância da inclusão de medidas não apenas cognitivas.

O problema

Como mencionado, a avaliação neuropsicológica deve fazer parte integrante da avaliação clínica global de um doente com demência ou com suspeita desta, ou em casos em que existam queixas de memória. Contudo, por diversas razões (Valcour, Masaki, Curb, & Blanchette, 2000), entre as quais o tempo limitado e a indisponibilidade de instrumentos com normas e aferidos para a população em estudo, o processo de diagnóstico recai sobretudo em aspetos clínicos (Murphy et al., 2014). Dado que alguns dos défices cognitivos apenas são manifestos numa fase tardia, esforços para desenvolver métodos que detetem, o mais cedo possível, a demência são por isso importantes, uma vez que o diagnóstico precoce pode aumentar o benefício terapêutico.

Em Portugal, apesar dos recentes desenvolvimentos no campo da investigação neuropsicológica de pessoas idosas (Simões, 2012), os instrumentos de avaliação adaptados e aferidos para a nossa população são ainda poucos. Esforços continuados têm sido empregues para desenvolver e trabalhar instrumentos sensíveis e específicos que sejam válidos, fáceis de administrar e cotar, e que consumam o tempo mínimo necessário. A utilização do MMSE continua a prevalecer no nosso país (Guerreiro, 1994; Morgado, Rocha, Maruta, Guerreiro, & Martins, 2009), possivelmente por ser um instrumento conhecido de muitos profissionais e fácil de ser usado como primeira abordagem a um possível diagnóstico de deterioração cognitiva. Contudo, este não foi construído com o propósito de detetar DV, não sendo um instrumento sensível para esse efeito (O'Sullivan et al., 2005). O MoCA também se encontra adaptado e aferido para a população portuguesa (Freitas et al., 2011) e há já alguns estudos de validade com grupos clínicos (Freitas, Simões, Alves, & Santana, 2013; Freitas, Simões, Alves, Duro, & Santana, 2012; Freitas, Simões, Alves, Vicente, & Santana, 2012) incluindo de DV, embora não tenham sido, no entanto, contemplados os seus diferentes subtipos. Mais recentemente, tem sido estudado o ACE-R (Mioshi et al., 2006) justificando-se a sua aplicação com várias populações clínicas.

Também no que se refere aos instrumentos neuropsicológicos que avaliam as funções nervosas superiores, poucos são aqueles de que dispomos dados por género, grupo etário e diferentes patologias. No nosso país, apenas a partir de 2008 passámos a dispor da WMS-III, adaptada e aferida para a população portuguesa, o que permite agora a sua utilização de forma rigorosa em contexto de avaliação clínica. Contudo, o manual de aferição apenas contempla dados para a esquizofrenia e perturbações depressivas, carecendo ainda de estudos com outros grupos clínicos, nomeadamente síndromes demenciais, nas quais a avaliação desta função cognitiva se torna tão essencial.

Especificamente no que diz respeito à DA e à DV, as medidas cognitivas têm-se mostrado limitadas na sua capacidade para, efetivamente, discriminar estas demências (Mathias & Burke, 2009; Matioli & Carameli, 2010). Este problema acresce a outros fatores anteriormente referidos (heterogeneidade da DV, fatores de risco partilhados por ambas as patologias e fisiopatologia comum), fazendo com que a diferenciação dos efeitos cognitivos da doença cerebrovascular, em particular da doença dos pequenos vasos, daqueles ocorridos na DA continue a ser um desafio clínico. De salientar, ainda, que a forma como a DVS se comporta, apresentando um início insidioso e declínio progressivo, pode levar facilmente a que esta seja confundida com DA.

As controvérsias em torno do próprio conceito de DV, sendo que a maioria dos critérios diagnósticos atuais dá primazia ao défice de memória, um aspeto nem sempre estabelecido numa base empírica (Looi & Sachdev, 1999), contribuem para dificultar o diagnóstico de demência. Diversos estudos neuropsicológicos com o objetivo de identificar um perfil dos défices cognitivos observados na DA e na DV têm obtido resultados inconsistentes (e.g., Almkvist, Fratiglioni, Aguero-Torres, Viitanen, & Backman, 1999; Fahlander, Wahlin, Almkvist, & Backman, 2002). Se, por um lado, é mais ou menos consensual que os défices proeminentes na DVS são os executivos e na DA os mnésicos (Graham, Emery, & Hodges, 2004; Reed et al., 2000; Tierney et al., 2001; Traykov et al., 2002), por outro, estudos, incluindo diagnósticos baseados em autópsia, mostram que apesar da perda de memória exceder a

disfunção executiva nos pacientes com DA, o reverso não se verifica na DVS (Reed et al., 2007).

Objetivos de investigação

O objetivo principal desta investigação foi o de explorar e diferenciar o funcionamento mnésico entre a DVS e a DA com a Escala de Memória de Wechsler – 3ª edição (Wechsler, 2008). Pretendeu-se, deste modo, aumentar o nosso conhecimento e compreensão de como cada uma destas patologias se comporta no que diz respeito a várias tarefas nas quais são solicitadas diferentes aspetos da memória. Sendo a primeira vez que esta escala é usada de forma sistemática com estas duas síndromes demenciais, esta investigação constitui um contributo para o desenvolvimento de estudos sobre a validade da WMS-III com outras amostras clínicas, além das contempladas no manual da aferição portuguesa.

Especificamente, a diferenciação entre alterações de desempenho mnésico relativas à DVS e DA visou contribuir para auxiliar no diagnóstico diferencial destas patologias. Adicionalmente, no presente estudo analisaram-se as qualidades e fraquezas da WMS-III com estas amostras, averiguando a utilidade do cálculo de índices principais e compósitos do processo auditivo, bem como determinando a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos vários índices e subtestes da WMS-III.

Dadas as particularidades e idiosincrasias inerentes ao conceito/entidade de DV, foi sentida a necessidade de fazer alguns trabalhos prévios adicionais, nomeadamente uma revisão ampla da literatura analisando as controvérsias e desafios em torno da definição desta síndrome, bem como proceder a uma averiguação breve do seu perfil cognitivo global comparando-o com aquele observado em doentes com DA. Para cumprir este último objetivo de trabalho utilizámos a versão portuguesa do ACE-R e investigámos a sua exatidão diagnóstica e capacidade de diagnóstico diferencial entre DA e DVS.

Esta dissertação foi estruturada em função de três artigos científicos na seguinte sequência: introdução prévia, artigo de revisão (Gonçalves & Pinho, 2014) procurando compreender a complexidade do conceito de DV, dois artigos de investigação empírica – um sobre a exatidão diagnóstica do ACE-R (Gonçalves et al., 2014) e o outro acerca da diferenciação mnésica entre a DVS e DA com base na WMS-III (Gonçalves et al., submetido) – e discussão global final. Mais concretamente, o primeiro artigo apresenta uma revisão das questões mais controversas e contraditórias que têm sido levantadas na investigação da DV enquanto entidade clínica. No segundo artigo foi investigada a exatidão diagnóstica e capacidade discriminativa do ACE-R na DVS e DA, sendo apresentados pontos de corte ideais para cada uma destas patologias. Seguem-se no terceiro artigo os dados relativos à capacidade da versão portuguesa da WMS-III para detetar e discriminar entre ambas as patologias, bem como pontos de corte ótimos para índices e subtestes e respetivas sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos. Neste artigo foi, ainda, apresentado o perfil mnésico destas patologias, objetivo primário deste trabalho. Por fim, encontra-se uma discussão geral sumariando os resultados obtidos em cada um dos estudos e o delineamento de recomendações gerais.

Referências

- Albert, M., DeKosky, S., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H., Fox, F., ... Phelps, C. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 270-279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Albert, M., Moss, M., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 631-639.
- Almkvist, O., Fratiglioni, L., Aguero-Torres, H., Viitanen, M., & Backman, L. (1999). Cognitive support at episodic encoding and retrieval: similar patterns of utilization in community-based samples of Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 816-830.
- Alzheimer Portugal (2009). Plano Nacional de Intervenção Alzheimer.
- Alves, G., Alves, C., Lanna, M., Ericeira-Valente, L., Sudo, F., Moreira, D.,... Laks, J. (2009). Clinical characteristics in subcortical ischemic white matter disease. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 67, 173-178.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed. TR.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Aronoff, J., Gonnerman, L., Almor, A., Arunachalam, S., Kemples, D., & Andersen, E. (2006). Information content versus relational knowledge: Semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 44, 21-35. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.04.014

- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K. W. Spence (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (pp. 89–195). New York: Academic Press.
- Bäckman, L., Small, B., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, *124*, 96-102.
- Baddeley, A. (2003). Working memory and language: An overview. *Journal of Communication Disorders*, *36*, 189-208. doi: 10.1016/S0021-9924(03)00019-4
- Baddeley, A. (2002). The psychology of memory. In A. Baddeley, M. Kopelman, & B. Wilson (Eds.), *The Essential Handbook of Memory Disorders for Clinicians* (pp. 1-36). West Sussex: John Wiley & Sons.
- Barba, R., Martínez-Espinosa, S., Rodríguez-García, E., Pondal, M., Vivancos, J., & Del Ser, T. (2000). Poststroke dementia: Clinical features and risk factors. *Stroke*, *31*, 1494-1501.
- Barkhof, F., Fox, N., Bastos-Leite, A., & Scheltens, P. (2011). Vascular dementia. *Neuroimaging in Dementia* (pp. 137-176). Berlin: Springer
- Bastos-Leite, A., van der Flier, W., van Staaten, E., Staekenborg, S., Scheltens, P., & Barkhof, F. (2007). The contribution of medial temporal lobe atrophy and vascular pathology to cognitive impairment in vascular dementia. *Stroke*, *38*, 3182-3185.
- Benisty, S., Hernandez, K., Viswanathan, A., Reyes, S., Kurtz, A., O'Sullivan, M., ... Chabriat, H. (2008). Diagnostic criteria of vascular dementia in CADASIL. *Stroke*, *39*, 838-844. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490672
- Boustani, M., Peterson, B., Hanson, L., Harris, H., Harris, R., & Lohr, K. (2003). Screening for dementia in primary care: A summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Annals of Internal Medicine*, *138*, 927–936. doi:10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00015
- Bowler, J. (2002). The concept of vascular cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, *203-204*, 11-15.
- Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology and Aging*, *16*, 271-284. doi: 10.1016/0197-4580(95)00021-6

- Carvalho, M. (2009). Doença vascular cerebral. In M. Sá (Ed.), *Neurologia clínica: compreender as doenças neurológicas* (pp. 167-209). Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S., Cauley, J., DeKosky, S., & Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: A prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 853-858. doi: 10.1001/archpsyc.58.9.853
- Chui, H., Mack, W., Jackson, E., Mungas, D., Reed, B., Tinklenberg, J., ... Jagust, W. (2000). Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: A multicenter study of comparability and interrater reliability. *Archives of Neurology*, *57*, 191-196. doi: 10.1001/archneur.57.2.191
- Chui, H., Victoroff, J., Margolin, D., Jagust, W., Shankle, R., & Katzman, R. (1992). Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*, *42*, 473-480. doi: 10.1212/WNL.42.3.473
- Cummings, J. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behaviour. *Archives of Neurology*, *50*, 873-880. doi: 10.1001/archneur.1993.00540080076020
- DeFina, P., Moser, R., Glenn, M., Lichtenstein, J., & Fellus, J. (2013). Alzheimer's disease clinical and research update for health care practitioners. *Journal of Aging Research*, *207178* doi: 10.1155/2013/207178
- De la Torre, J. (2002). Alzheimer disease as a vascular disorder: Nosological evidence. *Stroke*, *33*, 1152-1162. doi: 10.1161/01/STR.0000014421.15948.67
- Desmond, D. (2004). The neuropsychology of vascular cognitive impairment: Is there a specific cognitive deficit? *Journal of the Neurological Sciences*, *226*, 3-7. doi: 10.1016/j.jns.2004.09.002
- Dichgans, M., Mayer, M., Uttner, I., Brüning, R., Müller-Höcker, J., Rungger, G., ... Gasser, T. (1998). The phenotypic spectrum of CADASIL: Clinical findings in 102 cases. *Annals of Neurology*, *44*, 731-739. doi: 10.1002/ana.410440506

- De Groot, J., de Leeuw, F., Oudkerk, M., Gijin, J., Hofman, A., Jolles, J., & Breteler, M. (2002). Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Annals of Neurology*, *52*, 335-341. doi:10.1002/ana.10294
- Dozono, K., Ishii, N., Nishihara, Y., & Hone, A. (1991). An autopsy study of the incidence of lacunes in relation to age, hypertension, and arteriosclerosis. *Stroke*, *22*, 993-996
- Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., DeKosky, S., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, *6*, 734-746.
- Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J., Blennow, K., ... Cummings, J. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, *13*, 614-629. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0
- Ebly, E.M., Parhad, I.M., Hogan, D.B., & Fung, T.S. (1994). Prevalence and types of dementia in very old: Results from the Canadian study of health and aging. *Neurology*, *44*, 1593-1600. doi: 10.1212/WNL.44.9.1593
- Erkinjuntti, T. (1994). Clinical criteria for vascular dementia: The NINDS-AIREN criteria. *Dementia*, *5*, 189-192.
- Erkinjuntti, T. (2002). Subcortical vascular dementia. *Cerebrovascular Diseases*, *13*, 58-60.
- Erkinjuntti, T., Haltia, M., Palo, J., Sulkava, R., & Paetau, A. (1988). Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: A prospective clinical and post-mortem neuropathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *51*, 1037-1044.
- Erkinjuntti, T., Inzitari, D., Pantoni, L., Wallin, A., Scheltens, P., Rockwood, K., & Desmond, D. (2000a). Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials, is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *903*, 262-272. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06376.x
- Erkinjuntti, T., Inzitari, D., Pantoni, L., Wallin, A., Scheltens, P., Rockwood, K., ... Desmond, D. (2000b) Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *Journal of Neural Transmission (Suppl)*, *59*, 23-30

- Fahlander, K., Wahlin, A., Almkvist, O., & Backman, L. (2002). Cognitive functioning in Alzheimer's disease and vascular dementia: further evidence for similar patterns of deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*, 734-744.
- Fein, G., Di Sclafani, V., Tanabe, J., Cardenas, V., Weiner, M., Jagust, W., ... Chui, H. (2000). Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology*, *55*, 1626-1635.
- Ferri, C., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., ... Sczufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet*, *366*, 2112-2117.
- Ferris, S. (1999). Cognitive outcome measures for VaD. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *13* (Suppl 3), S140-S143.
- Firmino, H., Simões, M. R., Pinho, S., Cerejeira, J., & Martins, C. (2009). *Avaliação Cognitiva de Addenbrooke. Experimental Portuguese version of the Addenbrooke's cognitive examination – revised (ACE-R; J. Hodges, E. Mioshi, 2005®)*. Manual. Psychological Service. Coimbra: Faculty of Psychology and Educational Sciences of University of Coimbra
- 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. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Forette, F., Seux, M., Staessen, J., Thijs, L., Babarskiene, M., Babeanu, S., ... Birkenhäger, W. (2002). The prevention of dementia with antihypertensive treatment: New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Archives of Internal Medicine*, *162*, 2046-2052.
- Freitas, S., Simões, M., Alves, L. & Santana, I. (2011). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative study for the Portuguese population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *33*, 989-996.

- Freitas, S., Simões, M., Alves, L., & Santana, I. (2013). Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer disease and Associated Disorders*, 27, 37-43.
- Freitas, S., Simões, M., Alves, L., Duro, D., & Santana, I. (2012). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Validation study for frontotemporal dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25, 146-154.
- Freitas, S., Simões, M., Alves, L., Vicente, M., & Santana, I. (2012). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Validation study for vascular dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18, 1031-1040.
- Frisoni, G., 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
- Garcia, C., Costa, C., Guerreiro, M., Leitão, O., de Mendonça, A., & Umbelino, J. (1994). Estimativa da prevalência de demência e da doença de Alzheimer em Portugal. *Acta Médica Portuguesa*, 7, 487-491.
- Gold, G., Fontana, P., & Zekry, D. (2002). Vascular dementia: past, present and future. *Schweizer Archiv Für Neurologie und Psychiatrie*, 153, 372-378.
- Gonçalves, C., & Pinho, M. S. (2014). Déficit cognitivo de tipo vascular: Controvérsias e desafios. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 15(2), 427-438. doi: <http://dx.doi.org/10.15309/14psd150208>
- Gonçalves, C., Pinho, M. S., Cruz, V., Pais, J., Gens, H., Oliveira, F., ... Santos, J. M. (2014). The portuguese version of Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the diagnosis of subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 28, 1-13. [Epub ahead of print] doi: 10.1080/13825585.2014.984652
- Gonçalves, C., Pinho, M. S., Cruz, V., Pais, J., Gens, H., Oliveira, F., ... Santos, J. M. (2014). Memory functioning in subcortical vascular dementia and Alzheimer's

disease: A study using the Wechsler Memory Scale-3rd edition. Manuscript submitted for publication.

Gorelick, P. (2004). Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke*, 35, 2620-2622. doi: 10.1161/01.STR.0000143318.70292.47

Graham, N. H., Emery, T., & Hodges. (2004). Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75, 61-71.

Green, J. (2000). *Neuropsychological evaluation of the older adult: A clinician's guidebook*. San Diego: Academic Press.

Guerreiro (2005). Avaliação neuropsicológica das demências degenerativas. In A. Castro-Caldas & A. Mendonça (Eds.), *A doença de Alzheimer e outras demências em Portugal* (pp. 83-109). Lisboa: Lidel.

Guerreiro, M., Silva, A. P., Botelho, M. A., Leitão, O., & Garcia, C. (1994). Adaptação à população Portuguesa da tradução do "mini mental state examination" (MMSE) [Adaptation to the Portuguese population of the translation of "mini mental state examination" (MMSE)]. *Revista Portuguesa de Neurologia*, 1, 9.

Guerreiro, M., Fonseca, S., Barreto, J., & Garcia, C. (2008). Escala de avaliação da doença de Alzheimer. In Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (Ed.), *Escalas e Testes na Demência* (2nd ed., pp. 41-68). Lisboa: Novartis.

Guo, Z., Viitanen, M., Fratiglioni, L., & Winblad, B. (1996). Low blood pressure and dementia in elderly people: The Kungsholmen project. *British Medical Journal*, 312, 805-808. doi: 10.1136/bmj.312.7034.805

Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., ... Olesen, J. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21, 718-779. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.08.008

Haaland, K. & Swanda, R. (2008). Vascular dementia. In J. Morgan & J. Ricker (Eds.), *Textbook of clinical neuropsychology* (pp. 384-391). New York: Psychology Press.

- Hachinski, V., & Munoz, D. (2000). Vascular factors in cognitive impairment – Where are we now? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903, 1-5. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06343.x.
- Hénon, H., Durieu, I., Guerouaou, D., Lebert, F., Pasquier, F., Leys, D. (2001). Ppoststroke dementia: incidence and relationship to pre-stroke cognitive decline. *Neurology*, 57, 1216-1222.
- Hurd, M., Martorell, P., Delavande, A., Mullen, K., & Langa, K. (2013). Monetary costs of dementia in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 368, 1326-1334. doi: 10.1056/NEJMsa1204629
- Inzitari, D., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Ser, T., Romanelli, M., & Pantoni, L. (2000). Subcortical vascular dementia as a specific target for clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903, 510-521. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06407.x
- Inzitari, D., Simoni, M., Praduci, G., Poggesi, A., Basile, A., Chabriat, H., ... Pantoni, L. (2007). Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes. *Archives of Internal Medicine*, 167, 81-88. doi: 10.1001/archinte.167.1.81
- Jack, C., Albert, M., Knopman, D., McKhanm, G., Sperling, R., Carrillo, M., Thies, B., & Phelps, C. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 257-262.
- Jokinen, H., Kalska, H., Mäntylä, R., Ylikoski, R., Hietanen, M., Pohjasvaara, T., ... Erkinjuntti, T. (2005). White matter hyperintensities as a predictor of neuropsychological deficits post-stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 1229-1233. doi: 10.1136/jnnp.2004.055657
- Jorm, A.F., Korten, A.E., & Henderson, A.S. (1987). The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76, 465-479.

- Kalaria, R., & Ballard, C. (1999). Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *13* (Suppl. 3), 69-80. doi: 10.1097/00002093-199912003-00017
- Kalaria, R., Maestre, G., Arizaga, R., Friedland, R., Galasko, D., Hall, K., ... Perry, E. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: Prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurology*, *7*, 812-826. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70169-8
- Klafki, H., Staufenbiel, M., Kornhuber, J., & Wiltfang, J. (2006). Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain*, *129*, 2840-2855. doi: 10.1093/brain/awl280
- Knopman, D., Parisi, J., Boeve, B., Cha, R., Apaydin, H., Salviati, A., ... Rocca, W. (2003). Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Archives of Neurology*, *60*, 569-575.
- Kramer, J., Reed, B., Mungas, Weiner, & Chui, H.(2002). Executive dysfunction in subcortical vascular disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *72*, 217-220.
- Lamar, M., Price, C., Libon, D., Penney, D., Kaplan, E., Grossman, M., & Heilman, K. (2007). Alterations in working memory as a function of leukoaraiosis in dementia. *Neuropsychologia*, *45*, 245-254. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.07.009
- Larner, A. J. (2008). *Neuropsychological Neurology: The neurocognitive impairments of neurological disorders* (pp. 90-100). New York: Cambridge University Press.
- Leblanc, G., Meschia, J., Stuss, D., & Hachinski, V. (2006). Genetics of vascular cognitive impairment: The opportunity and the challenges. *Stroke*, *37*, 248-255. doi: 10.1161/01.STR.0000195177.61184.49
- Lee, J., Kim, S., Kim, G., Seo, S., Park, H., Oh, S., ... Na, D. (2011). Identification of pure subcortical vascular dementia using ¹¹C-Pittsburgh compound B. *Neurology*, *77*, 18-25.
- Levy, J., & Chelume, G. (2007). Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative dementias: Beyond Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric, Psychiatry and Neurology*, *20*, 227-238. doi: 10.1177/0891988707308806

- Lobo, A., Launer, L., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M., ... Martinez-Lage, J. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, *54* (Supp. 4), S4-S9.
- Loeb, C, & Gandolfo, C. (1983). Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. *Stroke*, *14*, 399-401.
- Loeb, C., Gandolfo, C., & Bino, G. (1988). Intellectual impairment and cerebral lesions in multiple cerebral infarcts: A clinical-computed tomography study. *Stroke*, *19*, 560-565.
- Longstreth, W., Bernick, C., Manolio, T., Bryan, N., Jungreis, C., & Price, T. (1998). Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: The cardiovascular health study. *Archives of Neurology*, *55*, 1217-1225. doi: 10-1001/pubs.Arch
- Looi, J., & Sachdev, P. (1999). Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*, *53*, 670-678.
- Lopes, M., & Bottino, C. (2002). Prevalência de demência em diversas regiões do mundo: Análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *60*, 61-69.
- Lukatela, K., Malloy, P., Jenkins, M., Cohen, R. (1998). The naming deficit in early Alzheimer and vascular dementia. *Neuropsychology*, *12*, 565-572.
- Madureira, S., Verdelho, A., Ferro, J., Basile, A., Chabriat, H., Erkinjuntti, T., ... Inzitari, D. (2006). Development of a neuropsychological battery for the leukoaraiosis and disability in the elderly study (LADIS): Experience and baseline data. *Neuroepidemiology*, *27*, 101-116. doi: 10.1159/000095381
- Marcos, A., Gil, P., Barabash, A., Rodriguez, R., Encinas, M., Fernández, C., & Cabranes, J. (2006). Neuropsychological markers of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, *21*, 189-196.

- Martínez-Ramírez, S., Martí-Fàbregas, J., & Martí-Vilalta, J. (2009). Prevención primaria y secundaria. In M. Grau-Olivares & A. Arboix (Eds.), *Deterioro Cognitivo Vascular* (pp. 227-249). Madrid: Ergon.
- Mathias, J., & Burke, J. (2009). Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: A meta-analysis. *Neuropsychology*, *23*, 411-423.
- Matioli, M., & Caramelli, P. (2010). Limitations in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease with brief cognitive tests. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, *68*, 185-188.
- Matos, P., & Albuquerque, P. (2014). Modelos explicativos da memória prospectiva: Uma revisão teórica. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, *30*, 189-196.
- Maurer, K., Volk, S., & Gerbaldo, H. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *The Lancet*, *349*, 1546-1549.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, *34*, 939-944.
- McKhann, G., Knopman, D., Chertkow, H., Hyman, B., Jack, C., Kawash, C., ...Phelps, C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's and Dementia*, *7*, 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- McPherson, S. & Cummings, J. (1997). Vascular dementia. Clinical assessment, neuropsychological features, and treatment. In P. Nussbaum (Ed.), *Critical issues in neuropsychology. Handbook of neuropsychology and aging* (pp.177-188). New York: Springer.
- Melkas, S., Jokinen, H., Hietanen, M., & Erkinjuntti, T. (2014). Poststroke cognitive impairment and dementia: prevalence, diagnosis, and treatment. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, *4*, 21-27.

- Mendonça, A., & Couto, F. (2005). Terapêutica farmacológica da demência. In A. Castro-Caldas & A. Mendonça (Coord.), *A doença de Alzheimer e outras demências em Portugal* (pp.111-120). Lisboa: Lidel.
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. (2006). The Addenbrooke's cognitive examination revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 1078-1085. doi: 10.1002/gps.1610
- Moncayo, J., & Bogousslavsky, J. (1996). Vascular dementia: Persisting controversies and questions. *European Journal of Neurology*, 3, 299-308.
- Moorhouse, P., & Rockwood, K. (2008). Vascular cognitive impairment: Current concepts and clinical developments. *Lancet Neurology*, 7, 246-255. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70040-1
- Morgado, J., Rocha, C., Maruta, C., Guerreiro, M., & Martins, I. (2009). Novos valores normativos do mini-mental state examination. *Sinapse*, 9, 19–25.
- Moroney, J., Bagiella, E., Desmond, D., Paik, M., Stern, Y., & Tatemichi, T. (1996). Risk factors for incident dementia after stroke: Role of hypoxic and ischemic disorders. *Stroke*, 27, 1283-1289.
- Mungas, D., Jagust, W., Reed, B., Kramer, J., Weiner, M., Schuff, N., ... Chui, H. (2001). MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology*, 57, 2229-2235.
- Murphy, K., O'Connor, D., Brownings, C., French, S., Michie, S., Francis, J., ... Green, S. (2014). Understanding diagnosis and management of dementia and guideline implementation in general practice: A qualitative study using the theoretical domains framework. *Implementation Science*, 9:31.
- Nasreddine, Z., Phillips, N., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of American Geriatric Society*, 53, 695-699.

- Nunes, B., Silva, R., Cruz, V., Roriz, J., Pais, J., & Silva, M. (2010). Prevalence and pattern of cognitive impairment in rural and urban populations from Northern Portugal. *BMC Neurology*, *11*, 10-42.
- Nyberg, L., & Tulving, E. (1996). Classifying human long-term memory: Evidence from converging dissociation. *European Journal of Cognitive Psychology*, *8*, 163-183.
- O'Brien, J., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Román, G., Sawada, T., Pantoni, L., ... DeKosty, T. (2003). Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*, *2*, 89-98. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00305-3
- O'Brien, J., Wiseman, R., Burton, E., Barber, B., Wesnes, K., Saxby, B., & Ford, G. (2002). Cognitive associations of subcortical white matter lesions in older people. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *977*, 436-444.
- O'Sullivan, M., Morris, R., & Markuns, H. (2005). Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *76*, 1140-1145. doi: 10.1136/jnnp.2004.045963
- Pais, J. (2008). As dificuldades de memória do idoso. In B. Nunes (Ed.), *Memória. funcionamento, perturbações e treino* (pp. 153-169). Lisboa: Lidel.
- Pasquier, F., Leys, D., & Scheltens, P. (1998). The influence of coincidental vascular pathology on symptomatology and course of Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, *54*, 117-127.
- Pendlebury, S., Cuthbertson, F., Welch, S., Mehta, Z., & Rothwell, P. (2010). Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: A population-based study. *Stroke*, *41*, 1290-1293
- Pendlebury, S., Mariz, J., Bull, L., Mehta, Z., & Rothwell, P. (2012). MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards neuropsychological battery after TIA and stroke. *Stroke*, *43*, 464-469.

- Perry, R., & Hodges, J. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain*, *122*, 383-404.
- Petersen, R., Doody, R., Kurtz, A., Mohs, R., Morris, J., Rabins, P., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *58*, 1985-1992.
- Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, E., Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*, 303-308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
- Pohjasvaara, T., Erkinjuntti, T., Ylikoski, R., Hietanen, M., Vataja, R., & Kaste, M. (1998). Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke*, *29*, 75-81.
- Pohjasvaara, T., Mäntylä, R., Ylikoski, R., Kaste, M., & Erkinjuntti, T. (2003). Clinical features of MRI-defined subcortical vascular disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *17*, 236-242.
- Pohjasvaara, T., Vataja, R., Leppavuori, A., & Erkinjuntti, T. (2001). Dementia poststroke. *Psychogeriatrics*, *1*, 88-99.
- Pimentel, E. (2009). Role of neuropsychological assessment in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia & Neuropsychologia*, *3*, 214-221.
- Prins, N., van Dijk, E., den Heijer, T., Vermeer, S., Jolles, J., Koudstaal, P., ... Breteler, M. (2005). Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*, *128*, 2034-2041. doi: 10.1093/brain/awh553
- Pujadas, F., Olabarrieta, M., Sabín, J. (2009). Tratamiento del deterioro cognitivo de tipo vascular. In M. Grau-Olivares & A. Arboix (Cords.), *Deterioro Cognitivo Vascular* (pp. 251-268). Madrid: Ergon.
- Ramos-Estebanez, C., Moral-Arce, I., Gonzalez-Mandly, A., Dhagubatti, V., Gonzalez-Macias, J., Munoz, R., & Hernandez-Hernandez, J. (2011). Vascular cognitive impairment in small vessel disease: Clinical and neuropsychological features of lacunar state and Binswanger's disease. *Age and Ageing*, *40*, 175-180. doi: 10.1093/ageing/afq169
- Reed, B., Eberling, J., Mungas, D., Weiner, M., & Jagus, J. (2000). Memory failure has different mechanisms in subcortical stroke and Alzheimer's disease. *Annals of*

Neurology, 48, 275-284. doi: 10.1002/1531-8249(200009)48:3%3C275::AIDANA1%3E3.0.CO;2-C

- Reed, B., Mungas, D., Kramer, J., Ellis, W., Vinters, H., Zarow, C., ...Chui, H. (2007). Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defines Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*, 130, 731-739.
- Ritchie, K., & Lovestone, S. (2002). The dementias. *Lancet*, 360, 1759-1766.
- Rocca, W., Hofman, A., Brayne, C., Breteler, M., Clarke, M., Copeland, J.,... Amaducci, L. (1991). The prevalence of vascular dementia in Europe: Facts and Fragments from 1980-1990 studies. *Annals of Neurology*, 30, 817-824.
- Rockwood, K., Wentzel, C., Hachinski, V., Hogan, D., MacKnight, C., & McDowell, I. (2000). Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*, 54, 447-451. doi: 10.1212/WNL.54.2.447
- Román, G. (1987). Senile dementia of the Binswanger type: a vascular form of dementia in the elderly. *Journal of the American Medical Association*, 258, 1782-1788.
- Román, G. (2000). Binswanger disease: The history of a silent epidemic. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903, 19-23.
- Román, G. (2002a). Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Medical Clinics of North America*, 86, 477-499.
- Román, G. (2002b). Defining dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 106 (Suppl. 178), 6-9
- Román, G. (2002c). Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly. *Journal of the Neurological Sciences*, 203-204, 7-10.
- Román, G. (2003a). Stroke, cognitive decline and vascular dementia: The silent epidemic of the 21st century. *Neuroepidemiology*, 22, 161-164.
- Román, G. (2003b). Vascular dementia: Distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *Journal of American Geriatric Society*, 51 (Suppl.), S296-S304
- Román, G., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Pantoni, L., & Chui, H. (2002). Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurology*, 1, 426-436.

- Román, G., Sachdev, P., Royall, D., Bullock, R., Orgogozo, J.-M., López-Pousa, ... Wallin, A. (2004). Vascular cognitive disorder: A new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *Journal of Neurological Sciences*, 226, 81-87. doi:10.1016/j.jns.2004.09.016
- Rosen, W.G., Mohs, R.C., & Davis, K.L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1356-1364.
- Ross, G., Petrovitch, H., White, L., Masaki, K., Li, C., Curb, J., ... Havlik, R. (1999). Characterization of risk factors for vascular dementia. The Honolulu Asia study. *Neurology*, 53, 337-343.
- Rosser, A., & Hodges, J. (1994). Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57, 1389-1394.
- Royall, D. (2000). Executive cognitive impairment: A novel perspective on dementia. *Neuroepidemiology*, 19, 293-299.
- Sachdev, P., Brodaty, H., Valenzuela, M., Lorentz, L., Looi, J., Berman, K., ... Zagami, A. (2006). Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: The Sydney stroke study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 275-283. doi: 10.1159/000091434
- Santana, I. (2005). *Doença de Alzheimer*. In I. Santana & L. Cunha (Eds.). *Demência(s): Manual para médicos* (pp.59-66). Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
- Sellal, F., Wolff, V., & Marescaux, C. (2004). The cognitive pattern of vascular dementia and its assessment. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke*, 4, 79-86. doi:10.1053/j.scds.2004.10.001
- Simões, M. (2012). Instrumentos de avaliação psicológica de pessoas idosas: investigação e estudos de validação em Portugal. *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación Psicológica*, 34, 9-33.

- Skoog, I., Nilsson, L., Palmerty, B., Andreasson, L., & Svanborg, A. (1993). A population-based study of dementia in 85-years-olds. *New England Journal of Medicine*, *328*, 153-158.
- Snowdon, D., Greiner, L., Mortimer, J., Riley, K., Greiner, P., & Markesbery, W. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease, the nun study. *Journal of the American Medical Association*, *10*, 813-817. doi: 10.1001/jama.1997.03540340047031
- Sperling, R., Aisen, P., Beckett, L., Bennett, D., Craft, S., Fagan, A, ...Phelps, W. (2011). Toward defining the preclinical stages of 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*, 280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Stewart, J. (2006). The frontal/subcortical dementias: common dementing illnesses associated with prominent and disturbing behavioral changes. *Geriatrics*, *61*, 23-27.
- Sultzer, D., Levin, H., Mahler, M., High, W., & Cummings, J. (1993). A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, *150*, 1806-1812. doi: 10.1176/ajp.150.12.1806
- Swartz, R. Sahlas, D., & Black, S. (2003). Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: does location of white matter signal hyperintensities matter? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *12*, 29-36.
- Tatemichi, T.K., Foulkes, M.A., Mohr, J.P., Hewitt, J.R., Hier, D.B., Price, T.R., & Wolf, P.A. (1990). Dementia in stroke survivors in the stroke data bank cohort: Prevalence, incidence, risk factors and computed tomographic findings. *Stroke*, *21*, 858-866.
- Tekin, S., & Cummings, J. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*, 647-654.
- Tierney, M., Black, S., Szalai, J., Snow, G., Fischer, R., Nadon, G, ... Chui, H. (2001). Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer's disease

from subcortical ischemic vascular dementia. *Archives of Neurology*, 58, 1654-1659.
doi: 10.1001/archneur.58.10.1654

Tomlinson, B., Blessed, G., & Roth, M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *Journal of Neurological Sciences*, 11, 205-242.

Traykov, L., Baudic, S., Raux, N., Latour, F., Rieu, D., Smagghe, A., & Rigaud, A (2005). Patterns of memory impairment and perseverative behaviour discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 229-230, 75-79. doi: 10.1016/j.jns.2004.11.006

Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381-403). New York: Academic Press.

Tulving, E., Kapur, S., Craik, F., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 2016-2010.

Twamley, E., & Bondi, M. (2004). The differential diagnosis of dementia. In J. Ricker (Ed.), *Differential diagnosis in adult neuropsychological assessment* (276-326). New York: Springer.

Ueda, K., Kawano, H., Hasuo, Y., & Fujishima, M. (1992). Prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. *Stroke*, 23, 798-803.

Valcour, V., Masaki, K., Curb, D., & Blanchette, P. (2000). The detection of dementia in the primary care setting. *Archives of Internal Medicine*, 160, 2964-2968.

Vermeer, S., Koudstaal, P., Oudkerk, M., Hofman, A., & Breteler, M. (2002). Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam scan study. *Stroke*, 33, 21-25.

Vermeer, S., Prins, N., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P., & Breteler, M. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *The New England Journal of Medicine*, 348, 1215-1222.

- Wardlaw, J. (2008). What is a lacune? *Stroke*, 39, 2921-2922. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.523795
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Memory Scale – Third Edition*. San António, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2008). *Escala de Memória de Wechsler – 3ª edição*. Lisboa: Cegoc.
- Weintraub, S., Wicklund, A., & Salmon, D. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2, a0006171
- Wolfe, N., Linn, R., Babikian, V., Knoefel, J., & Albert, M. (1990). Frontal systems impairment following multiple lacunar infarcts. *Archives of Neurology*, 47, 129-132.
- World Health Organization. *ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for research*. Geneva: WHO, 1993.
- Yamada, M., Mimori, Y., Kasagi, F., Miyachi, T., Ohshita, T., Sudoh, S., ... Sasaki, H. (2008). Incidence of dementia, Alzheimer disease, and vascular dementia in a Japanese population: Radiation Effects Research Foundation adult health study. *Neuroepidemiology*, 30, 152-160. doi: 10.1159/000122332
- Zolan-Morgan, S. & Squire, L. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annual Reviews of Neurosciences*, 16, 547-563.

1. Défice cognitivo de tipo vascular: Controvérsias e desafios^{1 2}

Resumo

A doença cerebrovascular é a segunda causa de deterioração cognitiva na idade avançada. Apesar da designação demência vascular (DV) ser amplamente usada, esta encerra alguns problemas relacionados com a heterogeneidade de etiologias, diversidade de manifestações clínicas, inconformidade dos critérios clínicos diagnósticos, circularidade e existência de demência mista. O termo défice cognitivo vascular (DCV) tem sido proposto para compreender um amplo espectro de perturbações cognitivas, que partilham uma presumível causa vascular, com vários graus de severidade. O DCV é um quadro frequente e está associado com pior cognição, institucionalização e morte. Ao apelar para a detecção precoce da demência, a qual se acredita poder ter manifestações prodrómicas, é introduzida uma oportunidade para intervenções clínicas tais como o controlo dos factores de risco vascular. Adicionalmente a forma subcortical tem sido indicada como uma solução para identificar grupos de pacientes mais homogéneos e com um desfecho mais previsível. Além destes aspectos, neste artigo, são ainda discutidas as relações entre DV e DCV, bem como algumas direcções para o futuro.

Palavras-chave: défice cognitivo vascular, demência vascular, perturbação prevenível.

Abstract

Cerebrovascular disease is the second most common cause of cognitive impairment in the elderly. Although the vascular dementia (VD) designation is widely used, there are a number of limitations related to cerebrovascular disease heterogeneity, several clinical presentations, diagnostic criteria unconformity, circularity and mixed dementia existence. The term vascular cognitive impairment (VCI) has been proposed to comprise a broad spectrum of cognitive

¹ Gonçalves, C. & Pinho, M. S. (2014). Défice cognitivo vascular: Controvérsias e desafios. Manuscrito publicado na revista *Psicologia, Saúde & Doenças*, 15(2), 427-438. O artigo segue as regras de autor da revista.

² Este trabalho foi financiado por uma bolsa de investigação (SFRH/68763/2010) atribuída ao primeiro autor pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia.

disorders sharing a suspected vascular cause, with several degrees of severity. VCI is a frequent clinical picture and is associated with worse cognition, institutionalization and death. Emphasizing the early detection of dementia, which is believed may have prodromal symptoms, it is given an opportunity to clinic interventions such as the control of vascular risk factors. Additionally subcortical form has been indicated as a solution to identify more homogenous groups of patients with a more predicible outcome. Beside these aspects, in this paper, we discuss relationships between VD and VCI, as well as some future directions.

Key-words: vascular cognitive impairment, vascular dementia, preventable disorder.

A demência vascular (DV) é o segundo tipo de demência mais frequente na população (Lopes & Bottino, 2002) imediatamente a seguir à doença de Alzheimer (DA). Conta com cerca de 15 a 30% dos casos de demência, dependendo da localização geográfica, população de pacientes e métodos clínicos usados (Lobo et al., 2000).

O termo DV refere-se à presença de déficit cognitivo resultando de doença cerebrovascular e dano cerebral, ou seja, a um conjunto de patologias relacionadas com os sistemas de vascularização cerebral (carotídeo e vértebro-basilar), sendo o acidente vascular cerebral (AVC) o tipo mais frequente e reconhecido (Carvalho, 2009) e, por isso, a condição que mais comumente culmina em demência.

Apesar do termo DV ser amplamente usado, quer clinicamente quer em estudos de investigação, trata-se de um termo complexo e ao qual estão inerentes muitos problemas, entre os quais algumas circularidades (Román, 2004). Neste artigo ir-se-ão rever conceitos na área da doença cerebrovascular, descrever e comparar criticamente os diferentes conjuntos de critérios diagnósticos de DV e identificar razões pelas quais o progresso da investigação nesta área tem sido dificultado. Por último, será apresentada a proposta inovadora da entidade ‘déficit cognitivo vascular’, bem como alguns caminhos no sentido de promover o estudo neste campo.

Heterogeneidade de etiologias e quadros clínicos

Os substractos morfológicos do défice cognitivo que decorre de doenças cerebrovasculares permanecem confusos, uma vez que enquanto entidade geral este défice inclui muitas síndromes (Román, 2005), as quais reflectem uma variedade de mecanismos vasculares e de alterações cerebrais (Erkinjuntti, 2005).

Os tipos mais comumente propostos de DV incluem a DV cortical ou demência dos grandes vasos (também chamada demência multi-enfartes), a DV subcortical ou demência dos pequenos vasos e a demência enfarte estratégico (Roman et al., 1993). Outros subtipos sugeridos incluem, em algumas classificações, a demência hemorrágica, demência combinada ou mista (DA com doença cerebrovascular) e demência vascular hereditária (O'Brien, 2006). Neste contexto, os sinais e sintomas variam, dependendo do tipo, localização e tamanho da lesão e, por isso, não são surpreendentes as diferenças na apresentação clínica e no curso das diferentes formas. Por exemplo, a demência resultando de enfartes nos grandes vasos está associada a sinais neurológicos focais e os défices observáveis dependem do número, tamanho e localização das lesões (Larner, 2008). Na doença dos pequenos vasos, a qual se desenvolve devido a dano nas pequenas veias subcorticais perfurantes, são comuns sinais frontosubcorticais como resultado da interrupção dos circuitos subcorticais frontais (Cummings 1993), tais como défices no funcionamento atencional e executivo (Desmond et al., 1999), desempenho motor e processamento da informação mais lentos (Sachdev et al., 2004), podendo também haver uma propensão para perturbações de humor, especialmente depressão e labilidade emocional (Erkinjuntti et al., 2000). A demência por enfarte estratégico, por ter origem num único enfarte de localização específica, tem associada uma síndrome cognitiva característica da área funcionalmente crítica afectada, podendo esta ser cortical ou subcortical (Larner, 2008), e os sintomas e características são variados. Por exemplo, a síndrome talâmica poderá apresentar-se com amnésia, fluência verbal reduzida, controlo mental diminuído e linguagem intacta, enquanto a síndrome dos giros angulares poderá produzir afasia fluente, alexia com agrafia e apraxia construtiva (Sellal, Wolff, & Marescaux, 2004).

Para além disso, é crescentemente reconhecido que estes subtipos propostos de DV não são puros e que misturas de patologia vascular são frequentemente observadas e combinam-se contribuindo para o quadro clínico.

Critérios diagnósticos e terminologia

Os principais problemas no campo da DV têm origem na determinação de critérios clínicos que sejam amplamente aceites e validados e usando uma terminologia comum. A incidência exacta da DV é desconhecida, uma vez que os estudos epidemiológicos incidem em diagnósticos baseados em diferentes critérios clínicos (Wiederkehr, Simard, Fortin, & van Reekum, 2008).

Para além da Escala Isquémica de Hachinski (HIS: Hachinski Ischemic Score) inicialmente proposta por Hachinski, em 1975, para diferenciar a DA da DV multienfartes (Wiederkehr et al., 2008), os sistemas de classificação diagnóstica mais comumente usados são os do ADDTC (Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers; Chui et al., 1992), DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th edition; 1994), ICD-10 (International Classification of Diseases – 10th revision; 1993) e NINDS-AIREN (National Institute for Neurological Disorders and Stroke, Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; Erkinjuntti, 1994). Os critérios incluídos nestes sistemas de classificação variam consideravelmente (Wiederkehr et al., 2008) e foram desenvolvidos com diferentes propósitos, sendo os do NINDS-AIREN tradicionalmente preferidos para a investigação e os do ADDTC considerados os de maior utilidade em contexto clínico (Wetterling, Kanitz, & Borgis, 1996).

Uma dificuldade que permanece neste campo, inteiramente relacionada com os critérios diagnósticos, é relativa à própria definição de DV. O diagnóstico de DV envolve dois níveis: o diagnóstico de demência *per se* e o estabelecimento da sua etiologia vascular. A demência tem sido tipicamente definida como uma síndrome caracterizada por défice progressivo nas funções cognitivas, com maior ênfase na memória, que interfere com as actividades sociais e

ocupacionais (DSM-IV e DSM-IV-TR). Numa breve revisão crítica dos sistemas de classificação da DV (Haaland & Swanda, 2008) constata-se que a maioria (DSM-IV, DSM-IV-TR, ICD-10 e NINDS-AIREN) especifica a presença de déficit de memória. Contudo, esta definição baseada neste déficit é sobretudo apropriada para pacientes com envolvimento cortical posterior, tal como acontece com a DA, mas falha em identificar claramente um grande número de pacientes com declínios primários em outros domínios cognitivos (Román, 2005). Devido à variedade de causas e lesões cerebrais na doença cerebrovascular, as capacidades mnésicas podem ou não ser afectadas.

Relativamente à causa vascular, nenhum dos sistemas de classificação, ao especificar os critérios clínicos, menciona o mecanismo subjacente a estas lesões (i.e., hemorrágica vs. oclusiva) nem a localização ou extensão das mesmas. Relativamente à evidência de neuroimagem confirmatória, encontram-se critérios a não requerer a comprovação de lesão vascular através de imagem (DSM-IV e DSM-IV-TR) e outros para os quais é requisito obrigatório (ICD-10, ADDTC e NINDS-AIREN). Embora, mesmo nestes últimos, exista um grau de variabilidade relativa: por exemplo, o ICD-10 não menciona qualquer localização específica para as lesões vasculares, o ADDTC requer dois ou mais AVC's isquémicos com pelo menos um deles fora do cerebelo, não contemplando os AVC's hemorrágicos, enquanto o NINDS-AIREN providencia uma lista de potenciais localizações. Também as diretrizes quanto ao nível de certeza do diagnóstico (demência provável, possível e definitiva) variam, por se carecer de uma base comum para o seu estabelecimento.

O mesmo acontece relativamente à existência de uma relação temporal entre o estado de deterioração cognitiva e o evento cerebrovascular, variando os critérios dos sistemas de classificação entre ausência de especificação (HIS e ADDTC), início abrupto (ICD-10, NINDS-AIREN), insidioso (DSM-IV) ou após 3 meses e com progressão flutuante em degraus (NINDS-AIREN). Aqui a principal dificuldade diagnóstica ocorre com as formas subagudas lentamente progressivas de DV, as quais, na opinião de alguns autores (Desmond, et al., 1999), podem ser confundidas com a DA.

Todas estas questões respeitantes ao diagnóstico e à classificação de demência são ainda complicados pela co-ocorrência de DA (demência mista). Embora comum (Snowdon et al., 1997), esta situação não é reconhecida pelos sistemas diagnósticos correntes e, assim, a demência mista permanece um conceito ambíguo. De acordo com estudos patológicos (Kalaria & Ballard, 1999), pelo menos um terço de pacientes com DA tem lesões vasculares e uma porção similar de pacientes com DV tem alterações consistentes com patologia de DA. Se a exclusão dos casos de demência mista for importante, o DSM-IV pode ser preferido apesar da sua baixa sensibilidade (Gold et al, 2002).

Outra ocorrência frequente é encontrar lesões vasculares ‘silenciosas’ não relacionadas com AVC clinicamente óbvio, mas encontradas apenas em neuroimagem, sendo estas muitas vezes associadas a declínio cognitivo (Vermeer et al., 2003). Inversamente, a presença de sinais neurológicos focais, requerida pela maioria dos sistemas de classificação (DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN), deveria ser considerada uma evidência de suporte, uma vez que apenas 40% dos pacientes com DV os apresentam (Bowler, 2002), e estes sinais são relativamente raros nos pacientes com demência vascular subcortical (Pohjasvaara, Mäntylä, Ylikoski, Kaste, & Erkinjuntti, 2000).

Alguns estudos que comparam os critérios para DV referem que os do ADDTC são os mais sensíveis, embora sejam os do NINDS-AIREN os mais específicos (Pohjasvaara et al, 2000), e mostram ainda que o nível de concordância entre os diferentes sistemas de classificação é muito baixo (Wetterling et al., 1996). Os estudos de comparação destes critérios com resultados neuropatológicos são mais raros. Neste campo, Gold et al. (2002) avaliaram sujeitos dementes, com diagnóstico neuropatológico através de autópsia e concluíram que os critérios do ADDTC para DV possível alcançam o melhor balanço entre um nível aceitável de sensibilidade e de especificidade relativamente alta e, assim, podem representar a melhor alternativa de uso em contexto clínico.

Proposta do termo Déficit Cognitivo Vascular

Os critérios dos sistemas de classificação têm sensibilidades e especificidades muito diferentes (Chui et al., 2000), mas partilham uma falha similar: reconhecem casos demasiado tarde, o que impede a identificação de casos iniciais e a aplicação de medidas preventivas (Desmond, 2004). Este aspecto acrescentado à questão da “alzheimerização” do conceito de DV e à própria etiologia vascular diversificada faz com que haja efectivamente um contínuo de sujeitos que frequentemente não mostra uma transição súbita de um estado de não demência para um estado de demência.

Neste âmbito, o termo de déficit cognitivo vascular (DCV) tem sido preferido por alguns autores (Bowler, 2002; Moorhouse & Rockwood, 2008) e foi o termo adoptado pela International Psychogeriatric Association (O’Brien et al., 2003), após um encontro internacional de vários especialistas que se concentraram num esforço conjunto de rever e clarificar o conhecimento, conceitos e métodos de estudo nesta área. Este termo foi proposto depois da publicação dos critérios do NINDS-AIREN para DV, em Fevereiro de 1993 (Román et al., 1993). Pouco tempo decorrido a seguir a essa discussão colectiva de conceitos, Hachinski e Bowler expressaram a necessidade de “uma redefinição radical de DV” e ofereceram em alternativa o conceito dimensional de DCV (Román et al., 2004). O conceito, tal como foi originalmente proposto (Hachinski, 1994), seria um termo “guarda-chuva” que deveria incluir todas as formas de declínio cognitivo secundário a doença cerebrovascular, desde défices ligeiros até demência, passando pela demência mista.

Outros autores (Rockwood et al., 2000) adoptaram o termo de uma forma mais específica, de forma a excluir os pacientes com DV e assim este ficou limitado aos casos de déficit cognitivo vascular sem demência (DCV-SD). Rockwood et al. (2000) definiram o DCV-SD como um desempenho cognitivo global mais baixo do que o normal, associado a características clínicas sugestivas do que é classicamente relacionado com a demência multi- enfartes (início súbito, progressão em degraus, e sinais e sintomas focais). Segundo estes autores as lesões vasculares podem produzir um espectro de alterações cognitivas e não identificar pacientes idosos com défices cognitivos, por estes ficarem num nível aquém da demência, podendo assim

dar uma falsa indicação da prevalência e das consequências da doença. Para testar esta proposição, os referidos autores realizaram um estudo de seguimento baseado em dados obtidos no Canadian Study of Health and Aging (Ebly, Hogan, & Parhad, 1995), no qual avaliaram a importância e prevalência do DCV (tal como originalmente proposto) e os seus três subgrupos (DCV-SD, DV e DA com componente vascular). Verificaram que, enquanto termo mais abrangente, a prevalência do DCV foi estimada em 5% nas pessoas com idade superior a 65 anos, incluindo o DCV-SD (2.4%), a demência mista (0.9%) e a DV (1.5%). Por contraste, no mesmo estudo, a prevalência de DA sem um componente vascular foi de 5.1% e, em idades superiores a 85 anos, foi menos comum do que o DCV.

Subtipo DVS como alvo de pesquisa

Uma vez que inclui um largo grupo heterogéneo, o DCV é subagrupado para uso clínico (O'Brien et al., 2003), podendo os subgrupos serem caracterizados pelos factores de risco, mecanismos, patologia, características clínicas ou resposta ao tratamento (Rockwood, et al., 2006) e apoiados por resultados de estudos de neuroimagem (Guermazi et al., 2007).

A maioria dos ensaios clínicos tem chegado a resultados insatisfatórios e algumas das falhas podem depender da inclusão de pacientes com tipos patofisiologicamente heterogéneos de declínio cognitivo vascular (Inzitari et al., 2000). Ainda não foi alcançada uma sistematização definitiva porque tem havido pouca investigação a comparar subgrupos de DV em variáveis importantes, tais como o padrão e severidade do défice cognitivo ou funcional, a relação entre os factores de risco do AVC, características demográficas e curso da demência (Inzitari et al., 2000).

Alguns estudos indicam que a DV subcortical (DVS), para além de constituir a maior parcela de deterioração cognitiva vascular (Rockwood et al., 2000), é também o grupo mais homogéneo de pacientes para integrar ensaios clínicos (Erkinjuntti et al., 2000). A DVS tem como principal causa vascular a doença dos pequenos vasos e, como tipo primário de lesão cerebral, os enfartes lacunares e as lesões isquémicas da substância branca. A extensão destas

últimas tem sido relacionada com a progressão do declínio cognitivo (De Groot et al., 2002), o prognóstico da incapacidade funcional (Inzitari et al., 2007) e em particular com défices na atenção, na velocidade de processamento da informação e nas funções executivas (Desmond, 2004; Sachdev et al., 2004), mesmo em idosos não dementes (Kramer, Reed, Mungas, Weiner, & Chui, 2002).

Nesta sequência, Frisoni, Galluzzi, Bresciani, Zanetti e Geroldi (2002) desenvolveram uma versão modificada dos critérios de Erkinjuntti et al. (2000) para DVS tentando detectar casos de pré-demência, condição a que chamaram Défice Cognitivo Ligeiro de tipo Vascular (DCL- v), por analogia ao Défice Cognitivo Ligeiro de tipo amnésico (DCL-a), correntemente considerado o estado inicial clinicamente diagnosticado de DA (Morris et al., 2001). Em termos de perfil neuropsicológico, quando comparada com a DA, a doença vascular isquémica subcortical, definida de acordo com critérios de neuroimagem (enfartes lacunares e alterações da substância branca profunda), apresenta maior decréscimo das funções executivas e maior preservação da memória de reconhecimento (Chui, 2007).

DCL-v pode ser prodrómico de DV?

A importância da detecção do DCL-v leva a uma questão relevante em clínica: poderá o DCL-v levar a DV? Ou seja, estaremos perante um estado prodrómico, tal como o DCL-a relativamente à DA, antes do início da “demência pós – AVC”?

Têm sido desenvolvidos critérios para detectar casos pré-clínicos de DA (pacientes com DCL), amplamente aceites, colocando grande ênfase nas perturbações de memória (Petersen et al., 1999) estando os respectivos correlatos clínicos e instrumentais a ser activamente investigados. Comparativamente, menos esforço tem sido dedicado para identificar casos pré-clínicos de DV.

Embora alguns estudos sugiram que o DCV-SD faça parte do contínuo entre cognição normal e demência vascular (Andrade, Brucki, Bueno, & Neto, 2012) e que os défices cognitivos possam ocorrer numa fase pré-clínica de DV, em resultado de problemas

circulatórios que afectem a função cerebral antes da demência ser diagnosticada (Laukka, Jones, Fratiglioni, & Bäckman, 2004), pouco é sabido sobre a progressão do DCV-SD. O conceito de DCV-SD, apesar de melhor estabelecido para identificar pacientes em risco com doença cerebrovascular, com 9% dos pacientes a desenvolver demência ao fim de um ano (Ballard, Rowan, Stephens, Kalaria, & Kenny, 2003) e metade dos sujeitos a sofrerem desta num período de cinco anos (Wentzel et al., 2001), não permite explicar que nem sempre haja progressão para demência; dados de séries clínicas e epidemiológicas indicam que também é comum haver uma melhoria (Hsiung et al., 2006).

Um estudo longitudinal de Meyer, Xu, Thorny, Chowdhury e Quach (2002) mostrou que a maioria (83.3%) das demências dos pequenos vasos subcorticais exibia um quadro de DCL prodrómico. Estes autores, considerando diferentes tempos de início de demência, estabeleceram que a DV pode ser separada em dois grupos: um de início abrupto, causado predominantemente por multi-enfartes ou enfartes estratégicos e outro de início insidioso, resultando predominantemente de doença dos pequenos vasos. Este estudo mostrou ainda que em alguns subtipos de DV, nomeadamente aqueles causados por doença microvascular subcortical, a demência pode ser precedida por DCL com uma progressão mimetizando DA. Tal como no estudo mais recente de Hsuing et al. (2006), também neste estudo de Meyer et al. (2002) o curso da doença foi difícil de prever, com alguns sujeitos a progredir para DV e outros para DA mostrando, mais uma vez, a complexidade da interacção entre estas duas patologias (De la Torre, 2002).

Direcções Futuras

A doença cerebrovascular tem sido crescentemente reconhecida como uma causa comum de défice cognitivo e demência na idade avançada (Hachinski & Munoz, 2000), podendo contribuir para a expressão clínica de doenças neurodegenerativas (Wetzel et al., 2001). Para além de comum, esta doença é responsável por grande parte dos casos de incapacidade, institucionalização, podendo mesmo levar à morte (Erkinjuntti & Rockwood, 2001).

Existem projecções que indicam que com o progressivo envelhecimento das populações, a DV tornar-se-á a forma mais comum de demência (Román, 2003). Contrariamente ao que acontece em muitas perturbações cognitivas, a doença cerebrovascular pode ser potencialmente prevenida (Stewart, 2002) e a identificação de casos tão no início quanto possível permitirá a posterior aplicação de medidas terapêuticas eficazes: primárias (eliminação dos factores de risco) e secundárias (detecção e tratamento da doença). Assim, assume particular relevância rever o nível de severidade do défice cognitivo requerido pelos critérios diagnósticos, de forma a identificar o défice cognitivo de origem vascular na sua fase mais precoce (num tempo em que este ainda não tenha alcançado o seu grau mais severo, i.e., de demência). Deve-se ainda olhar para os “cérebros em risco” (Desmond, 2004), indivíduos com dano cerebral vascular subclínico que estão na iminência de desenvolver deterioração cognitiva.

Outro problema fundamental é o padrão de alteração cognitiva em que os critérios para a DV e DCV se baseiam. Segundo Bowler e Hachinski (2000) a identificação de casos não pode continuar a enfatizar a perda de memória, uma vez que, se esse critério for imposto num estado inicial, levará a um viés confirmando-se a si próprio. De forma a contemplar toda a heterogeneidade de etiologias e causas da doença cerebrovascular seria mais adequado considerar o envolvimento de dois ou mais domínios cognitivos sem especificação.

Uma solução para a heterogeneidade de síndromes da DV pode passar também pela classificação dos seus subtipos, baseada na definição operacional de critérios neurorradiológicos, que além de poder aumentar o acordo inter-avaliadores (Van Straaten et al., 2003), contribuirá para maximizar a homogeneidade do corte dos grupos de estudo. Nesta sequência, o défice cognitivo deve ser ainda traduzido na linguagem de baterias neuropsicológicas padronizadas e relacionado com causas vasculares específicas (Desmond, 2004), necessitando as baterias de testes neuropsicológicos apropriados para DV e DCV de serem desenvolvidas e aperfeiçoadas.

Neste contexto, parece mais transparente usar o termo défice cognitivo vascular como um termo “guarda-chuva”, dentro do qual, se deve especificar (se aplicável) a entidade mais estrita sob estudo (por ex., demência vascular, défice cognitivo ligeiro vascular, demência mista), a

etiologia (mecanismos vasculares primários), imagens cerebrais (tipo e localização das lesões) e síndrome clínica. Assim, nesta fase, torna-se necessário simplificar a recolha de dados em pacientes com doença cerebrovascular, começando por aqueles com factores de risco conhecidos, mas sem alterações neurorradiológicas ou cognitivas e depois com aqueles com AVC's minor vários e défices cognitivos e funcionais claros que poderão preencher os critérios correntes para DV. Dados a partir de tais populações poderão ser analisados para se estabelecerem critérios objectivos, mais do que os critérios actualmente disponíveis.

Investigadores e clínicos reconhecem presentemente a necessidade de se estabelecerem directrizes (Engelhardt et al., 2011) para os princípios básicos de atendimento a estes doentes. Os padrões de harmonização (Hachiski et al., 2006) recentemente desenvolvidos pelo grupo de trabalho do NINDS e Canadian Stroke Network (CSN) representam um progresso substancial na descrição e estudo do DCV. Estes padrões têm como objectivo estipular um conjunto de dados a ser pesquisados e recolhidos na prática clínica e em estudos futuros de larga escala, para melhor se definir o DCV, compreendendo a sua etiologia e identificando potenciais alvos para tratamento.

Referências

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorder* (4th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2002). *DSM-IV-TR: Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais* (4ª ed., texto revisto). Lisboa: Climepsi.
- Andrade, S., Brucki, S., Bueno, O., & Neto, J. (2012). Neuropsychological performance in patients with subcortical stroke. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *70*, 341-347. doi: 10.1590/S0004-282X2012005000012.
- Ballard, C., Rowan, E., Stephens, S., Kalaria, R., & Kenny, R. (2003). Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors > 75 years of age. *Stroke*, *34*, 2440-2444. doi: 10.1161/01.STR.0000089923.29724.CE
- Bowler, J. V. (2002). The concept of vascular cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, *203*, 11-15. doi: 10.1016/S0022-510X(02)00253-8
- Bowler, V., & Hachinski, V. (2000). Criteria for vascular dementia replacing dogma with data. *Archives of Neurology*, *57*, 170-171. doi:10.1001/archneur.57.2.170.
- Carvalho, M. (2009). Doença vascular cerebral. In M. Sá (Cord.), *Neurologia clínica: compreender as doenças neurológicas* (pp. 167-209). Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa.
- Chui, C. (2007). Subcortical ischemic vascular dementia. *Neurologic Clinics*, *25*, 717-740. doi: 10.1016/j.ncl.2007.04.003
- Chui, H., Mack, W., Jackson, E., Mungas, D., Reed, B., Tinklenberg, J., ... Jagust, W. (2000). Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: A multicenter study of comparability and interrater reliability. *Archives of Neurology*, *57*, 191-196. doi: 10.1001/archneur.57.2.191

- Chui, H., Victoroff, J., Margolin, D., Jagust, W., Shankle, R., & Katzman, R. (1992). Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*, *42*, 473-480. doi: 10.1212/WNL.42.3.473
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, *50*, 873-880. doi: 10.1001/archneur.1993.00540080076020
- De Groot, J., de Leeuw, F., Oudkerk, M., Gijin, J., Hofman, A., Jolles, J., & Breteler, M. (2002). Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Annals of Neurology*, *52*, 335-341. doi: 10.1002/ana.10294
- De la Torre, J. (2002). Alzheimer disease as a vascular disorder: Nosological evidence. *Stroke*, *33*, 1152-1162. doi: 10.1161/01/STR.0000014421.15948.67
- Desmond, D. (2004). The neuropsychology of vascular cognitive impairment: Is there a specific cognitive deficit? *Journal of the Neurological Sciences*, *226*, 3-7. doi: 10.1016/j.jns.2004.09.002
- Desmond, D., Erkinjuntti, T., Sano, M., Cummings, J., Bowler, J., Pasquier, F., ... Hachinski, V. (1999). The cognitive syndrome of vascular dementia: Implications for clinical trials. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *13* (suppl 3), S21-S29. doi: 10.1097/00002093-199912003-00005
- Ebly, E., Hogan, D., & Parhad, I. (1995). Cognitive impairment in the nondemented elderly: Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Archives of Neurology*, *52*, 612-619. doi:10.1001/archneur.1995.00540300086018.
- Engelhardt, E., Tocquer, C., André, C., Moreira, D., Okamoto, I., & Cavalcanti, J. (2011). Vascular dementia: cognitive, functional and behavioral assessment. Recommendations of the scientific department of cognitive neurology and aging of the Brazilian academy of neurology. Part II. *Dementia and Neuropsychology*, *5*, 264-274.
- Erkinjuntti, T. (1994). Clinical criteria for vascular dementia: The NINDS-AIREN criteria. *Dementia*, *5*, 189-192.

- Erkinjuntti, T. (2005). Cerebrovascular disease, vascular cognitive impairment and dementia. *Psychiatry*, 4, 48-51. doi: 10.1383/psyt.4.1.48.58315
- Erkinjuntti, T., & Rockwood, K. (2001). Vascular Cognitive Impairment. *Psychogeriatrics*, 1, 27-38. doi: 10.1111/j.1479-8301.2001.tb00070.x
- Erkinjuntti, T., Inzitari, D., Pantoni, L., Wallin, A., Scheltens, P., Rockwood, K., & Desmond, D. (2000). Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials, is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903, 262-272. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06376.x
- Frisoni, G., 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
- Gold, G., Bouras, C., Canuto, A., Bergalho, M., Herrmann, F., Hof, P., ... Giannakopoulos, P. (2002). Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *American Journal of Psychiatry*, 159, 82-87. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.82
- Guermazi, A., Miaux, Y., Rovira-Cañellas, A., Suhy, J., Pauls, J., Lopez, R., & Posner, H. (2007). Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiology*, 49, 1-22. doi: 10.1007/s00234-006-0156-2
- Haaland, K. & Swanda, R. (2008). Vascular dementia. In J. Morgan & J. Ricker (Eds.), *Textbook of clinical neuropsychology* (pp. 384-391). New York: Psychology Press.
- Hachinski, V. (1994). Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia*, 5, 130-132.
- Hachinski, V., Iadecola, C., Petersen, R., Breteler, M., Nyenhuis, D., Black, S., ... Leblanc, G. (2006). National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, 37, 2220-2241. doi: 10.1161/01.STR.0000237236.88823.47
- Hachinski, V., & Munoz, D. (2000). Vascular factors in cognitive impairment – where are we now? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903, 1-5. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06343.x.

- Hsiung, G., Donald, A., Grand, J., Black, S., Bouchard, R., Gauthier, S., ... Feldman, H. (2006). Outcomes of cognitively impaired not demented at 2 years in the Canadian Cohort Study of Cognitive Impairment and Related Dementias. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 413-420. doi: 10.1159/000095751
- Inzitari, D., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Ser, T., Romanelli, M., & Pantoni, L. (2000). Subcortical vascular dementia as a specific target for clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903, 510-521. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06407.x
- Inzitari, D., Simoni, M., Praduci, G., Poggesi, A., Basile, A., Chabriat, H., ... Pantoni, L. (2007). Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes. *Archives of Internal Medicine*, 167, 81-88. doi: 10.1001/archinte.167.1.81
- Kalaria, R., & Ballard, C. (1999). Overlap between pathology of Alzheimer Disease and vascular dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13 (Suppl. 3), 69-80. doi: 10.1097/00002093-199912003-00017
- Kramer, J., Reed, B., Mungas, D., Weiner, M., & Chui, H. (2002). Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72, 217-220. doi: 10.1136/jnnp.72.2.217
- Larner, A. (2008). *Neuropsychological neurology: The neurocognitive impairments of neurological disorders*. Cambridge: University Press.
- Laukka, E., Jones, S., Fratiglioni, L., & Bäckman, L. (2004). Cognitive functioning in preclinical vascular dementia: a 6-year follow-up. *Stroke*, 35, 1805-1809. doi: 10.1161/01.STR.0000133396.90718.83
- Lobo, A., Launer, L., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M., ... Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54, S4-S9.
- Lopes, M., & Bottino, C. (2002). Prevalência de demência em diversas regiões do mundo: análise de estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 60, 61-69. doi: 10.1590/S0004-282X2002000100012

- Meyer, J., Xu, G., Thornby, J., Chowdhury, M. & Quach, M. (2002). Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke*, 33, 1981-1985. doi: 10.1161/01.STR.0000024432.34557.10
- Moorhouse, P., & Rockwood, K. (2008). Vascular cognitive impairment: Current concepts and clinical developments. *Lancet Neurology*, 7, 246-255. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70040-1
- Morris, J., Storandt, M., Miller, P., McKeel, D., Price, J., Rubin, E., Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58, 397-405. doi: 10.1001/archneur.58.3.397
- O'Brien, J. (2006). Vascular cognitive impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 724-733. doi: 10.1097/01.JGP.0000231780.44684.7e
- O'Brien, J., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Román, G., Sawada, T., Pantoni, L., ... DeKosty, T. (2003). Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*, 2, 89-98. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00305-3
- Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, E., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
- Pohjasvaara, T., Mäntylä, R., Ylikoski, R., Kaste, M., & Erkinjuntti, T. (2000). Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. *Stroke*, 31, 2952-2957.
- Rockwood, K., Black, S., Song, X., Hogan, D., Gauthier, S., MacKnight, C., ... Feldman, H. (2006). Clinical and radiographic subtypes of vascular cognitive impairment in a clinic-based cohort study. *Journal of Neurological Sciences*, 240, 7-14.
- Rockwood, K., Wentzel, C., Hachinski, V., Hogan, D., MacKnight, C., & McDowell, I. (2000). Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*, 54, 447- 451. doi: 10.1212/WNL.54.2.447
- Román, G. (2003). Stroke, cognitive decline and vascular dementia: The silent epidemic of the 21st century. *Neuroepidemiology*, 22, 161-164. doi:10.1159/000069885

- Román, G. (2004). Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 226, 49-52. doi: 10.1016/j.jns.2004.09.011
- Román, G. (2005). Clinical forms of vascular dementia. In R. H. Paul, R. Cohen, B. Ott, & S. Salloway (Eds.), *Vascular dementia: Cerebrovascular mechanisms and clinical management* (pp. 7-22). Totowa, NJ: Human Press.
- Román, G., Sachdev, P., Royall, D., Bullock, R., Orgogozo, J.-M., López-Pousa, ... Wallin, A. (2004). Vascular cognitive disorder: A new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *Journal of Neurological Sciences*, 226, 81-87. doi:10.1016/j.jns.2004.09.016
- Román, G., Tatemichi, T., Erkinjuntti, T., Cummings, J., Masdeu, J., Garcia, J., ... Scheinberg, P. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43, 250-260. doi:10.1212/WNL.43.2.250
- Sachdev, P., Brodaty, H., Valenzuela, M., Lorentz, L., Looi, J., Wen, W., & Zagami, A. (2004). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*, 62, 912-919. doi: 10.1212/01.WNL.0000115108.65264.4B
- Sellal, F., Wolff, V., & Marescaux, C. (2004). The cognitive pattern of vascular dementia and its assessment. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke*, 4, 79-86. doi:10.1053/j.scds.2004.10.001
- Snowdon, D., Greiner, L., Mortimer, J., Riley, K., Greiner, P., & Markesbery, W. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease, the nun study. *Journal of the American Medical Association*, 10, 813-817. doi: 10.1001/jama.1997.03540340047031
- Stewart, R. (2002). Vascular dementia: A diagnosis running out of time. *The British Journal of Psychiatry*, 180, 152-156. doi: 10.1192/bjp.180.2.152
- Van Straaten, E., Scheltens, P., Knol, D., van Buchem, M., van Dijk, E., Hofman, P., ... Barkhof, F. (2003). Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: An interobserver study. *Stroke*, 34, 1907-1912. doi: 10.1161/01.STR.0000083050.44441.10.

- Vermeer, S., Prins, M., Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P., & Breteler, M. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *The New England Journal of Medicine*, 348, 1215-1222. doi: 10.1056/NEJMoa022066.
- Wentzel, C., Rockwood, K., MacKnight, C., Hachinski, V., Hogan, D., Feldman, H., ... McDowell, I. (2001). Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology*, 57, 714-716. doi: 10.1212/WNL.57.4.714
- Wetterling, T., Kanitz, R., & Borgis, K., (1996). Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke*, 27, 30-36. doi: 10.1161/01.STR.27.1.30
- Wiederkehr, S., Simard, M., Fortin, C., & van Reekum, R. (2008). Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: A critical review. Part I. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20, 150-161. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.2.150Es
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization.

2. The Portuguese version of Addenbrooke's Cognitive Examination–Revised (ACE-R) in the diagnosis of subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease³⁴

Abstract

The aim of this study was to investigate the accuracy of the Portuguese version of Addenbrooke's Cognitive Examination–Revised (ACE-R) in detecting and differentiating early stage subcortical vascular dementia (SVD) from early stage Alzheimer's disease (AD). Ninety-two subjects (18 SVD patients, 36 AD patients, and 38 healthy controls) were assessed using the ACE-R. Between-group's differences were evaluated using the Quade's rank analysis of covariance. The diagnostic accuracy and discriminatory ability of the ACE-R were examined via receiver operating characteristic (ROC) analysis. The ACE-R was able to successfully discriminate between patients and healthy subjects. The mean ACE-R total scores differed between SVD and AD patients; there were also significant differences in attention and orientation and in memory measures between the groups. An optimal cut-off of 72/73 was found for the detection of AD (sensitivity: 97%; specificity: 92%) and SVD (sensitivity: 100%; specificity: 92%).

Keywords: Addenbrooke's Cognitive Examination–Revised; screening; dementia; Alzheimer's disease; subcortical vascular dementia

Introduction

Dementia is a widespread problem whose prevalence is increasing. The risk of dementia grows with age. Because dementia heavily burdens patients, their families, and society, it is

³ Gonçalves, C., Pinho, M.S., Cruz, V., Pais, J., Gens, H., Oliveira, F., ... Santos, J.M. (2014). Manuscript published in *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 28:1-13 [Epub ahead of print] doi: 10.1080/13825585.2014.984652 The paper follows the author's guidelines of the journal.

⁴ This study was supported by a scholarship [grant number SFRH/68763/2010] granted to the first author by the Fundação para a Ciência e a Tecnologia

essential to diagnose it as early as possible to initiate appropriate social and medical interventions (Boustani et al., 2003). However, dementia often remains undiagnosed in its early stages when physicians rely on routine history-taking and physical examinations during clinical visits (Lagaay, van der Meij, & Hijmans, 1992; O'Connor et al., 1988; Valcour, Masaki, Curb, & Blanchette, 2000). Screening tests have been found useful for identifying dementia in the early stages of the disease (Boustani et al., 2003).

Generally, neuropsychological tests are useful for diagnosing and monitoring dementia. However, their clinical utility in screening and differentiating between Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VD) remains controversial, in part because VD is a heterogeneous condition that comprises a number of clinical syndromes (Román, 2005) and can result from a variety of pathological mechanisms (Erkinjuntti, 2005).

Subcortical vascular dementia (SVD) is a small vessel disease and causes ischemic damage in the subcortical white matter and basal ganglia (Chui, 2007). SVD is generally more homogeneous than other VD subtypes; therefore, the clinical features and outcomes of SVD tend to be more reliable and predictable (Erkinjuntti et al., 2000). Similar to AD, the clinical course and neurodegenerative processes associated with SVD may be progressive, and the neurological signs of SVD may therefore be subtle (Román, Erkinjuntti, Wallin, Pantoni, & Chui, 2002). This makes the differential diagnosis of AD and SVD difficult (e.g., Desmond et al., 1999).

Despite the relative heterogeneity of VD pathology, a number of studies (Baillon et al., 2003; Carew, Lamar, Cloud, Grossman, & Libon, 1997; Graham, Emery, & Hodges, 2004; Matioli & Caramelli, 2010; Reed et al., 2007; Villardita, 1993) have reported that there are some differences in neuropsychological performance between AD and VD. The main impairments found are thought to be attributable to the temporoparietal dysfunction in AD (Galton, Erzinçlioglu, Sahakian, Antoun, & Hodges, 2005) and to the fronto-subcortical circuits' disruption in VD (Tekin & Cummings, 2002). However, other studies have shown inconsistent results (Almkvist, Fratiglioni, Aguero-Torres, Viitanen, & Backman, 1999;

Crossley, D'arcy, & Rawson, 1997; Fahlander, Wahlin, Almkvist, & Backman, 2002; Vuorinen, Laine, & Rinne, 2000), and no reliable cognitive profile in VD is accepted in the literature.

Although clinical screening and cognitive assessment are necessary to diagnose dementia, Portuguese instruments with specific norms for evaluating elderly populations are limited (Freitas, Simões, Alves, & Santana, 2011; Mendonça & Guerreiro, 2007). The Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) is one of the most widely used and validated bedside tools for evaluating the elderly (Dufouil et al., 2000), even in Portugal (Guerreiro, Silva, Botelho, Leitão, & Garcia, 1994; Morgado, Rocha, Maruta, Guerreiro, & Martins, 2009). The MMSE was developed by a group of psychiatrists in the early 1970s as a simple procedure for screening the cognitive mental state of elderly patients (Bak & Mioshi, 2007). The MMSE is an attractive assessment tool because it is brief (taking only 5–10 min to complete), easy to administer and score, and can be used as an outcome measure to monitor disease progression (Folstein et al., 1975). However, this instrument has some limitations (Ridha & Rossor, 2005): it is not sensitive enough to detect early stage dementia and is unable to differentiate types of dementia. This is due to the MMSE's lack of measures evaluating executive function and its superficial assessment of memory and language, which fails to detect deficits in these domains (Bak & Mioshi, 2007). Performance on the MMSE is also influenced by premorbid intelligence and education level (Spreen & Strauss, 1998). Subjects with low levels of education tend to score lower, especially on language items, and a high education level allows individuals to mask mild cognitive impairment. In addition, previous research studies (Brookes, Hannesdottir, Lawrence, Morris, & Markus, 2012; O'Sullivan, Morris, & Markus, 2005) have indicated that the MMSE has poor sensitivity and specificity to SVD.

To address the MMSE's limitations, various cognitive tests with additional tasks for testing skills in the non-verbal and executive domains have been developed.

Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz, and Hodges (2000) developed a brief cognitive battery known as the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE). This test can be quickly administered and is easily scored. It was originally developed to detect and classify various

forms of dementia, particularly AD and frontotemporal dementia (FTD), without specialized equipment. The ACE incorporates all of the MMSE items but is almost three times more effective in detecting and differentiating dementia (Mathuranath et al., 2000). The revised version, the Addenbrooke's Cognitive Examination–Revised (ACE-R) (Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold, & Hodges, 2006), comprises a brief (15– 20 min) test that assesses five cognitive subdomains (attention and orientation, memory, verbal fluency, language, and visuospatial ability). The highest possible score is 100 points, which are distributed as follows: attention and orientation (18), memory (26), verbal fluency (14), language (26), and visuospatial ability (16). The ACE-R structure (the subtests that fit into each subdomain and their maximum score) is displayed in Table 1.

The original and revised versions of the ACE have been studied in the United Kingdom (Bak & Mioshi, 2007; Dudas, Berrios, & Hodges, 2005) and have been translated and validated in several other countries for use with various clinical groups (Alexopoulos et al., 2006; Alexopoulos, Mioshi, Greim, & Kurz, 2007; Carvalho, Barbosa, & Caramelli, 2010; Carvalho & Caramelli, 2007; Kwak, Yang, & Kim, 2010; Roca et al., 2008; Sarasola et al., 2005).

The aim of the present study was to investigate the diagnostic accuracy of the Portuguese version of the ACE-R (Firmino, Simões, Pinho, Cerejeira, & Martins, 2009) for AD and SVD patients. A group of cognitively healthy elderly volunteers were also included. This study also intended to determine the cut-off scores and identify the subtests that best discriminate between AD and SVD.

Table 1. ACE-R structure

Subdomains (maximum score)	Subtests (maximum score)
Attention and orientation (18)	Orientation (spatial) (5)
	Orientation (temporal) (5)
	Registration (three words) (3)
	Calculation/Spelling (5)
Memory (26)	Recall (three words) (3)
	Anterograde memory (name and address) (7)
	Retrograde memory (4)
	Recall (name and address) (7)
	Recognition (name and address) (5)
Fluency (14)	Verbal fluency (letter P) (7)
	Verbal fluency (animals) (7)
Language (26)	Comprehension (close your eyes) (1)
	Comprehension (three-stage command) (3)
	Writing (1)
	Repetition (words) (2)
	Repetition (sentences) (2)
	Naming (12)
	Comprehension (point to the pictures) (4)
	Reading (words) (1)
Visuospatial (16)	Overlapping pentagons (1)
	Wire cube (2)
	Clock (5)
	Counting dots (4)
	Identifying letters (4)

Methods

A total of 92 subjects were examined and divided into three groups: 36 AD patients, 18 SVD patients, and 38 healthy controls. The clinical groups were recruited from the Neurological Services departments of the Coimbra Hospital and University Center, Entre o Douro e o Vouga Hospital Center and Baixo Vouga Hospital Center. All the patients were assessed by a

neurologist, and their clinical diagnosis was based on the results of a structured neurologic examination, blood-screening tests for dementia, and neuroimaging studies (computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI)).

Patients in the dementia group were further classified into probable AD (as defined by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition – DSM-IV) or SVD (if they met the National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences – NINDS-AIREN criteria) groups based on clinical diagnostic criteria. Patients who were thought to have a mixed dementia etiology were excluded. Diagnosis of the subcortical subtype of VD was based on the findings of the neuroimaging studies.

The other exclusion criteria included a history of head injury, drug abuse, or alcoholism and the presence of any concurrent psychiatric or neurologic illness. For the SVD group, any stroke mechanism other than subcortical small vessel disease was grounds for exclusion.

In addition, a group of 38 healthy subjects was recruited from the community. All control subjects had neither neurological nor psychiatric disorders.

To exclude subjects with severe depressive symptomatology the Geriatric Depression Scale (GDS; Barreto, Leuschner, Santos, Sobral, 2007; Yesavage et al., 1983) was administered, and individuals whose score was greater than 21 were excluded.

The ACE-R was administered after group assignments were made. Although the assessor was not blind to the diagnosis, this issue may have been minimized by the fact that the administration procedure of ACE-R is independent of the subject's answers (i.e., there is no interruption criteria, if there is a certain number of incorrect answers), and the responses were scored by another person, who was blind to the diagnosis.

This study was approved by the Ethics Committee of the hospitals listed earlier, and each participant signed a written informed consent form.

Data analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 18 for Windows (IBM, New York, NY, USA). The Kolmogorov–Smirnov test of data normality was applied to analyze the distribution of scores for each continuous variable. Demographic variables (age and education level) and the GDS score were compared between groups using a one-way analysis of variance (ANOVA) (for normally distributed values) and the Kruskal–Wallis test or the Kruskal–Wallis one-way ANOVA by ranks (for non-normally distributed values). Between-group differences in sex ratios were analyzed using the chi-square test.

The group effect on cognitive functioning measures (MMSE and ACE-R scores) was analyzed by Quade’s rank analysis of covariance (non-parametric ANCOVA) in order to control the educational level. The post-hoc analyses were conducted using the Least Significant Difference correction.

To assess the diagnostic accuracy of the Portuguese version of the ACE-R for AD and SVD patients, a receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to the sample. ROC curves were calculated to determine the cut-off scores that best differentiated AD and SVD patients from control subjects. The area under the curve (AUC) was used to compare the accuracy with which the ACE-R and MMSE differentiated patients from controls.

Additionally, performance of patient group comparisons were made relating to each ACE-R subtest to find out which subtests best discriminate between AD and SVD.

Results

Table 2 lists the subjects’ demographic characteristics and MMSE and GDS scores. There was no statistically significant difference in age among the groups ($F(2, 89) = 1.02$, mean squared error (MSE) = 32.56, $P = .365$). All groups differed significantly in education level ($F(2, 89) = 12.74$, MSE = 6353.17, $P < .001$): the control group was the most educated (5.61 ± 2.81), followed by the AD patients (4.64 ± 3.16) and the least educated was the SVD group

(3.22 ± 1.73). As post-hoc comparisons confirmed these differences, and also between the clinical groups ($P = .004$), subsequent cognitive performance analyses included education as a covariate to account for possible confounding effects. The total MMSE score differed significantly among the groups ($F(2, 89) = 54.152$, $MSE = 14,894.85$, $P < .001$): the control group obtained the highest MMSE score of $28.71 (\pm 1.29)$, followed by the SVD group, whose score was $23.89 (\pm 3.22)$, and the AD group, whose score was $21.92 (\pm 3.54)$. All these differences were confirmed through post-hoc comparisons (all $P < .001$). There were no significant differences in sex ratio among the groups ($\chi^2 = 0.174$, $P = .677$). Although GDS scores differed among the groups ($\chi^2 = 11.24$, $P = .004$), post-hoc comparisons showed that the only significant difference was between the control group, who did not have depressive symptomatology (7.76 ± 5.09), and the dementia groups (controls vs. AD, $P = .005$ and controls vs. SVD, $P = .004$); both the clinical groups, whose depressive symptomatology was considered mild according to GDS scores (AD = 10.69 ± 4.14 and SVD = 11.86 ± 4.70), were adequately matched for this variable ($P = .503$).

With respect to ACE-R, Quade's rank ANCOVA has shown significant differences among the groups on total score ($F(2, 89) = 62.47$, $P < .001$); post-hoc comparisons revealed these differences between all groups (controls vs. AD, $P < .001$; controls vs. SVD, $P < .001$; AD vs. SVD, $P = .027$). Although dementia groups' overall ACE-R scores differed significantly, they presented a similar average score (AD patients: 55.53 ± 10.16 ; SVD patients: 55.06 ± 9.19 ; $P = .027$). Control group performed significantly better than both the clinical groups, with an average score of 82.11 ± 1.29 . There were also differences among the groups on all of the ACE-R subdomains: attention and orientation ($F(2, 89) = 23.54$, $P < .001$), memory ($F(2, 89) = 54.34$, $P < .001$), fluency ($F(2, 89) = 23.26$, $P < .001$), language ($F(2, 89) = 19.17$, $P < .001$) and visuospatial abilities ($F(2, 89) = 17.05$, $P < .001$). Post-hoc comparisons showed differences between control group and clinical groups on all subdomains (attention and orientation: controls vs. AD, $P < .001$; controls vs. SVD, $P = .002$; memory: controls vs. AD, $P < .001$; controls vs. SVD, $P = .006$; verbal fluency: controls vs. AD, $P < .001$; controls vs. SVD, $P < .001$; language: controls vs. AD, $P < .001$; controls vs. SVD, $P < .001$; visuospatial: controls vs. AD,

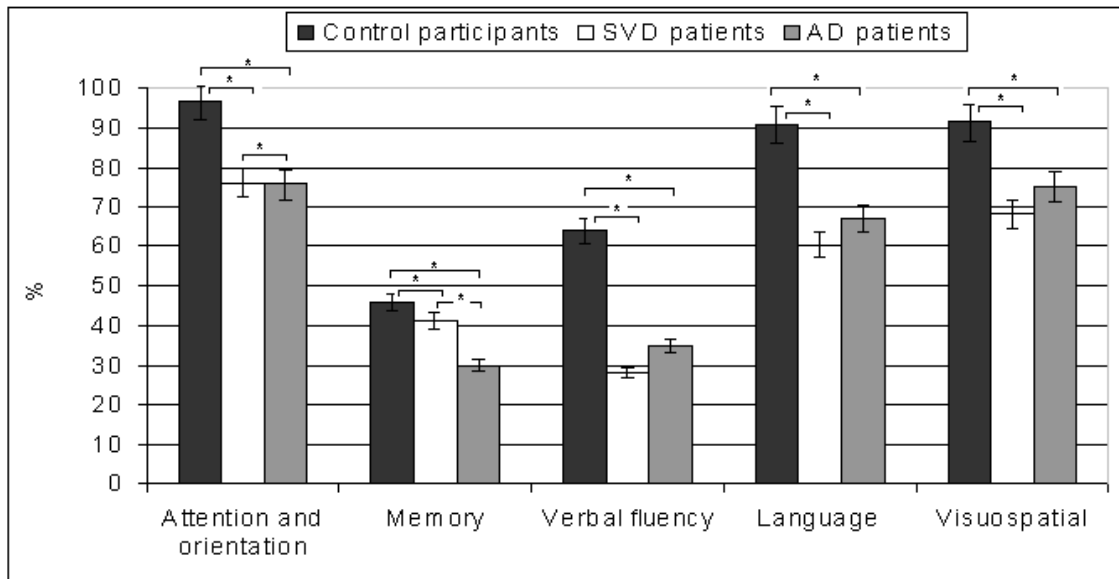
$P < .001$; controls vs. SVD, $P < .001$). Significant differences between patients were showed on subdomain scores for attention and orientation ($P = .026$) and memory ($P < .01$). AD patients had lower performance either on attention and orientation (AD: 13.64 ± 0.49 ; SVD: 13.67 ± 0.79) or on memory (AD: 7.53 ± 0.51 ; SVD: 10.72 ± 0.89) subdomains than SVD patients.

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the study sample

Group	Control participants	SVD participants	AD participants	Inferential statistics
Sample size	38	18	36	
Age (mean \pm SD)	76.95 \pm 6.92	75.50 \pm 5.29	75.14 \pm 4.12	One-way ANOVA <i>df</i> = 2; <i>F</i> = 1.019, <i>P</i> = .365
Gender (male:female)	17:21	11:7	16:20	Chi-square $\chi^2 = 0.174$, <i>P</i> = .677
Education years (mean \pm SD)	5.61 \pm 2.81	3.22 \pm 1.73	4.64 \pm 3.16	Kruskal-Wallis one-way ANOVA by ranks <i>df</i> = 2; <i>F</i> = 12.740, <i>P</i> < .001
MMSE score (mean \pm SD)	28.71 \pm 1.29	23.89 \pm 3.22	21.92 \pm 3.54	Quade's rank ANCOVA <i>df</i> = 2; <i>F</i> = 54.152, <i>P</i> < .001
GDS score (mean \pm SD)	7.76 \pm 5.09	11.89 \pm 4.70	10.69 \pm 4.14	Kruskal-Wallis <i>df</i> = 2; $\chi^2 = 11.024$, <i>P</i> = .004

Although the SVD group has performed worse than AD group on the other subdomains (fluency, language, and visuospatial abilities), no differences were found between clinical groups: for fluency ($P = .760$), language ($P = .979$), and visuospatial abilities ($P = 0.435$).

Figure 1 presents each group's performance (percentage of correct scores) on the ACE-R subdomains.



Post-hoc comparisons of non-parametric ANCOVA; $p < .05$

Figure 1. ACE-R subdomain correct scores (percentage) for the three groups. Error bars represent 95% confidence intervals.

Notes: Post-hoc comparisons of nonparametric ANCOVA; $P < .05$.

Significance for differences verified on Attention and orientation:

Controls vs. AD, $P = .000$; Controls vs. SVD, $P = .002$; SVD vs. AD, $P = .026$

Significance for differences verified on Memory:

Controls vs. AD, $P = .006$; Controls vs. SVD, $P = .000$; SVD vs. AD, $P = .000$

Significance for differences verified on Verbal fluency:

Controls vs. AD, $P = .000$; Controls vs. SVD, $P = .000$

Significance for differences verified on Language:

Controls vs. AD, $P = .000$; Controls vs. SVD, $P = .000$

Significance for differences verified on Visuospatial:

Controls vs. AD, $P = .000$; Controls vs. SVD, $P = .000$

To examine the usefulness of the ACE-R in differentiating AD and SVD, all of the patient groups' ACE-R subtests scores were also compared by Quade's rank ANCOVA. The post-hoc comparisons showed that the AD and SVD patients' performances were significantly different for the orientation (temporal) ($P = .004$), recall (three words) ($P < .001$), anterograde memory (name and address) ($P = .015$), retrograde memory ($P = .002$), verbal fluency (animals) ($P = .033$), recall (name and address) ($P = .001$), and recognition memory (name and address) ($P < .001$) subtests. These could be used to discriminate between AD and SVD, with the AD patients having worse scores.

Cut-offs

The results of the ROC analyses are presented in Figure 2. They show that both the MMSE and the ACE-R discriminated well between patients and controls.

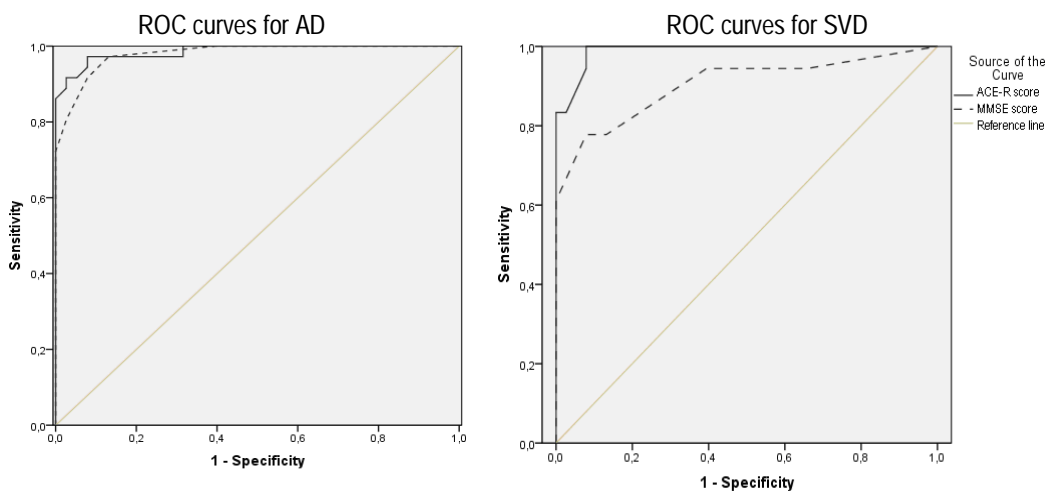


Figure 2. ACE-R and MMSE ROC curves for identifying patients with AD and SVD.

To AD patients the optimal cut-off score for the ACE-R was 72/73, which resulted in correct identification of 97% of the patients (sensitivity) and 92% of the healthy participants (specificity). The optimal cut-off score for the MMSE was 27/28, which demonstrated similar sensitivity (97%) but a slightly lower specificity (87%) than the ACE-R. The AUC was 0.986 for the ACE-R and 0.980 for the MMSE (see Table 3).

The optimal cut-off score for SVD patients was 72/73 on the ACE-R and 26/27 on the MMSE. The ACE-R showed a maximum sensitivity (100%), correctly detecting all of the SVD patients. The MMSE was able to correctly identify 78% of the SVD patients. Both tools achieved the same specificity (92%), identifying equal numbers of healthy participants. The results of the ROC analysis for SVD patients showed that the AUC of the ACE-R was 0.990 and that the MMSE's AUC was 0.904 (see Table 3).

Table 3. Optimal cut-off scores for detecting AD and SVD.

Screening tool	AD		SVD	
	ACE-R	MMSE	ACE-R	MMSE
Optimal cut-off score	72/73	27/28	72/73	26/27
Sensitivity	97%	97%	100%	78%
Specificity	92%	87%	92%	92%
Area under the curve	0.986	0.980	0.990	0.904
p value	.000	.000	.000	.000

Discussion

In this study, the results of the MMSE and ACE-R screening tests indicate that these instruments are able to detect AD and SVD. The ACE-R identified SVD (100% sensitivity) more effectively than the MMSE (78% sensitivity). The ACE-R's superior sensitivity was expected because the ACE-R comprises the MMSE and several additional subtests. Thus, the ACE-R appears to address the MMSE's limitations, including its paucity of items, low task difficulty, narrow range of assessed cognitive domains, and ceiling effects (Kwak et al., 2010). The MMSE does not provide adequate qualitative information about patients' cognitive profiles and is unable to differentiate between diseases. The MMSE may not be a suitable screening tool for many conditions, including SVD, and may even lead to inaccurate conclusions (e.g., normal

MMSE scores can lead to erroneous conclusions that a patient is cognitively spared; however, the patient may have moderate to severe frontal dysexecutive symptoms).

The AD results revealed that although the MMSE is as sensitive as the ACE-R (97%), its specificity is somewhat inferior (MMSE: 87%; ACE-R: 92%).

AD and SVD patients could be distinguished by the ACE-R total score and a comprehensive analysis of the tool's subdomains and subtests specified their differences. The most striking differences between these dementia groups were observed in the attention and orientation and memory subdomains, whose scores were significantly lower in AD patients than in SVD patients. Of note that the significant difference found in attention and orientation subdomain is probably due to deficits on the orientation tasks and not to those assessing attention, as we could observe through the subtests analysis.

In general, these results are consistent with previous reports and are potentially attributable to the different pathophysiological mechanisms of AD and SVD. The cognitive profile of SVD may result from disruption of the fronto-subcortical circuit (Tekin & Cummings, 2002), which is different from the temporoparietal dysfunction observed in AD (Galton et al., 2005). Thus, specific ACE-R subdomain scores may reflect the differences in neural circuit dysfunction between AD and SVD. Alexopoulos et al. (2006) also reported a worse memory performance in AD patients than VD patients, although additionally they found a better verbal fluency in VD patients. However, these findings were not statistically significant, and the study did not mention whether VD group is composed by different subtypes. In a study of the Korean version of the ACE-R with similar clinical samples (Kwak et al., 2010), significant differences between AD and SVD patients were found in the fluency and language ACE-R subdomains. These different results may be explained by cultural adaptations, educational background, age differences, and use of different diagnostic criteria in the two studies. The clinical sample in the Korean study had a higher education level (AD: 8.9 and SVD: 8.6 years of education) and was quite younger (age range: 50–80 years) than in our study (AD: 4.6 and SVD: 3.2 years of education; age range: 65–91 years). Furthermore, the two studies used different diagnostic criteria for both the clinical groups. In the Korean study the diagnosis of probable AD was

based on NINCDS-ADRDA criteria and the SVD on the Erkinjuntti criteria, whereas in our study patients should meet the DSM-IV criteria for probable AD and meet the NINDS-AIREN criteria for SVD. Possibly, the samples were composed by patients with relatively different cognitive profiles.

Examination of the ACE-R subtests revealed that a number of them are able to discriminate between AD and SVD: orientation (temporal), recall (three words), anterograde memory (name and address), retrograde memory, verbal fluency (animals), recall (name and address), and recognition (name and address). Notably, only two of these subtests (orientation (temporal) and recall (three words)) are included on the MMSE. This study indicates that AD patients have more temporal orientation difficulties than SVD patients, which is in accordance with the orientation deficits that have been related to AD earlier and are described in the literature (Villardita, 1993).

Between-group comparisons of verbal fluency revealed that SVD patients generate significantly more words than AD patients in a category fluency test (animals). Differences in performance may be evidence of the semantic knowledge deficits traditionally found in AD (Rosser & Hodges, 1994). However, with respect to this question, contradictory findings have also been reported in the literature. These findings include the observations that VD patients score lower on letter verbal fluency (Carew et al., 1997), on both categorical and phonemic fluency tasks (Matioli & Caramelli, 2010), or that there are no significant differences in performance between VD and AD patients on these tasks (Crossley et al., 1997; Fahlander et al., 2002). These conflicting results may be due to differences in the diagnostic or inclusion criteria of the studies; Carew et al. (1997) used different diagnostic criteria sets, and their clinic sample was more educated than in our study, and Matioli and Caramelli (2010) studied a mixed VD group comprising subcortical and cortical-subcortical dementia patients. Another possible factor underlying the differences in the findings may be sample size and the disparate number of participants included in each clinical group. In Crossley and colleagues' (1997) study, in addition to the lack of reference to vascular lesion etiology, the AD group was much larger ($n = 155$) than the VD group ($n = 39$). In other studies (Fahlander et al., 2002), the VD group may

not have been as representative of the clinical population as the AD group, and the VD diagnosis was based solely on clinical data. Failure to undertake a morphological examination of the brain makes dementia subtype classification difficult.

The AD patients performed the poorest on the ACE-R memory subtests. This is indicative of the pathogenic mechanisms of AD, which include degeneration of the medial temporal lobe or temporal limbic structures that are crucial to declarative memory. Although a few studies (e.g., Almkvist et al., 1999) have reported that there are no significant differences in memory between AD and VD patients, our results agree with those of the majority of studies (Baillon et al., 2003; Reed et al., 2007; Villardita, 1993). The discrepancies may be caused by the failure of these studies to consider VD as a single clinical entity or to compare pure forms of VD.

As in previous studies of the MMSE (Jefferson et al., 2002), our results suggest that it is important to consider the total ACE-R score in addition to performance on the individual ACE-R subtests.

Although a major advantage of this study is its use of a single subtype of VD, SVD, to increase group homogeneity and the reliability of the results, the size of the SVD group was small. Therefore, future studies should be conducted on larger samples.

Conclusion

Dementia diagnosis is based on an assessment of cognitive deficits and their impact on daily activities. An easily administered instrument that is both brief and sensitive to cognitive changes would allow clinicians to collect objective evidence of cognitive deficits and make an accurate diagnosis.

Although the most common cause of dementia is AD, other types of dementia affect the frontal cortex and related subcortical structures, which can induce a variety of clinical symptoms. These symptoms generally remain undetected by typical screening tools, including the MMSE.

This study found that the ACE-R is a feasible diagnostic tool that is sensitive and specific enough to detect vascular cognitive impairments. An advantage of the ACE-R is that it is able to capture a broad range of cognitive abilities and identify AD and other forms of dementia, including VD.

According to our findings, the Portuguese version of the ACE-R demonstrates excellent discriminative accuracy in differentiating patients from healthy controls. The ROC analyses revealed that the ACE-R has good sensitivity (97%) and specificity (92%) to AD. Most promising, the ACE-R exhibited maximal sensitivity (100%) and good specificity (92%) to SVD. The AUC values of the ACE-R used to identify early AD and detect SVD were 0.986 and 0.990, respectively, which indicate good accuracy.

The greatest differences between the ACE-R and the MMSE are the memory, verbal fluency, and language assessment. These represent two of the three cognitive domains in which differences between AD and SVD patients were found.

However, as with all screening instruments, there are limitations to the ACE-R. Specifically, the ACE-R does not assess psychomotor speed. Psychomotor speed may be especially important in SVD assessment because white matter changes have been previously correlated with poor performance on tasks of psychomotor speed (Prins et al., 2005). Because there are no timed tasks on the ACE-R, it is important to add some of these measures to the battery, such as the Trail Making Test or digit-symbol coding. Notably, these tasks have been shown (O'Sullivan et al., 2005) to be more sensitive than the MMSE to cerebral small vessel disease.

References

- Alexopoulos, P., Greim, B., Nadler, K., Martens, U., Krecklow, B., Domes, G., . . . Kurz, A. (2006). Validation of the Addenbrooke's cognitive examination for detecting early Alzheimer's disease and mild vascular dementia in a German population. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 385–391. doi:10.1159/000095642
- Alexopoulos, P., Mioshi, E., Greim, B., & Kurz, A. (2007). Brief assessment of cognitive mental status in German: The Addenbrooke's cognitive examination (ACE) and the Addenbrooke's cognitive examination revised (ACE-R). *European Journal of Geriatrics*, 9, 175–180.
- Almkvist, O., Fratiglioni, L., Aguero-Torres, H., Viitanen, M., & Backman, L. (1999). Cognitive support at episodic encoding and retrieval: Similar patterns of utilization in community-based samples of Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 816–830. doi:10.1076/jcen.21.6.816.862
- Baillon, S., Muhommad, S., Marudkar, M., Suribhatla, S., Dennis, M., Spreadbury, C., . . . Lindsay, J. (2003). Neuropsychological performance in Alzheimer's disease and vascular dementia: Comparisons in a memory clinic population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 602–608. doi:10.1002/gps.887
- Bak, T., & Mioshi, E. (2007). A cognitive bedside assessment beyond the MMSE: The Addendrooke's cognitive examination. *Practical Neurology*, 7, 245–249.
- Barreto, J., Leuschner, A., Santos, F., & Sobral, M. (2007). Escala de Depressão Geriátrica [Geriatric depression scale]. In Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (Eds.), *Escalas e Testes na Demência* (pp. 65–67). Lisboa: Novartis.
- Boustani, M., Peterson, B., Hanson, L., Harris, H., Harris, R., & Lohr, K. (2003). Screening for dementia in primary care: A summary of the evidence for the U.S. preventive services

task force. *Annals of Internal Medicine*, 138, 927–936. doi:10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00015

Brookes, R., Hannesdottir, K., Lawrence, R., Morris, R., & Markus, H. (2012). Brief memory and executive test: Evaluation of a new screening test for cognitive impairment due to small vessel disease. *Age and Ageing*, 41, 212–218. doi:10.1093/ageing/afr172

Carew, T., Lamar, M., Cloud, B., Grossman, M., & Libon, D. (1997). Impairment in category fluency in ischemic vascular dementia. *Neuropsychology*, 11, 400–412. doi:10.1037/0894-4105.11.3.400

Carvalho, V., Barbosa, M., & Caramelli, P. (2010). Brazilian version of the Addenbrooke cognitive examination-revised in the diagnosis of mild Alzheimer disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 23, 8–13. doi:10.1097/WNN.0b013e3181c5e2e5

Carvalho, V., & Caramelli, P. (2007). Brazilian adaptation of the Addenbrooke's cognitive examination-revised (ACE-R). *Dementia & Neuropsychologica*, 2, 212–216.

Chui, H. (2007). Subcortical ischemic vascular dementia (SIVD). *Neurologic Clinics*, 25, 717–740. doi:10.1016/j.ncl.2007.04.003

Crossley, M., D'arcy, C., & Rawson, N. (1997). Letter and category fluency in community-dwelling Canadian seniors: A comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer or vascular type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 52–62. doi:10.1080/01688639708403836

Desmond, D., Erkinjuntti, T., Sano, M., Cummings, J., Bowler, J., Pasquier, F., & Hachinski, V. (1999). The cognitive syndrome of vascular dementia: Implications for clinical trials. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13, S21–S29. doi:10.1097/00002093-199912003-00005

Dudas, R., Berrios, G., & Hodges, J. (2005). The Addenbrooke's cognitive examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 218–226. doi:10.1097/00019442-200503000-00007

- Dufouil, C., Clayton, D., Brayne, C., Chi, L., Dening, T., Paykel, E. S., . . . Huppert, F. A. (2000). Population norms for the MMSE in the very old: Estimates based on longitudinal data. *Neurology*, *55*, 1609–1613. doi:10.1212/WNL.55.11.1609
- Erkinjuntti, T. (2005). Cerebrovascular disease, vascular cognitive impairment and dementia. *Psychiatry*, *4*, 48–51. doi:10.1383/psyt.4.1.48.58315
- Erkinjuntti, T., Inzitari, D., Pantoni, L., Wallin, A., Scheltens, P., Rockwood, K., & Desmond, D. (2000). Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials: Is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *903*, 262–272. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06376.x
- Fahlander, K., Wahlin, A., Almkvist, O., & Backman, L. (2002). Cognitive functioning in Alzheimer's disease and vascular dementia: Further evidence for similar patterns of deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*, 734–744. doi:10.1076/jcen.24.6.734.8404
- Firmino, H., Simões, M. R., Pinho, S., Cerejeira, J., & Martins, C. (2009). *Avaliação Cognitiva de Addenbrooke. Experimental Portuguese version of the Addenbrooke's cognitive examination – revised (ACE-R; J. Hodges, E. Mioshi, 2005®). Manual. Psychological Service*. Coimbra: Faculty of Psychology and Educational Sciences of University of Coimbra.
- 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. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Freitas, S., Simões, M. R., Alves, L., & Santana, I. (2011). Montreal cognitive assessment (MOCA): Normative study for the Portuguese population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *33*, 989–996. doi:10.1080/13803395.2011.589374
- Galton, C., Erzinçlioglu, S., Sahakian, B., Antoun, N., & Hodges, J. (2005). A comparison of the Addenbrooke's cognitive examination (ACE), conventional neuropsychological assessment, and simple MRI-based medial temporal lobe evaluation in the early diagnosis

of Alzheimer's disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *18*, 144–150.
doi:10.1097/01.wnn.0000182831.47073.e9

Graham, N., Emery, T., & Hodges, J. (2004). Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *75*, 61–71.

Guerreiro, M., Silva, A. P., Botelho, M. A., Leitão, O., & Garcia, C. (1994). Adaptação à população Portuguesa da tradução do “mini mental state examination” (MMSE) [Adaptation to the Portuguese population of the translation of “mini mental state examination” (MMSE)]. *Revista Portuguesa De Neurologia*, *1*, 9.

Jefferson, A., Cosentino, S., Ball, S., Bogdanoff, B., Leopold, N., Kaplan, E., & Libon, D. (2002). Errors produced on the mini-mental state examination and neuropsychological test performance in Alzheimer's disease, ischemic vascular dementia, and Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*, 311–320.
doi:10.1176/appi.neuropsych.14.3.311

Kwak, Y. T., Yang, Y., & Kim, G. W. (2010). Korean Addenbrooke's cognitive examination revised (K-ACER) for differential diagnosis of Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia. *Geriatrics & Gerontology International*, *10*, 295–301. doi:10.1111/j.1447-0594.2010.00624.x

Lagaay, A. M., Van Der Meij, J. C., & Hijmans, W. (1992). Validation of medical history taking as part of a population based survey in subjects aged 85 and over. *BMJ*, *304*, 1091–1092. doi:10.1136/bmj.304.6834.1091

Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., & Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, *55*, 1613–1620. doi:10.1212/01.wnl.0000434309.85312.19

Matioli, M., & Caramelli, P. (2010). Limitations in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease with brief cognitive tests. *Arquivos De Neuropsiquiatria*, *68*, 185–188. doi:10.1590/S0004-282X2010000200006

- Mendonça, A., & Guerreiro, M. (2007). *Escalas e Testes na Demência* [Scales and tests in dementia]. (Grupo de estudos de envelhecimento cerebral e demência). Lisboa: Novartis.
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. (2006). The Addenbrooke's cognitive examination revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *21*, 1078–1085. doi:10.1002/gps.1610
- Morgado, J., Rocha, C., Maruta, C., Guerreiro, M., & Martins, I. (2009). Novos valores normativos do mini-mental state examination. *Sinapse*, *9*, 19–25.
- O'Connor, D. W., Pollitt, P. A., Hyde, J. B., Brook, C. P., Reis, B. B., & Roth, M. (1988). Do general practitioners miss dementia in elderly patients? *BMJ*, *297*, 1107–1110. doi:10.1136/bmj.297.6656.1107
- O'Sullivan, M., Morris, R. G., & Markus, H. S. (2005). Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *76*, 1140–1145. doi:10.1136/jnnp.2004.045963
- Prins, N., Van Dijk, E., Den Heijer, T., Vermeer, S., Jolles, J., Koudstaal, P., & Breteler, M. (2005). Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*, *128*, 2034–2041. doi:10.1093/brain/awh553
- Reed, B., Mungas, D., Kramer, J., Ellis, W., Vinters, H., Zarow, C., . . . Chui, H. C. (2007). Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*, *130*, 731–739. doi:10.1093/brain/awl385
- Ridha, B., & Rossor, M. (2005). The mini-mental state examination. *Practical Neurology*, *5*, 298–303. doi:10.1111/j.1474-7766.2005.00333.x
- Roca, M., Torralva, T., López, P., Marengo, J., Cetkovich, M., & Manes, F. (2008). Diferenciación entre demencias en estadio inicial y depression utilizando la version española del Addenbrooke's cognitive examination. *Revista de Neurologia*, *46*, 340–343.
- Román, G. (2005). Clinical forms of vascular dementia. In R. H. Paul, R. Cohen, B. Ott, & S. Salloway (Eds.), *Vascular dementia: Cerebrovascular mechanisms and clinical management* (pp. 7–22). Totowa, NJ: Human Press.

- Román, G., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Pantoni, L., & Chui, H. (2002). Subcortical ischaemic vascular dementia. *The Lancet Neurology*, *1*, 426–436. doi:10.1016/S1474-4422(02)00190-4
- Rosser, A., & Hodges, J. (1994). Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *57*, 1389–1394. doi:10.1136/jnnp.57.11.1389
- Sarasola, D., De Luján-Calcano, M., Sabe, L., Crivelli, L., Torralva, T., Roca, M., & Manes, F. (2005). El Addenbrooke's cognitive examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Revista De Neurologia*, *41*, 717–721.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary* (2nd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*, 647–654. doi:10.1016/S0022-3999(02)00428-2
- Valcour, V. G., Masaki, K. H., Curb, J. D., & Blanchette, P. L. (2000). The detection of dementia in the primary care setting. *Archives of Internal Medicine*, *160*, 2964–2968. doi:10.1001/archinte.160.19.2964
- Villardita, C. (1993). Alzheimer's disease compared with cerebrovascular dementia. Neuropsychological similarities and differences. *Acta Neurologica Scandinavica*, *87*, 299–308. doi:10.1111/j.1600-0404.1993.tb05512.x
- Vuorinen, E., Laine, M., & Rinne, J. (2000). Common pattern of language impairment in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *14*, 81–86. doi:10.1097/00002093-200004000-00005
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, *17*, 37–49.

3. Memory functioning in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease: A study using the Wechsler Memory Scale-3rd edition^{5 6}

Abstract

The purpose of this study is to analyze the capacity of the Portuguese version of the Wechsler Memory Scale-3rd edition (WMS-III) to detect and discriminate between subcortical vascular dementia (SVD; n=16) and Alzheimer's disease (AD; n=36) in patients aged 65 or older who were compared to a control group (n=40). Both clinical groups were adequately matched in terms of disease severity, overall cognitive functioning, depressive symptomatology and pre-morbid intelligence. Between-group's differences were evaluated using the Quade's rank analysis of covariance. The results showed that SVD patients have a better overall memory performance than AD patients on all indexes of the WMS-III, with the exception of the working memory index. We also found indexes and subtests optimal cut-off scores, and the corresponding sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values, which were able to successfully discriminate between patients and healthy subjects. The general memory index, the logical memory I and II and the family pictures I and II subtests were the measures that best discriminated the AD patients from the control subjects. The visual immediate memory and working memory indexes, along with the letter-number sequencing subtest were those that best discriminated the SVD patients from healthy subjects.

Keywords: Memory, Wechsler Memory Scale—III, subcortical vascular dementia, Alzheimer's disease.

⁵ Gonçalves, C., Pinho, M.S., Cruz, V., Pais, J., Gens, H., Oliveira, F., ... Santos, J.M. (2014). Manuscript submitted for publication.

⁶ This study was supported by a scholarship [grant number SFRH/68763/2010] granted to the first author by the Fundação para a Ciência e a Tecnologia

Introduction

Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VD) are the two most common types of dementia (Lobo et al., 2000). The differentiation between them may be very difficult because the VD diagnostic criteria are often influenced by the AD criteria (Looi & Sachdev, 1999), the VD's etiologic heterogeneity (Román, 2005), and the existence of mixed dementia (i.e., AD plus cerebrovascular disease) (Snowdon et al., 1997). Although AD and VD are thought to have different etiologies (Amar & Wilcock, 1996; Braak & Braak, 1995; de Paula, Guimarães, Diniz, & Forlenza, 2009; Erkinjuntti, 2005), there is increasing evidence of an association between the two pathologies (de la Torre, 2002; Gorelick, 2004; Kalaria & Ballard, 1999; Moreira & Oliveira, 2005).

Among the major subtypes of VD the subcortical vascular dementia (SVD), which show extensive lesions in the white matter and lacunar infarcts (Guermazi et al., 2007) in magnetic resonance imaging (MRI), is believed to represent a more homogenous group with a more predictable outcome (Inzitari et al., 2000). Despite the heterogeneity of VD, several studies (Baillon et al., 2003, Ballard, Patel, Oyebode, & Wilcock, 1996; Kertesz & Clydesdale, 1994; Lafosse et al., 1997; Looi & Sachdev, 1999; Lukatela, Malloy, Jenkins, & Cohen, 1998; Padovani et al., 1995; Villardita, 1993) have found measurable differences in the neuropsychological deficits of AD and VD patients. Some studies that specifically compare SVD with AD (Graham, Emery, & Hodges, 2004; Lamar et al., 1997; Libon et al., 1997; Matsuda, Saito, & Sugishita, 1998; Reed, Eberling, Mungas, Weiner, & Jagus, 2000; Reed et al., 2007; Tierney et al., 2001; Traykov et al., 2002) find profiles of impaired memory in AD and impaired executive functioning in SVD. These profiles have been linked to different neuroimaging findings in the two disorders. The neuropathological lesions (neurofibrillary tangles, senile plaques, and neuronal and synaptic loss) of AD patients show a direct, early impact on the medial temporal lobe structures, namely the hippocampal formation, which is closely associated with memory (de Toledo-Morrell et al., 2000; Mori et al., 1997; Zola-Morgan & Squire, 1993). On the other hand the presence of lesions in structures that comprise the frontal subcortical circuits in SVD damage attention and executive functioning (Alves et al.,

2008; Cummings, 1993; Geerlings, Appelman, Vincken, Mali, & van der Graaf, 2009; Libon et al., 1997; Mungas et al., 2001; Price, Jefferson, Merino, Heilman, & Libon, 2005; Stewart, 2006; Tekin & Cummings, 2002). Specifically, with respect to the pattern of memory performance, a number of studies agree that AD patients have worse general memory function (Bowler et al., 1997) and more impaired long-term memory than do comparably demented SVD patients (Traykov et al., 2005). Inversely, SVD patients have better delayed (free and cued) recall, fewer recall intrusions and better recognition memory than AD patients (Traykov et al., 2002). However, SVD patients have more problems with memory retrieval (Yuspeh, Vanderploeg, Crowell, & Mullan, 2002), which is seen to reflect impairment in the executive memory search process. Neuroimaging research suggests that this cognitive process is associated with prefrontal cortex activation (Buckner & Petersen, 1996; Fletcher, Shallice, Frith, Frackowiak, & Dolan, 1998). Similarly, working memory can also be expected to be impaired in SVD patients. This transient memory can be divided into two general components, which activate different frontal regions (Tekin & Cummings, 2002): short-term storage (in the order of seconds) and executive processes (selective attention and task management) that operate on stored contents (Baddeley, 2003; Smith & Jonides, 1999). Although memory impairments are traditionally attributable to structural damage to the medial temporal lobe, three regions of the lateral frontal cortex (ventrolateral, dorsolateral and anterior), which can be disrupted in SVD, have been shown to be activated in working memory, long-term episodic-memory encoding and long-term episodic-memory retrieval tasks (Fletcher & Henson, 2001).

Previous research has indicated that a recognition memory subtest (Tierney et al., 2001) and the logical memory subtest of the Wechsler Memory Scale (WMS) (Mathias & Burke, 2009; Villardita et al., 1993) and Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) (Kertesz & Clydesdale, 1994) are two of the best neuropsychological measures for discriminating between AD and SVD, being also the latter subtest considered the most reliable across the age cohorts (Lo, Humphreys, Byrne, & Pachana, 2012). However, some studies have failed to document reliable differences in declarative memory between AD and VD patients (Almkvist et al., 1999; Fallander et al., 2002). Moreover, a more recent meta-analysis by Mathias and Burke (2009)

claims that all neuropsychological tests that they analyzed have a limited ability to make a distinction between AD and VD.

In Portugal, only since 2008, we have available the Wechsler Memory Scale-3rd edition (WMS-III) with normative data for our population, which allows their strict usage in a context of clinical evaluation. However, there are no results for AD and SVD with respect to the Portuguese population. Thus, the general purpose of this study is to analyze the discriminative capacity of the Portuguese version of the WMS-III with the aim of identifying memory impairment profiles for SVD and AD in the early stage of these disorders. Additionally, we determine the cut-off subtests and primary index scores and the corresponding sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values in our sample. We hypothesize that patients with AD, who appear to have severe pathology of medial temporal lobe and severe cholinergic deficit (Francis, Palmer, Snape, & Wilcock, 1999), show higher deficits in delayed memory (free and recognition recall), which denotes a difficulty in recalling information learned in the immediate condition. In contrast, in the SVD group, who have an involvement of the basal ganglia and frontal white matter (Dozono, Ishii, Nishihara, & Horie, 1991) and a prefrontal hypometabolism (Tulberg et al., 2004), we expect patients to show a more impaired immediate and working memory because these functions require more attentional resources. The SVD patients may also present subtle deficits in delayed recall performance compared with their recognition scores.

Method

Participants

Ninety-two subjects aged 65 or older (age range 65-91 years), took part in this study. The clinical sample included 36 probable AD patients and 16 probable SVD patients from the neurological departments of three hospitals, and the control group included 40 healthy volunteers recruited from the community.

All of the patients included in the study had undergone thorough clinical evaluations such as clinical history, general medical and neurological investigation, blood tests, and computerized tomography (CT) and/or MRI of the brain. The diagnosis of the clinical sample participants was derived from a comprehensive approach, which arose from a multidisciplinary case conference and based on the information collected in the clinical evaluations mentioned above. Specifically, the patients' AD diagnoses were based on the clinical criteria for probable AD of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition (DSM-IV) in addition to the newer core clinical criteria for probable dementia due to Alzheimer's disease of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (McKhann et al., 2011). None of the AD patients demonstrated focal neurological signals or radiological evidence of stroke. The patients with VD fulfilled the criteria of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) (Román et al., 1993). The brain imaging criteria for SVD of Erkinjuntti et al. (2000) were used to select the subcortical type. These criteria include the presence of extending periventricular and deep white matter lesions and lacunar infarcts on brain imaging. In this study, we selected only patients classified as having "Mild Dementia" on the Global Deterioration Scale (GDS; Reisberg, Ferris, Leon, & Crook, 1982; Leitão, Nina, & Monteiro, 2007). The GDS is a widely used observational rating scale for staging dementia and classifies patients according to six stages of daily functioning.

The exclusion criteria include the diagnosis of a dementing illness other than AD or VD, significant perceptual (visual and/or auditory) and motor (e.g., hemiplegic in case of VD patients) deficits, alcohol or substance abuse, a history of head injury, and other neurological or psychiatric conditions. The 40 healthy controls did not have cognitive impairment, and similar exclusion criteria were imposed: no history of head injury, cerebrovascular disease, psychiatric or neurologic disorders, or alcohol or substance abuse.

All of the subjects were submitted to the Geriatric Depression Scale (GDS; Yesavage et al., 1988; Barreto, Leuschner, Santos, & Sobral, 2007) to exclude severe depressive symptomatology (score ≥ 21), and their pre-morbid intelligence was assessed using the

vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale-3rd edition (WAIS-III; Wechsler, 2008). To apply the inclusion/exclusion criteria concerning the cognitive functioning, we applied two screening tests: the Mini Mental State Examination, (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; Guerreiro, Silva, Botelho, Leitão, & Garcia, 1994) and Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R; Hodges & Mioshi, 2005; Firmino, Simões, Pinho, Cerejeira, & Martins, 2008), which also includes a MMSE version. The patients were required to score 1 standard deviation below the mean on one of these measures, and the control subjects were required to score above that mean on both of the cognitive screening tests. All of the patients and controls were right handed, but this was not an inclusion criterion for the study.

The study was approved by the Ethics Committee of the three hospitals. Written informed consent was obtained after an explanation of the study and its procedure to the subjects and their relatives. For the control participants, the informed consent was signed only by the participants.

Measures

After group assignments, the participants were administered the standard neuropsychological battery WMS-III—which assesses a wide range of memory components—from which some measures were selected to test our hypotheses. This battery was not used to determine the clinical diagnosis.

The variable measures included all of the primary subtests (logical memory I and II, faces I and II, verbal paired associates I and II, family pictures I and II, letter-number sequencing, and spatial span) and two of the optional subtests (mental control and digit span) of WMS-III. Specifically, the following measures were included: (1) standardized scores on the immediate recall (auditory and visual), delayed recall (auditory and visual), delayed recognition (auditory), working memory and attention subtests; (2) the primary indexes (auditory immediate, visual immediate, immediate memory, auditory delayed, visual delayed, auditory recognition delayed, general memory and working memory); and (3) the auditory processing composites (single-trial learning, learning slope, retention and retrieval).

The primary index scores were obtained by summing the subtests' standardized scores that comprise the specific index. Single-trial learning is a measure of recall ability after a single presentation of material. In contrast, learning slope is a measure of the relative increase from the first trial to the last trial for the subtests. Retention composite measures an individual's efficiency in delayed free recall relative to his or her own performance in immediate free recall. Retrieval composite indicates the degree to which the use of cues increases the information retrieval beyond the amount of information available through free recall (Lichtenberg, Kaufman, & Lai, 2002).

Data analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 18 for Windows (IBM, New York, USA). The Kolmogorov-Smirnov test of data normality was applied to analyze the distribution of scores for each continuous variable. The demographic (age and education) and inclusion (GDS, MMSE and ACE-R total scores) variables were compared between the groups using a one-way ANOVA (for normally distributed values) and the Kruskal-Wallis one-way ANOVA by ranks (for non-normally distributed values). The between-group differences in sex ratios were analyzed using the chi square test.

The group effect on memory measures (the primary and the two optional subtests, the primary indexes and the auditory processing composites) was analyzed by Quade's rank ANCOVA (non-parametric ANCOVA). We used this analysis because memory performance can be affected by participants' education, and thus, the education level was statistically controlled. The post-hoc analyses were conducted using the Bonferroni correction in order to control the Type I error, and the critical alpha level was set to .017.

The diagnostic accuracy of the Portuguese WMS-III was investigated using the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The ROC curves were calculated to determine

the cut-off subtests and primary index scores that best differentiated the AD and SVD patients from the control subjects.

Results

Table 1 lists the subjects' demographic characteristics and inclusion variables. With respect to the demographic characteristics, there were no statistically significant differences among the groups in terms of age ($F(2, 89) = .48$, $MSE = 16.45$, $P = .623$) or sex ($\chi^2 = 1.50$, $p = .472$). However, all groups differed significantly in terms of educational level ($F(2, 89) = 12.91$, $MSE = 6425.87$, $P < .001$): the control group was the most educated (5.60 ± 2.73), followed by the AD patients (4.64 ± 3.16) and the least educated was the SVD group (3.19 ± 1.83). Subsequent analyses of memory performance included education as a covariate to account for possible confounding effects. With respect to the inclusion variables (MMSE, ACE-R and GDS total scores), the only result that differed significantly among the groups was the MMSE score ($F(2, 89) = 81.55$, $MSE = 20,671.27$, $P < .001$): the control group obtained the highest MMSE score of 28.80 (± 1.29), followed by the SVD group, whose score was 24.13 (± 3.34), and the AD group, whose score was 21.92 (± 3.54). All these differences were confirmed through post-hoc comparisons (controls vs AD, $P < .001$; controls vs SVD, $P = .001$; AD vs SVD, $P = .013$). Although the ACE-R ($F(2, 89) = 104.06$, $MSE = 81,516.37$, $P < .001$) and GDS ($F(2, 89) = 7.32$, $MSE = 155.76$, $P = .001$) scores differed among the groups, post-hoc comparisons showed that the only significant differences were found between the control and the dementia groups; both clinical groups were adequately matched in overall cognitive functioning ($P = 1.000$), as assessed by the ACE-R, and in depressive symptomatology ($P = .635$), as evaluated by the GDS. The same result was verified for pre-morbid intelligence as estimated by the WAIS-III vocabulary subtest: only the control group differed from the dementia groups, whereas the AD and SVD groups were equally matched ($P = .078$).

Table 1. Description of the study sample

Group variable	Age mean \pm SD	Gender Male:Female	Education (in years) mean \pm SD	MMSE score mean \pm SD	ACE-R score mean \pm SD	GDS score mean \pm SD	Vocabulary score mean \pm SD
Control (N=40)	76.28 \pm 7.25	19:21	5.60 \pm 2.73	28.80 \pm 1.29	82.85 \pm 8.26	7.72 \pm 4.98	33.03 \pm 10.56
SVD patients (N=16)	74.94 \pm 5.35	10:6	3.19 \pm 1.83	24.13 \pm 3.34	55.13 \pm 8.22	12.44 \pm 4.68	14.44 \pm 9.47
AD patients (N=36)	75.14 \pm 4.12	16:20	4.64 \pm 3.16	21.92 \pm 3.54	55.53 \pm 10.16	10.69 \pm 4.14	21.89 \pm 11.91
Inferential statistics	One-way ANOVA $d.f.=2$; $F=0.476$, $P=.623$	Chi-Square $\chi^2=1.502$, $P=.472$	Kruskal-Wallis one-way ANOVA by ranks $d.f.=2$; $F=12.908$, $P<.001$	Kruskal-Wallis one-way ANOVA by ranks $d.f.=2$, $F=81.547$, $P<.001$	One-way ANOVA $d.f.=2$; $F=104.060$, $P<.001$	One-way ANOVA $d.f.=2$; $F=7.321$, $P=.001$	One-way ANOVA $d.f.=2$; $F=19.597$, $P<.001$

Figure 1 presents each group's mean primary index scores.

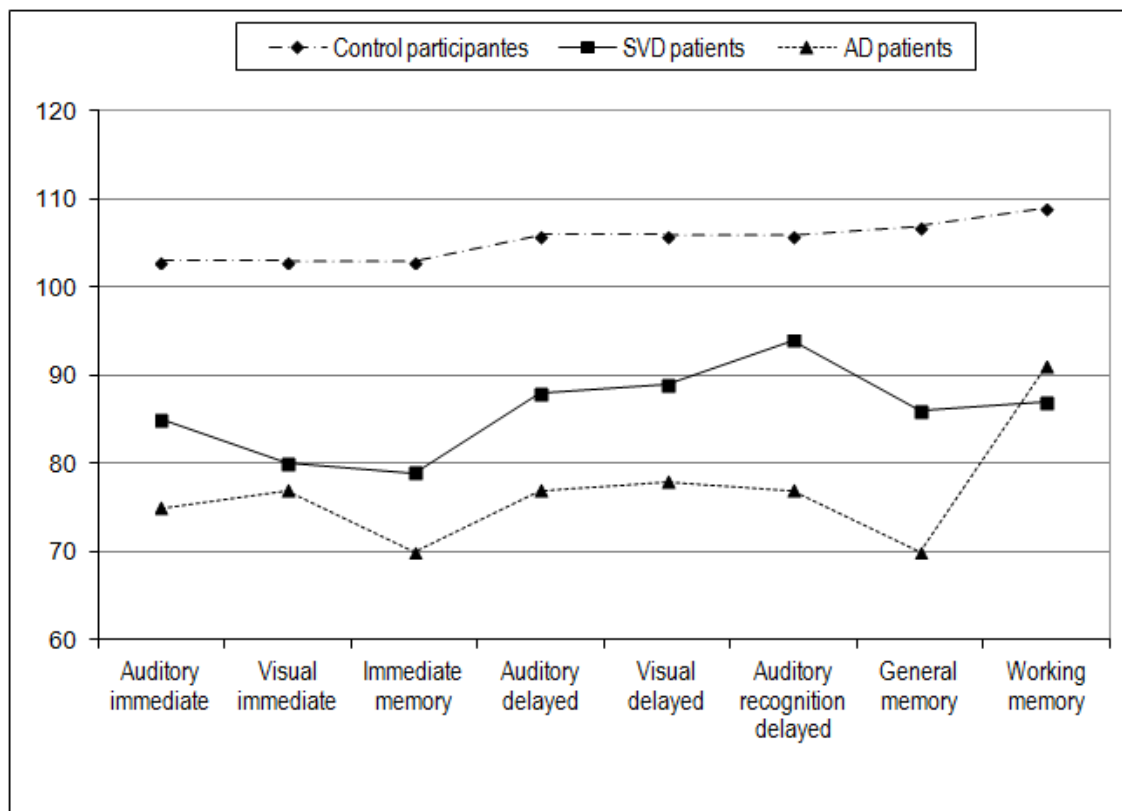


Figure 1. WMS-III index scores (mean) for the three groups.

There were statistically significant differences among the groups on all primary indexes: auditory immediate ($F(2, 89) = 55.42$, $MSE = 16,294.21$, $P < .001$, $R^2 = .090$); visual immediate ($F(2, 89) = 47.10$, $MSE = 14,530.808$, $P < .001$, $R^2 = .125$); immediate memory ($F(2, 89) = 61.52$, $MSE = 16,639.10$, $P < .001$, $R^2 = .115$), auditory delayed ($F(2, 89) = 50.59$, $MSE = 15,805.05$, $P < .001$, $R^2 = .074$), visual delayed ($F(2, 89) = 59.46$, $MSE = 16,580.68$, $P < .001$, $R^2 = .103$), auditory recognition delayed ($F(2, 89) = 56.36$, $MSE = 16,021.22$, $P < .001$, $R^2 = .105$), general memory ($F(2, 89) = 82.452$, $MSE = 18,899.21$, $P < .001$, $R^2 = .102$), and working memory ($F(2, 89) = 18.314$, $MSE = 7,580.05$, $P < .001$, $R^2 = .194$). As expected, the control subjects obtained better scores on the majority of the primary indexes than either of the patient groups. The exception was the auditory recognition delayed index, for which the post-hoc comparisons showed that the control group did not differ from the SVD group ($P = .095$). With

respect to the clinical groups, the SVD group performed better than the AD group on the WMS-III indexes with the exception of the working memory index, on which the AD patients performed better in terms of average scores. Post-hoc comparisons revealed statistically significant differences between AD group and SVD group on the following indexes: auditory immediate, $P < .001$; immediate, $P = .001$; auditory delayed, $P < .001$; visual delayed, $P < .001$; auditory recognition delayed, $P < .001$; and general memory, $P < .001$. The exceptions were the visual immediate ($P = .060$) and the working memory (1.000) indexes.

Additionally, all of the subjects' WMS-III subtest scaled scores were compared to determine which subtests best discriminate between AD and SVD patients. Post-hoc comparisons of the dementia groups showed that the performance of the SVD patients was significantly better than the AD patients on the logical memory I ($P = .002$), verbal paired associates I ($P = .006$), logical memory II ($P < .001$), faces II ($P = .006$), and family pictures II ($P < .001$) subtests and the auditory recognition delayed ($P < .001$) measure. Both clinical groups did not show significant differences on the faces I ($P = .830$), family pictures I ($P = .049$), letter-number sequencing ($P = 1.000$), spatial span ($P = .664$), verbal paired associates II ($P = .142$), digit span ($P = .092$), and mental control ($P = .279$) subtests. Table 2 displays the subjects' WMS-III subtest scaled scores.

To ascertain the usefulness of the auditory process composites for differentiating AD and SVD, the subjects of these two groups were compared according to the four composites. The process composites percentile ranks are presented in Figure 2.

Table 2. Scaled scores of the WMS-III for the three study groups (mean \pm SD)

Subtests	Control participants	SVD patients	AD patients
Logical memory I	** 11.65 (1.98)	7.63 (2.90)	# 5.83 (2.26)
Faces I	** 10.97 (2.41)	7.75 (1.65)	7.69 (2.14)
Verbal paired associates I	* 9.28 (2.09)	7.00 (1.63)	# 5.97 (1.40)
Family pictures I	** 10.05 (2.23)	5.94 (2.24)	5.06 (1.97)
Letter-number sequencing	** 11.50 (2.33)	7.44 (1.46)	7.78 (2.06)
Spatial span	* 11.50 (3.00)	7.87 (2.78)	8.92 (2.80)
Logical memory II	* 11.70 (2.88)	7.44 (3.72)	# 4.75 (2.83)
Faces II	* 10.75 (2.78)	8.94 (3.15)	# 7.17 (2.42)
Verbal paired associates II	* 9.77 (2.41)	7.88 (1.31)	7.36 (1.05)
Family pictures II	** 10.85 (2.02)	7.06 (2.08)	# 5.50 (1.75)
Auditory recognition delayed	* 11.03 (1.98)	8.50 (2.19)	# 5.33 (2.62)
Mental control	** 11.40 (3.05)	6.94 (2.27)	7.33 (2.33)
Digit span	+ 11.02 (2.21)	7.56 (1.63)	9.58 (1.96)

** Control group > SVD and AD groups; $P < .017$ (Bonferroni correction)

* Control group > AD group; $P < .017$ (Bonferroni correction)

+ Control group > DVS group; $P < .017$ (Bonferroni correction)

AD group \neq SVD group; $P < .017$ (Bonferroni correction)

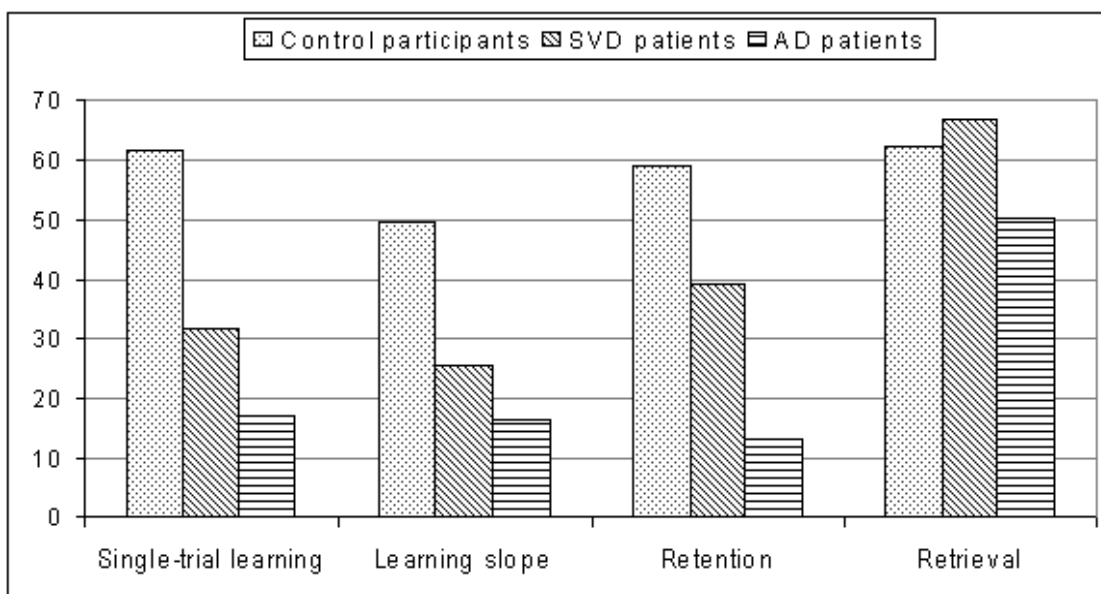


Figure 2. WMS-III process composites percentile ranks (mean) for the three groups.

There were significant differences in all auditory composites, with exception of retrieval ($F(2, 89) = 4.17$, $MSE = 2,648.70$, $P = .019$, $R^2 = .029$), where none of the groups differed: single-trial learning ($F(2, 89) = 36.67$, $MSE = 13,676.24$, $P < .001$, $R^2 = .060$); learning slope ($F(2, 89) = 13.64$, $MSE = 7,030.23$, $P < .001$, $R^2 = .067$); and retention ($F(2, 89) = 25.90$, $MSE = 11,323.99$, $P < .001$, $R^2 = .037$). Post-hoc comparisons showed that the control group scored significantly higher than the SVD group on one of the four auditory process composites (single-trial learning: controls vs SVD, $P = .008$) and higher than the AD group on three of the composites (single-trial learning: controls vs AD, $P < .001$; learning slope: controls vs AD, $P < .001$; retention: controls vs AD, $P < .001$). Post-hoc comparisons also showed that the clinical groups were statistically significantly different in two of the four auditory process composites: single-trial learning ($P = .002$) and retention ($P < .001$). AD group and SVD group did not differ on learning slope ($P = .073$) and retrieval ($P = .017$).

The results of the ROC analyses show the indexes and subtests of the WMS-III that best discriminated the control group from the dementia groups. Tables 3 and 4 present the optimal cut-off scores of the indexes and the administered subtests of the WMS-III for detecting AD with their respective sensitivity and specificity.

Table 3. Optimal cut-off index scores for detecting AD

Indexes	Optimal cut-off score	Sensitivity	Specificity	Area under the curve	p value
Auditory immediate	85.50	83%	100%	.974	.000
Visual immediate	89.50	89%	93%	.959	.000
Immediate memory	86.00	86%	100%	.981	.000
Auditory delayed	92.50	86%	93%	.952	.000
Visual delayed	93.50	94%	90%	.970	.000
Auditory recognition delayed	93.50	81%	98%	.965	.000
General memory	93.50	100%	90%	.991	.000
Working memory	97.00	72%	88%	.867	.000

All of the indexes are useful for discriminating controls from AD patients, but the working memory index shows the least diagnostic accuracy (AUC: .867, 72% sensibility, 88% specificity). General memory discriminated the controls from the AD patients. The optimal cut-off score of 93.50 on the general memory index correctly detected all of the AD patients (100% sensitivity) and 90% of the healthy participants (specificity).

Table 4. Optimal cut-off subtest scores for detecting AD

Subtests	Optimal cut-off score	Sensitivity	Specificity	Area under the curve	p value
Logical memory I	9.50	94%	93%	.965	.000
Faces I	9.50	81%	80%	.858	.000
Verbal paired associates I	7.50	89%	80%	.893	.000
Family pictures I	7.50	83%	93%	.951	.000
Letter-number sequencing	9.50	72%	88%	.889	.000
Spatial span	10.50	75%	58%	.733	.000
Logical memory II	8.50	89%	93%	.942	.000
Faces II	7.50	67%	85%	.841	.000
Verbal paired associates II	7.50	81%	73%	.815	.000
Family pictures II	7.50	89%	95%	.971	.000
Auditory recognition delayed	8.50	81%	98%	.965	.000
Mental control	9.50	89%	68%	.857	.000
Digit span	9.50	47%	78%	.677	.008

The subtests that best discriminated the controls from the AD patients were logical memory I (94% sensitivity, 93% specificity), family pictures I (83% sensitivity, 93% specificity), logical memory II (89% sensibility, 93% specificity) and family pictures II (89% sensitivity, 95% specificity).

Tables 5 and 6 register the optimal cut-off indexes and the WMS-III subtest scores for differentiating the controls from the SVD patients.

Table 5. Optimal cut-off index scores for detecting SVD

Indexes	Optimal cut-off score	Sensitivity	Specificity	Area under the curve	p value
Auditory immediate	85.50	63%	100%	.880	.000
Visual immediate	95.50	100%	75%	.955	.000
Immediate memory	84.00	75%	100%	.935	.000
Auditory delayed	100.00	94%	65%	.852	.000
Visual delayed	93.50	75%	90%	.871	.000
Auditory recognition delayed	98.50	69%	80%	.800	.000
General memory	90.50	69%	95%	.898	.000
Working memory	99.00	88%	78%	.909	.000

The visual immediate (AUC: .955, 100% sensitivity, 75% specificity), immediate memory (AUC: .935, 75% sensitivity, 100% specificity) and working memory (AUC: .909; 88% sensitivity, 78% specificity) indexes best discriminated the controls from the SVD patients.

Table 6. Optimal cut-off subtest scores for detecting SVD

Subtests	Optimal cut-off score	Sensitivity	Specificity	Area under the curve	p value
Logical memory I	9.50	75%	93%	.846	.000
Faces I	9.50	94%	80%	.878	.000
Verbal paired associates I	7.50	69%	80%	.801	.000
Family pictures I	8.50	88%	78%	.895	.000
Letter-number sequencing	8.50	81%	95%	.951	.000
Spatial span	9.50	75%	75%	.813	.000
Logical memory II	8.50	63%	93%	.799	.001
Faces II	10.50	81%	55%	.695	.023
Verbal paired associates II	9.50	88%	53%	.742	.005
Family pictures II	8.50	81%	88%	.888	.000
Auditory recognition delayed	9.50	69%	80%	.800	.000
Mental control	10.50	100%	58%	.882	.000
Digit span	8.50	75%	85%	.895	.000

The letter-number sequencing subtest best discriminated between the controls and the SVD patients. The cut-off of 8.50 resulted in correct identification of 81% of the patients (sensitivity) and 95% of the healthy participants (specificity). The faces II subtest proved to be the worst discriminator subtest between the controls and the SVD patients (AUC: .695, 81% sensitivity, 55% specificity).

The predictive values (positive and negative) for all of the indexes and subtests of the WMS-III are displayed in Tables 7 and 8.

Table 7. Index predictive values (positive and negative) for clinical groups (AD and SVD)

Indexes	AD		SVD	
	predictive values		predictive values	
	Positive	Negative	Positive	Negative
Auditory immediate	100.0	78.4	100.0	80.0
Visual immediate	100.0	70.2	100.0	80.0
Immediate memory	100.0	85.1	100.0	83.3
Auditory delayed	96.4	81.3	87.5	81.3
Visual delayed	100.0	72.7	100.0	74.1
Auditory recognition delayed	100.0	70.2	100.0	72.7
General memory	100.0	80.0	100.0	78.4
Working memory	100.0	57.1	100.0	75.5

The positive predictive values showed that in general, the majority of the indexes are good at detecting dementia and detect all cases of AD and SVD. Only the auditory delayed index showed a slightly lower positive predictive value. In general, the negative predictive values showed lower scores than the positive predictive values. The immediate memory index had higher scores for both AD (85.1) and SVD (83.3).

Table 8. Subtest predictive values (positive and negative) for clinical groups (AD and SVD)

Subtests	AD		SVD	
	predictive values		predictive values	
	Positive	Negative	Positive	Negative
Logical memory I	100.0	58.0	100.0	76.9
Faces I	80.0	54.9	50.0	72.2
Verbal paired associates I	90.0	67.9	66.7	76.0
Family pictures I	92.6	77.6	83.3	86.4
Letter-number sequencing	100.0	55.6	100.0	74.1
Spatial span	100.0	55.6	100.0	76.9
Logical memory II	96.6	83.0	88.9	83.0
Faces II	100.0	58.0	100.0	72.7
Verbal paired associates II	*	52.6	*	71.4
Family pictures II	100.0	74.1	100.0	77.0
Auditory recognition delayed	100.0	70.2	100.0	72.7
Mental control	100.0	57.1	100.0	78.4
Digit span	100.0	53.3	100.0	74.1

* The verbal paired associates II subtest did not show any positive predictive value. None of the patients were assigned as having dementia (i.e., located below the normative data) in this subtest.

The positive predictive values of the WMS-III subtests were again higher than the negative predictive values for both clinical groups. The verbal paired associates II subtest did not show any positive predictive value.

Discussion

This study analyzes the diagnostic accuracy and the discriminative capacity of the WMS-III and compares the memory performance of patients diagnosed with early-stage AD and SVD, who were adequately matched in terms of disease severity, overall cognitive functioning as assessed by ACE-R, depressive symptomatology and pre-morbid intelligence. Although the patients were not matched on the MMSE score that may be due to the fact the MMSE is not sensitive enough to detect SVD, because of its emphasis on memory assessment (even in a superficial form) and its lack of measures evaluating executive function.

The differences found by our study were expected based on the different neuropathological lesions in these two types of dementia, namely on temporal lobe in AD (Mori et al., 1997) and on the prefrontal lobe in SVD (Reed et al., 2000).

In the discussion of the results, first, we focus on the primary differences in memory functioning that we found between the AD and SVD patients and characterize their global memory profiles based on the quality classification provided by the WMS-III indexes (Wechsler, 1997/2008). Second, we analyze the amnesic impairments in deeper detail by accounting for the different stages of memory (encoding, storage and recall) and the distinction among recall, retrieval, retention and recognition processes. Third, we relate those memory profiles and amnesic impairments to the neuronal substrates that underlie both pathologies. Finally, we indicate which subtests best discriminate between AD and SVD patients and review the subtests that better discriminate between dementia patients and healthy subjects.

The major finding of our study is that AD and SVD resulted in different memory functioning, with a specific pattern of amnesic impairments. The SVD patients had a better overall performance on the majority of the WMS-III measures than did the AD patients. Although the SVD patients were less impaired than the AD patients, they were cognitively damaged compared to the healthy subjects. As we hypothesized, lower primary index scores were found for the AD patients, with the exception of the working memory index. Although the latter index did not show a significant difference, it was the only one that registered as normal among the quality-classification indexes of the WMS-III (Wechsler, 1997/2008). For the AD patients, the lowest index—general memory—was considered to be “very low” and the other indexes were classified as “low” (Wechsler, 1997/2008). Conversely, the majority of the indexes for the SVD patients showed mild impairments, which were classified as “average low”. The only index considered normal was the auditory recognition delayed index (Wechsler, 1997/2008).

In our study, the clinical presentation of the SVD patients seems characterized by a relatively adequate encoding and storage of information but with difficulty in self-organization for retrieving stored information. The higher auditory recognition delayed index (93.50 ± 10.95)

compared to the auditory delayed index (87.56 ± 13.01) in the SVD group suggests that these patients can recognize the correct answer because they have encoded it, but they may have some difficulty spontaneously producing the information in the delayed condition. This does not suggest a true memory loss, but instead a retrieval problem in which the patients encode and store information but cannot readily retrieve it due to a memory search deficit. This is highlighted by the retrieval auditory composite. The highest SVD retrieval composite score indicates that patients have more information available in their knowledge base than they can access through free recall. Inversely, the AD patients did not perform better in the recognition paradigm: their relative gain was poor from the auditory delayed index ($76.56 (\pm 11.11)$) to the auditory recognition delayed index ($77.42 (\pm 13.37)$). The observed result that the AD patients did not perform better on the delayed memory indexes than on immediate memory (as we had hypothesized) must be analyzed with some caution. The delayed indexes scores of the WMS-III represent the performance of the subjects in the delayed condition (compared to normative data). Instead of that, the retention auditory composite is a measure of delayed free recall, which compares the subject's performance in the immediate condition (Lichtenberg et al., 2002) Thus, the low retention composite score (13.17 ± 24.88) in the AD group, which is significantly different from that of the SVD group (39.25 ± 35.64), may indicate deficits in the ability to retain previously learned material.

Those memory profiles are also consistent with the neuronal substrates that underlie these two pathologies. The neuropathological changes in AD patients occur in the medial temporal structures, which are critical components of the declarative memory system, namely for the storage of information and long-term memory consolidation (Mori et al., 1997; Zola-Morgan & Squire, 1993). Therefore, the low overall memory performance, the low general memory index (a composite measure of delayed and recognition memory), the retention difficulty and the possible rapid forgetting of AD patients are easily understood. However, we can not forget that the memory system is a complex cognitive function, anatomically distributed, and has significant inputs from the prefrontal cortex (Fletcher & Henson, 2001). In the SVD patients the best-

visualized manifestations of cerebrovascular disease, lacunar infarcts (Dozono et al, 1991) and white-matter lesions (Tullberg et al., 2004), occur predominantly in the subcortical frontal lobe. These lesions lead to disruption of frontal-subcortical pathways (Stewart, 2006) that course through the frontal white matter (Cummings, 1993). Therefore, it is reasonable that episodic memory function is impaired in SVD patients, but not as severe as in AD patients due to SVD's neuropathology heterogeneity and a frequent preservation of the mesial temporal lobe structures in these patients. On the other hand, it is quite plausible that the SVD type of lesion causes deficits in working memory, executive control functions (Geerlings et al., 2009; Price et al., 2005) and other cognitive abilities that are subserved by the prefrontal cortex (Libon et al., 1997). Thus, the results of our study are consistent with earlier findings that the SVD patients tend to show a relatively better delayed free recall (Baillon et al., 2003; Graham et al., 2004; Looi & Sachdev, 1999; Villardita, 1993) and better preservation of recognition memory than AD patients (Lafosse et al, 1997; Tierney et al., 2001; Traykov et al., 2002). Conversely, AD patients tend to have worse overall memory performance with weaker retention and consequently, weaker recognition ability.

With respect to the WMS-III subtests, the SVD patients had better scores on the majority of them, with the exceptions of the two subtests that assess working memory (letter-number sequencing and spatial span) and the two attention subtests (mental control and digit span), on which the AD patients had a better performance. Although none of these subtests have reached statistically significant differences, in terms of average scores these observed results may be interpreted in light of the theoretical models and neuroanatomical substrates of working memory and attention functions (Baddeley, 2003). Among the subtests that best discriminating between AD and SVD patients, the logical memory I and II showed to be promising due to the significant differences found between the two clinical groups. Previous research has already indicated story recall, as assessed by the logical memory subtest of the WMS (Mathias & Burke, 2009; Villardita et al., 1993) and WMS-R (Kertesz & Clydesdale, 1994) to be one of the best neuropsychological measures for discriminating between AD and SVD patients. In a study by Graham et al. (2004), the delayed logical memory subtest of the WMS-R was also considered

the best predictor of dementia. In our study, this subtest showed a good diagnostic accuracy for AD and correctly classified 89% of the patients, but detected only 63% of the SVD patients. These differences could be due to the use of different versions of the subtest (from the WMS-R or the WMS-III). With respect to the immediate condition, the verbal paired associates I subtest was another subtest that showed significant differences between the groups. Together, the logical memory I and verbal paired associates I subtests comprise two auditory process composites: single-trial learning and learning slope. Our study found a statistically significant difference between the dementia groups in single-trial learning but not on learning slope. However, this score must be interpreted by taking into account single-trial learning. As the SVD patients had a higher ability to recall after a single presentation of the material than did the AD patients, they could not improve from the first to the last trial in the logical memory I or in the verbal paired associates I subtests as well as the AD patients. Significant differences between the clinical groups were also registered on four of the delayed measures: logical memory II, faces II and family pictures II subtests and the auditory recognition delayed measure. The latter has already been indicated by Tierney et al. (2001) to be one of the best tests for accurately differentiating SVD patients from AD patients and Traykov et al. (2005) found that the SVD patients perform within normal limits. Similarly, in our study SVD patients and controls did not differ on this measure. In our study, the only delayed subtest that did not show a significant difference between AD and SVD group was the verbal paired associates, which did also not show positive predictive value.

The general memory index (as a composite measure that comprises auditory delayed and recognition memory), the logical memory I and II and the family pictures I and II subtests were those that best discriminated the AD patients from the control subjects. It is reasonable that these are the measures that best assess the temporal lobe dysfunction, due to the tasks involved: learning and free recall of auditory information in the logical memory and of visual information easily auditory encoded in the family pictures. The measures that best discriminated the SVD patients from the healthy controls in our study were the visual immediate, immediate memory and working memory indexes, along with the letter-number sequencing subtest, which are those

that assess the encoding process and working memory, the more impaired cognitive processes in the SVD.

In conclusion, this study suggests that AD and SVD have a different memory functioning and indicated several WMS-III subtests (logical memory I, verbal paired associates I, logical memory II, faces II and family pictures II) along with the auditory recognition delayed measure that discriminated between the two clinical groups. These findings may provide some help in the differential diagnosis between these two pathologies, which has revealed to be difficult especially in the cases with a similar onset and progressive course and because of the memory deficit present in both. Our study also contributes to the development of studies on the validity of the Portuguese version of WMS-III with other clinical samples. Specifically, it highlights the usefulness of evaluating memory in these pathologies using a cognitive battery that assesses several components of this cognitive function (e.g., immediate memory, delayed memory, working memory, free recall, and recognition), in order to detect in which stage of the memory process the disturbance occurs. Our study also provides some important data about how is impaired memory in these two pathologies when compared to healthy subjects and suggests some guidelines about the diagnostic accuracy of the WMS-III. Although this study has showed that memory impairment is less severe in SVD patients than in AD patients, SVD patients' performance is impaired in several dimensions compared to a healthy control group. These deficits should not be overlooked. First because this type of dementia has been little studied, namely when compared to AD, and there are several myths and controversies that should be clarified. Moreover, it has been suggested (Bowler et al., 1997) that in the early stages of dementia, memory is more severely impaired in AD than in VD, reaching a similar level of impairment with the disease progression, which may lead to its underdiagnosis.

Some limitations of this study should be mentioned. First, the sample size is small, particularly for the SVD group, probably because we limited the vascular cases to the subcortical type. Additionally, by adopting the NINDS-AIREN criteria, we narrowed the possibility of diagnostic cases that could be captured by broader diagnostic criteria systems. It is possible that various diagnostic criteria capture different thresholds of VD. However, we believe that our

chosen criteria were more suitable for obtaining a homogeneous group. In addition, there is evidence that suggests that pure VD is rare and most often represents mixed dementia. Although we tried to exclude such cases, the AD pathology can be present without a visible manifestation. With respect to the control group, for which was required that the participants performed above the normative mean on screening tests, we could have created a group of “super healthy” individuals, which may not be representative of the general population. However, this option was taken in an attempt to ensure that control group did not have cognitive impairments, once this group was not subjected to a neuroimaging evaluation. Our groups were not matched for education, thus this confounding variable was statistically controlled as a covariate.

Despite these limitations and the fact that the WMS-III should be used cautiously in the clinical setting and in conjunction with other information (e.g., clinical history, brain anatomy and physiology data), the findings of our study could provide important guidelines to help clinics diagnose dementia.

References

- Almkvist, O., Fratiglioni, L., Aguero-Torres, H., Viitanen, M., & Backman, L. (1999). Cognitive support at episodic encoding and retrieval: similar patterns of utilization in community-based samples of Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 816-830. doi:10.1076/jcen.21.6.816.862
- Alves, G. S., Alves, C. E., Lanna, M. E., Moreira, D. M., Engelhard, E., & Laks, J. (2008). Subcortical ischemic vascular disease and cognition. A systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, 2, 82-90.
- Amar, K. & Wilcock, G. (1996). Vascular dementia. *BMJ*, 312, 227-231. doi:10.1136/bmj.312.7025.227
- Baddeley, A. (2003). Working memory and language: an overview. *Journal of Communication Disorders*, 36, 189-208. doi:10.1016/S0021-9924(03)00019-4
- Baillon, S., Muhommed, S., Marudkar, M., Suribhatla, S., Dennis, M., Spreadbury, C., ...Lindesay, J. (2003). Neuropsychological performance in Alzheimer's disease and vascular dementia: Comparisons in a memory clinic population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 602-608. doi: 10.1002/gps.887
- Ballard, C., Patel, A., Oyebode, F., & Wilcock, G. (1996). Cognitive decline in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and senile dementia of Lewy Body type. *Age and Ageing*, 25, 209-213. doi:10.1093/ageing/25.3.209
- Bowler, J., Eliasziw, M., Steenhuis, R., Munoz, D., Fry, R., Merskey, H., & Hachinski, V. (1997). Comparative evolution of Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia. *Archives of Neurology*, 54, 697-703. doi:10.1001/archneur.1997.00550180021007
- Braak, H. & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology and Aging*, 16, 271-284. doi:10.1016/0197-4580(95)00021-6

- Buckner, R. & Petersen, S. (1996). What does neuroimaging tell us about the role of prefrontal cortex in memory retrieval? *The Neurosciences*, 8, 47-55.
- Cummings, J. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behaviour. *Archives of Neurology*, 50, 873-880. doi:10.1001/archneur.1993.00540080076020
- de la Torre, J. C. (2002). Alzheimer disease as a vascular disorder: Nosological evidence. *Stroke*, 33, 1152-1162. doi:10.1161/01.STR.0000014421.15948.67
- de Paula, V. J., Guimarães, F. M., Diniz, B. S., & Forlenza, O. V. (2009). Neurobiological pathways to Alzheimer's disease. Amyloid-beta, TAU protein or both? *Dementia & Neuropsychologia*, 3, 188-194.
- de Toledo-Morrel, L., Dickerson, B., Sullivan, M. P., Spanovic, C., Wilson, R., & Bennett, D. A. (2000). Hemispheric differences in hippocampal volume predict verbal and spatial memory performance in patients with Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 10, 136-142. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(2000)10:2%3C136::AID-HIPO2%3E3.3.CO;2-A
- Dozono, K., Ishii, N., Nishihara, Y., & Horie, A. (1991). An autopsy study of the incidence of lacunes in relation to age, hypertension, and arteriosclerosis. *Stroke*, 22, 993-996. doi:10.1161/01.STR.22.8.993
- Erkinjuntti, T. (2005). Cerebrovascular disease, vascular cognitive impairment and dementia. *Psychiatry*, 4, 48-51. doi:10.1383/psyt.4.1.48.58315
- Erkinjuntti, T., Inzitari, D., Pantoni, L., Wallin, A., Scheltens, P., Rockwood, K., ... Desmond, D. (2000). Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. Advances in Dementia Research. *Journal of Neural Transmission*, 59 (Suppl. 2), 23-30.
- Fahlander, K., Wahlin, A., Almkvist, O., & Backman, L. (2002). Cognitive functioning in Alzheimer's disease and vascular dementia: further evidence for similar patterns of deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 734-744. doi:10.1076/jcen.24.6.734.8404
- Firmino, H., Simões, M. R., Pinho, S., Cerejeira, J., & Martins, C. (2009). Avaliação Cognitiva de Addenbrooke. Experimental Portuguese Version of the Addenbrooke's Cognitive

- Examination - Revised (ACE-R; J. Hodges, E. Mioshi, 2005[®]). Manual. Psychological Service. Faculty of Psychology and Educational Sciences of University of Coimbra.
- Fletcher, P. & Henson, R. (2001). Frontal lobes and human memory. Insights from functional neuroimaging. *Brain*, *124*, 849-881. doi:10.1093/brain/124.5.849
- Fletcher, P., Shallice, T., Frith, C., Frackowiak, R., & Dolan, R. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain*, *121*, 1249-1259. doi:10.1093/brain/121.7.1249
- 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. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Francis, P., Palmer, A., Snape, M., & Wilcock, G. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *66*, 137-147. doi:10.1136/jnnp.66.2.137
- Geerlings, M., Appelman, A., Vincken, K., Mali, W., & van der Graff, Y. (2009). Association of white matter lesions and lacunar infarcts with executive functioning. The SMART-MR study. *American Journal of Epidemiology*, *170*, 1147-1155. doi:10.1093/aje/kwp256
- Gorelick, P. (2004). Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke*, *35*, 2620-2622. doi:10.1161/01.STR.0000143318.70292.47
- Graham, N. H., Emery, T., & Hodges. (2004). Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*, 61-71.
- Guermazi, A., Míaux, Y., Rovira-Cañellas, A., Suhy, J., Pauls, J., Lopez, R., & Posner, H. (2007). Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiology*, *49*, 1-22. doi:10/1007/s00234-006-0156-2
- Guerreiro, M., Silva, A. P., Botelho, M.A., Leitão, O, & Garcia, C. (1994). Adaptação à população Portuguesa da tradução do "Mini Mental State Examination" (MMSE) [Adaptation to the Portuguese population of the translation of "Mini Mental State Examination" (MMSE)]. *Revista Portuguesa de Neurologia*, *1*, 9.

- Inzitari, D., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Ser, T., Romanelli, & Pantoni, L. (2000). Subcortical vascular dementia as a specific target for clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *903*, 510-521. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06407.x
- Kalaria, R. & Ballard, C. (1999). Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *13*(3), S115-S123. doi:10.1097/00002093-199912003-00017
- Kertesz, A. & Clydesdale, S. (1994). Frontal lobe deficits prominent in vascular dementia. *Archives of Neurology*, *51*, 1226-1231. doi:10.1001/archneur.1994.00540240070018
- Lafosse, J., Reed, B., Mungas, D., Sterling, S., Wahbeh, H., & Jagust, W. (1997). Fluency and memory differences between ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *4*, 514-522. doi:10.1037/0894-4105.11.4.514
- Lamar, M., Podell, K., Carew, T., Cloud, B., Resh, R., Kennedy, C., ...Libon, D. (1997). Perseverative behaviour in Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia. *Neuropsychology*, *11*, 523-534. doi:10.1037/0894-4105.11.4.523
- Libon, D., Bogdanoff, B., Bonavita, J., Skalina, S., Cloud, B., Resh, R., ...Ball, S. (1997). Dementia associated with periventricular and deep white matter alterations: A subtype of subcortical dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *12*, 239-250. doi:10.1016/S0887-6177(96)00041-8
- Lichtenberg, E., Kaufman, A., & Lai, Z. (2002). *Essentials of WMS-III assessment*. New York: Wiley.
- Lo, A., Humphreys, M., Byrne, G., & Pachana, N. (2012). Test-retest reliability and practice effects of the Wechsler Memory Scale-III. *Journal of Neuropsychology*, *6*, 212-231. doi:10.1111/j.1748-6653.2011.02023.x
- Lobo, A., Launer, L., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M., ... Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, *54* (Suppl.5), S4-S9.
- Looi, J. & Sachdev, P. (1999). Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*, *53*, 670-678. doi:10.1212/WNL.53.4.670

- Lukatela, K., Malloy, P., Jenkins, M., & Cohen, R. (1998). The naming deficit in early Alzheimer's and vascular dementia. *Neuropsychology*, *12*, 565-572. doi:10.1037/0894-4105.12.4.565
- Mathias, J. L. & Burke, J. (2009). Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: A meta-analysis. *Neuropsychology*, *23*, 411-423. doi:10.1037/a0015384
- Matsuda, O., Saito, M., & Sugishita, M. (1998). Cognitive deficits of mild dementia: A comparison between of the Alzheimer's type and vascular dementia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *52*, 87-91. doi:10.1111/j.1440-1819.1998.tb00978.x
- McKhann, G., Knopman, D., Chertkow, H., Hyman, B., Jack, C., Kawas, ... Phelps, C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, *7*, 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Moreira, P. & Oliveira, P. (2005). Fisiopatologia da doença de Alzheimer e de outras demências. In A. Castro-Caldas & A. Mendonça, (Cords.), *A doença de Alzheimer e outras demências em Portugal* (41-60). Lisboa: Lidel.
- Mori, E., Yoneda, Y., Yamashita, H., Hirono, N., Ikeda, M., & Yamadori, A. (1997). Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease: An MRI volumetric study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *63*, 214-221. doi:10.1136/jnnp.63.2.214
- Mungas, D., Jagust, W. J., Reed, B. R., Kramer, J. H., Weiner, M. W., Schuff, N., ... Chui, H. (2001). MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology*, *57*, 2229-2235. doi:10.1212/WNL.57.12.2229
- Padovani, A., Di Piero, V., Bragoni, M., Iacoboni, M., Gualdi, G. F., & Lenzi, G. L. (1995). Patterns of neuropsychological impairment in mild dementia: A comparison between Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, *92*, 433-442. doi:10.1111/j.1600-0404.1995.tb00477.x

- Price, C., Jefferson, A., Merino, J., Heilman, K., & Libon, D. (2005). Subcortical vascular dementia: Integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology*, *65*, 376-382. doi:10.1212/01.WNL.0000168877.06011.15
- Reed, B. R., Eberling, J. L., Mungas, D., Weiner, M., & Jagus, J. (2000). Memory failure has different mechanisms in subcortical stroke and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *48*, 275-284. doi:10.1002/1531-8249(200009)48:3%3C275::AID-ANA1%3E3.0.CO;2-C
- Reed, B., Mungas, D., Kramer, J., Ellis, W., Vinters, H., Zarow, C., ...Chui, H. (2007). Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*, *130*, 731-739. doi:10.1093/brain/awl385
- Román, G. (2005). Clinical forms of vascular dementia. In R. H. Paul, R. Cohen, B. Ott, & S. Salloway (Eds.), *Vascular dementia: Cerebrovascular mechanisms and clinical management* (pp. 7-22). Totowa, NJ: Human Press.
- Román, G., Tatemichi, T., Erkinjuntti, T., Cummings, J., Masdeu, J., Garcia, J., ... Scheinberg, P. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, *43*, 250-260. doi:10.1212/WNL.43.2.250
- Smith, E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, *283*, 1657-1661. doi:10.1126/science.283.5408.1657
- Snowdon, D., Greiner, L., Mortimer, J., Riley, K., Greiner, P., & Markesbery, W. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease, the nun study. *JAMA*, *10* (277), 813-817.
- Stewart, J. (2006). The frontal/subcortical dementias: common dementing illnesses associated with prominent and disturbing behavioral changes. *Geriatrics*, *61*, 23-27.
- Taylor, R., Gilleard, C., & McGuire, R. (1996). Patterns of neuropsychological impairment in dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *23*, 13-26. doi:10.1016/0167-4943(96)00704-2

- Tekin, S. & Cummings, J. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 647-654. doi:10.1016/S0022-3999(02)00428-2
- Tierney, M., Black, S., Szalai, J., Snow, G., Fischer, R., Nadon, G., ...Chui, H. (2001). Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer's disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Archives of Neurology*, 58, 1654-1659. doi:10.1001/archneur.58.10.1654
- Traykov, L., Baudic, S., Raoux, N., Latour, F., Rieu, D., Smagghe, A., & Rigaud, A. (2005). Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 229-230, 75-79. doi: 10.1016/j.jns.2004.11.006
- Traykov, L., Baudic, S., Thibaudet, M., Rigaud, A., Smagghe, A., & Boller, F. (2002). Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia: Comparison to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 14, 26-32. doi:10.1159/000058330
- Tulberg, M., Fletcher, E., DeCarli, C., Mungas, D., Reed, B., Harvey, D., ...Jagust, W. (2004). White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*, 27, 246-253. doi:10.1212/01.WNL.0000130530.55104.B5
- Villardita, C. (1993). Alzheimer's disease compared with cerebrovascular dementia: Neuropsychological similarities and differences. *Acta Neurologica Scandinavica*, 87, 299-308. doi:10.1111/j.1600-0404.1993.tb05512.x
- Wechsler, D. (1997/2008). *Escala de Memória de Wechsler – 3ª edição: Manual técnico* [Wechsler Memory Scale – 3rd edition]. Lisboa: Cegoc.
- Wechsler, D. (2008). *Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos – 3ª edição* [Wechsler Adult Intelligence Scale – 3rd edition]. Lisboa: Cegoc.
- Yuspeh, R., Vanderploeg, R., Crowell, T., & Mullan, M. (2002). Differences in executive functioning between Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia.

Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 24, 745-754.

doi:10.1076/jcen.24.6.745.8399

Zola-Morgan, S. & Squire, L. R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annual Reviews of Neuroscience*, 16, 547-563. doi:10.1146/annurev.ne.16.030193.00255

CONCLUSÕES

A DA e DV são as duas causas de demência mais comuns na idade avançada e a perspectiva é a de que a prevalência destas demências continue a aumentar, mantendo a sua proeminência no que diz respeito às principais doenças do envelhecimento (Kalaria et al. 2008; Lobo et al., 2000). Consequentemente, crescem também os gastos dos sistemas de saúde (Gustavsson et al., 2011; Hurd et al., 2013) e torna-se, também por isso, imperativo encontrar métodos de diagnóstico que as detetem numa fase tão precoce quanto possível, de forma a permitir intervenções com tratamentos adequados que impeçam a progressão da doença, e de forma a providenciar apoio aos familiares e aos cuidadores para melhor lidarem com a situação.

A investigação tem avançado neste campo, especialmente do que diz respeito ao diagnóstico precoce, com a inclusão dos biomarcadores nas novas propostas para os critérios de DA (Dubois et al., 2007; Dubois et al., 2014; Jack et al., 2011) e com a proposta inovadora de DCL-V como tentativa de prevenir a manifestação de DV (Hachinski, 1994; Hachinski et al., 2006). Aliada a estes avanços, a avaliação neuropsicológica, incluindo os testes de rastreio cognitivo, continua a ter um papel crítico, quer na deteção precoce quer no diagnóstico diferencial entre envelhecimento normal e patológico e entre os vários tipos de demência (Boustani et al., 2003; Guerreiro, 2005).

Os neuropsicólogos são, frequentemente, solicitados para diferenciar DA de DV (Pimentel et al., 2009), situação que se pode revelar bastante difícil dada a controvérsia em torno do próprio conceito de DV (Moncayo & Bogousslavsky, 1996). Vimos ao longo deste trabalho que os diversos sistemas de classificação diagnóstica continuam a dar primazia ao défice de memória (Haaland. & Swanda, 2008), que há uma grande heterogeneidade etiológica na DV (Román, 2005), que existe evidência da sobreposição entre DA e DV (demência mista) (Snowdon et al., 1997), e que ambas as patologias partilham determinados fatores de risco (de la Torre, 2002).

Se por um lado a DA está relativamente bem estudada, havendo grandes avanços no que diz respeito à compreensão dos mecanismos patofisiológicos que causam esta demência, e no desenvolvimento de métodos de diagnóstico e nas terapêuticas (DeFina et al., 2013), o mesmo

não se verifica no campo da DV. Esta começou a gerar interesse, por parte dos investigadores, desde as suas primeiras descrições no séc. XIX (Gold et al., 2003). No entanto, a par dos avanços no que diz respeito ao seu conhecimento, várias controvérsias e equívocos prejudiciais têm surgido (Moncayo & Bogousslavsky, 1996; Román, 2004). Román (2004) aponta três mitos associados ao não avanço da investigação no campo da DV. O primeiro é o de que a DV não é uma entidade. Esta falsa ideia de que a DV não existe é particularmente destrutiva porque leva à perda de relevância e de prioridade para a investigação. Contudo, as lesões cerebrais, principalmente da substância branca, parecem ser comuns na idade avançada (O'Brien et al., 2002) e o componente mais importante na demência (De Groot et al., 2002). O segundo mito reside na ideia de que a DV é de difícil diagnóstico e que apenas os peritos podem reconhecê-la e identificá-la com exatidão. Não obstante uma grande parte dos casos preencher os critérios do NINDS-AIREN para DV provável (Gold et al., 1997), há também necessidade de melhorar e refinar os critérios diagnósticos atualmente existentes para que estes sejam capazes de identificar os restantes casos. Por último, o terceiro mito diz respeito à terapêutica existente juntamente com a ideia de que a demência mista é muito mais prevalente do que DV pura. Acredita-se que a melhoria nos ensaios clínicos que utilizam anticolinérgicos na DV é devida a DA subjacente e não às lesões vasculares. Contudo, a disfunção colinérgica tem sido documentada na DV (Swartz et al., 2003), independentemente de qualquer patologia de DA concomitante.

Este trabalho pretendeu contribuir para a investigação no que respeita a algumas das lacunas sentidas no campo da DV e, em particular, no nosso país. Especificamente teve como objetivo destacar a complexidade da entidade DV e fornecer algumas orientações teóricas e práticas, estas últimas no campo da avaliação neuropsicológica, para que esta síndrome demencial seja mais facilmente detetada. Este trabalho encontra-se organizado por artigos que se focaram também na DA, mas sobretudo na DV, terminando com algumas conclusões e recomendações que juntas procuram dar resposta às seguintes questões: estará a memória enfraquecida na DVS? Haverá um funcionamento mnésico diferencial na DVS e na DA? Fará sentido manter o requisito de défice de memória nos critérios diagnósticos para DV, tal como se verifica para a DA?

O artigo de revisão (Gonçalves & Pinho, 2014) facultou uma visão global das controvérsias em torno do conceito de DV, em grande parte relacionadas com a heterogeneidade de etiologias (Erkinjuntti, 2005) desta entidade clínica e com os diferentes sistemas de classificação diagnóstica existentes (Wiederkehr et al., 2008), que possuem níveis de sensibilidade e especificidade distintos (Chui et al., 2000). Apresentou a proposta da entidade DCV como possibilidade de compreender um amplo espectro de perturbações cognitivas que partilha uma presumível causa vascular (Hachinski, 1994) e o estreitamento desta definição ao DCL-V, enquanto estado prodrómico de DV. Este facilita o começo da intervenção antes de um estado de demência se tornar manifesto (Rockwood et al., 2000). Foram, ainda, apontadas ideias para a investigação futura, nomeadamente a adoção do termo DCV enquanto termo mais amplo, a partir do qual se deve classificar o subtipo de acordo com a etiologia, resultados neuroimagiológicos e síndrome clínica, bem como a necessidade de desenvolver e aperfeiçoar baterias de testes neuropsicológicos específicos (Desmond, 2004). A DVS deveria ser objeto de ensaios clínicos, no sentido de maximizar a homogeneidade do corte dos grupos de estudo (Erkinjuntti et al., 2000) e sugeriu-se que no seu processo diagnóstico se dê maior ênfase a outros domínios cognitivos que não apenas a memória (Bowler & Hachinski, 2000).

O primeiro estudo empírico (Gonçalves et al., 2014) aponta para que, quando avaliadas com o ACE-R (um teste de rastreio cognitivo breve), a DVS e DA apresentam perfis neuropsicológicos distintos. As principais diferenças significativas verificaram-se ao nível de dois subdomínios: atenção e orientação, e memória. Em ambos os subdomínios os sujeitos com DA mostraram pior desempenho. No entanto, o facto do desempenho destes doentes se ter mostrado mais enfraquecido no subdomínio atenção e orientação, pode ficar a dever-se mais à orientação do que à atenção. De facto, no primeiro dos subdomínios os dois grupos clínicos apenas mostraram diferenças estatisticamente significativas num único subteste, designadamente o que avalia a orientação temporal. No geral, estes resultados estão de acordo com a literatura prévia que tem mostrado que doentes com DA apresentam maiores défices na memória e orientação do que os doentes com DV (Villardita et al., 1993) e dificuldades mais acentuadas na memória quando comparados, especificamente, com a DVS (Graham et al., 2004; Reed, et al.,

2000). Este défice precoce e proeminente de memória, provavelmente, será indicativo dos mecanismos patogénicos da DA, que incluem degeneração do lobo temporal mesial e estruturas límbicas críticas para esta função cognitiva (Braak & Braak, 1995; Zola-Morgan & Squire, 1993).

Como mencionámos anteriormente, apesar do MMSE ser um instrumento de rastreio cognitivo amplamente usado (Boustani et al., 2003; Dufoul et al., 2000), tem no entanto algumas limitações (Ridha & Rossor, 2005) quando usado em determinadas populações clínicas. Uma delas é o facto de ser pouco sensível para detetar os défices que surgem na DVS (O'Sullivan et al., 2007), sendo o ACE-R considerado um instrumento promissor neste sentido (Bak & Mioshi, 2007). No nosso estudo, enquanto instrumento de rastreio cognitivo, o ACE-R mostrou uma sensibilidade máxima para detetar a DVS, identificando corretamente todos os sujeitos com esta patologia (sensibilidade 100%), enquanto o MMSE revelou-se melhor para detetar DA (sensibilidade 97%). Adicionalmente, o MMSE também apresentou menor especificidade comparativamente ao ACE-R, assumindo que um maior número de sujeitos teriam DA quando de facto tinham DVS (87% *vs.* 92%). Estes resultados sugerem, assim, que o ACE-R constitui um instrumento de avaliação cognitiva breve melhor para avaliar a DVS, com maior exatidão diagnóstica, quer para a detetar entre sujeitos saudáveis quer para a diferenciar da DA. Provavelmente, este resultado deve-se ao facto do ACE-R ser um instrumento que abrange maior número de domínios cognitivos (atenção e orientação, memória, fluência verbal, linguagem e visuoespacial), alguns dos quais se encontram usualmente deficitários na DVS (Graham et al., 2004, Lafosse et al., 1997; Tierney et al., 2001).

Relativamente ao segundo estudo empírico (Gonçalves et al., submetido), este mostrou que os pacientes com DA manifestaram pior desempenho global comparativamente aos doentes com DVS, encontrando-se resultados mais baixos na maioria das medidas da WMS-III. Especificamente, os indivíduos com DA apresentaram maiores défices ao nível da memória geral, uma medida compósita da memória diferida e de reconhecimento, e nos compósitos do processo auditivo aprendizagem por ensaio único e retenção. Estes resultados denotam dificuldades em consolidar e armazenar a informação, esquecimento rápido da informação

aprendida anteriormente e, conseqüentemente, fraca capacidade para a reconhecer. Os indivíduos com DA salientaram-se, ainda, por um desempenho considerado normal ao nível da memória de trabalho, de acordo com a classificação qualitativa dos índices principais da WMS-III. Este desempenho normal sugere que a memória de trabalho estaria preservada na patologia da DA ligeira, possivelmente sendo gradualmente mais afetado com a progressão da doença e à medida que a patofisiologia se expande para o lobo frontal (Braak & Braak, 1995).

Por sua vez, os indivíduos com DVS obtiveram melhores resultados médios na maioria das medidas da WMS-III, com exceção do índice principal memória de trabalho e subtestes que o compõem, bem como nos subtestes que avaliam a atenção. Estes doentes alcançaram ainda um ganho relativo do índice memória imediata para o índice auditivo diferido, bem como do índice auditivo diferido para o índice do reconhecimento auditivo. Estes resultados indicam que os défices de atenção nestes doentes podem estar a afetar a aquisição de informação, e os défices executivos típicos da interrupção dos circuitos fronto-subcorticais (Reed et al., 2000) podem estar a prejudicar as estratégias de auto-organização necessárias para acederem à informação armazenada. No entanto, esta última dificuldade é superada através do reconhecimento com a ajuda de pistas semânticas, tal como foi sugerido anteriormente por outros autores (LaFosse et al., 1997; Traykov et al., 2005).

Com base nestes resultados poderemos supor que nestas duas patologias as falhas ocorrem em diferentes fases do ato mnésico, sendo que os doentes com DA parecem ter um verdadeiro problema de memória, ao nível da aquisição e consolidação da informação, enquanto os doentes com DVS teriam um problema de recuperação da mesma. Neste sentido, concluiu-se que os compósitos do processo auditivo são medidas úteis, que acrescentam informação qualitativa importante àquela fornecida pelos índices principais. Estes últimos apenas permitem situar o desempenho dos sujeitos relativamente a um grupo normativo (um grupo de sujeitos normais da mesma faixa etária) (Lichtenberg, Kaufman, & Lai, 2002), possibilitando somente algumas inferências quanto seu funcionamento mnésico. Pelo contrário, os compósitos do processo auditivo fornecem mais informação acerca das relações entre os vários processos que operam nos sistemas de memória.

Além de contribuir para compreender um pouco melhor o desempenho mnésico dos indivíduos com estas patologias no que diz respeito a várias tarefas mnésicas, este estudo também forneceu informação importante acerca de quais as medidas da WMS-III que melhor detetam a DVS e a DA (melhor relação sensibilidade/especificidade) e quais as que melhor as diferenciam. Relativamente aos indivíduos com DA, as medidas que melhor os conseguiram discriminar dos sujeitos saudáveis foram o índice de memória geral, subteste memória lógica I e II e subteste cenas de família I e II. Quanto à DVS as medidas que melhor discriminaram estes doentes dos indivíduos controlo saudáveis foram os índices visual imediato, memória imediata e memória de trabalho e o subteste sequência de letras e números. Por fim, as melhores medidas para diferenciar DVS de DA foram os resultados nos subtestes memória lógica I e II, pares de palavras I, faces II, cenas de família II e a medida de reconhecimento auditivo diferido.

Concluindo, o resultado mais importante é o de que na DA e na DVS parece haver um funcionamento mnésico distinto, caracterizado por um padrão específico de défices. Apesar dos doentes com DVS apresentarem um desempenho mnésico menos debilitado do que os sujeitos com DA, eles obtiveram resultados significativamente menores quando comparados com os sujeitos saudáveis em muitas das medidas da WMS-III, pelo que este défice não deve ser negligenciado. Por este motivo, parece-nos fazer sentido que o défice de memória faça parte dos critérios diagnóstico para a DVS, ao lado do défice das funções executivas, constituindo este último um melhor preditor de incapacidade e declínio funcional (Royall, 2000). No entanto, é importante que sejam avaliados vários componentes da memória, sendo de especial importância a inclusão de medidas de memória de trabalho e de evocação livre e reconhecimento. O nosso estudo vai ao encontro dos resultados encontrados por Tierney et al. (2001) que indicaram os testes de reconhecimento como uma das medidas neuropsicológicas que melhor discriminam a DA da DVS.

No que diz respeito aos instrumentos de avaliação neuropsicológica utilizados, este trabalho contribuiu para o desenvolvimento de estudos de validade do ACE-R e da WMS-III com outras populações clínicas (DA e DVS) e sugeriu algumas orientações acerca da exatidão diagnóstica dos mesmos e do diagnóstico diferencial entre estas patologias.

Por fim, é também importante levantar algumas questões e limitações deste estudo, para que possam ser superadas em investigações futuras e se tenham em consideração quando se pretendem fazer generalizações. Em primeiro lugar, salienta-se o tamanho pequeno da amostra, especialmente o do grupo DVS. No entanto, pensamos que o facto de se ter optado por um subtipo de DV permitiu obter resultados mais fiáveis e, eventualmente, replicáveis em investigações posteriores. Além de que este subtipo, sendo o mais representativo (Rockwood et al., 2000) e o que maiores dificuldades diagnósticas levanta (Inzitari et al., 2000), é também aquele em que mais se justifica haver investigação. Por outro lado, consideramos que este grupo poderia ter sido melhor monitorizado quanto à severidade das lesões da substância branca através de escalas neurorradiológicas específicas (Kim, MacFall, & Payne, 2008), como é o caso da escala de Fazekas (1987) ou da escala de leucoaraiose de Junqué (1990), sendo os sujeitos emparelhados de acordo com a severidade destas lesões. Um estudo de Price et al. (2005) integrando dados neurorradiológicos observou que, pelo menos, 50% da substância branca hemisférica tem de estar envolvida para que os défices da função executiva excedam os défices de memória. Outra questão a melhorar seria submeter também o grupo controlo a avaliação de neuroimagem. Neste estudo a ausência deste procedimento impossibilitou a certeza acerca da ausência de lesões vasculares e/ou atrofia lobar temporal. Outra das limitações prende-se com o facto de que os estudos baseados no diagnóstico clínico serem sempre mais prováveis de serem inconclusivos por causa da eventual sobreposição da patologia de DA e DV. Apesar de termos utilizado critérios diagnósticos e estabelecido critérios de exclusão que clinicamente nos permitissem seleccionar formas de demência ‘pura’, sabemos que a demência mista pode estar presente sem manifestação visível (Vermeer et al., 2003).

Supomos que a escolha feita quanto aos instrumentos de avaliação constitui um ponto forte neste trabalho. A utilização de um instrumento de rastreio (ACE-R), mais completo do que o habitualmente usado (MMSE), permitiu-nos uma compreensão melhor e mais ampla dos perfis neuropsicológicos destas síndromes. A utilização da WMS-III, uma bateria exaustiva de memória, possibilitou avaliar várias dimensões importantes do funcionamento mnésico nestas

patologias e, ao que sabemos, esta utilização não tem sido muito comum em estudos que analisam perfis cognitivos.

Pensamos que este trabalho correspondeu aos objetivos de contribuir para clarificar o conhecimento acerca da DV enquanto entidade clínica e de facultar informação relativa a instrumentos aferidos para a população portuguesa, cujas potencialidades ainda não se encontram maximizadas, permitindo, assim, um melhor conhecimento da sua aplicação em contexto clínico.

Investigação posterior continua a ser, contudo, necessária para determinar com maior exatidão o perfil neuropsicológico da DVS, bem como de outros subtipos de DV, e da demência mista.

Referências

- Bak, T., & Mioshi, E. (2007). A cognitive bedside assessment beyond the MMSE: The Addendrooke's cognitive examination. *Practical Neurology*, 7, 245–249.
- Boustani, M., Peterson, B., Hanson, L., Harris, H., Harris, R., & Lohr, K. (2003). Screening for dementia in primary care: A summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Annals of Internal Medicine*, 138, 927–936. doi:10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00015
- Bowler, V., & Hachinski, V. (2000). Criteria for vascular dementia replacing dogma with data. *Archives of Neurology*, 57, 170-171. doi:10.1001/archneur.57.2.170.
- Chui, H., Mack, W., Jackson, E., Mungas, D., Reed, B., Tinklenberg, J., ... Jagust, W. (2000). Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: A multicenter study of comparability and interrater reliability. *Archives of Neurology*, 57, 191-196. doi: 10.1001/archneur.57.2.191
- De Groot, J., de Leeuw, F., Oudkerk, M., Gijin, J., Hofman, A., Jolles, J., & Breteler, M. (2002). Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Annals of Neurology*, 52, 335-341. doi:10.1002/ana.10294
- De la Torre, J. (2002). Alzheimer disease as a vascular disorder: Nosological evidence. *Stroke*, 33, 1152-1162. doi: 10.1161/01/STR.0000014421.15948.67
- Desmond, D. (2004). The neuropsychology of vascular cognitive impairment: Is there a specific cognitive deficit? *Journal of the Neurological Sciences*, 226, 3-7. doi: 10.1016/j.jns.2004.09.002
- Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., DeKosky, S., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ...Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6, 734-746.
- Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J., Blennow, K., ... Cummings, J. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13, 614-629. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0

- Dufouil, C., Clayton, D., Brayne, C., Chi, L., Dening, T., Paykel, E. S., . . . Huppert, F. A. (2000). Population norms for the MMSE in the very old: Estimates based on longitudinal data. *Neurology*, *55*, 1609–1613. doi:10.1212/WNL.55.11.1609
- Erkinjuntti, T., Inzitari, D., Pantoni, L., Wallin, A., Scheltens, P., Rockwood, K., & Desmond, D. (2000). Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials, is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *903*, 262-272. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06376.x
- Fazekas, F., Chawluk, J., Alavirl, A., Hurtig, H., & Zimmerman, R. (1987). MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology*, *149*, 351-356.
- Gold, G., Fontana, P., & Zekry, D. (2002). Vascular dementia: Past, present and future. *Schweizer Archiv Für Neurologie und Psychiatrie*, *153*, 372-378.
- Gonçalves, C., & Pinho, M. S. (2014). Défice cognitivo de tipo vascular: Controvérsias e desafios. *Psicologia, Saúde & Doenças*, *15*(2), 427-438. doi: <http://dx.doi.org/10.15309/14psd150208>
- Gonçalves, C., Pinho, M. S., Cruz, V., Pais, J., Gens, H., Oliveira, F., ... Santos, J. M. (2014). The portuguese version of Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the diagnosis of subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, *28*, 1-13. [Epub ahead of print] doi: 10.1080/13825585.2014.984652
- Gonçalves, C., Pinho, M. S., Cruz, V., Pais, J., Gens, H., Oliveira, F., ... Santos, J. M. (2014). Memory functioning in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease: A study using the Wechsler Memory Scale-3rd edition. Manuscript submitted for publication.
- Graham, N. H., Emery, T., & Hodges. (2004). Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*, 61-71.

- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., ... Olesen, J. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, *21*, 718-779. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.08.008
- Hachinski, V. (1994). Vascular dementia: A radical redefinition. *Dementia*, *5*, 130-132.
- Hachinski, V., Iadecola, C., Petersen, R., Breteler, M., Nyenhuis, D., Black, S., ... Leblanc, G. (2006). National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, *37*, 2220-2241. doi: 10.1161/01.STR.0000237236.88823.47
- Haaland, K., & Swanda, R. (2008). Vascular dementia. In J. Morgan & J. Ricker (Eds.), *Textbook of clinical neuropsychology* (pp. 384-391). New York: Psychology Press.
- Hurd, M., Martorell, P., Delavande, A., Mullen, K., & Langa, K. (2013). Monetary costs of dementia in the United States. *The New England Journal of Medicine*, *368*, 1326-1334. doi: 10.1056/NEJMsa1204629
- Inzitari, D., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Ser, T., Romanelli, M., & Pantoni, L. (2000). Subcortical vascular dementia as a specific target for clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *903*, 510-521. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06407.x
- Jack, C., Albert, M., Knopman, D., McKhanm, G., Sperling, R., Carrillo, M., ... Phelps, C. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*, 257-262.
- Junqué, C., Pujol, J., Vendrell, P., Bruna, O., Jódar, M., Ribas, J., ... Martí-Vilalta, J. (1990). Leuko-araiose on magnetic resonante Imaging and Speedy of mental processing. *Archives of Neurology*, *47*, 151-156. doi: 10.1001/archneur.1990.00530020047013
- Kalaria, R., Maestre, G., Arizaga, R., Friedland, R., Galasko, D., Hall, K., ... Perry, E. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: Prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurology*, *7*, 812-826. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70169-8

- Kim, K., MacFall, J., & Payne, M. (2008). Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in the elderly. *Biological Psychiatry*, *64*, 273-280. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024
- Lafosse, J., Reed, B., Mungas, D., Sterling, S., Wahbeh, H., & Jagust, W. (1997). Fluency and memory differences between ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *4*, 514-522. doi:10.1037/0894-4105.11.4.514
- Lichtenberg, E., Kaufman, A., & Lai, Z. (2002). *Essentials of WMS-III assessment*. New York: Wiley.
- Moncayo, J., & Bogousslavsky, J. (1996). Vascular dementia: Persisting controversies and questions. *European Journal of Neurology*, *3*, 299-308.
- O'Brien, J., Wiseman, R., Burton, E., Barber, B., Wesnes, K., Saxby, B., & Ford, G. (2002). Cognitive associations of subcortical white matter lesions in older people. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *977*, 436-444.
- O'Sullivan, M., Morris, R. G., & Markus, H. S. (2005). Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *76*, 1140-1145. doi:10.1136/jnnp.2004.045963
- Price, C., Jefferson, A., Merino, J., Heilman, K., & Libon, D. (2005). Subcortical vascular dementia: Integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology*, *65*, 376-382. doi:10.1212/01.WNL.0000168877.06011.15
- Reed, B., Eberling, J., Mungas, D., Weiner, M., & Jagus, J. (2000). Memory failure has different mechanisms in subcortical stroke and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *48*, 275-284. doi: 10.1002/1531-8249(200009)48:3%3C275::AIDANA1%3E3.0.CO;2-C
- Ridha, B., & Rossor, M. (2005). Mini mental state examination. *Practical Neurology*, *5*, 298-303. doi:10.1111/j.1474-7766.2005.00333.x
- Rockwood, K., Wentzel, C., Hachinski, V., Hogan, D., MacKnight, C., & McDowell, I. (2000). Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*, *54*, 447-451. doi: 10.1212/WNL.54.2.447

- Román, G. (2004). Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 226, 49-52.
- Román, G. (2005). Clinical forms of vascular dementia. In R. H. Paul, R. Cohen, B. Ott, & S. Salloway (Eds.), *Vascular dementia: Cerebrovascular mechanisms and clinical management* (pp. 7-22). Totowa, NJ: Human Press.
- Rockwood, K., Wentzel, C., Hachinski, V., Hogan, D., MacKnight, C., & McDowell, I. (2000). Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*, 54, 447-451. doi: 10.1212/WNL.54.2.447
- Royall, D. (2000). Executive cognitive impairment: A novel perspective on dementia. *Neuroepidemiology*, 19, 293-299.
- Swartz, R. Sahlas, D., & Black, S. (2003). Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: does location of white matter signal hyperintensities matter? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 12, 29-36.
- Tierney, M., Black, S., Szalai, J., Snow, G., Fischer, R., Nadon, G., ...Chui, H. (2001). Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer's disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Archives of Neurology*, 58, 1654-1659. doi:10.1001/archneur.58.10.1654
- Traykov, L., Baudic, S., Raoux, N., Latour, F., Rieu, D., Smagghe, A., & Rigaud, A. (2005). Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 229-230, 75-79. doi: 10.1016/j.jns.2004.11.006
- Vermeer, S., Prins, M., Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P., & Breteler, M. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *The New England Journal of Medicine*, 348, 1215-1222. doi: 10.1056/NEJMoa022066
- Villardita, C. (1993). Alzheimer's disease compared with cerebrovascular dementia: Neuropsychological similarities and differences. *Acta Neurologica Scandinavica*, 87, 299-308. doi:10.1111/j.1600-0404.1993.tb05512.x

Wiederkehr, S., Simard, M., Fortin, C., & van Reekum, R. (2008). Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: A critical review. Part I. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20, 150-161. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.2.150Es

Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1993). The neuroanatomy of memory. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 574-563.