



CATÓLICA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

LISBOA · PORTO

**UMA REVISÃO SCOPING: A INFLUÊNCIA DA RESERVA COGNITIVA NA
PROTEÇÃO DO ESTADO COGNITIVO PÓS-LESÃO CEREBRAL ADQUIRIDA**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para
obtenção do grau de mestre em
Neuropsicologia

Por

Inês Sofia Novo Nunes

Lisboa, 2021



CATÓLICA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

LISBOA · PORTO

**UMA REVISÃO SCOPING: A INFLUÊNCIA DA RESERVA COGNITIVA NA
PROTEÇÃO DO ESTADO COGNITIVO PÓS-LESÃO CEREBRAL ADQUIRIDA**

SCOPING REVIEW: THE INFLUENCE OF COGNITIVE RESERVE IN THE
PROTECTION OF THE COGNITIVE STATUS AFTER AN ACQUIRED BRAIN INJURY

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para
obtenção do grau de mestre em
Neuropsicologia

Por

Inês Sofia Novo Nunes

Sob a Orientação de Professora Doutora Maria Vânia Silva Nunes

Lisboa, 2021

RESUMO

Introdução A Reserva Cognitiva (RC) tenta explicar a variabilidade no desempenho cognitivo de indivíduos com graus semelhantes de lesão cerebral. A variabilidade individual da RC é modulada pela interação das capacidades inatas e das exposições ao longo da vida, que podem atuar como fatores protetores contra os efeitos clínicos da neuropatologia. Indivíduos com maior RC parecem apresentar um melhor desempenho cognitivo após uma lesão cerebral. A presente revisão teve como objetivo identificar e mapear a evidência científica disponível na literatura sobre a influência da RC na proteção do estado cognitivo após uma Lesão Cerebral Adquirida (LCA).

Metodologia Realizou-se uma revisão *scoping* da literatura que seguiu a metodologia preconizada pelo *Joanna Briggs Institute*. Foi efetuada uma pesquisa de literatura por estudos publicados e não-publicados até outubro de 2020 em revistas científicas com revisão por pares, nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *CINAHL*.

Resultados Foram selecionados e analisados vinte e um estudos publicados entre 2003 e 2020. A análise de literatura apresentada permitiu constatar que a RC tem um efeito positivo sobre o estado cognitivo pós-LCA. Foram utilizados vários indicadores para avaliar a RC, incluindo o QI pré-mórbido estimado, a escolaridade, a ocupação profissional, o estatuto socioeconómico, a participação em atividades de lazer, o bilinguismo e a integração social. Os indicadores da RC constituem um conjunto de variáveis que podem ter influência significativa no estado cognitivo. Maiores níveis de RC foram associados a menores défices após a LCA.

Conclusões Apesar de ser necessária mais investigação para uma melhor compreensão do impacto da RC na cognição, pode-se concluir que a RC tem influência na proteção do estado cognitivo após uma LCA. Estes resultados suportam o papel da RC no estado cognitivo pós-LCA, e podem fornecer informação importante para o prognóstico destes pacientes, bem como ajudar a desenvolver planos de reabilitação mais adequados.

PALAVRAS-CHAVE lesão cerebral adquirida; reserva cognitiva; cognição; estado cognitivo

ABSTRACT

Background Cognitive Reserve (CR) hypothesis was introduced to account for the variability in cognitive performance of patients with similar degrees of brain injury or pathology. The individual variability of CR is modulated by the interaction of innate capacities and exposures throughout life, which can act as protectors against neuropathology's clinical effects. Individuals with higher CR appear to have a better cognitive performance after a brain injury. The present review aimed to identify and map the scientific evidence available in the literature regarding CR's influence in the protection of the cognitive status after an Acquired Brain Injury (ABI).

Methods A scoping review was conducted using the Joanna Briggs Institute methodology. A literature search was performed for published and unpublished studies until October 2020 in scientific journals with peer review in PubMed, Scopus, and CINAHL databases.

Results Twenty-one studies published between 2003 and 2020 were selected and analyzed. The literature analysis showed that CR has a positive effect on cognitive status after an ABI. Various proxies were used to assess CR, including estimated pre-morbid IQ, education, occupation, socioeconomic status, leisure activities, bilingualism and social integration. CR proxies constitute a set of variables that may have a significant influence on cognitive status. Higher CR levels were associated with lower cognitive impairment after an ABI.

Conclusions Although more research is needed for a complete understanding of CR's impact on cognition, the synthesis of these studies confirmed that there is evidence on the beneficial impact of CR on cognitive status after an ABI. These findings support CR's role in cognitive status following an ABI and may provide additional information for prognosis and rehabilitation plans.

KEYWORDS acquired brain injury; cognitive reserve; cognition; cognitive function

AGRADECIMENTOS

À *Professora Doutora Maria Vânia Silva Nunes* agradeço a disponibilidade, o apoio e a orientação ao longo da elaboração deste trabalho. Obrigada por todos os seus conselhos, sugestões e ensinamentos ao longo dos últimos cinco anos. É uma inspiração para mim, como pessoa e profissional que é.

À *Minha Mãe* em especial, agradeço por todo o esforço, motivação, paciência e amor. Pelas longas chamadas de saudade. Por todas as palavras de conforto nos momentos difíceis. Por nunca duvidar e acreditar sempre em mim.

Ao Meu Pai, à Minha Irmã e à Minha Família, um enorme obrigada por acreditarem sempre em mim e naquilo que faço. Agradeço todo o apoio incondicional de sempre.

Ao *Joel* agradeço por todo o apoio, carinho e motivação.

Por fim, agradeço aos meus amigos e a todos aqueles que, direta ou indiretamente, me apoiaram ao longo desta caminhada e que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Para ti Avó Nilde.

Pelo teu entusiasmo de sempre. Onde quer que estejas, estarás sempre comigo.

LISTA DE SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CRC	<i>Cuestionario de Reserva Cognitiva</i>
CRIq	<i>Cognitive Reserve Index questionnaire</i>
CRQ	<i>Cognitive Reserve Questionnaire</i>
CRS	<i>Cognitive Reserve Scale</i>
ECG	Escala de Coma de Glasgow
EUA	Estados Unidos da América
GC	Grupo de Controlo
LCA	Lesão Cerebral Adquirida
LEQ	<i>Lifetime of Experiences Questionnaire</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
PCAS	<i>Premorbid Cognitive Abilities Scale</i>
QI	Quociente de Inteligência
RC	Reserva Cognitiva
RCE	Reserva Cerebral
RICE	<i>Retrospective Indigenous Childhood Enrichment</i>
RS	Revisão <i>Scoping</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPC	Síndrome Pós-Concussional
TCE	Traumatismo Crânio-Encefálico

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	1
II. ENQUADRAMENTO TEÓRICO	3
2.1 A RESERVA COGNITIVA	3
2.1.1 O conceito de Reserva.....	3
2.1.2 Reserva Cerebral.....	3
2.1.3 Reserva Cognitiva.....	4
2.1.4 Indicadores da Reserva Cognitiva	5
2.2 A LESÃO CEREBRAL ADQUIRIDA	9
2.2.1 O estado cognitivo pós-Lesão Cerebral Adquirida	10
2.3 A RESERVA COGNITIVA E O ESTADO COGNITIVO PÓS-LESÃO CEREBRAL ADQUIRIDA	11
III. METODOLOGIA.....	15
3.1 CARATERIZAÇÃO DO ESTUDO	15
3.2 QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO E OBJETIVOS DO ESTUDO	15
3.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	16
3.4 ESTRATÉGIA DE PESQUISA	17
3.5 PROCEDIMENTO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	20
IV. RESULTADOS	21
V. DISCUSSÃO DE RESULTADOS	39
VI. CONCLUSÃO	48
VII. REFERÊNCIAS.....	50

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. FATORES E MECANISMOS QUE PODEM INFLUENCIAR A MANIFESTAÇÃO COGNITIVA DA LCA ...	13
FIGURA 2. FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DAS REFERÊNCIAS.....	22

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1. MÉTODO PCC	16
TABELA 2. EXPRESSÃO DE PESQUISA PARA AS BASES DE DADOS INCLUÍDAS NA RS	18
TABELA 3. PRINCIPAIS CARATERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA RS.....	23
TABELA 4. SÍNTESE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA RS	29

I. INTRODUÇÃO

A Lesão Cerebral Adquirida (LCA) é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade neurológica permanente no mundo, sendo atualmente reconhecida como uma questão de saúde pública pela sua prevalência e gravidade (Baguley, Slewa-Younan, Lazarus & Green, 2000; Sohlberg & Mateer, 2001). As principais causas de LCA são os Traumatismos Crânio-Encefálicos (TCE) e os Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) (Sohlberg & Mateer, 2001).

As sequelas da LCA resultam, muitas vezes, em alterações significativas nas várias esferas do funcionamento: físico, psicológico (cognitivo e emocional), social, vocacional e familiar. Estas alterações podem permanecer durante décadas, ou mesmo durante toda a vida (Lezak, Howieson, Bigler & Tranel, 2012), interferindo de forma significativa na qualidade de vida do indivíduo e constituindo-se como preditores de incapacidade a longo prazo (Ben-Yishay *et al.*, 1985; Cicerone, 2004; Lezak *et al.*, 2012). O desenvolvimento médico-científico permitiu melhorar a recuperação físico-funcional, bem como a taxa de sobrevivência e longevidade destes indivíduos. No entanto, os défices cognitivos, emocionais e comportamentais são muitas vezes as mais persistentes e proeminentes sequelas da lesão cerebral, mesmo na presença de uma boa recuperação neurológica, e tendem a ser a principal causa de restrições à reintegração destas pessoas aos diversos contextos de vida (Cicerone *et al.*, 2000; Lezak *et al.*, 2012). Por este motivo, a LCA tem sido designada como uma “epidemia silenciosa” (Baguley *et al.*, 2000; Rusnak, 2013).

O impacto da LCA depende das particularidades individuais neuroanatômicas e fisiológicas do sujeito, bem como de características pessoais prévias à lesão (Lezak *et al.*, 2012). Neste sentido, indivíduos com lesão cerebral da mesma gravidade demonstram, por vezes, resultados cognitivos e funcionais diferentes (McHugh *et al.*, 2010; Nichol *et al.*, 2011). Para explicar as diferenças nos resultados, têm sido estudados possíveis fatores prognósticos em pacientes com LCA, relacionados com a própria lesão (Allanson, Pestell, Gignac, Yeo & Weinborn, 2017; Avesani *et al.*, 2018; Harvey, 2015) e com as características pessoais, sociodemográficas e psicológicas do indivíduo (Hukkelhoven *et al.*, 2003; Hoofien, Vakil, Gilboa, Donovan & Barak, 2002; Seagly, O’Neil & Hanks, 2018; Van der Naalt *et al.*, 2017). De forma a clarificar as diferenças individuais que podem determinar os resultados após a LCA, surgiu o conceito de Reserva Cognitiva (RC). Este conceito sugere que existem fatores específicos de cada indivíduo que podem atuar como protetores contra os efeitos

clínicos da neuropatologia (Cosentino & Stern, 2013). Isto é, na prática, cada indivíduo possui uma reserva que atua como fator protetor contra os efeitos nocivos do insulto cerebral, sendo que quanto maior esta reserva, maior o seu efeito protetor (Stern, 2002, 2009).

A heterogeneidade do estado cognitivo pós-LCA evidencia a importância de compreender melhor os fatores que podem contribuir para melhores resultados e maior recuperação do estado cognitivo pós-LCA. Atendendo ao número de casos de LCA existentes, é imperativo investir numa maior compreensão da LCA e das suas sequelas (Menon & Bryant, 2019), bem como no desenvolvimento de ferramentas e estratégias para um prognóstico adequado e eficaz (Wilson, 2011).

Nos últimos anos têm sido publicados estudos a investigar a influência da RC na proteção do estado cognitivo pós-LCA. Contudo, uma pesquisa preliminar realizada na *Cochrane Library*, *JB I Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, *PROSPERO*, *PubMed* e *Scopus*, revelou que não existe nenhuma revisão da literatura (publicada ou a ser realizada) sobre a influência da RC na proteção do estado cognitivo após uma LCA. Consequentemente, decidiu-se realizar uma *Revisão Scoping*, orientada pela metodologia proposta pelo *Joanna Briggs Institute for Scoping Reviews* (Peters *et al.*, 2015), com o objetivo de identificar e sintetizar a evidência existente relativamente à influência da RC na proteção do estado cognitivo pós-LCA.

II. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

2.1 A Reserva Cognitiva

2.1.1 O conceito de Reserva

O conceito de 'reserva' surge de um fenómeno empiricamente constatado na prática clínica e documentado na literatura – a observação de que não parece haver uma relação direta e proporcional entre o grau de patologia ou lesão cerebral e a sua manifestação clínica (Stern, 2009). Sugere-se que na base desta discrepância entre estrutura e função cerebral, existem fatores específicos de cada indivíduo que podem atuar como protetores contra os efeitos clínicos da neuropatologia (Cosentino & Stern, 2013). Isto é, na prática, cada indivíduo possui uma reserva que atua como fator protetor contra os efeitos nocivos da senescência ou do insulto cerebral, sendo que quanto maior esta reserva, maior o seu efeito protetor. Há dois modelos que pretendem explicar o constructo de 'reserva', um modelo de reserva passiva e o outro de reserva ativa, que devem ser considerados modelos complementares (Stern, 2002, 2009).

2.1.2 Reserva Cerebral

O modelo que postula uma reserva passiva designa-se por Reserva Cerebral (RCE) e refere-se às diferenças biológicas individuais na quantidade de substrato neural disponível, que podem ajudar a tolerar os efeitos adversos da neuropatologia (Satz, 1993; Stern, 2002). Assim, uma pessoa com maior volume cerebral, maior densidade neuronal e maior conectividade sináptica, possui uma maior proteção contra a patologia, sendo necessário um maior nível de alterações para que se ultrapasse um suposto limiar e se tornem visíveis as manifestações clínicas (Satz, 1993; Stern, 2002, 2009). Este modelo passivo é sustentado por estudos que demonstram uma menor incidência de demência em indivíduos com maior volume cerebral (Mathias & Wheaton, 2015; Solé-Padullés *et al.*, 2009; Stern, 2009), e que identificam esta condição como um fator protetor contra a neuropatologia (Nithianantharajah & Hanna, 2009). No entanto, esta teoria pressupõe que o suposto limiar é fixo e que ao ser ultrapassado o indivíduo terá consequências funcionais, não tendo em conta as diferenças individuais relativamente ao processamento cognitivo de tarefas (Stern, 2002). Atualmente, não há dúvidas de que o funcionamento cognitivo e a estrutura cerebral têm uma ligação causal mútua, pelo que a sua desvinculação não reflete realisticamente a biologia do ser humano (Jones *et al.*, 2011).

2.1.3 Reserva Cognitiva

O modelo ativo de reserva tem uma perspectiva mais dinâmica e menos quantitativa que o modelo de RCE. Segundo a última revisão por Stern e colegas (2018), o termo Reserva Cognitiva (RC) refere-se à capacidade de adaptação (isto é, eficiência, capacidade e flexibilidade) do processamento cognitivo que ajuda a explicar a suscetibilidade diferencial das capacidades cognitivas ou funções do dia-a-dia ao envelhecimento, patologia ou insulto cerebral. Deste modo, um indivíduo com maior RC terá redes cognitivas mais eficientes, redes de capacidade superior e maior flexibilidade na seleção destas redes (Stern, 2006, 2009). Propõe-se que a RC é suportada por processos cerebrais funcionais mais adaptáveis, sendo que estes processos se referem às redes cerebrais associadas ao desempenho de determinada tarefa, e ao padrão de interação dessas mesmas redes (Stern *et al.*, 2018). O constructo da RC pretende explicar como é que as diferenças individuais nas redes neurais e no processamento cognitivo podem estar subjacentes a diferentes formas de lidar com a patologia ou lesão cerebral (Stern, 2009). Esta variabilidade individual da RC é modulada pela interação das capacidades inatas (*in utero* ou geneticamente determinadas) e das exposições ao longo da vida (capacidade cognitiva global, escolaridade, ocupação profissional, atividade física, atividades de lazer e participação social), que podem atuar como protetores contra os efeitos clínicos da neuropatologia (Barulli & Stern, 2013; Levi, Rassovsky, Agranov, Sela-Kaufman & Vakil, 2013; Stern *et al.*, 2018).

O modelo da RC sugere que o cérebro reage ativamente à lesão, através de dois componentes: a *reserva neural* e a *compensação neural* (Stern, 2009). A *reserva neural* refere-se ao recrutamento de processos cognitivos pré-existentes, isto é, redes que se desenvolvem ao longo da vida e que são mais prováveis de sustentar lesão sem alterar o funcionamento, por terem maior capacidade ou por serem mais flexíveis e eficientes. A reserva neural engloba a maioria das diferenças observadas entre indivíduos saudáveis em tarefas cognitivas, e postula-se que essas diferenças podem significar uma maior resistência a mudanças cerebrais, quer patológicas quer associadas ao envelhecimento (Barulli & Stern 2013; Marques *et al.*, 2016; Stern, 2009, 2012). Já a *compensação neural* refere-se a alterações no processamento cognitivo que ocorrem para lidar com a patologia cerebral, quando as redes primárias relacionadas com a tarefa estão comprometidas, sendo necessário o uso de redes adicionais e compensatórias para alcançar a mesma tarefa (Barulli & Stern, 2013; Stern, 2009).

Os processos cerebrais cognitivos que suportam a RC podem apresentar-se já antes do início da patologia cerebral. Desta forma, podem existir diferenças individuais

na necessidade ou capacidade de adaptar os processos cognitivos novos ou compensatórios para manter a função, perante alterações cerebrais relacionados com a idade ou doença (Stern *et al.*, 2018). De acordo com a RC, o cérebro lida ativamente com as alterações que vão surgindo, maximizando o seu desempenho através do recrutamento diferencial de redes neuronais, que por sua vez, refletem diferentes estratégias cognitivas – o que explica porque indivíduos com alterações cerebrais semelhantes podem ter manifestações clínicas diferentes (Stern, 2002; Stern *et al.*, 2018). Na prática, os indivíduos com maior RC conseguem tolerar mais atrofia nas redes primárias, por serem mais flexíveis e eficientes, conseguindo manter o seu desempenho, sem necessidade de usar uma rede secundária. No entanto, quando é necessário usar uma rede secundária, não especializada na tarefa, indivíduos com maior RC têm ainda melhor desempenho em comparação com indivíduos com menor RC (Stern, 2012).

Existe uma vasta evidência epidemiológica e experimental para o papel protetor da RC no estado cognitivo nas doenças neurodegenerativas (Bennett *et al.*, 2003; Foley *et al.*, 2012; Hindle *et al.*, 2016) e no envelhecimento normal (Cabeza *et al.*, 2018; Duda, Puente & Miller, 2014). No entanto, é importante realçar que a RC não representa um mecanismo compensatório somente em doenças neurodegenerativas ou relacionadas com a idade. O conceito deve ser relevante em qualquer situação em que o cérebro sofra uma lesão. Deste modo, a RC tem demonstrado ter também um papel protetor na recuperação da LCA (Fay *et al.*, 2010; Mathias & Wheaton, 2015; Robertson & Murre, 1999; Schneider *et al.*, 2014; Verghese, Wang, Katz, Sanders & Lipton, 2009). Apesar dos poucos estudos de RC em LCA, estes demonstram resultados promissores.

2.1.4 Indicadores da Reserva Cognitiva

Uma vez que a RC é um conceito hipotético, não pode ser medido diretamente. Para se estimar este constructo multifatorial, recorre-se a vários indicadores – os chamados *proxies* da RC. É frequente utilizar-se medidas de escolaridade, capacidade intelectual, literacia, atividade profissional e participação em atividades de lazer, por existir uma associação robusta entre a participação nestas dimensões e o funcionamento cognitivo (Jones *et al.*, 2011; Satz, Cole, Hardy & Rassovsky, 2010). Cada um destes fatores parece atuar como um efeito protetor contra o envelhecimento normal e patológico, bem como contra a lesão cerebral (Levi *et al.*, 2013; Liu, Cai, Xue, Zhou & Wu, 2013; Stern, 2002, 2012).

O indicador de RC mais utilizado é o nível de escolaridade - engloba o conhecimento e as competências adquiridas através da escolaridade formal -, e tem

sido considerado um fator protetor contra défices resultantes de lesões cerebrais (Bennett *et al.*, 2003; Farfel *et al.*, 2013; Sumowski *et al.*, 2013; Stern, 2002). Vários estudos têm demonstrado que a escolaridade tem um efeito moderador na relação entre indicadores patológicos e o desempenho em tarefas neuropsicológicas, com maiores níveis de escolaridade associados a um melhor desempenho cognitivo e maior sobrevivência a longo termo (Bennett *et al.*, 2003; Rentz *et al.*, 2010; Stern, Albert, Tang & Tsai, 1999). Além disso, indivíduos com mais anos de escolaridade demonstram menor declínio cognitivo em diferentes domínios – linguagem, funcionamento executivo e memória -, em comparação com indivíduos com menos anos de escolaridade. E em pacientes com níveis semelhantes de patologia, maiores níveis de escolaridade têm sido associados com menor défice cognitivo (Bennett *et al.*, 2003; Dufouil, Alperovitch & Tzourio, 2003; Kessels *et al.*, 2017; Meng & D'Arcy, 2012; Nunnari, Bramanti & Marino, 2014; Roe, Xiong, Miller & Morris, 2007).

A escolaridade pode contribuir tanto para aumentar a RCE, promovendo o crescimento sináptico, como para aumentar a RC, estimulando o desenvolvimento de novas estratégias cognitivas (Angel, Fay, Bouazzaoui, Baudouin & Isingrini, 2010; Jefferson *et al.*, 2011; Jones *et al.*, 2011). Deste modo, a escolaridade tem um claro efeito benéfico no desenvolvimento cerebral e cognitivo, estando associada a um aumento das capacidades de recrutamento de redes neurais envolvidas no desempenho de tarefas complexas (Stern *et al.*, 2005) e aumento da conectividade neural (Arenaza-Urquijo *et al.*, 2013), que por sua vez está associada a uma maior capacidade de RC.

Apesar do evidente efeito benéfico da escolaridade no desenvolvimento cognitivo, não é o único indicador da exigência ambiental e das experiências de cada indivíduo e por isso, a escolaridade não deve ser utilizada como medida única da RC (Kramer, Bherer, Colcombe, Dong & Greenough, 2004). Desta forma, devem ser tidos em conta outros fatores que contribuem para a estrutura cognitiva e RC, além do percurso escolar. Existe também a possibilidade de a escolaridade se relacionar com o desempenho cognitivo por via de outros mecanismos que não a RC diretamente (Jones *et al.*, 2011) Por exemplo, um nível de escolaridade mais elevado pode estar associado a uma maior empregabilidade, o que por sua vez implica um maior nível de exigência cognitiva, e, conseqüentemente, possibilita o acesso a um rendimento mais elevado, promovendo fatores que provavelmente influenciam o estilo de vida e a participação em atividades enriquecedoras ao longo da vida (Kramer *et al.*, 2004).

A ocupação profissional também é um indicador comum da RC, isto porque, as exigências laborais referem-se a exigências físicas, sociais e cognitivas que um

indivíduo enfrenta no seu meio profissional (Nithianantharajah & Hannah, 2009). Deste modo, sugere-se que um emprego com maior exigência laboral fornece uma maior RC. Os indivíduos com maior exigência ocupacional têm melhor desempenho cognitivo e menor probabilidade de desenvolver doenças neurológicas e psiquiátricas (Gajewski *et al.*, 2010; Sánchez, Torrellas, Martín & Barrera, 2011). Esta hipótese é corroborada pelo pressuposto da neuroplasticidade (Whalley, Deary, Appleton & Starr, 2004), uma vez que a exigência profissional sobre o funcionamento cognitivo está associada a um aumento e diversificação das vias neuronais, facilitando a eficácia e o uso adaptativo do processamento cognitivo, fazendo assim da ocupação profissional um bom preditor da RC (Stern, 2002).

A ocupação profissional e a escolaridade têm um papel importante no desenvolvimento de RC, mas outros fatores ambientais como a participação em atividades de lazer, que implicam igualmente exigências cognitivas, físicas e sociais, são também relevantes (Stern, 2009). A participação em atividades cognitivamente estimulantes - definidas por indicadores como número de *hobbies* que o indivíduo tem, número de livros lidos, viajar com amigos e fazer trabalho comunitário - parece ter uma ação positiva no funcionamento cognitivo (Kramer *et al.*, 2004). Estas atividades podem aumentar a atividade sináptica e a eficiência das redes neuronais, bem como o uso mais eficaz de redes neuronais alternativas, tendo assim uma maior flexibilidade para alterar as redes neuronais (Scarmeas & Stern, 2003). Neste sentido, a participação em atividades de lazer pode ajudar a reduzir o declínio cognitivo através da construção de RC (Foubert-Samier *et al.*, 2012; Sánchez *et al.*, 2011; Sanchez-Lopez *et al.*, 2018), redução de stress crónico e pela promoção de um estilo de vida saudável. A participação continuada em atividades cognitivas ao longo da vida pode atuar como fator protetor contra o declínio cognitivo no caso de lesão ou patologia cerebral (Wilson, 2002), estando associado a um menor risco de desenvolver demência (Karp *et al.*, 2006; Stern & Munn, 2010; Verghese *et al.*, 2003; Wang, Karp, Winblad & Fratiglioni, 2002) e défice cognitivo ligeiro (Verghese *et al.*, 2006; Verghese *et al.*, 2009).

Outros indicadores da RC incluem o bilinguismo (Schweizer, Ware, Fischer, Craik & Bialystok, 2012) e a capacidade intelectual pré-mórbida, estimada geralmente pelo Quociente de Inteligência (QI) (Scarmeas *et al.*, 2003; Stern *et al.*, 2005; Solé-Padullés *et al.*, 2009). O QI pré-mórbido é avaliado através de testes que avaliam as funções cognitivas consideradas marcadoras da inteligência cristalizada, por estas funções se demonstrarem resistentes ao insulto cerebral (Alexander *et al.*, 1997). Um maior nível de QI tem sido associado a uma maior capacidade de RC (Tucker & Stern, 2011; Stern, 2012) e a um menor défice cognitivo pós-lesão cerebral (Lo & Jagust, 2013;

Schmand *et al.*, 1997; Stern, 2006; Sumowski *et al.*, 2014; Xu, Yu, Tan & Tan, 2015). Contudo, apesar da sua correlação, o QI pré-mórbido e a RC são constructos distintos, uma vez que o QI é considerado uma medida de desempenho cognitivo, ao contrário da RC (Nucci, Mapelli & Mondini, 2012). Para além de que, a escolaridade e as experiências de vida têm um impacto igual ou superior ao que é obtido através da medida de QI (Stern, 2009).

Relativamente à influência dos indicadores de RC nos domínios cognitivos, a escolaridade tem sido fortemente correlacionada com a memória (Angel *et al.*, 2010), enquanto a correlação com o funcionamento executivo tem sido inferior (Jefferson *et al.*, 2011; Mueller, Raymond & Yochim, 2013). A ocupação profissional e a participação em atividades estimulantes demonstram uma forte e moderada correlação, respetivamente, com as funções executivas (Foubert-Samier *et al.*, 2012; Lin, Friedman, Quinn, Chen & Mapstone, 2012), associando-se a uma maior eficácia e flexibilidade de estratégias cognitivas (Tucker & Stern, 2001). No entanto, a ocupação profissional e a participação em atividades estimulantes demonstram uma baixa correlação com a memória (Leung *et al.*, 2010; Lin *et al.*, 2012). Estes resultados demonstram que cada indicador da RC pode ter diferentes influências consoante os domínios cognitivos (Opdebeeck, Martyr & Clare, 2016). No entanto, os indicadores em conjunto exercem uma influência generalizada no desempenho cognitivo, e são mais protetores do declínio cognitivo (Valenzuela *et al.*, 2011). Assim, os indicadores da RC estão relacionados de forma positiva com a função cognitiva, em que pessoas com maior nível de escolaridade, com ocupação profissional mais exigente e com maior participação em atividades estimulantes, têm geralmente melhor desempenho cognitivo (Opdebeeck *et al.*, 2016).

A utilização de medidas isoladas de RC tem sido alvo de críticas e por isso, alguns autores têm optado pelo desenvolvimento de medidas compósitas que reúnam vários indicadores de RC num único índice. Tem-se tornado mais comum a avaliação da RC por meio de questionários de RC, uma vez que diminui a probabilidade de o desempenho cognitivo ser explicado por mecanismos adicionais à RC, e por fornecer uma medida mais completa e precisa da RC. A utilização de medidas formais, como é o caso dos questionários de RC, facilita a comparação inter e intra-individual, por representar a RC com um único índice (Jones *et al.*, 2011). Kartschmit e colegas (2019) realizaram uma revisão sistemática dos questionários de RC para adultos, e identificaram seis questionários, nomeadamente o *Cognitive Reserve Index questionnaire* (CRIq; Nucci *et al.*, 2012), o *Cognitive Reserve Questionnaire* (CRQ; Rami *et al.*, 2011), a *Cognitive Reserve Scale* (CRS; Leon, Garcia & Roldan-Tapia, 2011), o *Lifetime of Experiences Questionnaire* (LEQ; Valenzuela & Sachdev, 2007), a *Premorbid*

Cognitive Abilities Scale (PCAS; Apolinario *et al.*, 2013) e o *Retrospective Indigenous Childhood Enrichment* (RICE; Minogue *et al.*, 2018). O CRIq (Nucci *et al.*, 2012) e o CRQ (Rami *et al.*, 2011) parecem ser válidos para populações com patologia ou lesão cerebral, mas as evidências são limitadas para a população idosa saudável. Por outro lado, o CRS parece ser válido para a população idosa saudável. As informações sobre a validade do constructo dos restantes questionários são muito escassas e não se pode tirar conclusões. São ainda necessários mais estudos metodológicos de qualidade que avaliem as propriedades de medida de questionários de RC, especialmente em relação à validade de conteúdo, validade estrutural e capacidade de resposta.

2.2 A Lesão Cerebral Adquirida

O termo LCA refere-se a lesões cerebrais que ocorrem depois do nascimento e não são hereditárias, congénitas ou degenerativas. A LCA compreende lesões traumáticas, lesões vasculares, lesões hipóxicas, neoplasias, infeções do Sistema Nervoso Central (SNC), lesões metabólicas ou situações de neurotoxicidade. A lesão resulta numa alteração da atividade neuronal, que afeta a integridade física, a atividade metabólica e/ou a capacidade funcional das células nervosas (Campbell, 2004; Cattelani, Zettin & Zuccolotti, 2010; Giustini, Pistarini & Pisoni, 2013). As principais causas neurológicas de morte ou incapacidade por LCA são os TCE e os AVC (Sohlberg & Mateer, 2001; Whyte, Skidmore, Aizenstein, Ricker, & Butters, 2011).

A LCA é, geralmente, classificada em termos de mecanismo, gravidade clínica e por avaliação da lesão estrutural. A gravidade clínica da lesão cerebral é avaliada através da Escala de Coma de Glasgow (ECG; Teasdale & Jenett, 1974), e consiste na soma da pontuação (varia entre 3 e 15) de três componentes - capacidade verbal, motora e ocular. Assim, a gravidade da LCA tem sido definida como *ligeira* (ECG 14-15), *moderada* (ECG 9-13) ou *grave* (ECG 3-8), de forma a descrever o nível de lesão inicial em relação à gravidade neurológica da lesão (Giustini *et al.*, 2013; Turner-Strokes, 2003).

As consequências da LCA podem ser temporárias ou permanentes, podendo resultar em défices cognitivos, emocionais, comportamentais e físicos (Campbell, 2004; Greenwald, Burnett & Miller, 2003; Newby, Coetzer, Daisley & Weatherhead, 2013). Este conjunto de alterações, que ocorrem após a LCA, têm repercussões no nível de funcionamento e independência dos indivíduos (Barker-Collo *et al.*, 2010; Duits, Munnecom, van Heugten & van Oostbrugge, 2008; Wagle *et al.*, 2011; Wilson,

Winegardner, van Heugten & Ownsworth, 2017), bem como na sua qualidade de vida (Mitchell, Kemp, Benito-Leon & Reuber, 2010).

2.2.1 O estado cognitivo pós-Lesão Cerebral Adquirida

O *estado cognitivo* refere-se à capacidade de processamento cognitivo de um indivíduo, e deriva do termo *cognição* que se refere aos processos mentais internos envolvidos em adquirir e processar/integrar informação necessária para a vida cotidiana (Cattell, 1963; Benjafield, Smilek & Kingstone, 2010). O estado cognitivo é um termo geral usado para descrever diferentes funções cognitivas como a percepção, a atenção, a aprendizagem, a memória, a linguagem e o funcionamento executivo. Este conjunto de funções interligadas permitem representar o mundo e aprender, processar, guardar e comunicar informação ao longo da vida (Benjafield *et al.*, 2010; Fisher, Chacon & Chaffee, 2019). O estado cognitivo é inferido pelo comportamento através de medidas como a precisão em desempenhar uma tarefa como recordar uma lista de palavras ou o tempo para encontrar determinada palavra num texto. O estudo das funções cognitivas envolve operações que ocorrem em vários estádios de processamento de informação, de acordo com as exigências de desempenho de determinada tarefa. Além disso, o estudo destas funções envolve também as estratégias implementadas e os erros feitos durante o desempenho de determinada tarefa (Roy, 2013).

Os défices cognitivos são muitas vezes as mais persistentes e proeminentes sequelas da lesão cerebral (Cicerone *et al.*, 2000), estando diretamente relacionado com a gravidade da lesão (Ruttan, Martin, Liu, Colella & Green, 2008). Relativamente aos sintomas e às consequências da LCA, estes variam consoante os fatores pessoais de cada indivíduo (como a idade, a escolaridade e o estado prévio de saúde) e os fatores associados à lesão (como a gravidade, a extensão e outras complicações). Por exemplo, a capacidade intelectual e o nível de escolaridade são referenciados como preditores do desempenho pós-lesão (Makin *et al.*, 2018; Sohlberg & Mateer, 2001).

As dificuldades ao nível da atenção, memória e funcionamento executivo são as alterações mais prevalentes após uma LCA, mas podem estender-se a todos os domínios do funcionamento cognitivo (Christensen *et al.*, 2008; Peskine, Picq & Pradat-Diehl, 2004; Riós-Lago, Muñoz-Céspedes & Paúl-Lapedriza, 2007; Sachdev, Brodaty & Valenzuela, Lorentz & Koschera, 2004; Sohlberg & Mateer, 2001; Whyte *et al.*, 2011).

Os componentes cognitivos que envolvem a atenção, memória e funções executivas sobrepõem-se e interagem de forma complexa, o que torna difícil abordar um processo cognitivo sem fazer referência aos outros domínios. As alterações a nível da atenção estão relacionadas com dificuldades de concentração e diminuição da

velocidade de processamento de informação (Sohlberg & Mateer, 2001), tornando-se necessário realizar mais esforço cognitivo, tendo repercussões na capacidade de resolução de problemas (McCullagh & Feinstein, 2005). Ocorrem também dificuldades na capacidade de filtrar estímulos externos relevantes, incapacidade para responder a mais do que um estímulo ao mesmo tempo e dificuldades em focar e manter a atenção, traduzindo-se em maior dificuldade no estabelecimento de novas aprendizagens, o que tem repercussões no funcionamento diário destes indivíduos (Bercaw, Hanks, Millis & Gola, 2011; Riós-Lago *et al.*, 2007; Sohlberg & Mateer, 2001; Whyte *et al.*, 2011). São frequentes alterações de memória prospectiva, memória episódica (McCullagh & Feinstein, 2005) e dificuldades em estabelecer novas memórias, com alterações da consolidação e, conseqüentemente, dificuldades de recuperação (Bennett & Raymond, 2008). Os défices de funcionamento executivo incluem dificuldades de planejamento, resolução de problemas, falta de iniciativa, processos executivos atencionais, impulsividade, automonitorização e comportamento social desadequado (Bennett & Raymond, 2008; McCullagh & Feinstein, 2005). Podem ocorrer dificuldades de comunicação e/ou de linguagem, com dificuldades de nomeação, fluência verbal ou compreensão, e alterações visuoperceptivas e visuoespaciais (Ponsford, 2013; Wilson *et al.*, 2017). Estas alterações cognitivas são frequentemente comuns, independentemente da etiologia da LCA. No entanto, verifica-se uma tendência para uma maior predominância de défices em todos os domínios no caso de lesões resultantes de TCE, e défices mais circunscritos a determinados domínios nas situações em que a lesão é resultante de AVC (Lezak *et al.*, 2012).

2.3 A Reserva Cognitiva e o estado cognitivo pós-Lesão Cerebral Adquirida

Após uma lesão cerebral, muitos pacientes são confrontados com défices cognitivos permanentes (Kessels *et al.*, 2017), que são determinantes na sua recuperação funcional (Barker-Collo *et al.*, 2006; Barker-Collo *et al.*, 2010). A magnitude do problema evidencia a importância de compreender melhor os fatores que podem contribuir para melhores resultados e maior recuperação do estado cognitivo e funcional pós-LCA.

Nos últimos anos, vários estudos têm contribuído para o aumento da evidência e conhecimento científico acerca de potenciais determinantes e biomarcadores de incapacidade e recuperação pós-LCA (Boyd *et al.*, 2017; Giacoppo *et al.*, 2012; Rosenich *et al.*, 2020) (ver **Figura 1**). Por exemplo, fatores específicos da lesão, como a gravidade, a localização, o volume e a etiologia da lesão (Allanson *et al.*, 2017; Avesani *et al.*, 2018; Bigler, 2001; Dikmen *et al.*, 2009; Harvey, 2015; Paolucci *et al.*,

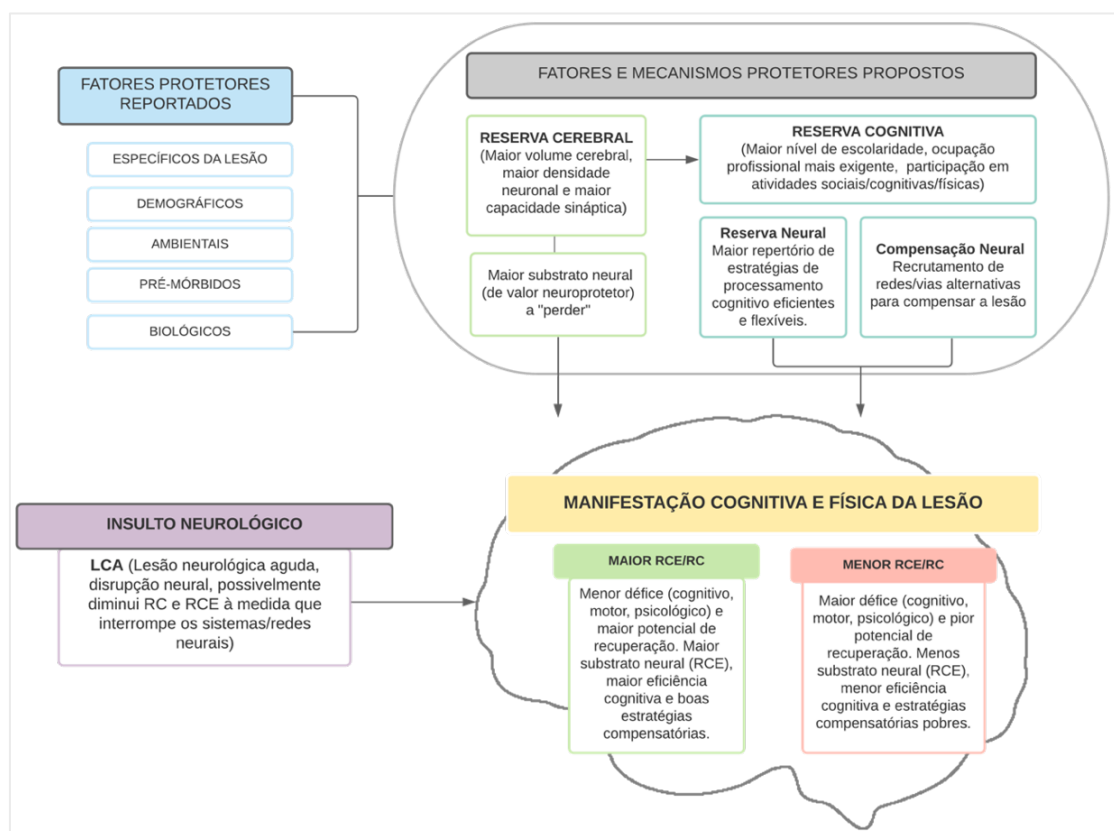
2003) e fatores demográficos, como a idade (Kelly-Hayes *et al.*, 2003; Senathi-Raja, Ponsford & Schönberger, 2010), o sexo (Reeves *et al.*, 2008), o estatuto socioeconómico (Addo *et al.*, 2012; Haines *et al.*, 2019) e a atividade física (Fogelman & Zafonte, 2012; Ursin, Ihle-Hansen, Fure, Tveit & Bergland, 2015), bem como biomarcadores estruturais e funcionais (Jang, 2009; Stinear *et al.*, 2017), condições ambientais (Kwakkel, Kollen & Twisk, 2006), suporte social (Boden-Albala, Litwak, Elkind, Rundek, & Sacco, 2005; Vangel, Rapport & Hanks, 2011) e acesso a cuidados de saúde (Candelise *et al.*, 2007), têm demonstrado valor em predizer défices cognitivos e motores e a sua recuperação após a lesão cerebral. Além destes, a condição neurológica pré-mórbida (Quinn *et al.*, 2017; Withall, Brodaty, Altendorf & Sachdev, 2009), e a capacidade de resposta biológica (Claassen *et al.*, 2002; Lindgren & Maguire, 2016; Yang & Rosenberg, 2011) de cada indivíduo podem ter impacto prognóstico nos resultados pós-LCA. No entanto, mesmo após considerar para preditores conhecidos, modelos estatísticos preditivos continuam imperfeitos e a falhar em explicar completamente as diferenças interindividuais pós-LCA (Rosenich *et al.*, 2020). A heterogeneidade do estado cognitivo pós-LCA evidencia a necessidade de compreender a influência e o impacto de outras variáveis, de forma a predizer mais precisamente as diferenças interindividuais na recuperação pós-lesão.

A RC parece modificar o perfil cognitivo de um indivíduo após uma lesão cerebral, e deste modo, tem sido usada para explicar diversos padrões de declínio cognitivo em várias doenças neurológicas e psiquiátricas (Barnett *et al.*, 2006; Bennett *et al.*, 2003; Bozzali *et al.*, 2015; Jokinen *et al.*, 2016; Serra *et al.*, 2014; Singh-Manoux *et al.*, 2011; Stern, 2002, 2009). Maior RC está associada a uma maior eficiência de redes neurais funcionais que, por sua vez, está associado a um melhor desempenho cognitivo (Cole, Yarkoni, Repovs, Anticevic & Braver, 2012; van den Heuvel, Stam, Kahn & Pol, 2009). Isto é, quanto maior a RC de um indivíduo, melhor as alterações estruturais suportam e melhoram o funcionamento cognitivo, e mais resistente o indivíduo será a insultos neurológicos que afetam negativamente o funcionamento cognitivo (Vance, Robertson, McGuinness & Fazeli, 2010).

Após um insulto cerebral, ocorrem alterações na tentativa de compensar o défice e o desempenho cognitivo (Langhorne, Benhard & Kwakkel, 2011) (ver **Figura 1**). Em teoria, são vários os mecanismos pelos quais a reserva pode mediar ou moderar os resultados após uma LCA. Por exemplo, a reserva pode impactar o substrato neural e os sistemas cognitivos aos quais a lesão está sobreposta, afetando a quantidade e a qualidade dos recursos que estão disponíveis após uma lesão e, conseqüentemente, a manifestação da lesão. Da mesma forma, a reserva biológica pode contribuir para

diferenças na resposta fisiopatológica no momento da lesão. A reserva também pode afetar a eficiência e a flexibilidade com que os recursos residuais respondem às alterações no funcionamento após uma lesão. Após uma LCA, os mecanismos de recuperação influenciados pela RC são majoritariamente compensatórios, e podem incluir o recrutamento de redes/vias alternativas para compensar a lesão, e o aumento das estratégias de neuroplasticidade (isto é, aumento da neurogênese e sinaptogênese) (Buchman *et al.*, 2016; Levin, Kleim & Wolf, 2009; Mathias & Wheaton, 2015; Nithianantharajah & Hannan, 2009; Rosenich *et al.*, 2020; Stern, 2009).

Figura 1. Fatores e mecanismos que podem influenciar a manifestação cognitiva da LCA



(figura adaptada de Barulli & Stern, 2013 e Rosenich *et al.*, 2020)

A neuroplasticidade refere-se às alterações cerebrais morfológicas e neuroquímicas que ocorrem entre neurónios em resposta à adaptação a exigências ambientais (Vance & Crowe, 2006; Vance, Robertson, McGuinness & Fazeli, 2010). A neuroplasticidade positiva e negativa funcionam como um contínuo de adaptação à exigência ambiental. Quanto mais desafiadora e inovadora for a exigência ambiental, mais neuroplasticidade positiva estará envolvida na sua adaptação, formando mais conexões neuronais e aumentando a RC. Pelo contrário, a neuroplasticidade negativa

funciona ao não formar conexões neuronais necessárias para adaptar à exigência ambiental, e diminuindo a RC. A neuroplasticidade positiva e negativa são mecanismos pelos quais se pode aumentar, manter ou diminuir a RC. A exposição a um ambiente enriquecedor promove adaptação e neuroplasticidade positiva, resultando em mais conexões dendríticas, maior tamanho cerebral e, portanto, maior RC. Da mesma forma, o oposto é observado para a neuroplasticidade negativa. Desta forma, o incentivo à neuroplasticidade positiva é importante de forma a promover RC e a proteger contra o comprometimento cognitivo (Vance *et al.*, 2012).

Os efeitos da RC podem ainda depender das regiões cerebrais específicas que estão lesadas, e da sua integridade estrutural e funcional (Robertson, 2014). Em comparação com lesões difusas associadas a condições neurodegenerativas, poucos estudos têm avaliado a influência da RC no estado cognitivo em condições neurológicas adquiridas e/ou focais. A RC pode não ter o mesmo benefício neuroprotetor em contexto de lesão cerebral focal, uma vez que no envelhecimento (saudável e patológico) pode existir maior reorganização funcional e plástica devido à sua natureza progressiva lenta (Morris, 2005; Ryan & Rossor, 2011). Como a LCA está associada a processos patológicos mais rápidos, os indicadores da RC podem ter efeitos limitados. Deste modo, têm sido cada vez mais publicados estudos a investigar os efeitos da RC em LCA, de forma a tentar compreender a influência da RC na proteção do estado cognitivo pós-LCA.

Apesar da RC ser um de vários fatores propostos para modificar o défice cognitivo, a incapacidade e a recuperação pós-LCA, é importante ter em conta as características pré-mórbidas e relacionadas com experiências de vida, ao considerar o estado cognitivo após uma LCA. Além de um conhecimento mais detalhado dos mecanismos que influenciam o estado cognitivo e a recuperação pós-LCA, considerar o papel da RC poderá permitir aos clínicos um prognóstico mais preciso, com melhor capacidade em identificar pacientes que têm maior risco de ter défice cognitivo, e o desenvolvimento de programas terapêuticos e de reabilitação mais apropriados e individualizados.

III. METODOLOGIA

3.1 Caracterização do Estudo

A metodologia adotada para a realização do presente estudo foi a Revisão *Scoping* da literatura (RS). A RS é um tipo de estudo retrospectivo e pretende responder a uma questão de investigação através da análise e interpretação da literatura atualmente disponível, sendo possível e passível de ser reproduzida posteriormente. A escolha de uma RS assenta no seu principal objetivo: sintetizar as evidências subjacentes a um determinado foco de investigação, identificando lacunas ou necessidades de investigação nesta área (Peters *et al.*, 2015).

Apesar de partilhar algumas características com a metodologia de revisão sistemática da literatura, a RS permite a obtenção de resultados mais abrangentes e com menor profundidade sobre uma temática, através de um desenho metódico, transparente e replicável. Além disto, a RS possui outras características como: uma questão inicial ampla; os critérios de inclusão e exclusão podem ser definidos à posteriori; a escolha dos estudos não é feita com base na qualidade de investigação; apresenta uma síntese maioritariamente qualitativa; é utilizada para enumerar as variáveis e as falhas existentes na literatura em estudo; e, o seu objetivo não se prende com encontrar a melhor evidência científica, mas sim, mapear a evidência científica existente (Peters *et al.*, 2015).

Para o desenvolvimento desta RS foi utilizado o protocolo proposto pelo *Joanna Briggs Institute for Scoping Reviews*, com o objetivo de produzir um estudo com evidência credível (Peters *et al.*, 2015). Para tal seguiu-se o seguinte plano metodológico: definição da questão de investigação - que serviu como guia orientador para a definição dos critérios de inclusão e definição de estratégias de pesquisa -, identificação dos estudos relevantes, análise dos resultados de acordo com a sua pertinência e validade, extração dos dados através da elaboração de um instrumento com um resumo, e síntese dos dados obtidos. Por fim, foi elaborada a apresentação dos dados e a comunicação dos resultados com objetividade e clareza, de forma a enumerar os achados relevantes para a investigação e para a prática clínica.

3.2 Questão de Investigação e Objetivos do Estudo

O presente estudo tem como objetivo fundamental explorar, identificar e sintetizar a evidência científica disponível na literatura sobre a influência da RC na proteção do estado cognitivo pós-LCA, através de uma RS. Além disto, esta revisão

permitirá também reconhecer lacunas existentes na evidência atual, de forma a sugerir novas áreas de investigação e promover maior conhecimento sobre esta temática.

Deste modo, a questão de investigação norteia-se pelos objetivos previamente delineados. Para a identificação da questão de pesquisa utilizou-se o Método **PCC**, acrónimo às palavras População, Conceito e Contexto (**Tabela 1**) preconizado pelo *Joanna Briggs Institute* (Peters *et al.*, 2015).

Assim sendo, esta revisão pretende dar resposta à seguinte questão: “*Existe influência da RC na proteção do estado cognitivo pós-Lesão Cerebral Adquirida?*”

Tabela 1. Método PCC

Acrónimo	Conceito	Questão de Estudo
P	População	Adultos com Lesão Cerebral Adquirida
C	Conceito	Reserva Cognitiva
C	Contexto	Estado cognitivo pós-Lesão Cerebral Adquirida

3.3 Critérios de Seleção dos Estudos

A estratégia PCC, para além de ter sido utilizada na formulação da pergunta de investigação, foi também utilizada para a definição dos critérios de inclusão e exclusão de estudos. Deste modo, serão incluídos na RS estudos que: quanto ao tipo de *participantes*, abordem adultos com LCA; quanto ao *conceito*, abordem a RC; e quanto ao *contexto*, abordem o estado cognitivo pós-LCA. Portanto, a revisão terá como foco estudos com o objetivo principal de compreender a relação entre a RC e o seu efeito protetor no estado cognitivo pós-LCA. Serão incluídos os estudos com população adulta com LCA (lesões traumáticas, lesões vasculares, lesões hipóxicas, neoplasias, infeções do SNC, lesões metabólicas ou situações de neurotoxicidade), estudos que tenham pelo menos uma medida quantitativa da RC (isto é, medidas formais da RC e/ou indicadores da RC) e estudos que tenham pelo menos uma medida quantitativa do estado cognitivo pós-LCA (isto é, medidas de estado cognitivo e/ou testes neuropsicológicos). Relativamente ao tipo de estudo, a RS irá considerar estudos de pesquisa primária, revisões e literatura cinzenta, disponíveis em texto completo e escritos em língua espanhola, francesa, inglesa ou portuguesa. Serão excluídos os estudos que abordem população com lesão neurodegenerativa ou congénita.

3.4 Estratégia de Pesquisa

A estratégia de pesquisa para uma RS deve ter como objetivo ser abrangente, de forma a identificar estudos primários publicados e não publicados (literatura cinzenta), bem como revisões relevantes no intuito de responder à questão de investigação. A pesquisa foi realizada no período de setembro a outubro de 2020, tendo sido adotada a estratégia de pesquisa de três etapas recomendadas pelo *The Joanna Briggs Institute* (2015).

Para a realização da RS recorreu-se às bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e *Scopus*. A pesquisa foi alargada à documentação das bibliotecas eletrônicas *OpenGrey* e Repositórios Científicos de Acesso Aberto a Portugal, para a pesquisa de literatura cinzenta não disponível nas bases de dados consultadas. A pesquisa não foi circunscrita temporalmente, de forma a não limitar o número de artigos recrutados para análise. Desta forma, a estratégia de pesquisa e identificação de estudos pretendeu identificar os estudos publicados e não publicados até 10 de outubro de 2020 (dia em que foi realizada a pesquisa final). Foram aplicados filtros e limites adicionais para a aproximação o mais possível do número real de artigos relevantes para incluir neste estudo.

A pesquisa de evidência científica em base de dados foi realizada em diferentes etapas: seleção das palavras-chave e termos de pesquisa, utilização de operadores booleanos e a combinação dos componentes da estratégia PCC. De forma a identificar as palavras utilizadas nos títulos e resumos, bem como os termos de indexação usados para descrever os artigos, foi realizada uma pesquisa inicial limitada nas bases de dados *online* relevantes para o tema da RS. Para a pesquisa na base de dados *PubMed* foram utilizados os termos *Medical Subject Headings* (MeSH), e para a pesquisa na base de dados *CINAHL* foram utilizados os termos *CINAHL Headings*. Na base de dados *Scopus* recorreu-se à pesquisa dos termos de forma livre. Foram utilizados na pesquisa os termos de busca: “*cognitive reserve*”, “*brain reserve*”, “*cognition*”, “*cognitive function*”, “*neuropsychological outcome*”, “*neuropsychological performance*”, “*cognitive outcome*”, “*brain injury*”, “*traumatic brain injury*”, “*cerebrovascular disease*”, “*cerebrovascular disorder*”, “*brain neoplasm*”, “*brain abscess*”, “*encephalitis*” e “*brain hypoxia*”. A estratégia de pesquisa foi formada através da combinação dos termos pesquisados nas bases de dados com a aplicação de operadores booleanos “AND” e “OR”, uma vez que a sua utilização contribui para a sensibilidade e especificidade da pesquisa. O operador “AND” permitiu a inclusão dos estudos que continham ambos os termos pesquisados,

enquanto o operador “OR” resultou na inclusão dos estudos onde um dos dois ou os dois termos foram identificados. Para maior abrangência dos conceitos pesquisados foi utilizado o “*” (asterisco) recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, como forma de incluir as variações das palavras e assim majorar os termos. Em consonância com o que foi dito anteriormente, a expressão de pesquisa para cada uma das bases de dados encontra-se na **Tabela 2**.

Os artigos selecionados para análise, por via desta pesquisa de literatura, foram complementados com a inclusão de outros artigos julgados relevantes, por constarem da lista de referências dos artigos recrutados, apesar de não terem sido identificados pelo procedimento de pesquisa nas bases de dados.

Tabela 2. Expressão de pesquisa para as bases de dados incluídas na RS

Base de Dados	Expressão de Pesquisa
PubMed	<pre> ((((cognition*[MeSH Terms]) OR (cognition*[Title/Abstract]) OR (cognitive function*[Title/Abstract]) OR (cognitive outcome*[Title/Abstract]) OR (neuropsychological assessment*[Title/Abstract]) OR (cognitive performance*[Title/Abstract]) OR (neuropsychological outcome*[Title/Abstract]) AND (((brain injur*[MeSH Terms]) OR (cerebrovascular disorder*[MeSH Terms])) OR (brain neoplasm*[MeSH Terms])) OR (brain abscess*[MeSH Terms])) OR (encephalitis*[MeSH Terms])) OR (brain hypoxia*[MeSH Terms])) OR (brain injur*[Title/Abstract]) OR (brain laceration*[Title/Abstract]) OR (cerebrovascular disorder*[Title/Abstract]) OR (intracranial vascular disease*[Title/Abstract]) OR (cerebrovascular disease*[Title/Abstract]) OR (brain vascular disorder*[Title/Abstract]) OR (cerebrovascular occlusion*[Title/Abstract]) OR (cerebrovascular insufficienc*[Title/Abstract]) OR (brain neoplasm*[Title/Abstract]) OR (brain tumor*[Title/Abstract]) OR (brain cancer*[Title/Abstract]) OR (brain abscess*[Title/Abstract]) OR (brain inflammation*[Title/Abstract]) OR (encephalitis*[Title/Abstract]) OR (cerebral hypoxia*[Title/Abstract]) OR (brain hypoxia*[Title/Abstract]) OR (anoxic brain damage*[Title/Abstract]) OR (anoxic encephalopath*[Title/Abstract]) OR (hypoxic </pre>

	<p>encephalopath*[Title/Abstract])) OR (anoxia brain*[Title/Abstract])) OR (cerebral anoxia*[Title/Abstract])) AND (((cognitive reserv*[MeSH Terms]) OR (cognitive reserv*[Title/Abstract])) OR (brain reserv*[Title/Abstract]))</p>
<p>CINAHL</p>	<p>((MM brain injur* OR TI brain injur* OR AB brain injur* OR MM brain abscess* OR TI brain abscess* OR AB brain abscess* OR MM brain neoplasm* OR TI brain neoplasm* OR AB brain neoplasm* OR MM cerebrovascular disorder* OR TI cerebrovascular disorder* OR AB cerebrovascular disorder*) OR MM cerebral ischemia* OR TI cerebral ischemia* OR AB cerebral ischemia* OR MM intracranial hemorrhage* OR TI intracranial hemorrhage* OR AB intracranial hemorrhage* OR MM stroke* OR TI stroke* OR AB stroke* OR MM encephalitis* OR TI encephalitis) OR AB encephalitis* OR MM hypoxia brain* OR TI hypoxia brain* OR AB hypoxia brain*)) AND (MM cognitive reserv* OR TI cognitive reserv* OR AB cognitive reserv* OR MM brain reserv* OR TI brain reserv* OR AB brain reserv*) AND (MM cognition* OR TI cognition* OR AB cognition* OR MM cognitive function* OR TI cognitive function* OR AB cognitive function*) OR TI cognitive outcome* OR AB cognitive outcome* OR TI neuropsychological assessment* OR AB neuropsychological assessment* OR TI cognitive performance* OR AB cognitive performance* OR TI neuropsychological outcome* OR AB neuropsychological outcome*)</p>
<p>Scopus</p>	<p>TITLE-ABS-KEY (("cognitive reserve *") OR ("brain reserv*")) AND TITLE-ABS-KEY (("cognition*") OR ("cognitive function*") OR ("cognitive outcome*") OR ("neuropsychological assessment*") OR ("neuropsychological outcome*") OR ("cognitive performance*")) AND TITLE-ABS-KEY (("brain injur*") OR ("cerebrovascular disorder*") OR ("brain neoplasm*") OR ("encephalitis*") OR ("brain abscess*") OR ("brain hypoxia*"))</p>

3.5 Procedimento de Seleção dos Estudos

O procedimento de seleção dos estudos na RS dividiu-se em três etapas. A primeira etapa consistiu na seleção de estudos pela aplicação dos critérios de elegibilidade, e remoção de estudos irrelevantes. Para cada base de dados foram gerados arquivos de exportação para o gerenciador de referências *Rayyan*®, sendo eleito o formato *RIS*. Procedeu-se à exclusão de estudos duplicados identificados automaticamente pelo *Rayyan*® e, também, à exclusão de estudos duplicados identificados manualmente. Após a exclusão dos artigos duplicados, procedeu-se à análise dos títulos e dos resumos de cada estudo, à aplicação dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, resultando na exclusão e/ou inclusão de artigos, estes últimos denominados artigos pré-selecionados ou de indecisão. A versão completa dos artigos foi obtida quando, a partir desta avaliação inicial, eles satisfaziam os critérios de inclusão. A segunda etapa consistiu na leitura completa dos artigos pré-selecionados e de indecisão. Caso o artigo fosse considerado inelegível, a razão primária da exclusão foi registada para composição do fluxo de seleção de artigos. Este processo foi realizado através do consenso entre dois investigadores de modo a aumentar a validade dos estudos. Por fim, a terceira etapa consistiu na pesquisa de estudos adicionais nas listas de referências dos estudos selecionados. O processo de extração de dados fornece um resumo lógico e descritivo dos resultados que se alinha com o objetivo e as perguntas da RS.

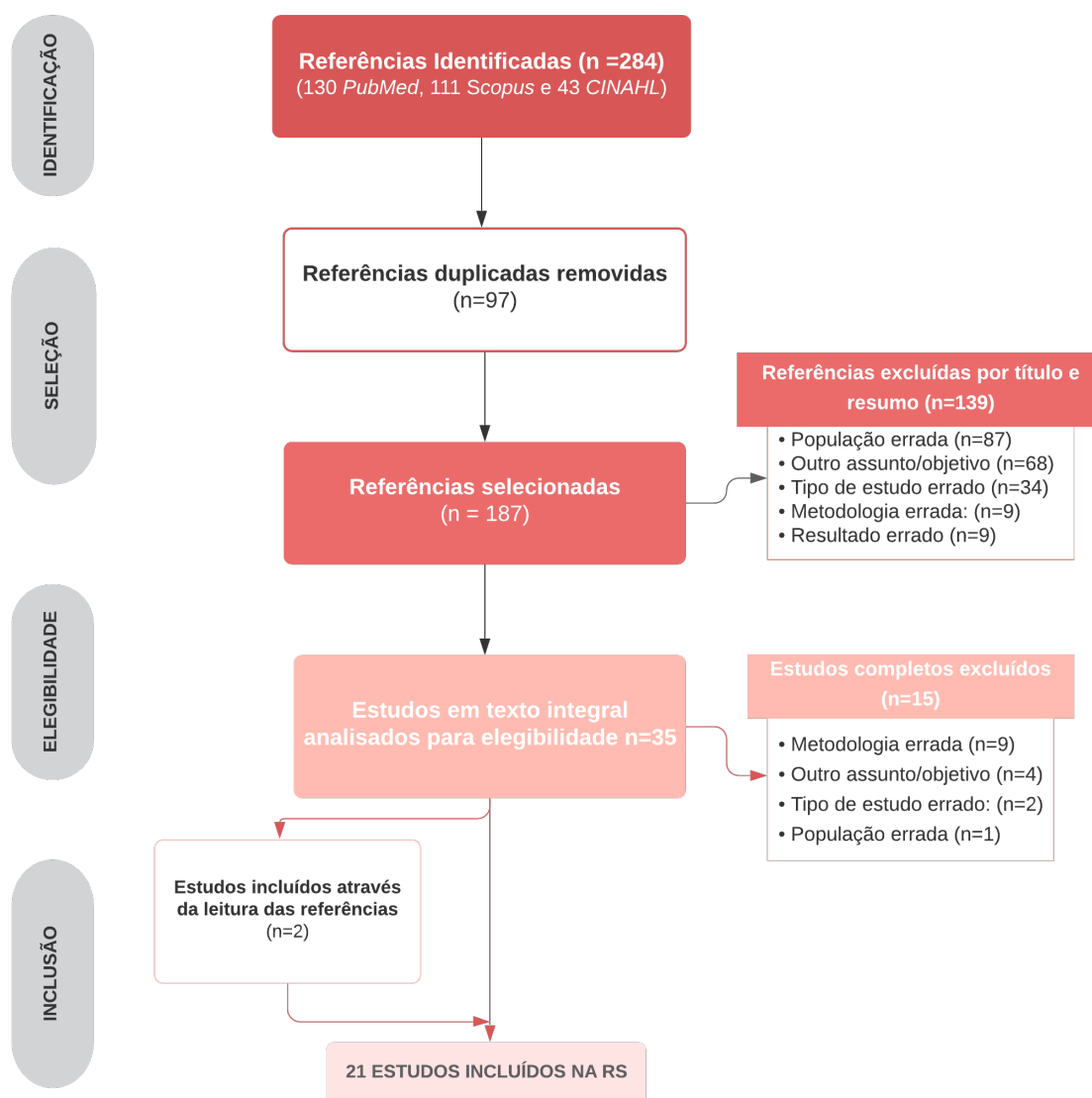
IV. RESULTADOS

Como previsto numa RS, os resultados serão apresentados em tabelas, de modo a permitir um mapeamento dos dados extraídos, e paralelamente discutidos em forma narrativa, de forma a enquadrar os resultados obtidos com o objetivo da revisão.

Foram identificadas 130 referências na *Pubmed*, 111 referências na *Scopus* e 43 referências na CINAHL, perfazendo um total de 284 registos potencialmente relevantes para a presente revisão. A pesquisa realizada em bibliotecas de literatura cinzenta não permitiu encontrar resultados relevantes para a RS. Ocorreram exclusões em três momentos distintos. Numa primeira fase, por se encontrarem duplicados, foram excluídos 97 artigos. Em seguida, após leitura do título e do resumo e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram excluídos 139 artigos, 87 artigos por abordarem população errada (doença neurodegenerativa e/ou congénita, população pediátrica ou população animal), 68 artigos por abordarem outro assunto e/ou objetivo (sem foco na RC e na sua influência no estado cognitivo pós-LCA), 34 artigos por tipo de estudo (revisões de literatura não relevantes), 9 artigos por metodologia errada (sem medida quantitativa de RC e/ou estado cognitivo) e 9 artigos por resultados errados (estudo de outros fatores com influência no estado cognitivo). Foram selecionados 35 artigos que pareciam, nesta análise preliminar, poder incluir-se nos critérios definidos. Após a leitura integral do texto efetuaram-se mais exclusões, 9 artigos por metodologia errada (contexto de programa de reabilitação cognitiva e sem medida quantitativa de RC e/ou estado cognitivo), 4 artigos por abordarem outro assunto (mecanismos da RC, trajetória de recuperação, teoria passiva da reserva e proposta de modelo de avaliação da RC), 2 artigos por tipo de estudo errado (revisão da literatura não relevante e editorial) e 1 estudo por abordar população errada (doença neurodegenerativa). A leituras das listas de referências dos estudos selecionados foram analisadas para identificar outros estudos relevantes, tendo sido incluídos 2 estudos.

Na **figura 2** é apresentado o fluxograma que permite compreender de forma mais específica o processo descrito anteriormente (de pesquisa, de exclusão e de seleção dos estudos encontrados). A amostra final é composta por 21 estudos que cumpriram os critérios estabelecidos para a RS.

Figura 2. Fluxograma do Processo de Seleção das Referências



Para a análise de estudos, foi criada uma primeira tabela de evidências para se registrar informações do estudo como os autores, o ano de publicação, o local de realização do estudo, a revista de publicação e a população-alvo do estudo (ver **Tabela 3**). Os vinte e um estudos selecionados para a RS foram realizados em onze países: nove nos Estados Unidos da América (EUA), dois na República da Coreia, dois no Canadá, um em Israel, um em Espanha, um na Suíça, um na Suécia, um na Noruega, um na Alemanha, um na Austrália e um na Índia. Os estudos foram publicados em catorze revistas científicas diferentes com revisão por pares, entre 2003 e 2020. Os estudos são de natureza quantitativa, maioritariamente estudos do tipo descritivo-correlacional/correlacional, em que doze são estudos transversais (Adell-Serrano *et al.*,

2013; Alladi *et al.*, 2016; Donders & Stout, 2018; González-Fernández *et al.*, 2011; Jeon *et al.*, 2008; Kesler *et al.*, 2003; Krch *et al.*, 2019; Leary *et al.*, 2017; MacPherson *et al.*, 2017; Rassovsky *et al.*, 2015; Sumowski *et al.*, 2013; Umarova *et al.*, 2019), seis são estudos longitudinais (Fraser *et al.*, 2019; Glymour *et al.*, 2008; Green *et al.*, 2008; Ihle *et al.*, 2020; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Stenberg *et al.*, 2020) e um estudo combinado (transversal e longitudinal) (Shin *et al.*, 2020). Dois estudos representam coortes retrospectivas (Oldenburg *et al.*, 2016; Steward *et al.*, 2017) e um estudo apresenta metodologia experimental longitudinal prospectiva (Fraser *et al.*, 2019). Relativamente à população do estudo, onze estudos incluíram pacientes com TCE, nove estudos incluíram pacientes com AVC e um estudo incluiu pacientes com lesões cerebrais frontais focais (especificamente neoplasia cerebral e AVC).

Tabela 3. Principais Características dos Estudos Incluídos na RS

Autores	Ano de Publicação	Local de Realização do Estudo	Revista de Publicação	População de Estudo
Adell-Serrano <i>et al.</i>	2013	Espanha	<i>Rehabilitación</i>	AVC
Alladi <i>et al.</i>	2016	Índia	<i>Stroke</i>	AVC Isquémico
Donders & Stout	2018	EUA	<i>Archives of Clinical Neuropsychology</i>	TCE
Fraser <i>et al.</i>	2019	Austrália	<i>Journal of Neurotrauma</i>	TCE
Glymour <i>et al.</i>	2008	EUA	<i>Neuroepidemiology</i>	AVC
González-Fernández <i>et al.</i>	2011	Canadá	<i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i>	AVC
Green <i>et al.</i>	2008	Canadá	<i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i>	TCE
Ihle <i>et al.</i>	2020	Suíça	<i>Dementia and Geriatric Cognitive Disorders</i>	AVC
Jeon <i>et al.</i>	2008	República da Coreia	<i>Journal of Korean Neurosurgery</i>	TCE
Kesler <i>et al.</i>	2003	EUA	<i>Applied Neuropsychology</i>	TCE
Krch <i>et al.</i>	2019	EUA	<i>Journal of Head Trauma Rehabilitation</i>	TCE

Leary <i>et al.</i>	2017	EUA	<i>Journal of Head Trauma Rehabilitation</i>	TCE
MacPherson <i>et al.</i>	2017	EUA	<i>Neuropsychologia</i>	Lesões frontais focais (AVC e Neoplasia cerebral)
Ojala-Oksala <i>et al.</i>	2012	EUA	<i>Stroke</i>	AVC Isquémico
Oldenburg <i>et al.</i>	2016	Suécia	<i>Brain Injury</i>	TCE ligeiro
Rassovsky <i>et al.</i>	2015	Israel	<i>Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology</i>	TCE
Shin <i>et al.</i>	2020	República da Coreia	<i>Stroke</i>	AVC
Stenberg <i>et al.</i>	2020	Noruega	<i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i>	TCE ligeiro
Steward <i>et al.</i>	2017	EUA	<i>Journal of Head Trauma Rehabilitation</i>	TCE
Sumowski <i>et al.</i>	2013	EUA	<i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i>	TCE
Umarova <i>et al.</i>	2019	Alemanha	<i>Journal of Neurology</i>	AVC Artéria Cerebral Média direita

As principais características dos estudos incluídos na RS podem ser observadas na **Tabela 4**, onde estão descritos de forma sintetizada a amostra, os objetivos, as medidas e os indicadores para estimar a RC, as medidas e/ou instrumentos de avaliação do estado cognitivo, e os principais resultados de cada estudo. Os estudos analisados pretendem compreender a influência da RC na proteção do estado cognitivo após uma LCA, levantando a hipótese de que a RC modera a relação entre a neuropatologia e o estado cognitivo após um TCE (Donders & Stout, 2018; Fraser *et al.*, 2019; Green *et al.*, 2008; Jeon *et al.*, 2008; Kesler *et al.*, 2003; Krch *et al.*, 2019; Leary *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Rassovsky *et al.*, 2015; Stenberg *et al.*, 2020; Steward *et al.*, 2017; Sumowski *et al.*, 2013), após um AVC (Adell-Serrano *et al.*, 2013; Alladi *et al.*, 2016; Glymour *et al.*, 2008; González-Fernández *et al.*, 2011; Ihle *et al.*, 2020; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2020; Umarova *et al.*, 2019) e após uma lesão frontal focal (MacPherson *et al.*, 2017). Alguns estudos procuraram também analisar a

influência da RC na trajetória da recuperação cognitiva pós-LCA a longo-termo (Green *et al.*, 2008; Ihle *et al.*, 2020; Leary *et al.*, 2017; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Rassovsky *et al.*, 2019; Shin *et al.*, 2020; Steward *et al.*, 2017), a relação entre a gravidade da lesão e o estado cognitivo pós-LCA (Fraser *et al.*, 2019; Rassovsky *et al.*, 2019), e a influência da RC no desenvolvimento da Síndrome Pós-Concussional (SPC) após um TCE ligeiro (Oldenburg *et al.*, 2016; Stenberg *et al.*, 2020).

Para alcançar estes objetivos foram avaliados no total 11341 participantes adultos com LCA, dos quais 9967 com AVC (Adell-Serrano *et al.*, 2013; Alladi *et al.*, 2016; Glymour *et al.*, 2008; González-Fernández *et al.*, 2011; Ihle *et al.*, 2020; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2020; Umarova *et al.*, 2019), 1288 com TCE (Donders & Stout, 2018; Fraser *et al.*, 2019; Green *et al.*, 2008; Jeon *et al.*, 2008; Kesler *et al.*, 2003; Krch *et al.*, 2019; Leary *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Rassovsky *et al.*, 2015; Stenberg *et al.*, 2020; Steward *et al.*, 2017; Sumowski *et al.*, 2013) e 86 com lesões frontais focais (incluindo 22 AVC, 18 neoplasias de alto grau, 22 neoplasias de baixo grau e 2 meningiomas) (MacPherson *et al.*, 2017), com idades compreendidas entre os 17 e os 92 anos. É possível observar que os participantes com TCE têm, no geral, uma média de idades inferior relativamente aos participantes com AVC. Os participantes foram maioritariamente recrutados em contexto clínico e hospitalar. Os estudos detalharam ainda o género dos participantes, o que permitiu observar que na amostra geral há uma clara predominância do género masculino.

Dos vinte e um estudos, cinco estudos incluíram um Grupo de Controlo (GC) constituído por indivíduos saudáveis (MacPherson *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Steward *et al.*, 2017; Sumowski *et al.*, 2013); um estudo incluiu um GC constituído por pacientes hospitalizados com diagnóstico de Acidente Isquémico Transitório à admissão (González-Fernández *et al.*, 2011); e um estudo incluiu dois GC, um constituído por indivíduos saudáveis e outro constituído por pacientes com lesões ortopédicas livres de politraumatismo ou traumatismo cerebral (Stenberg *et al.*, 2020).

A maioria dos estudos incluídos na RS pretenderam investigar a influência da RC na proteção do estado cognitivo após um TCE, tendo como principal hipótese que os pacientes sobreviventes de um TCE com maior RC seriam menos vulneráveis ao défice cognitivo e, desta forma, apresentariam melhor estado cognitivo pós-lesão, quando comparados com os pacientes com menor RC (Donders & Stout, 2018; Fraser *et al.*, 2019; Green *et al.*, 2008; Jeon *et al.*, 2008; Kesler *et al.*, 2003; Krch *et al.*, 2019; Leary *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Rassovsky *et al.*, 2015; Stenberg *et al.*, 2020; Steward *et al.*, 2017; Sumowski *et al.*, 2013). Os restantes estudos incluídos na RS

pretenderam investigar a influência da RC na proteção do estado cognitivo após um AVC, tendo como principal hipótese que os pacientes sobreviventes de um AVC com maior RC seriam menos vulneráveis ao déficit cognitivo e, desta forma, apresentariam melhor estado cognitivo pós-lesão, quando comparados com pacientes com menor RC (Adell-Serrano *et al.*, 2013; Alladi *et al.*, 2016; González-Fernández *et al.*, 2011; Ihle *et al.*, 2020; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2020; Umarova *et al.*, 2019). Um destes estudos, focou-se em LCA frontais focais, incluindo além de AVC, pacientes com neoplasias cerebrais (MacPherson *et al.*, 2013).

Os estudos incluíram vários indicadores para estimar a RC, destacando-se o indicador “QI pré-mórbido estimado”, considerado em 13 estudos e avaliado maioritariamente através de testes de leitura de palavras (Donders & Stout, 2018; Fraser *et al.*, 2019; Green *et al.*, 2008; Jeon *et al.*, 2008; Kesler *et al.*, 2003; Krch *et al.*, 2019; Leary *et al.*, 2017; MacPherson *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Rassovsky *et al.*, 2015; Stenberg *et al.*, 2020; Steward *et al.*, 2017; Umarova *et al.*, 2019). Como indicador da RC, destacou-se ainda a “escolaridade”, considerada em 9 estudos (González-Fernández *et al.*, 2011; Green *et al.*, 2008; Jeon *et al.*, 2008; Leary *et al.*, 2017; MacPherson *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2020; Sumowski *et al.*, 2013) e a “ocupação profissional”, considerada em 5 estudos (Jeon *et al.*, 2008; Leary *et al.*, 2017, Oldenburg *et al.*, 2016; Rassovsky *et al.*, 2015; Shin *et al.*, 2010). Em menor grau, considerou-se como indicador da RC: a “participação em atividades de lazer” em 1 estudo (Rassovsky *et al.*, 2015), o “estatuto socioeconómico” em 1 estudo (González-Fernández *et al.*, 2014), o “bilinguismo” em 1 estudo (Alladi *et al.*, 2016) e “laços sociais e suporte social” em 1 estudo (Glymour *et al.*, 2008). Por fim, apenas dois estudos avaliaram a RC através de medidas formais, nomeadamente o *Cuestionario de Reserva Cognitiva* (CRC; Rami *et al.*, 2011) (Adell-Serrano *et al.*, 2013) e o *Cognitive Reserve Index questionnaire* (CRIq; Nucci *et al.*, 2012) (Ihle *et al.*, 2020). No entanto, o mais frequente é que seja explorado o efeito de vários indicadores, uma que vez que a RC representa um constructo multifatorial – como considerado em 10 estudos (Donders & Stout, 2018; Glymour *et al.*, 2008; González-Fernández *et al.*, 2011; Green *et al.*, 2008; Jeon *et al.*, 2008; Leary *et al.*, 2017; MacPherson *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Rassovsky *et al.*, 2015; Shin *et al.*, 2020). Na **tabela 4**, estão expostas as medidas específicas utilizadas para estimar a RC em cada estudo.

É de realçar que os estudos que investigaram a influência da proteção da RC no estado cognitivo após um TCE, avaliaram maioritariamente o impacto do indicador “QI

pré-mórbido estimado” no estado cognitivo (Donders & Stout, 2018; Fraser *et al.*, 2019; Green *et al.*, 2008; Kesler *et al.*, 2003; Krch *et al.*, 2019; Leary *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Rassovsky *et al.*, 2015; Stenberg *et al.*, 2020; Steward *et al.*, 2017). Por outro lado, os estudos que investigaram a influência da proteção da RC no estado cognitivo após um AVC avaliaram maioritariamente o impacto da “escolaridade” no estado cognitivo (González-Fernández *et al.*, 2011; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2020; Umarova *et al.*, 2019).

Em todos os estudos incluídos na RS, foi avaliado o estado cognitivo pós-LCA dos participantes, através de provas neuropsicológicas e/ou de avaliação do estado cognitivo global. Como pode ser observado na **tabela 4**, avaliaram-se vários domínios cognitivos com provas específicas para tal. A maioria dos estudos (18 estudos) administrou provas neuropsicológicas com o objetivo de avaliar o funcionamento executivo pós-LCA (Donders & Stout, 2018; Fraser *et al.*, 2019; Glymour *et al.*, 2008; González-Fernández *et al.*, 2011; Green *et al.*, 2008; Ihle *et al.*, 2020; Jeon *et al.*, 2008; Kesler *et al.*, 2003; Krch *et al.*, 2019; Leary *et al.*, 2017; MacPherson *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Rassovsky *et al.*, 2015; Stenberg *et al.*, 2020; Steward *et al.*, 2017; Sumowski *et al.*, 2013; Umarova *et al.*, 2019). Por ordem de frequência, foram também avaliados outros domínios cognitivos pós-LCA tais como: a aprendizagem e a memória verbal e visuoespacial (12 estudos) (Fraser *et al.*, 2019; Glymour *et al.*, 2008; Green *et al.*, 2008; Krch *et al.*, 2019; Leary *et al.*, 2017; MacPherson *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Rassovsky *et al.*, 2015; Stenberg *et al.*, 2020; Steward *et al.*, 2017; Sumowski *et al.*, 2013), a velocidade de processamento (8 estudos) (Green *et al.*, 2008; Krch *et al.*, 2019; Leary *et al.*, 2017; MacPherson *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Stenberg *et al.*, 2020; Steward *et al.*, 2017; Sumowski *et al.*, 2013), a atenção (6 estudos) (Fraser *et al.*, 2019; Glymour *et al.*, 2008; Green *et al.*, 2008; Krch *et al.*, 2019; Leary *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Umarova *et al.*, 2019), a memória de trabalho (4 estudos) (Leary *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Sumowski *et al.*, 2013; Umarova *et al.*, 2019), a capacidade intelectual (4 estudos) (Donders & Stout, 2018; Jeon *et al.*, 2008; Kesler *et al.*, 2003; MacPherson *et al.*, 2017) e a linguagem (4 estudos) (Glymour *et al.*, 2008; González-Fernández *et al.*, 2011; MacPherson *et al.*, 2017; Ojala-Oksala *et al.*, 2012). Em menor frequência, foram avaliadas as capacidades visuoespaciais, visuoconstrutivas (Ojala-Oksala *et al.*, 2012) e sensório-motoras (Leary *et al.*, 2017), bem como a percepção (MacPherson *et al.*, 2017) e os défices motores (Umarova *et al.*, 2019) após a LCA. Alguns estudos avaliaram o estado cognitivo pós-LCA através da administração de

testes de cognição global (Adell-Serrano *et al.*, 2013; Alladi *et al.*, 2016; Glymour *et al.*, 2008; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2020; Umarova *et al.*, 2019).

Alguns estudos analisaram ainda outros fatores que podem influenciar a relação entre a RC o estado cognitivo pós-LCA, como a gravidade inicial da lesão cerebral (Adell-Serrano *et al.*, 2013; Donders & Stout, 2018; Green *et al.*, 2008; Kesler *et al.*, 2003; Leary *et al.*, 2017; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Oldenburg *et al.*, 2016; Rassovsky *et al.*, 2015; Umarova *et al.*, 2019), a presença e gravidade de sintomatologia depressiva (Donders & Stout, 2018; Leary *et al.*, 2017), a presença de lesões de substância branca (Ojala-Oksala *et al.*, 2012), diagnóstico de SPC (Stenberg *et al.*, 2020; Oldenburg *et al.*, 2016), e histórico pré-mórbido complicado e de dificuldades de aprendizagem, procura de compensação financeira e nível de *distress* emocional (Donders & Stout, 2018). Alguns estudos avaliaram ainda o estado e independência funcional pós-LCA (Adell-Serrano *et al.*, 2013; Leary *et al.*, 2017; Rassovsky *et al.*, 2015). Destacam-se ainda nove estudos que utilizaram variáveis derivadas de estudos de neuroimagem, principalmente de Ressonância Magnética (Leary *et al.*, 2017; Umarova *et al.*, 2019; González-Fernández *et al.*, 2011; Kesler *et al.*, 2003; Krch *et al.*, 2019; MacPherson *et al.*, 2017; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Stenberg *et al.*, 2020).

Tabela 4. Síntese dos estudos incluídos na RS

Estudo	Amostra	Objetivo	Indicador da RC	Avaliação do Estado Cognitivo	Principais Resultados
Adell-Serrano et al. (2013)	36 pacientes com AVC 27 Homens e 9 Mulheres Média de Idades: 65,56 anos	Estudar a relação entre a RC e o déficit cognitivo em pacientes que sofreram um AVC	Cuestionario de Reserva Cognitiva	MMSE (cognição global) (prova administrada pelo menos 1 mês após a lesão)	Presença de relação linear positiva entre a RC e o déficit cognitivo (mais um ponto de RC aumenta a pontuação de MMSE em 0,59). 38.9% dos pacientes têm um déficit cognitivo grave, e este tem uma relação direta com a RC. O risco de ter um déficit cognitivo grave é cinco vezes superior quando a RC é baixa, e aumenta em 1,1 por ano de idade.
Alladi et al. (2016)	608 pacientes com AVC isquémico (255 monolíngues e 353 bilingues) 478 Homens e 130 Mulheres Média de idades: 56,6 anos (monolíngues) e 57 anos (bilingues)	Determinar se o bilinguismo influencia o estado cognitivo pós-AVC	Bilinguismo	ACE-R (cognição global) (prova administrada entre 3 e 24 meses após a lesão)	A percentagem de pacientes com funções cognitivas intactas após o AVC foi mais do que o dobro no grupo dos bilingues. Pelo contrário, pacientes com déficit cognitivo eram mais comumente monolíngues. O bilinguismo foi um preditor independente significativo do estado cognitivo pós-AVC.

Donders & Stout (2018)	<p>121 pacientes com TCE</p> <hr/> <p>71 Homens e 50 Mulheres</p> <hr/> <p>Média de Idades: 41,12 anos</p>	<p>Determinar o grau em que a RC atua como protetor contra o efeito do TCE no estado cognitivo</p>	<p>QI pré-mórbido estimado (TOPF) em combinação com variáveis demográficas (região, género, etnia, escolaridade e ocupação profissional)</p>	<p>WAIS-IV (capacidade intelectual) (prova administrada entre 1 mês e 12 meses após a lesão)</p>	<p>A RC previu o estado cognitivo, após controlar para variáveis pré-mórbidas. A gravidade da lesão contribuiu para prever a Velocidade de Processamento pós-TCE. A RC tem efeito protetor contra o impacto do TCE no estado cognitivo, mas este efeito não é completo e não nega o efeito da gravidade da lesão.</p>
Fraser et al. (2019)	<p>109 pacientes com TCE + 63 indivíduos saudáveis (GC)</p> <hr/> <p>71% Homens (pacientes) + 58.7% Homens (GC)</p> <hr/> <p>Média de Idades: 44,62 anos (pacientes) e 46,92 anos (GC)</p>	<p>Estudar a associação da gravidade da lesão, idade e RC, com a recuperação de funções cognitivas entre 2 e 5 anos após um TCE</p>	<p>QI pré-mórbido estimado (NART)</p>	<p>DSCT (WAIS-IV) (atenção e velocidade de processamento), RAVLT (aprendizagem e memória verbal) e TMT-B (funcionamento executivo) (provas administradas numa média de 43,73 dias após a lesão)</p>	<p>Os pacientes com TCE desempenharam significativamente pior em todas as medidas, em comparação com o GC, na avaliação inicial. Menor duração de APT, idade mais jovem e maior QI pré-mórbido foram associados a melhor desempenho cognitivo inicial pós-TCE.</p>

Glymour et al. (2008)	<p>272 pacientes com AVC</p> <hr/> <p>140 Homens e 132 Mulheres</p>	<p>Estudar o efeito de laços sociais e suporte social na função cognitiva e alteração cognitiva seis meses após um AVC</p>	<p>Laços sociais (medida que inclui laços íntimos, organizacionais e outros) e suporte social (BISSB)</p>	<p>MMSE (cognição global), <i>Digit-Span</i> ordem direta (atenção) <i>Boston Diagnostic Aphasia Examination</i> (compreensão e repetição), Recordação imediata e diferida de lista de palavras, nomeação de animais e TMT (provas administradas numa média de 17 dias após a lesão e follow-up aos 6 meses após a lesão)</p>	<p>Os laços sociais e o suporte emocional foram preditores independentes do desempenho cognitivo seis meses pós-AVC. O suporte emocional previu melhorias no estado cognitivo desde o início até ao <i>follow-up</i>. Os resultados sugerem que o suporte emocional pode promover resiliência cognitiva, enquanto os laços sociais fornecem RC que protege contra o impacto do AVC no estado cognitivo.</p>
González-Fernández et al. (2011)	<p>173 pacientes com AVC + 62 indivíduos saudáveis (GC)</p> <hr/> <p>115 Homens e 120 Mulheres</p> <hr/> <p>Média de Idades: 60,6 anos (pacientes) e 63 anos (GC)</p>	<p>Determinar o papel da escolaridade e do estatuto socioeconómico na gravidade da afasia após um AVC</p>	<p>Escolaridade e estatuto socioeconómico</p>	<p>Bateria de avaliação de linguagem (administrada até 24 horas após admissão)</p>	<p>Maior escolaridade (>12 anos) foi associada a menores taxas de erros em múltiplas tarefas de linguagem (maioritariamente escritas) após o AVC. Após aprendizagem, maior escolaridade pode tornar o acesso a palavras escritas menos vulnerável à disrupção por AVC.</p>

Green et al. (2008)	<p>75 pacientes com TCE</p> <hr/> <p>60 Homens e 15 Mulheres</p> <hr/> <p>Média de Idades: 37,37 anos</p>	<p>Avaliar a influência da RC na recuperação cognitiva durante o primeiro ano após um TCE</p>	<p>Anos de escolaridade e QI pré-mórbido estimado (WTAR ou NAART)</p>	<p><i>Digit Span</i> e <i>Spatial Span</i> ordem direta (atenção simples); TCPS, TMT e SDMD-Oral (velocidade de processamento simples e complexa); <i>Digit Span</i> e <i>Spatial Span</i> ordem inversa, e subteste de Abstração Verbal da WAIS (funcionamento executivo); RAVLT, RVDLT e subteste Memória Lógica da WMS-III (aprendizagem e memória verbal e visuoespacial) (provas administradas aos 2, 5 e 12 meses após a lesão)</p>	<p>A idade foi preditor de recuperação cognitiva pós-TCE. A recuperação da velocidade de processamento (simples e complexa) foi favoravelmente moderada por idade mais jovem. Os efeitos da idade na recuperação podem ser atribuídos a uma maior capacidade de RC. Menor idade e maior QI pré-mórbido estimado foram associados a maior funcionamento numa variedade de resultados cognitivos, podendo refletir os efeitos protetores da RC na idade e funcionamento cognitivo relacionado com o QI.</p>
Ihle et al. (2020)	<p>897 pacientes com AVC</p> <hr/> <p>51,4% Homens</p> <hr/> <p>Média de Idades: 74,33 anos</p>	<p>Estudar o impacto da RC na relação entre o histórico de AVC e o declínio subsequente no funcionamento executivo, ao longo de seis anos</p>	<p><i>Cognitive Reserve Index questionnaire</i></p>	<p>TMT (funcionamento executivo) (prova administrada até 6 anos após a lesão)</p>	<p>Em indivíduos com menor participação em atividades de lazer, o histórico de AVC é preditor de um declínio íngreme do funcionamento executivo ao longo de seis anos. Os efeitos prejudiciais do AVC no declínio subsequente no funcionamento executivo podem ser atenuados por uma maior participação em atividades de lazer ao longo da vida, isto é, pela RC.</p>

Jeon et al. (2008)	<p>293 pacientes com TCE</p> <hr/> <p>228 Homens e 65 Mulheres</p> <hr/> <p>Média de Idades: 43,76 anos</p>	<p>Avaliar o efeito de fatores demográficos pré-mórbidos na recuperação de funções neurocognitivas após um TCE</p>	<p>QI pré-mórbido estimado, escolaridade e ocupação profissional</p>	<p>K-WAIS (funcionamento intelectual) e K-WMS (bateria de avaliação de memória) (<i>provas administradas numa média de 23,92 ± 34,43 meses</i>)</p>	<p>Um maior nível de escolaridade foi um bom fator prognóstico para a capacidade intelectual, independentemente da gravidade da lesão. Pacientes mais jovens demonstraram melhores resultados de memória, à exceção do grupo com TCE grave.</p>
Kesler et al. (2003)	<p>25 pacientes com TCE</p> <hr/> <p>11 Homens e 14 Mulheres</p> <hr/> <p>Média de Idades: 25,8 anos</p>	<p>Estudar a RC em doentes com TCE através de análises de RM, nível de escolaridade e comparação entre funcionamento intelectual pré e pós-lesão</p>	<p>QI pré-mórbido estimado (ACT)</p>	<p>WAIS-R (funcionamento intelectual) (<i>prova administrada pelo menos seis meses após a lesão</i>)</p>	<p>Um menor nível de escolaridade e QI pré-mórbido parece predispor os pacientes a uma maior vulnerabilidade ao défice cognitivo após o TCE (isto é, a uma maior alteração da capacidade intelectual do pré para o pós-lesão).</p>
Krch et al. (2019)	<p>61 pacientes com TCE</p> <hr/> <p>46 Homens e 15 Mulheres</p> <hr/> <p>Média de Idades: 41,2 anos</p>	<p>Avaliar se a RC modera a relação entre a neuropatologia e o estado cognitivo após um TCE</p>	<p>QI pré-mórbido estimado (WTAR)</p>	<p><i>Digit Span</i> ordem direta, <i>Brief Test of Attention</i> e WAIS-IV (atenção); SDMT-Oral, <i>Symbol Search</i> (WAIS-IV), <i>Color Trails Test 1</i>, <i>Letter and Pattern Comparison</i> e TCPS (velocidade de processamento); CVLT-II, WMS-IV e BVMT-R (memória não contextualizada); Memória Lógica da WMS-IV (memória contextualizada); TCPS <i>Color Trails Test 2</i> e Fluência Verbal (funcionamento executivo) (<i>provas administradas pelo menos um ano após a lesão</i>)</p>	<p>A níveis inferiores de neuropatologia, indivíduos com maior RC demonstram melhor memória do que aqueles com menor RC. O efeito protetor da RC diminuiu à medida que a neuropatologia aumentou e desapareceu a níveis superiores. A RC cessou o seu efeito protetor a níveis de QI pré-mórbido abaixo da média. A RC pode proteger diferencialmente alguns domínios cognitivos contra a neuropatologia relativamente a outros. Poderá existir um ponto de corte onde a RC para de ser</p>

Leary et al. (2017)	<p>100 pacientes com TCE</p> <hr/> <p>63 Homens e 37 Mulheres</p> <hr/> <p>Média de Idades: 46,6 anos</p>	<p>Avaliar a associação entre a RC e a gravidade da lesão com os resultados neuropsicológicos e funcionais 1 a 5 anos após TCE</p>	<p>QI pré-mórbido estimado (TOPF), anos de escolaridade e ocupação profissional</p>	<p>TMT e <i>Symbol Search</i> da WAIS-IV (atenção, velocidade de processamento e funcionamento executivo); CVLT (aprendizagem); <i>Digit Span</i> da WAIS-IV (memória de trabalho); <i>Booklet Category Test</i> (funcionamento executivo); <i>Finger Tapping Test</i> e <i>Grooved Pegboard Test</i> (capacidade sensório-motora) (provas administradas entre 1 e 5 anos após a lesão)</p>	<p>protetora, juntamente com um efeito de teto de neuropatologia.</p> <p>Indivíduos com maior RC têm melhor desempenho cognitivo pós-TCE, em comparação com aqueles com menor RC. QI pré-mórbido estimado está relacionado com resultados neuropsicológicos pós-TCE. A escolaridade relaciona-se com medidas neuropsicológicas, mas em menor grau que o QI pré-mórbido. Fatores que contribuem para resultados neuropsicológicos podem caracterizar melhor a recuperação pós-TCE.</p>
MacPherson et al. (2017)	<p>86 pacientes com lesões frontais focais (22 AVC e 64 neoplasia cerebral) + 142 indivíduos saudáveis (GC)</p> <hr/> <p>Média de Idades: 46,8 anos (pacientes) e 46,18 anos (GC)</p>	<p>Investigar o efeito da RC no estado cognitivo em pacientes com lesões frontais focais</p>	<p>QI pré-mórbido estimado (NART) e anos de escolaridade</p>	<p>Fluência fonêmica e TCPS (funcionamento executivo), MAPR (inteligência fluida), TMT (velocidade de processamento), <i>Digit Span</i> (memória verbal de curto termo), GNT (nomeação) e VOSP (percepção) (provas administradas numa média de 13,94 meses após a lesão)</p>	<p>Apenas o QI pré-mórbido foi preditor do desempenho executivo e de nomeação. Nem a escolaridade nem o QI pré-mórbido foram preditores de desempenho nos restantes domínios cognitivos avaliados. A idade previu o desempenho em testes executivos e na maioria dos outros domínios cognitivos. Os resultados sugerem que os indicadores de RC não parecem modificar a relação entre o défice cognitivo em lesões frontais focais.</p>

Oldenburg et al. (2016)	<p>102 pacientes com TCE ligeiro (68 recuperados e 34 com SPC) + 35 indivíduos saudáveis (GC)</p> <hr/> <p>78 Homens e 59 Mulheres</p> <hr/> <p>Média de Idades: SPC = 37,2 anos Recuperados = 37,1 anos GC = 39 anos</p>	<p>Investigar a influência da RC na associação entre o estado cognitivo e a SPC numa amostra de pacientes com TCE ligeiro</p>	<p>QI pré-mórbido estimado (subteste Informação WAIS-R), anos de escolaridade e ocupação profissional</p>	<p>PASAT (atenção e velocidade de processamento); <i>Selective Reminding Test</i> (memória); TCPS e TMT (funcionamento executivo); <i>Digit-Span</i> da WAIS-R (memória de trabalho); <i>Digit-Symbol</i> da WAIS (velocidade psicomotora); e <i>Reliable Digit Span</i> (esforço) (<i>provas administradas três meses após a lesão</i>)</p>	<p>Pacientes com TCE ligeiro demonstraram um pior desempenho de memória. Pacientes com menor RC apresentaram 4,14 vezes mais probabilidade de sofrer de SPC. O TCE ligeiro pode estar ligado a défices de memória executivos subtis. Uma menor RC indica maior vulnerabilidade e risco para desenvolver SPC.</p>
Ojala-Oksala et al. (2012)	<p>486 pacientes com AVC isquémico</p> <hr/> <p>238 Homens e 237 Mulheres</p> <hr/> <p>Média de Idades: 72 anos</p>	<p>Estudar se a RC, refletida pelo nível de escolaridade, está associada com menos défices cognitivos pós-AVC, demência, recorrência do AVC, e sobrevivência favorável pós-AVC independente da idade, sexo, estado civil, gravidade do AVC e lesões de substância branca</p>	<p>Anos de escolaridade</p>	<p>MMSE (cognição global); TMT, TCPS, <i>Digit-Span</i>, WCST e Fluência Verbal (funcionamento executivo); Memória Lógica e Reprodução Visual da WMS-III e <i>Fuld Object Memory Evaluation</i> (memória); <i>Token Test</i> e <i>Boston Naming Test</i> (linguagem); <i>Block Design test</i>, teste do relógio, cubo tridimensional e cruz (capacidades construtivas e visuoespaciais) (<i>provas administradas aos 3 meses e seguidos durante 12 anos</i>)</p>	<p>Maior nível de escolaridade está associado a menos défices cognitivos pós-AVC, demência e sobrevivência favorável a longo-termo independente da idade, género, estado civil, gravidade do AVC e lesões de substância branca em pacientes com AVC isquémico ligeiro a moderado. Estes resultados vão de acordo com a hipótese de que a escolaridade como indicador da RC protege contra défices cognitivos induzidos por AVC agudo.</p>

Rassovsky et al. (2015)	<p>89 pacientes com TCE</p> <hr/> <p>80 Homens e 9 Mulheres</p> <hr/> <p>Média de Idades: 40,3 anos</p>	<p>Avaliar a contribuição de fatores pré-mórbidos e índices de gravidade da lesão aguda no funcionamento a longo-termo após um TCE</p>	<p>Modelo de 3 fatores (QI pré-mórbido estimado, ocupação profissional e participação em atividades de lazer)</p>	<p>RAVLT (aprendizagem e memória verbal), ROCF (aprendizagem e memória visual), WCST e fluência verbal (funcionamento executivo) <i>(provas administradas numa média de 14,2 anos após a lesão)</i></p>	<p>A gravidade do TCE foi preditor dos resultados de funcionamento diário, social e cognitivo a longo-termo. No entanto, após controlar para a gravidade da lesão, os fatores da RC foram associados de forma diferencial ao funcionamento pós-TCE: o QI pré-mórbido foi preditor do estado cognitivo, bem como o funcionamento diário, emocional, social, emocional e ocupacional; a participação em atividades de lazer foi preditor do funcionamento diário, emocional e cognitivo, enquanto o estatuto socioeconómico não foi preditor de nenhuma destas variáveis. Os resultados sugerem que a RC pode explicar a variância do resultado do TCE, além da variância explicada pela gravidade de lesão.</p>
Shin et al. (2020)	<p>7459 pacientes com AVC (Análise transversal) + 3109 pacientes com AVC (Análise longitudinal)</p>	<p>Investigar a influência da RC na ocorrência de défice cognitivo e recuperação cognitiva após um AVC</p>	<p>Anos de escolaridade e ocupação profissional</p>	<p>K-MMSE (cognição global) <i>(prova administrada ao longo de 30 meses após a lesão)</i></p>	<p>Menor RC aumentou o risco de défice cognitivo pós-AVC. A recuperação foi moderada pelo nível de escolaridade, ocupação e RC. A escolaridade e a ocupação podem proteger um indivíduo contra o défice cognitivo causado pelo AVC e promover uma rápida recuperação cognitiva após o AVC. Por fim, maior escolaridade atenua o declínio cognitivo a longo-termo após o AVC, especialmente em doentes mais velhos/idosos.</p>

Stenberg et al. (2020)	<p>160 pacientes com TCE ligeiro + GC (76 pacientes com lesões ortopédicas + 79 indivíduos saudáveis)</p> <hr/> <p>113 Homens e 197 Mulheres</p> <hr/> <p><i>Média de Idades:</i> 27,1 anos (pacientes TCE) 27 anos (pacientes GC) e 28.2 anos (CG)</p>	<p>Investigar se a RC modera o funcionamento cognitivo pós-TCE ligeiro, e avaliar se doentes com SPC têm menor funcionamento cognitivo do que doentes sem SPC, às 2 semanas e 3 meses após o TCE</p>	<p>QI pré-mórbido estimado (subteste Vocabulário WAIS)</p>	<p><i>Coding Search and Symbol</i> (velocidade de processamento), AVLT (aprendizagem e memória) e Fluência verbal (funcionamento executivo) (<i>provas administradas às 2 semanas e aos 3 meses após a lesão</i>)</p>	<p>A RC moderou o funcionamento cognitivo pós-TCE, com maiores alterações nos pacientes com menor RC. Não existiram diferenças no funcionamento cognitivo entre pacientes com e sem SPC. A RC, mas não a SPC, foi associada com o funcionamento cognitivo pós-TCE, sugerindo que pessoas com menor RC estão mais vulneráveis a um menor funcionamento cognitivo caso sofram um TCE ligeiro.</p>
Steward et al. (2019)	<p>109 pacientes com TCE + 66 indivíduos saudáveis (GC)</p> <hr/> <p>113 Homens e 62 Mulheres</p> <hr/> <p><i>Intervalo de Idades:</i> [19-79] anos</p>	<p>Avaliar se a RC modera o impacto inicial do TCE no desempenho cognitivo, se resulta numa recuperação mais rápida no primeiro ano pós-lesão, e se o efeito benéfico da RC é diferencial consoante a gravidade do TCE</p>	<p>QI pré-mórbido estimado (WTAR)</p>	<p>TMT, <i>Digit Symbol</i> e <i>Symbol Search</i> da WAIS-III (velocidade de processamento/funcionamento executivo), CVLT e Memória Lógica da WMS-III (memória) e Fluência Verbal (<i>provas administradas 1, 6 e 12 meses após a lesão</i>)</p>	<p>Maior RC está associada a melhor desempenho cognitivo em todos os domínios, fornecendo evidência para o modelo da <i>reserva neural</i> da RC pós-TCE. Estes resultados sugerem que a relação positiva entre a capacidade intelectual e a cognição que existe em adultos saudáveis, está preservada mesmo após um TCE. No entanto, a RC não teve impacto na recuperação cognitiva pós-TCE.</p>
Sumowski et al. (2013)	<p>44 pacientes com TCE + 36 indivíduos saudáveis (GC)</p> <hr/> <p>44 Homens e 36 Mulheres</p>	<p>Avaliar o impacto da escolaridade no estado cognitivo pós-TCE</p>	<p>Escolaridade</p>	<p>SDMT (velocidade de processamento), <i>Letter-Number Sequencing</i> (memória de trabalho) e <i>Selective Reminding test</i> (memória episódica) (<i>provas</i>)</p>	<p>Maior escolaridade atenuou o efeito prejudicial do TCE no estado cognitivo, o que vai de acordo com a hipótese da RC.</p>

					<i>Média de Idades:</i> 39,3 anos (TCE) 43,7 anos (GC)	<i>administradas um ano após a lesão)</i>
Umarova et al. (2019)	36 pacientes com AVC (Artéria Cerebral Média direita) <hr/> 20 Homens e 16 Mulheres <hr/> <i>Média de Idades:</i> 67.7 anos	Avaliar se a RC influencia beneficemente o estado cognitivo e a incapacidade pós-AVC, controlando para a gravidade da lesão e idade	Escolaridade	MOCA (cognição global); Alerta tônico; <i>Digit-Span</i> (memória de trabalho); Fluência Verbal (funcionamento executivo); <i>Center of Cancellation – Bells test</i> , cancelamento de linhas, estrelas, letras e testes de leitura (negligência espacial); <i>Fugl-Meyer test</i> (défices motores); e <i>Multiple-Choice Vocabulary Test-A</i> (inteligência cristalizada) (<i>provas administradas uma semana após a lesão</i>)	A escolaridade foi preditor de défices cognitivos e incapacidade na fase aguda pós-AVC. A RC contribui para a variabilidade interindividual na gravidade inicial dos défices cognitivos e incapacidade no AVC, e deve ser considerada tão cedo como na fase aguda.	

Nota. ACE-R: *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised*; ACT: *American College Testing Program*; APT: *Amnésia Pós-Traumática*; AMNART: *American National Adult Reading Test*; AVL: *Auditory Verbal Learning Test*; BISSB: *Barrera's Inventory of Socially Supportive Behaviors*; CVLT: *California Verbal Learning Test*; CVLT-II: *California Verbal Learning Test-II*; GC: *Grupo de Controlo*; GNT: *Graded Naming Test*; MAPR: *Matrizes Avançadas Progressivas de Raven*; MMSE: *Mini-Mental State Examination*; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; NAART: *North American Adult Reading Test*; NART: *National Adult Reading Test*; PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Task*; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; RC: *Reserva Cognitiva*; RCFT: *Rey Complex Figure Test*; RC: *Ressonância Magnética*; ROCF: *Rey-Osterrieth Complex Figure*; RVDLT: *Rey Visual Design Verbal Learning Test*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; SPC: *Síndrome Pós-Concussional*; TCE: *Traumatismo Crânio-Encefálico*; TCPS: *Teste de Cores e Palavras de Stroop*; TMT: *Trail Making Test*; TMT-A: *Trail Making Test A*; TMT-B: *Trail Making Test B*; TOPF: *Test of Premorbid Functioning*; ToPF: *The Wechsler Advanced Clinical Solutions Test of Premorbid Function*; VOSP: *Visual Object and Space Perception*; WAIS: *Wechsler Adult Intelligence Scale*; WAIS-R: *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*; WAIS-III: *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*; WASI: *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*; WMS: *Wechsler Memory Scale*; WMS-R: *Wechsler Memory Scale-Revised*; WMS-II: *Wechsler Memory Scale-Second Edition*; WMS-III: *Wechsler Memory Scale-Third Edition*; WTAR: *Wechsler Test of Adult Reading*.

V. DISCUSSÃO DE RESULTADOS

O presente estudo teve como objetivo identificar e sintetizar a evidência científica disponível na literatura acerca da influência da RC na proteção do estado cognitivo pós-LCA. Os indivíduos com maior RC parecem apresentar um melhor desempenho cognitivo após uma lesão cerebral (Stern, 2009). Esta variabilidade individual da RC é modulada pela interação das capacidades inatas e das experiências de vida, que podem atuar como protetores contra os efeitos clínicos da neuropatologia (Barulli & Stern, 2013; Stern, 2002, 2009). A análise de literatura apresentada permitiu constatar que a RC tem um efeito positivo sobre o estado cognitivo após uma LCA (Adell-Serrano *et al.*, 2013; Alladi *et al.*, 2016; Donders & Stout, 2018; Fraser *et al.*, 2019; Ihle *et al.*, 2020; Glymour *et al.*, 2008; González-Fernández *et al.*, 2011; Green *et al.*, 2008; Jeon *et al.*, 2008; Kesler *et al.*, 2003; Krch *et al.*, 2019; Leary *et al.*, 2017; Ojala-Oksala *et al.*, 2012; Oldenburg *et al.*, 2016; Rassovsky *et al.*, 2015; Shin *et al.*, 2020; Stenberg *et al.*, 2020; Steward *et al.*, 2017; Sumowski *et al.*, 2013; Umarova *et al.*, 2019).

Para compreender a interpretação dos dados, é importante lembrar que a RC é um constructo hipotético operacionalizado através de medidas indiretas - os indicadores da RC. Foram utilizados vários indicadores para estimar a RC, incluindo o QI pré-mórbido estimado, a escolaridade, a ocupação profissional, o estatuto socioeconómico, a participação em atividades de lazer, o bilinguismo e a integração social (suporte social e laços sociais). Por a RC representar um constructo multifatorial, vários estudos exploraram o efeito de mais do que um indicador da RC no estado cognitivo pós-LCA (Donders & Stout, 2018; Glymour *et al.*, 2008; González-Fernández *et al.*, 2011; Green *et al.*, 2008; Jeon *et al.*, 2008; Leary *et al.*, 2017; MacPherson *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Rassovsky *et al.*, 2015; Shin *et al.*, 2020).

Através da análise dos estudos incluídos na revisão, verificou-se que a *escolaridade* é um dos principais componentes da RC que pode determinar o impacto da LCA no estado cognitivo. A escolaridade relaciona-se de forma positiva com o funcionamento cognitivo, diminuindo a vulnerabilidade cerebral aos défices cognitivos após uma LCA (González-Fernández *et al.*, 2011; Jeon *et al.*, 2008; Kesler *et al.*, 2003; Leary *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Rassovsky *et al.*, 2014; Sumowski *et al.*, 2013; Umarova *et al.*, 2019). Além disso, maiores níveis de escolaridade estão associados à promoção de recuperação cognitiva mais rápida (Shin *et al.*, 2020), a menor taxa de desenvolvimento de demência vascular e a sobrevivência a longo-termo favorável (Ojala-

Oksala *et al.*, 2012) após a LCA. Vários estudos também demonstraram uma relação positiva entre o *QI pré-mórbido estimado* e o estado cognitivo pós-LCA, mais especificamente, após um TCE (Donders & Stout, 2019; Fraser *et al.*, 2019; Green *et al.*, 2008; Krch *et al.*, 2019; Leary *et al.*, 2017; Oldenburg *et al.*, 2016; Rassovsky *et al.*, 2015; Steward *et al.*, 2017; Stenberg *et al.*, 2020). No entanto, dois estudos encontraram variabilidade na capacidade destes dois indicadores de prever os resultados face à lesão cerebral (Kesler *et al.*, 2003; MacPherson *et al.*, 2017).

Estes resultados suportam a evidência de que a escolaridade e o *QI pré-mórbido estimado* são indicadores válidos da RC, e podem atuar como fator protetor contra défices resultantes de lesões cerebrais (Bennett *et al.*, 2003; Farfel *et al.*, 2013; Parente *et al.*, 2009; Rentz *et al.*, 2010; Sumowski *et al.*, 2012; Stern, 2002, 2009). A ligação entre a capacidade intelectual e a escolaridade com a RC vão no sentido de uma “acumulação” de experiências e de recursos ao longo da vida (Nucci *et al.*, 2012; Mondini *et al.*, 2014). Maior número de anos de escolaridade está associado a melhor desempenho em tarefas neuropsicológicas (Parente *et al.*, 2009), pelo aumento da conectividade neural e da capacidade de recrutamento de redes neurais envolvidas no desempenho destas tarefas (Arenaza-Urquijo *et al.*, 2013; Stern *et al.*, 2005), que por sua vez está associada a maior capacidade de RC.

A *participação em atividades de lazer e a ocupação profissional* também se relacionaram com o estado cognitivo pós-LCA. Maior participação em atividades de lazer foi preditor de melhor estado cognitivo após uma LCA (Ihle *et al.*, 2020; Rassovsky *et al.*, 2015) e ocupação profissional menos exigente aumentou o risco de défice cognitivo após um AVC (Shin *et al.*, 2020). Por outro lado, a ocupação profissional e o *estatuto socioeconómico* não se correlacionaram significativamente com os resultados neuropsicológicos pós-TCE (Jeon *et al.*, 2008; Leary *et al.*, 2017; Rassovsky *et al.*, 2014). Estes resultados podem dever-se à variabilidade do sistema de classificação da atividade profissional usado em vários estudos, uma vez que a maioria dos estudos categorizam o nível ocupacional de forma a que cargos de determinada área sejam classificadas com o mesmo nível de exigência, em vez de serem estratificados pelo nível de competências e capacidades obtidas em cada atividade específica. Para estudos futuros, é necessário um sistema de classificação mais aprofundado que tenha em consideração a área de atividade profissional e o nível de capacidade nas categorias de realização ocupacional (Leary *et al.*, 2017).

A ocupação profissional e a participação em atividades de lazer representam exigências físicas, sociais e cognitivas, que estão diretamente relacionadas com maior “acumulação” e construção de RC (Nithianantharajah & Hannah, 2009; Stern, 2009). Sugere-se que um emprego com maior exigência laboral fornece uma maior RC e indivíduos com maior exigência ocupacional apresentam melhor desempenho cognitivo (Gajewski *et al.*, 2010; Sánchez, Torrellas, Martín & Barrera, 2011). Vários estudos têm também demonstrado que a participação em atividades de lazer estimulantes tem uma influência positiva no estado cognitivo, atenuando os efeitos prejudiciais da LCA (Foubert-Samier *et al.*, 2012; Sánchez *et al.*, 2011; Sanchez-Lopez *et al.*, 2018).

O *bilinguismo* (Alladi *et al.*, 2016) e o *apoio emocional e os laços sociais* (Glymour *et al.*, 2008) também foram considerados indicadores da RC e associaram-se a melhor estado cognitivo após um AVC. Este resultado vai de encontro com outros estudos que demonstram que o bilinguismo está associado a um melhor funcionamento cognitivo, a uma utilização mais eficiente dos recursos cerebrais e a maior conectividade neural, e por sua vez, a maior RC (Alladi *et al.*, 2013; Bak, Nissan, Allerhand & Deary, 2014; Gallo, Myachykov, Shtyrov & Abutalebi, 2020; Guzmán-Vélez & Tranel, 2015). Deste modo, o bilinguismo poderá ser considerado um fator protetor contra a lesão ou patologia cerebral. Por outro lado, o apoio emocional pode promover resiliência cognitiva e os laços sociais fornecem proteção contra o déficit cognitivo após o AVC (Glymour *et al.*, 2008). As interações sociais podem promover a neuroplasticidade e deste modo, a recuperação cognitiva pós-AVC. Por outro lado, a associação entre o apoio social e a função cognitiva pode já existir previamente à lesão cerebral: a função cognitiva pré-lesão pode afetar os laços sociais e/ou os laços sociais pré-lesão podem influenciar a função cognitiva. O apoio social tem sido pouco estudado em relação ao estado cognitivo em contexto de lesão ou patologia cerebral (Stephens, Kinney, Norris & Richie, 1987), e desta forma, estes resultados devem ser interpretados com cuidado (Glymour *et al.*, 2008).

Verificou-se ainda em vários estudos que indivíduos mais velhos são mais vulneráveis à lesão cerebral e indivíduos mais jovens demonstram melhor estado cognitivo pós-LCA (Adell-Serrano *et al.*, 2012; Alladi *et al.*, 2016; Fraser *et al.*, 2019; Green *et al.*, 2008; Jeon *et al.*, 2008; MacPherson *et al.*, 2017). A idade desempenha um papel importante no estado cognitivo, além da contribuição dos indicadores da RC nos pacientes com LCA. A associação entre a idade e o déficit cognitivo tem sido demonstrado em vários estudos (Ashman *et al.*, 2008; Himanen *et al.*, 2006; Kaleita *et al.*, 2004; Senathi-Raja, Ponsford & Schönberger, 2010). A vulnerabilidade dos adultos

mais velhos ao déficit cognitivo após a LCA é teoricamente consistente com as características do envelhecimento normal, incluindo plasticidade reduzida da conectividade sináptica (Raz & Rodrigue, 2006). Os efeitos cognitivos do envelhecimento em combinação com os efeitos do insulto cerebral podem reduzir a capacidade de recuperação cognitiva a longo-termo dos adultos mais velhos (Griesbach, Masel, Helvie & Ashley, 2008; Moretti *et al.*, 2012; Schönberger, Ponsford, Reutens, Beare & O'Sullivan, 2009; Senathi-Raja *et al.*, 2010).

Alguns estudos procuraram compreender a influência da RC nas *trajetórias de recuperação cognitiva* após uma LCA. O estudo de Steward e colegas (2017) demonstrou que a RC não tem impacto na recuperação cognitiva durante o primeiro ano após um TCE. Estes resultados são consistentes com o estudo de Green e colegas (2008) que também não encontraram um efeito moderador da RC na trajetória de recuperação. Ambos os estudos utilizaram o QI pré-mórbido estimado como indicador da RC. Os resultados sugerem que o modelo da compensação neural da RC (Stern, 2009) não se estende à população de indivíduos a recuperar de um TCE – isto é, níveis superiores de RC não permitem uma adaptação e recuperação mais rápida da função via reorganização das redes neurais após um TCE. O modelo de compensação neural postula que indivíduos com maior RC são mais capazes de adaptar e reorganizar as redes neurais após um insulto cerebral. Estudos longitudinais que avaliam a influência da RC na taxa de recuperação cognitiva são importantes para fornecer evidência para o modelo de compensação neural em população com LCA. No entanto, poucos estudos abordam este tópico, sem encontrar relação entre a RC e as trajetórias de recuperação cognitiva no primeiro ano após a lesão. Por outro lado, Shin e colegas (2020) demonstraram que maior RC pode atenuar o déficit cognitivo causado por um AVC, e promover uma rápida recuperação cognitiva. Indivíduos com níveis superiores de RC podem ter maior conectividade sináptica e redes neurais mais robustas que lidam eficientemente com o insulto cerebral provocado por um AVC. Estes resultados sugerem que experiências de vida enriquecedoras, além de fornecerem proteção contra o déficit cognitivo causado por um AVC, também podem promover uma recuperação cognitiva mais rápida após o AVC.

Dois estudos avaliaram a influência da RC no *desenvolvimento de SPC* após um TCE ligeiro (Oldenburg *et al.*, 2016; Stenberg *et al.*, 2020). A maioria dos pacientes com TCE ligeiro tem um bom prognóstico, sem evidência de défices cognitivos três meses após a lesão (Carroll *et al.*, 2004; Karr, Areshenkoff & Garcia-Barrera, 2014). No entanto, muitos pacientes continuam a reportar sintomas após este tempo, uma condição descrita

como SPC (Dischinger *et al.*, 2009; Hou *et al.*, 2012; Lannsjö *et al.*, 2009). Verificou-se que indivíduos com menor RC são mais vulneráveis a um estado cognitivo reduzido após o TCE ligeiro e, conseqüentemente, têm maior probabilidade de sofrer de SPC após um TCE ligeiro (Oldenburg *et al.*, 2016; Stenberg *et al.*, 2020). No entanto, uma ocupação profissional mais exigente está relacionada com menor probabilidade de desenvolver SPC em pacientes com TCE ligeiro (Oldenburg *et al.*, 2016). Estes resultados demonstram que menor RC está associada a maior risco e vulnerabilidade de desenvolver SPC, com as diferenças individuais da RC a contribuírem para o resultado heterogêneo após um TCE ligeiro.

A RC parece ter influência no estado cognitivo de forma geral (Stern, 2009), e vários estudos têm demonstrado que indivíduos com maior RC têm melhor desempenho em tarefas de fluência verbal, memória, linguagem, raciocínio, funcionamento executivo, capacidades visuoespaciais e velocidade de processamento (Lavrencic, Churches & Keage, 2018; Opdebeeck *et al.*, 2016; Ritchie, Bates & Deary, 2015; Roldán-Tapia *et al.*, 2012; Tucker-Drob *et al.*, 2009). Neste sentido, dois estudos demonstraram que maior RC pode estar associada a melhor desempenho em tarefas de memória (Rassovsky *et al.*, 2015; Steward *et al.*, 2018). Relativamente ao funcionamento executivo e à velocidade de processamento, estudos têm demonstrado que a proteção da RC pode depender da fase e gravidade da lesão. Isto é, em amostras com o espectro de gravidade completo representado, indivíduos com maior RC desempenham significativamente melhor do que aqueles com menor RC (Leary *et al.*, 2017). Em estudos que avaliam indivíduos em fase aguda e/ou mais gravemente lesados, este padrão está geralmente ausente (Schwarz, Penna & Novack, 2009).

No estudo de Krch e colegas (2019), o efeito protetor da RC foi limitado à memória, introduzindo a possibilidade de que a RC pode proteger diferencialmente alguns domínios contra a neuropatologia relativamente a outros. Este resultado é consistente com a literatura, fornecendo suporte ao efeito diferencial da RC (Lavrencic *et al.*, 2018; Sumowski, Chiaravalloti & DeLuca, 2009). Demonstrou-se ainda que a níveis mais baixos de neuropatologia, indivíduos com maior RC exibem melhor memória do que aqueles com menor RC. No entanto, este efeito protetor diminuiu à medida que a neuropatologia aumentou (Krch *et al.*, 2019). Este resultado replica o padrão da neuropatologia avançada da Doença de Alzheimer, em que a RC resiste a níveis altos de neuropatologia até alcançar um “limiar”. Assim que a neuropatologia ultrapassa este limiar, a RC não consegue mais conter o efeito prejudicial na cognição e a função

cognitiva irá declinar até ao ponto em que a RC não fornece qualquer benefício (Stern, 2012). Estudos que tenham indivíduos com graus significativos de neuropatologia podem concluir que a RC não oferece proteção, enquanto, na realidade, pode existir um “efeito de teto” da neuropatologia. No mesmo sentido, Leary e colegas (2017) demonstraram que melhor funcionamento cognitivo em grupos de RC alta e baixa numa amostra com TCE ligeiro a grave desapareceu em indivíduos com lesão grave. Estes resultados sugerem que pode existir um limiar onde a RC não exerce mais efeito protetor, juntamente com um possível efeito de teto para a neuropatologia.

Apenas um estudo incluído na RS sugere que os indicadores da RC não parecem modificar a relação entre o défice cognitivo e as lesões frontais (MacPherson *et al.*, 2017). Pode ser possível que o grau de compensação destes pacientes não tenha sido visível, o que vai de acordo com a visão de que o córtex pré-frontal compensa para os declínios do funcionamento cognitivo (Park & Reuter-Lorenz, 2009) e que o córtex pré-frontal direito, em associação com outras áreas, medeia alguns dos efeitos da RC (Robertson, 2014). Os resultados sugerem que a RC não oferece a mesma proteção contra o impacto da lesão cerebral focal envolvendo os lobos frontais. É necessário trabalho futuro para avaliar a relação complexa entre a RC e a presença de lesão frontal ao tentar compreender os défices cognitivos resultantes (MacPherson *et al.*, 2017).

Os resultados desta RS demonstram a importância da promoção da formação de RC em todas as etapas de vida, uma vez que se trata de um processo dinâmico que poderá ter uma implicação crucial para a função cognitiva na lesão e patologia cerebral. De forma geral, a presente RS corrobora a importância da RC na proteção do estado cognitivo, contribuindo para o reforço de resultados empíricos prévios e para a aferição da teoria da RC previamente apresentada na literatura. Assim sendo, o modelo da RC parece ser apropriado para compreender a discrepância entre a neuropatologia e a sua manifestação clínica em pacientes com LCA. A RC pode atenuar o efeito prejudicial da LCA no estado cognitivo, diminuindo a vulnerabilidade do indivíduo aos défices cognitivos. Uma forte evidência indica que níveis mais altos de RC estão associados a melhor estado cognitivo após uma LCA. Estes resultados demonstram que o conceito da RC é aplicado mais transversalmente - em qualquer situação em que o cérebro sofra uma lesão -, ao contrário do que originalmente se pensava, quando aplicado somente no contexto de doenças neurodegenerativas.

Neste sentido, ainda que a “fórmula” exata da RC seja ainda desconhecida, a promoção da sua formação através do enriquecimento intelectual e de uma vida ativa poderá ajudar a atenuar o déficit cognitivo, com impacto positivo na saúde pública. Ainda que alguns fatores como favorecer o acesso à escolaridade de qualidade ou gerar espaços ocupacionais dignos dependam de políticas públicas, existem muitas outras formas de favorecer o desenvolvimento da RC que podem ser controladas pelo indivíduo e pela comunidade. Deste modo, e embora não seja claro em que momento da vida ou em que “dose”, devemos pensar em realizar atividades que levem à aquisição de novas capacidades e conhecimentos, como aprender um novo idioma, tocar um instrumento musical ou utilizar novas tecnologias; praticar atividades que estimulem as capacidades cognitivas, como jogos mentais, leitura e escrita; desenvolver vínculos e relações sociais saudáveis; e aumentar os níveis de atividade física como a prática de algum desporto em grupo ou de forma individual.

Limitações e pontos fortes do estudo

As limitações detetadas na elaboração desta RS estão relacionadas com a elaboração da investigação. A pesquisa de literatura foi realizada nas bases de dados *Pubmed*, *Scopus* e *CINAHL*, pelo que poderá existir mais literatura sobre o tema que não consta nesta revisão. Uma maior diversidade poderia tornar a pesquisa mais extensa e trazer outros contributos significativos. Não obstante, foi identificado um número razoável de estudos. Não foi realizada uma análise quantitativa dos dados dos estudos que se analisaram, pelo que o alcance desta revisão é apenas descritivo. Uma meta-análise poderá trazer informação quantitativa a respeito da magnitude do efeito da RC na proteção do estado cognitivo após uma LCA. É necessário apontar ainda como limitação o viés linguístico por se ter optado por incluir estudos redigidos apenas em inglês, espanhol, português e francês. A inclusão de artigos noutros idiomas poderia ter trazido contributos relevantes. De acordo com os objetivos desta revisão, optou-se por verificar apenas as variáveis presentes no modelo ativo da RC. Deste modo, a contemplação de questões biológicas, físicas e neurológicas não está no escopo desta revisão. Além disso, acredita-se que a RC é composta por outras variáveis e atividades que podem ser benéficas para a cognição e que não foram contempladas nesta revisão. Poderá ser de utilidade clínica em estudos futuros, investigar outros aspetos e atividades que poderão influenciar a RC, como viajar e praticar atividade física, bem como a inclusão de exames clínicos de rotina e terapêuticas psicológicas e farmacológicas.

Relativamente aos pontos fortes do estudo, cabe assinalar que o presente trabalho integra uma quantidade de informação qualitativa sobre doenças distintas às doenças neurodegenerativas e/ou congénitas, que são as mais frequentemente estudadas, trazendo uma síntese e uma análise adicional sobre a investigação da RC. Além disso, contribui para a informação sobre a temática da RC na língua portuguesa.

Implicações para investigações futuras e prática clínica

A literatura revista neste trabalho sugere que o estudo da RC na LCA é uma área aberta a futura investigação. Atendendo à revisão efetuada, verifica-se que são necessários mais estudos de cariz qualitativo e quantitativo, longitudinais e epidemiológicos, relativos à influência da RC na proteção do estado cognitivo pós-LCA. Os estudos incluídos na RS limitaram o estudo a população com lesões vasculares, lesões traumáticas e neoplasias cerebrais, pelo que será importante em estudos futuros abordar a influência da RC em outras LCA, nomeadamente em lesões hipóxicas, infeções do SNC, lesões metabólicas ou situações de neurotoxicidade. Estudos futuros deverão centrar-se na LCA, com uma amostra maior e mais representativa, e considerar a RC face à proteção do estado cognitivo. Deste modo, é imperativo o desenvolvimento de investigações mais robustas, a concretização de estudos de intervenção, bem como estudos de imagem funcional para avaliar a conectividade e o recrutamento diferencial relacionado à LCA.

A investigação conduzida com indicadores unitários da RC não captura totalmente a complexidade e as nuances da RC. Os indicadores da RC são baseados nas inferências pós-lesão sobre a capacidade pré-mórbida e por isso são teóricos por natureza. Desta forma, ainda não é claro quão bem os indicadores da RC são verdadeiramente preditores dos resultados. As medidas compósitas e formais da RC apresentam algumas vantagens relativamente a indicadores unitários da RC. Estudos futuros podem ajudar a avaliar a complexidade da RC através da avaliação de vários indicadores da RC e os seus efeitos protetores em vários índices de patologia e domínios cognitivos. Um instrumento estandardizado para avaliar a RC, que considere indicadores como a escolaridade, a ocupação profissional e participação em atividades de lazer simultaneamente, poderá ser um melhor indicador para investigar um constructo tão complexo como a RC – como é o caso do CRIq (Nucci *et al.*, 2012) e do CRC (Rami *et al.*, 2011) que foram usados em dois estudos incluídos nesta RS (Adell-Serrano *et al.*, 2013; Ihle *et al.*, 2020). Acrescenta-se ainda a necessidade de em investigação futuras,

analisar os resultados da influência da RC, contemplando medidas formais da RC que foram quase ausentes no presente trabalho.

Os resultados deste estudo são de importância prática para a educação de profissionais de saúde, de indivíduos lesados e das suas famílias. Os clínicos poderão usar medidas de funcionamento pré-mórbido de forma a ganhar mais conhecimento de possíveis resultados neuropsicológicos a curto e longo-termo após a LCA. Neste sentido, a RC poderá fornecer informação importante para o prognóstico destes pacientes, bem como ajudar a desenvolver estratégias de intervenção e planos de reabilitação mais adequados com base no nível de funcionamento a que se espera que o indivíduo retorne após a lesão. Os indicadores da RC avaliados neste estudo podem ser determinados após uma LCA, o que permite aos clínicos considerar estes atributos ao desenvolver um plano de reabilitação. Um conhecimento mais detalhado dos mecanismos que influenciam a recuperação cognitiva poderá ajudar os clínicos a refinar a sua capacidade em identificar pacientes com maior risco de défice cognitivo após uma LCA, indivíduos que não estão a recuperar como esperado, e desenvolver planos terapêuticos para áreas de função cognitiva mais prováveis de permanecer prejudicadas após a lesão.

VI. CONCLUSÃO

A elaboração do presente trabalho permitiu mapear a evidência científica existente para uma análise geral e abrangente do tema da RC e as suas discrepâncias, dando resposta ao objetivo inicialmente definido. Apesar de ser necessário mais investigação para uma compreensão mais completa do impacto da RC na cognição, pode-se concluir que a RC tem influência na proteção do estado cognitivo após uma LCA. No sentido da evidência que demonstra que o conceito da RC tem impacto protetor no contexto de doenças neurodegenerativas e do envelhecimento normal, os resultados deste estudo evidenciam que o efeito protetor da RC é transversal ao impacto da LCA no estado cognitivo. A realização desta RS permitiu definir um novo patamar de evidência acerca da temática abordada, obedecendo a critérios específicos que possibilitaram compreender a influência da RC na proteção do estado cognitivo após uma LCA. Deste modo, considera-se que os objetivos propostos foram atingidos e que se deu resposta à questão de investigação.

A RC tem sido conceptualizada como um constructo hipotético que pode ser mais bem representado por um modelo de múltiplos fatores (Jones *et al.*, 2011; Leon, Garcia-Garcia & Roldan-Tapia, 2014; Valenzuela & Sachdev, 2007). Nesta RS, a RC foi representada através de vários indicadores como o nível de escolaridade, o estatuto socioeconómico, a ocupação profissional, a participação em atividades de lazer, o bilinguismo, a integração social e medidas de inteligência pré-mórbida. Assim, foi demonstrado que existem múltiplos recursos que podem contribuir para a RC e que esta pode ser vista não como uma entidade fixa, mas sim como um fenómeno dinâmico que se altera ao longo da vida, e que pode ganhar ou perder o seu potencial protetor, dependendo da exposição e comportamentos ao longo da vida de um indivíduo. Neste sentido, a RC pode ser considerada uma medida *per se*, em vez de ser representada de forma singular por indicadores. Além disso, certos indicadores não se alteram significativamente após uma fase da vida, enquanto outras experiências de vida – como os fatores de estilo de vida, comportamentos cognitivamente estimulantes e atividades sociais – podem ocorrer em fases tardias da vida (Caffò *et al.*, 2016; Stern, 2012).

A RC como modelo que pode explicar um mecanismo potencial para compensar défices causados por insulto cerebral, permite compreender as diferenças individuais na função cognitiva entre indivíduos com a mesma lesão ou patologia cerebral (Stern, 2009). A presente revisão sugere que a RC é um modelo útil para estudo dos efeitos da LCA e

para identificar variáveis pré-mórbidas como potenciais amortecedores contra os efeitos prejudiciais da lesão cerebral. A avaliação de variáveis mediadoras com potencial influência no resultado a curto e longo-termo tem importância clínica e epidemiológica. A combinação de índices de gravidade de patologia e variáveis pré-mórbidas com sintomas clínicos podem fornecer uma visão mais completa da condição do paciente e desta forma, ajudar no prognóstico e no planeamento de intervenções de reabilitação, e pode resultar numa melhor gestão dos pacientes após uma LCA. Devido à natureza dinâmica da RC e ao impacto que pode ter em atrasar ou atenuar o défice cognitivo, devem ser implementadas estratégias para promover a formação de RC em todas as etapas de vida.

O método posto em prática nesta dissertação permitiu não só identificar áreas que carecem de mais investigação para melhorar a prática de cuidados prestados, mas também para aumentar a evidência científica acerca da temática da RC e a sua influência na cognição. Assim sendo, o presente trabalho contribuiu para a extensão do conhecimento científico no campo da Neuropsicologia ao sintetizar as evidências presentes na literatura acerca dos efeitos da RC na proteção do estado cognitivo após uma LCA.

VII. REFERÊNCIAS

- Addo, J., Ayerbe, L., Mohan, K., Crichton, S., Sheldenkar, A., Chen, R., ... & McKeivitt, C. (2012). Socioeconomic status and stroke: an updated review. *Stroke*, *43*(4), 1186-1191.
- Adell-Serrano, B., Perrot-González, J., Castañeda-Galeano, V., Bernal, T., & Naranjo, J. (2013). Relación entre reserva cognitiva y déficit cognitivo en el ictus. *Rehabilitación*, *47*(1), 27-34.
- Alexander, G., Furey, M., Grady, C., Pietrini, P., Brady, D., Mentis, M., & Schapiro, M. (1997). Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *The American journal of psychiatry*.
- Alladi, S., Bak, T., Duggirala, V., Surampudi, B., Shailaja, M., Shukla, A., ... & Kaul, S. (2013). Bilingualism delays age at onset of dementia, independent of education and immigration status. *Neurology*, *81*(22), 1938-1944.
- Alladi, S., Bak, T., Mekala, S., Rajan, A., Chaudhuri, J., Mioshi, E., ... & Kaul, S. (2016). Impact of bilingualism on cognitive outcome after stroke. *Stroke*, *47*(1), 258-261.
- Allanson, F., Pestell, C., Gignac, G., Yeo, Y., & Weinborn, M. (2017). Neuropsychological predictors of outcome following traumatic brain injury in adults: A meta-analysis. *Neuropsychology Review*, *27*(3), 187-201.
- Angel, L., Fay, S., Bouazzaoui, B., Baudouin, A., & Isingrini, M. (2010). Protective role of educational level on episodic memory aging: An event-related potential study. *Brain and cognition*, *74*(3), 312-323.
- Apolinario, D., Brucki, S., de Lucena Ferretti, R., Farfel, J., Magaldi, R., Busse, A., & Jacob-Filho, W. (2013). Estimating premorbid cognitive abilities in low-educated populations. *PloS one*, *8*(3), e60084.
- Arenaza-Urquijo, E., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mézenge, F., Perrotin, A., ... & Chételat, G. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *Neuroimage*, *83*, 450-457.
- Ashman, T., Cantor, J., Gordon, W., Sacks, A., Spielman, L., Egan, M., & Hibbard, M. (2008). A comparison of cognitive functioning in older adults with and without traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *23*(3), 139-148.
- Avesani, R., Roncari, L., Khansefid, M., Formisano, R., Boldrini, P., Zampolini, M., ... & Dambruoso, F. (2013). The Italian National Registry of severe acquired brain

- injury: Epidemiological, clinical and functional data of 1469 patients. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 49(5), 611–618.
- Baguley, I., Slewa-Younan, S., Lazarus, R., & Green, A. (2000). Long-term mortality trends in patients with traumatic brain injury. *Brain Injury*, 14(6), 505-512
- Bak, T., Nissan, J., Allerhand, M., & Deary, I. (2014). Does bilingualism influence cognitive aging? *Annals of neurology*, 75(6), 959-963.
- Barker-Collo, S., & Feigin, V. (2006). The impact of neuropsychological deficits on functional stroke outcomes. *Neuropsychology review*, 16(2), 53-64.
- Barker-Collo, S., Feigin, V., Parag, V., Lawes, C. & Senior, H. (2010) Auckland Stroke Outcomes Study: Cognition and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology* (75).
- Barnett, J., Salmond, C., Jones, P. & Sahakian, B. (2006). Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychological medicine*, 36(8), 1053-1064.
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in cognitive sciences*, 17(10), 502-509.
- Ben-Yishay, Y., Rattok, J., Lakin, P., Piasetsky, E., Ross, B., Silver, S., ... & Ezrachi, O. (1985). Neuropsychologic rehabilitation: Quest for a holistic approach. In *Seminars in Neurology*, 5 (3), 252-259.
- Benjafeld, J., Smilek, D., & Kingstone, A. (2010). *Cognition* (4th ed.). New York: Oxford University Press.
- Bennett, D., Wilson, R., Schneider, J., Evans, D, De Leon, C., Arnold, S., ... & Bienias, J. (2003). Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*, 60(12), 1909-1915.
- Bennett, T. & Raymond, M. (2008). The neuropsychology of traumatic brain injury. In *Horton, A., & Wedding, D. (3rd Ed.). The handbook of neuropsychology*, 533-570.
- Bercaw, E., Hanks, R., Millis, S. & Gola, T. (2011). Changes in neuropsychological performance after traumatic brain injury from inpatient rehabilitation to 1-year follow-up in predicting 2-year functional outcomes. *The Clinical Neuropsychologist*, 25(1), 72-89.
- Bigler, E. (2001). The lesion(s) in traumatic brain injury: Implications for clinical neuropsychology. *Archives of clinical neuropsychology*, 16(2), 95-131.
- Boden-Albala, B., Litwak, E., Elkind, M., Rundek, T. & Sacco, R. (2005). Social isolation and outcomes post stroke. *Neurology*, 64(11), 1888-1892.
- Boyd, L., Hayward, K., Ward, N., Stinear, C., Rosso, C., Fisher, R., ... & Cohen, L. (2017). Biomarkers of stroke recovery: consensus-based core recommendations from the

- stroke recovery and rehabilitation roundtable. *International Journal of Stroke*, 12(5), 480-493.
- Bozzali, M., Dowling, C., Serra, L., Spano, B., Torso, M., Marra, C., ... & Cercignani, M. (2015). The impact of cognitive reserve on brain functional connectivity in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(1), 243-250.
- Buchman, A., Yu, L., Boyle, P., Schneider, J., De Jager, P. & Bennett, D. (2016). Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults. *Neurology*, 86(8), 735-741.
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F., Duarte, A., Grady, C., ... & Rugg, M. D. (2018). Cognitive neuroscience of healthy aging: Maintenance, reserve, and compensation. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(11), 701.
- Caffò, A., Lopez, A., Spano, G., Saracino, G., Stasolla, F., Ciriello, G., ... & Bosco, A. (2016). The role of pre-morbid intelligence and cognitive reserve in predicting cognitive efficiency in a sample of Italian elderly. *Aging clinical and experimental research*, 28(6), 1203-1210.
- Campbell, M. (2004). *Acquired brain injury: trauma and pathology. Physical Management in Neurological Rehabilitation*, 103–124.
- Candelise, L., Gattinoni, M., Bersano, A., Micieli, G., Sterzi, R., Morabito, A., & the PROSIT Study Group. (2007). Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *The Lancet*, 369 (9558), 299-305.
- Carroll, L., Cassidy, J., Peloso, P., Borg, J., Von Holst, H., Holm, L., ... & Pépin, M. (2004). Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of rehabilitation medicine*, 36(0), 84-105.
- Cattelani, R., Zettin, M. & Zuccolotti, P. (2010). Rehabilitation treatments for adults with behavioral and psychosocial disorders following acquired brain injury: a systematic review. *Neuropsychology Review*, 20, 52-85.
- Cattell, R. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of educational psychology*, 54(1), 1.
- Chan, D., Shafto, M., Kievit, R., Matthews, F., Spink, M., Valenzuela, M., & Henson, R. (2018). Lifestyle activities in mid-life contribute to cognitive reserve in late-life, independent of education, occupation, and late-life activities. *Neurobiology of aging*, 70, 180-183.
- Christensen, B., Colella, B., Inness, E., Hebert, D., Monette, G., Bayley, M., & Green, R. (2008). Recovery of cognitive function after traumatic brain injury: a multilevel

- modeling analysis of Canadian outcomes. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(12), S3-S15.
- Cicerone, K. (2004). Participation as an outcome of traumatic brain injury rehabilitation. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 19(6), 494-501.
- Cicerone, K., Dahlberg, C., Kalmar, K., Langenbahn, D., Malec, J., Bergquist, T., ... & Herzog, J. (2000). Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 81(12), 1596-1615.
- Claassen, J., Carhuapoma, J., Kreiter, K., Du, E., Connolly, E. & Mayer, S. (2002). Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke*, 33(5), 1225-1232.
- Cole, M., Yarkoni, T., Repovs, G., Anticevic, A. & Braver, T. (2012) Global connectivity of prefrontal cortex predicts cognitive control and intelligence. *Journal of Neuroscience*, 32 (26).
- Cosentino, S., & Stern, Y. (2013). Consideration of cognitive reserve. In *Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia* (11-23). Springer, Cham.
- Dikmen, S., Corrigan, J., Levin, H., Machamer, J., Stiers, W., & Weisskopf, M. (2009). Cognitive outcome following traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 24(6), 430-438.
- Dischinger, P., Ryb, G., Kufera, J., & Auman, K. (2009). Early predictors of postconcussive syndrome in a population of trauma patients with mild traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 66(2), 289-297.
- Donders, J., & Stout, J. (2019). The influence of cognitive reserve on recovery from traumatic brain injury. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 34(2), 206-213.
- Duda, B., Puente, A., & Miller, L. (2014). Cognitive reserve moderates relation between global cognition and functional status in older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(4), 368-378.
- Dufouil, C., Alperovitch, A., & Tzourio, C. (2003). Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology*, 60(5), 831-836.
- Duits, A., Munnecom, T., van Heugten, C. & van Oostbrugge, R. (2008). Cognitive and emotional consequences in the early phase after stroke: complaints versus performance. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(2), 143–146
- Farfel, J., Nitrini, R., Suemoto, C., Grinberg, L., Ferretti, R., Leite, R., ... & Rodriguez, R. (2013). Very low levels of education and cognitive reserve: a clinicopathologic study. *Neurology*, 81(7), 650-657.

- Fay, T., Yeates, K., Taylor, H., Bangert, B., Dietrich, A., Nuss, K., ... & Wright, M. (2010). Cognitive reserve as a moderator of postconcussive symptoms in children with complicated and uncomplicated mild traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(1), 94.
- Fisher, G., Chacon, M., & Chaffee, D. (2019). Theories of Cognitive Aging and Work. In *Work Across the Lifespan (17-45)*. Academic Press.
- Fogelman, D., & Zafonte, R. (2012). Exercise to enhance neurocognitive function after traumatic brain injury. *PM&R*, 4(11), 908-913.
- Foley, J., Ettenhofer, M., Kim, M., Behdin, N., Castellon, S., & Hinkin, C. (2012). Cognitive reserve as a protective factor in older HIV-positive patients at risk for cognitive decline. *Applied Neuropsychology: Adult*, 19(1), 16-25.
- Foubert-Samier, A., Catheline, G., Amieva, H., Dilharreguy, B., Helmer, C., Allard, M., & Dartigues, J. (2012). Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiology of aging*, 33(2), 423-e15
- Fraser, E., Downing, M., Biernacki, K., McKenzie, D., & Ponsford, J. (2019). Cognitive reserve and age predict cognitive recovery after mild to severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 36(19), 2753-2761
- Gajewski, P., Wild-Wall, N., Schapkin, S., Erdmann, U., Freude, G., & Falkenstein, M. (2010). Effects of aging and job demands on cognitive flexibility assessed by task switching. *Biological psychology*, 85(2), 187-199.
- Gallo, F., Myachykov, A., Shtyrov, Y., & Abutalebi, J. (2020). Cognitive and brain reserve in bilinguals: field overview and explanatory mechanisms. *Journal of Cultural Cognitive Science*.
- Giacoppo, S., Bramanti, P., Barresi, M., Celi, D., Cuzzola, V. F., Palella, E., & Marino, S. (2012). Predictive biomarkers of recovery in traumatic brain injury. *Neurocritical care*, 16(3), 470-477.
- Giustini, A., Pistarini, C., & Pisoni, C. (2013). Traumatic and nontraumatic brain injury. In *Handbook of clinical neurology*, 110, 401-409. Elsevier.
- Glymour, M., Weuve, J., Fay, M., Glass, T., & Berkman, L. (2008). Social ties and cognitive recovery after stroke: does social integration promote cognitive resilience? *Neuroepidemiology*, 31(1), 10-20.
- González-Fernández, M., Davis, C., Molitoris, J., Newhart, M., Leigh, R., & Hillis, A. (2011). Formal education, socioeconomic status, and the severity of aphasia after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(11), 1809-1813.
- Green, R., Colella, B., Christensen, B., Johns, K., Frasca, D., Bayley, M., & Monette, G. (2008). Examining moderators of cognitive recovery trajectories after moderate to

- severe traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 89(12), S16-S24.
- Greenwald, B., Burnett, D. & Miller, M. (2003). Congenital and acquired brain injury. 1. Brain injury: epidemiology and pathophysiology. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84(3), S3-S7.
- Griesbach, G., Masel, B., Helvie, R., & Ashley, M. (2018). The impact of traumatic brain injury on later life: effects on normal aging and neurodegenerative diseases. *Journal of neurotrauma*, 35(1), 17-24.
- Guzmán-Vélez, E., & Tranel, D. (2015). Does bilingualism contribute to cognitive reserve? Cognitive and neural perspectives. *Neuropsychology*, 29(1), 139.
- Haines, K., Nguyen, B., Vatsaas, C., Alger, A., Brooks, K., & Agarwal, S. (2019). Socioeconomic status affects outcomes after severity-stratified traumatic brain injury. *Journal of surgical research*, 235, 131-140.
- Harvey, R. (2015). Predictors of functional outcome following stroke. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 26(4), 583–598.
- Himanen, L., Portin, R., Isoniemi, H., Helenius, H., Kurki, T., & Tenovuo, O. (2006). Longitudinal cognitive changes in traumatic brain injury: a 30-year follow-up study. *Neurology*, 66(2), 187-192.
- Hindle, J., Hurt, C., Burn, D., Brown, R., Samuel, M., Wilson, K., & Clare, L. (2016). The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease—a longitudinal cohort study. *International journal of geriatric psychiatry*, 31(1), 13-23.
- Hoofien, D., Vakil, E., Gilboa, A., Donovan, P., & Barak, O. (2002). Comparison of the predictive power of socio-economic variables, severity of injury and age on long-term outcome of traumatic brain injury: Sample-specific variables versus factors as predictors. *Brain Injury*, 16(1), 9–27.
- Hou, R., Moss-Morris, R., Peveler, R., Mogg, K., Bradley, B., & Belli, A. (2012). When a minor head injury results in enduring symptoms: a prospective investigation of risk factors for postconcussional syndrome after mild traumatic brain injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(2), 217-223.
- Hukkelhoven, C., Steyerberg, E., Rampen, A., Farace, E., Habbema, J., Marshall, L., ... & Maas, A. (2003). Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: An analysis of 5600 patients. *Journal of Neurosurgery*, 99(4), 666–673.
- Ihle, A., Gouveia, E., Gouveia, B., Cheval, B., Sieber, S., Cullati, S., & Kliegel, M. (2020). Cognitive Reserve Attenuates 6-Year Decline in Executive Functioning after Stroke. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 48(5-6), 349-353.

- Jang, S. (2009). The role of the corticospinal tract in motor recovery in patients with a stroke: a review. *NeuroRehabilitation* 24, 285-290.
- Jefferson, A., Gibbons, L., Rentz, D., Carvalho, J., Manly, J., Bennett, D., & Jones, R. (2011). A Life Course Model of Cognitive Activities, Socioeconomic Status, Education, Reading Ability, and Cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(8), 1403–1411.
- Jeon, I., Kim, O., Kim, M., Kim, S., Chang, C., & Bai, D. (2008). The effect of premorbid demographic factors on the recovery of neurocognitive function in traumatic brain injury patients. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 44(5), 295.
- Jokinen, H., Melkas, S., Madureira, S., Verdelho, A., Ferro, J. M., Fazekas, F., ... & Inzitari, D. (2016). Cognitive reserve moderates long-term cognitive and functional outcome in cerebral small vessel disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(12), 1296-1302.
- Jones, R., Manly, J., Glymour, M., Rentz, D., Jefferson, A., & Stern, Y. (2011). Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 17(4), 593.
- Kaleita, T., Wellisch, D., Cloughesy, T., Ford, J., Freeman, D., Belin, T., & Goldman, J. (2004). Prediction of neurocognitive outcome in adult brain tumor patients. *Journal of neuro-oncology*, 67(1-2), 245-253.
- Karp, A., Paillard-Borg, S., Wang, H. X., Silverstein, M., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2006). Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 21(2), 65-73.
- Karr, J., Areshenkoff, C., & Garcia-Barrera, M. (2014). The neuropsychological outcomes of concussion: A systematic review of meta-analyses on the cognitive sequelae of mild traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 28(3), 321.
- Kartschmit, N., Mikolajczyk, R., Schubert, T., & Lacruz, M. (2019). Measuring Cognitive Reserve (CR)—A systematic review of measurement properties of CR questionnaires for the adult population. *PloS one*, 14(8), e0219851.
- Kelly-Hayes, M., Beiser, A., Kase, C., Scaramucci, A., D'Agostino, R. & Wolf, P. (2003) The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 12(3), 119-126.
- Kesler, S., Adams, H., Blasey, C., & Bigler, E. (2003). Premorbid intellectual functioning, education, and brain size in traumatic brain injury: an investigation of the cognitive reserve hypothesis. *Applied neuropsychology*, 10(3), 153-162.

- Kessels, R., Eikelboom, W., Schaapsmeeders, P., Maaijwee, N., Arntz, R., Dijk, W. & Leeuw, F. (2017). Effect of Formal Education on Vascular Cognitive Impairment after Stroke: A Meta-analysis and Study in Young-Stroke Patients. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23 (3), 223.
- Kramer, A., Bherer, L., Colcombe, S., Dong, W., & Greenough, W. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(9), 940-957.
- Krch, D., Frank, L., Chiaravalloti, N., Vakil, E., & DeLuca, J. (2019). Cognitive reserve protects against memory decrements associated with neuropathology in traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 34(5), E57-E65.
- Kwakkel, G., Kollen, B., & Twisk, J. (2006). Impact of time on improvement of outcome after stroke. *Stroke*, 37(9), 2348-2353.
- Langhorne, P., Bernhardt, J. & Kwakkel, G. (2011). Stroke rehabilitation. *The Lancet*, 377(9778), 1693-1702.
- Lannsjö, M., Geijerstam, J., Johansson, U., Bring, J., & Borg, J. (2009). Prevalence and structure of symptoms at 3 months after mild traumatic brain injury in a national cohort. *Brain Injury*, 23(3), 213-219.
- Lavrencic, L., Churches, O., & Keage, H. (2018). Cognitive reserve is not associated with improved performance in all cognitive domains. *Applied Neuropsychology: Adult*, 25(5), 473-485.
- Leary, J., Kim, G., Bradley, C., Hussain, U., Sacco, M., Bernad, M., ... & Chan, L. (2017). The association of cognitive reserve in chronic-phase functional and neuropsychological outcomes following traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 33(1), E28.
- Leon, I., Garcia-Garcia, J., & Roldan-Tapia, L. (2014). Estimating cognitive reserve in healthy adults using the Cognitive Reserve Scale. *PloS one*, 9(7), e102632
- Leon, I., Garcia, J., & Roldan-Tapia, L. (2011). Development of the scale of cognitive reserve in Spanish population: a pilot study. *Revista de neurologia*, 52(11), 653.
- Leung, G., Fung, A., Tam, C., Lui, V., Chiu, H., Chan, W. & Lam, L. (2010). Examining the association between participation in late-life leisure activities and cognitive function in community-dwelling elderly Chinese in Hong Kong. *International psychogeriatrics*, 22(1), 2.
- Levi, Y., Rassovsky, Y., Agranov, E., Sela-Kaufman, M. & Vakil, E. (2013). Cognitive reserve components as expressed in traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 19, 664–671.

- Levin, M., Kleim, J., & Wolf, S. (2009). What do motor “recovery” and “compensation” mean in patients following stroke? *Neurorehabilitation and neural repair*, 23(4), 313-319.
- Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., & Tranel, D. (2012) *Neuropsychological assessment (5th ed.)* Oxford Univeristy Press.
- Lin, F., Friedman, E., Quinn, J., Chen, D. & Mapstone, M. (2012). Effect of leisure activities on inflammation and cognitive function in an aging sample. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(3), e398-e404.
- Lindgren, A., & Maguire, J. (2016). Stroke recovery genetics. *Stroke*, 47(9), 2427-2434.
- Liu, Y., Cai, Z., Xue, S., Zhou, X. & Wu, F. (2013). Proxies of cognitive reserve and their effects on neuropsychological performance in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Clinical Neuroscience*. (20) 4, 548–553.
- Lo, R., & Jagust, W. (2013). Effect of cognitive reserve markers on Alzheimer pathological progression. *Alzheimer disease and associated disorders*, 27(4).
- MacPherson, S., Healy, C., Allerhand, M., Spanò, B., Tudor-Sfetea, C., White, M., ... & Cipolotti, L. (2017). Cognitive reserve and cognitive performance of patients with focal frontal lesions. *Neuropsychologia*, 96, 19-28.
- Makin, S., Doubal, F., Shuler, K., Chappell, F., Staals, J., Dennis, M. & Wardlaw, J. (2018). The impact of early-life intelligence quotient on post stroke cognitive impairment. *European stroke journal*, 3(2), 145-156.
- Marques, P., Moreira, P., Magalhães, R., Costa, P., Santos, N., Zihl, J., ... & Sousa, N. (2016). The functional connectome of cognitive reserve. *Human brain mapping*, 37(9), 3310-3322.
- Mathias, J., & Wheaton, P. (2015) Contribution of brain or biological reserve and cognitive or neural reserve to outcome after TBI: A meta-analysis (prior to 2015). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 55, 573-593
- McCullagh, S., & Feinstein, A. (2005). Cognitive changes. In Silver, M., McAllister, T., & Yudofsky, S. *Textbook of traumatic brain injury* (321-335). American Psychiatric Publishing, Inc.
- McHugh, G., Butcher, I., Steyerberg, E., Marmarou, A., Lu, J., Lingsma, H., Weir, J., ... & Murray, G. (2010). A simulation study evaluating approaches to the analysis of ordinal outcome data in randomized controlled trials in traumatic brain injury: Results from the IMPACT Project. *Clinical Trials*, 7(1), 44–57.
- Meng, X., & D'arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PloS one*, 7(6), e38268.

- Menon, D., & Bryant, C. (2019). Time for change in acquired brain injury. *The Lancet Neurology*, 18(1), 28.
- Minogue, C., Delbaere, K., Radford, K., Broe, T., Forder, W., & Lah, S. (2018). Development and initial validation of the Retrospective Indigenous Childhood Enrichment scale (RICE). *International psychogeriatrics*, 30(4), 519-526.
- Mitchell, A., Kemp, S., Benito-León, J., & Reuber, M. (2010). The influence of cognitive impairment on health-related quality of life in neurological disease. *Acta Neuropsychiatrica*, 22(1), 2-13.
- Mondini, S., Guarino, R., Jarema, G., Kehayia, E., Nair, V., Nucci, M., & Mapelli, D. (2014). Cognitive reserve in a cross-cultural population: the case of Italian emigrants in Montreal. *Aging clinical and experimental research*, 26(6), 655-659.
- Moretti, L., Cristofori, I., Weaver, S., Chau, A., Portelli, J., & Grafman, J. (2012). Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*, 11(12), 1103-1112.
- Morris, J. (2005). Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 19(3), 163-165.
- Mueller, A., Raymond, N., & Yochim, B. (2013). Cognitive activity engagement predicts future memory and executive functioning in older adults. *Activities, Adaptation & Aging*, 37(3), 251-264.
- Newby, G., Coetzer, R., Daisley, A., & Weatherhead, S. (2013). *Practical neuropsychological rehabilitation in acquired brain injury: A guide for working clinicians*. Routledge.
- Nichol, A., Higgins, A., Gabbe, B., Murray, L., Cooper, D., & Cameron, P. (2011). Measuring functional and quality of life outcomes following major head injury: Common scales and checklists. *Injury*, 42(3), 281-287.
- Nithianantharajah, J., & Hannan, A. (2009). The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Progress in neurobiology*, 89(4), 369-382.
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research*, 24(3), 218-226.
- Nunnari, D., Bramanti, P., & Marino, S. (2014). Cognitive reserve in stroke and traumatic brain injury patients. *Neurological Sciences*, 35(10), 1513-1518.
- Ojala-Oksala, J., Jokinen, H., Kopsi, V., Lehtonen, K., Luukkonen, L., Paukkunen, A., ... & Hietanen, M. (2012). Educational history is an independent predictor of cognitive

- deficits and long-term survival in postacute patients with mild to moderate ischemic stroke. *Stroke*, 43(11), 2931-2935.
- Oldenburg, C., Lundin, A., Edman, G., Nygren-de Boussard, C., & Bartfai, A. (2016). Cognitive reserve and persistent post-concussion symptoms—A prospective mild traumatic brain injury (mTBI) cohort study. *Brain injury*, 30(2), 146-155.
- Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 23(1), 40-60.
- Paolucci, S., Antonucci, G., Grasso, M. G., Bragoni, M., Coiro, P., De Angelis, D., ... & Pratesi, L. (2003). Functional outcome of ischemic and hemorrhagic stroke patients after inpatient rehabilitation: a matched comparison. *Stroke*, 34(12), 2861-2865.
- Parente, M., Scherer, L., Zimmermann, N., & Fonseca, R. (2009). Evidências do papel da escolaridade na organização cerebral. *Neuropsicologia Latinoamericana*, 1(1), 72-80.
- Park, D., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual review of psychology*, 60, 173-196.
- Peskine, A., Picq, C., & Pradat-Diehl, P. (2004). Cerebral anoxia and disability. *Brain Injury*, 18(12), 1243-1254.
- Peters, M., Godfrey, C., McInerney, P., Baldini Soares, C., Khalil, H., & Parker, D. (2015). Methodology for JBI scoping reviews. in *The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015*. Adelaide, Australia: The Joanna Briggs Institute.
- Poletti, M., Emre, M., & Bonuccelli, U. (2011). Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 17(8), 579-586.
- Ponsford, J. (2013). Mechanism, recovery and sequelae of traumatic brain injury: a foundation for the REAL approach. In Ponsford, J., Sloan, S., & Snow, P. *Traumatic Brain Injury: Rehabilitation for Everyday Adaptive Living* (2nd edition). East Sussex: Psychology Press.
- Quinn, T., Taylor-Rowan, M., Coyte, A., Clark, A., Musgrave, S., Metcalf, A., ... & Myint, P. (2017). Pre-stroke modified Rankin scale: evaluation of validity, prognostic accuracy, and association with treatment. *Frontiers in neurology*, 8, 275.
- Rami, L., Valls-Pedret, C., Bartres-Faz, D., Caprile, C., Sole-Padullés, C., Castellví, M., ... & Molinuevo, J. (2011). Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Revista de neurologia*, 52(4), 195-201.

- Rassovsky, Y., Levi, Y., Agranov, E., Sela-Kaufman, M., Sverdlik, A., & Vakil, E. (2015). Predicting long-term outcome following traumatic brain injury (TBI). *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 37(4), 354-366.
- Raz, N., & Rodrigue, K. (2006). Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 730-748.
- Reeves, M., Bushnell, C., Howard, G., Gargano, J., Duncan, Lynch, G., ... & Lisabeth, L. (2008). Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology*, 7(10), 915-926.
- Rentz, D., Locascio, J., Becker, J., Moran, E., Eng, E., Buckner, R., & Johnson, K. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Annals of Neurology*, 67(3), 353–364.
- Ríos-Lago, M., Muñoz-Céspedes, J. M., & Paúl-Lapedriza, N. (2007). Alteraciones de la atención tras daño cerebral traumático: evaluación y rehabilitación. *Rev Neurol*, 44(5), 291-7.
- Ritchie, S., Bates, T., & Deary, I. (2015). Is education associated with improvements in general cognitive ability, or in specific skills? *Developmental psychology*, 51(5), 573.
- Robertson, I. (2014). A right hemisphere role in cognitive reserve. *Neurobiology of aging*, 35(6), 1375-1385.
- Robertson, I., & Murre, J. (1999) Rehabilitation of brain damage: brain plasticity and principles of guided recovery. *Psychological bulletin* 125 (5), 544.
- Roe, C., Xiong, C., Miller, J., & Morris, J. (2007). Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*, 68(3), 223-228.
- Roldán-Tapia, L., García, J., Cánovas, R., & León, I. (2012). Cognitive reserve, age, and their relation to attentional and executive functions. *Applied Neuropsychology: Adult*, 19(1), 2-8.
- Rosenich, E., Hordacre, B., Paquet, C., Koblar, S. A., & Hillier, S. (2020). Cognitive reserve as an emerging concept in stroke recovery. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 34(3), 187-199.
- Roy, E. (2013) Cognitive Function. In Gellman, M., & Turner, J. *Encyclopedia of behavioral medicine*. Springer New York.
- Rusnak, M. (2013). Giving voice to a silent epidemic. *Nature Reviews Neurology*, 9(4), 186–187.
- Ruttan, L., Martin, K., Liu, A., Colella, B., & Green, R. (2008). Long-term cognitive outcome in moderate to severe traumatic brain injury: a meta-analysis examining

- timed and untimed tests at 1 and 4.5 or more years after injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 89 (12), S69-S76.
- Ryan, N. & Rossor, M. (2011). Defining and describing the pre-dementia stages of familial Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, 3(5), 1-3.
- Sachdev, P., Brodaty, H., Valenzuela, M. J., Lorentz, L., & Koschera, A. (2004). Progression of cognitive impairment in stroke patients. *Neurology*, 63(9), 1618-1623.
- Sanchez-Lopez, J., Silva-Pereyra, J., Fernández, T., Alatorre-Cruz, G., Castro-Chavira, S., González-López, M., & Sánchez-Moguel, S. (2018). High levels of incidental physical activity are positively associated with cognition and EEG activity in aging. *Plos one*, 13(1), e0191561.
- Sánchez, J., Torrellas, C., Martín, J., & Barrera, I. (2011). Study of sociodemographic variables linked to lifestyle and their possible influence on cognitive reserve. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(8), 874-891.
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7(3), 273.
- Satz, P., Cole, M., Hardy, D., & Rassovsky, Y. (2010). Brain and cognitive reserve: Mediator(s) and construct validity, a critique. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(1), 121-30.
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 25(5), 625-633.
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., Habeck, C. G., Hilton, J., Flynn, J., ... & Moeller, J. R. (2003). Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Archives of neurology*, 60(3), 359-365.
- Schmand, B., Smit, J., Lindeboom, J., Smits, C., Hooijer, C., Jonker, C., & Deelman, B. (1997). Low education is a genuine risk factor for accelerated memory decline and dementia. *Journal of clinical epidemiology*, 50(9), 1025-1033.
- Schneider, E., Sur, S., Raymont, V., Duckworth, J., Kowalski, R., Efron, D., ... & Stevens, R. (2014). Functional recovery after moderate/severe traumatic brain injury: a role for cognitive reserve? *Neurology*, 82(18), 1636-1642.
- Schönberger, M., Ponsford, J., Reutens, D., Beare, R., & O'Sullivan, R. (2009). The Relationship between age, injury severity, and MRI findings after traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 26(12), 2157-2167.

- Schwarz, L., Penna, S., & Novack, T. (2009). Factors contributing to performance on the Rey Complex Figure Test in individuals with traumatic brain injury. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(2), 255-267.
- Schweizer, T., Ware, J., Fischer, C., Craik, F. & Bialystok, E. (2012). Bilingualism as a contributor to cognitive reserve: Evidence from brain atrophy in Alzheimer's disease. *Cortex*, 48(8), 991-996.
- Seagly, K., O'Neil, R., & Hanks, R. (2018). Pre-injury psychosocial and demographic predictors of long-term functional outcomes post-TBI. *Brain Injury*, 32(1), 78–83.
- Senathi-Raja, D., Ponsford, J., & Schönberger, M. (2010). Impact of age on long-term cognitive function after traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 24(3), 336.
- Serra, L., Musicco, M., Cercignani, M., Torso, M., Spanò, B., Mastropasqua, C., ... & Caltagirone, C. (2014). Cognitive reserve and the risk for Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Neurobiology of aging*, 36(2), 592-600
- Shin, M., Sohn, M., Lee, J., Kim, D., Lee, S., Shin, Y., ... & Han, J. (2020). Effect of cognitive reserve on risk of cognitive impairment and recovery after stroke: the KOSCO study. *Stroke*, 51(1), 99-107.
- Singh-Manoux, A., Marmot, M.G., Glymour, M., Sabia, S., Kivimäki, M., & Dugravot, A. (2011). Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Annals of Neurology*, 70(2), 296–304.
- Sohlberg, M. & Mateer, C. (2001). *Cognitive rehabilitation: An integrative neuropsychological approach*. Guilford Press.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., ... & Barrios, M. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 30(7), 1114-1124
- Stenberg, J., Håberg, A., Follestad, T., Olsen, A., Iverson, G., Terry, D., ... & Skandsen, T. (2020). Cognitive reserve moderates cognitive outcome after mild traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 101(1), 72-80.
- Stephens, M., Kinney, J., Norris, V., & Ritchie, S. (1987). Social networks as assets and liabilities in recovery from stroke by geriatric patients. *Psychology and aging*, 2(2), 125.
- Stern, C., & Munn, Z. (2010). Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic review. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 8(1), 2-17.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 448-460

- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20, 69-74.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028.
- Stern, Y., Albert, S., Tang, M., & Tsai, W. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*, 53(9), 1942-1942.
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E., Bartres-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., . . . Vuoksimaa, E. (2018). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*, 1-7.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K., Hilton, H., ... & Van Heertum, R. (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cerebral cortex*, 15(4), 394-402.
- Steward, K., Kennedy, R., Novack, T., Crowe, M., Marson, D., & Triebel, K. (2017). The role of cognitive reserve in recovery from traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 33(1), E18.
- Stinear, C., Barber, P., Smale, P., Coxon, J., Fleming, M., & Byblow, W. (2007). Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*, 130(1), 170-180.
- Sumowski, J., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2009). Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 31(8), 913-926.
- Sumowski, J., Chiaravalloti, N., Krch, D., Paxton, J., & DeLuca, J. (2013). Education attenuates the negative impact of traumatic brain injury on cognitive status. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 94(12), 2562-2564.
- Sumowski, J., Chiaravalloti, N., Leavitt, V., & DeLuca, J. (2012). Cognitive reserve in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(10), 1454-1458.
- Sumowski, J., Rocca, M., Leavitt, V., Dackovic, J., Mesaros, S., Drulovic, J., ... & Filippi, M. (2014). Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*, 82(20), 1776-1783.
- Sumowski, J., Rocca, M., Leavitt, V., Riccitelli, G., Comi, G., DeLuca, J., & Filippi, M. (2013). Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology*, 80(24), 2186-2193.
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet*, 304(7872), 81-84.

- Tucker-Drob, E., Johnson, K., & Jones, R. (2009). The cognitive reserve hypothesis: a longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. *Developmental psychology, 45*(2), 431.
- Tucker, A., & Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer Research, 8*(4), 354-360.
- Turner-Strokes, L. (2003). *Rehabilitation following acquired brain injury: national clinical guidelines*. London: Royal College of Physicians, Lavenham Press.
- Umarova, R., Sperber, C., Kaller, C., Schmidt, C., Urbach, H., Klöppel, S., ... & Karnath, H. (2019). Cognitive reserve impacts on disability and cognitive deficits in acute stroke. *Journal of neurology, 266*(10), 2495-2504.
- Ursin, M., Ihle-Hansen, H., Fure, B., Tveit, A., & Bergland, A. (2015). Effects of premorbid physical activity on stroke severity and post-stroke functioning. *Journal of rehabilitation medicine, 47*(7), 612-617.
- Valenzuela, M., & Sachdev, P. (2007). Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychological medicine, 37*(7), 1015-1026.
- Valenzuela, M., Brayne, C., Sachdev, P., Wilcock, G., & Fiona Matthews on Behalf of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. (2011). Cognitive lifestyle and long-term risk of dementia and survival after diagnosis in a multicenter population-based cohort. *American journal of epidemiology, 173*(9), 1004-1012.
- Van den Heuvel, M., Stam, C., Kahn, R. & Pol, H. (2009) Efficiency of Functional Brain Networks and Intellectual Performance. *The Journal of Neuroscience. (10)*.
- van der Naalt, J., Timmerman, M., de Koning, M., van der Horn, H., Scheenen, M., Jacobs, B., ... & Spikman, J. (2017). Early predictors of outcome after mild traumatic brain injury (UPFRONT): An observational cohort study. *The Lancet Neurology, 16*(7), 532–540.
- Vance, D., & Crowe, M. (2006). A proposed model of neuroplasticity and cognitive reserve in older adults. *Activities, Adaptation & Aging, 30*(3), 61-79.
- Vance, D., Kaur, J., Fazeli, P., Talley, M., Yuen, H., Kitchin, B., & Lin, F. (2012). Neuroplasticity and successful cognitive aging: a brief overview for nursing. *The Journal of neuroscience nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses, 44*(4).
- Vance, D., Roberson, A., McGuinness, T., & Fazeli, P. (2010). How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. *Journal of psychosocial nursing and mental health services, 48*(4), 23-30.

- Vangel, S., Rapport, L. & Hanks, R. (2011). Effects of family and caregiver psychosocial functioning on outcomes in persons with traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 26(1), 20-29.
- Verghese, J., LeValley, A., Derby, C., Kuslansky, G., Katz, M., Hall, C., ... & Lipton, R. (2006). Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology*, 66(6), 821-827.
- Verghese, J., Lipton, R., Katz, M., Hall, C., Derby, C., Kuslansky, G., ... & Buschke, H. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *New England Journal of Medicine*, 348(25), 2508-2516.
- Verghese, J., Wang, C., Katz, M., Sanders, A. & Lipton, R. (2009). Leisure Activities and Risk of Vascular Cognitive Impairment in Older Adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*
- Wagle, J., Farner, L., Flekkoy, K., Wyller, T., Sandvik, L., Fure, B., ... & Engedal, K. (2011). Early post-stroke cognition in stroke rehabilitation patients predicts functional outcome at 13 months. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 31(5), 379-387.
- Wang, H., Karp, A., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2002). Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *American journal of epidemiology*, 155(12), 1081-1087.
- Whalley, L., Deary, I., Appleton, C., & Starr, J. (2004). Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing research reviews*, 3(4), 369-382.
- Whyte, E., Skidmore, E., Aizenstein, H., Ricker, J., & Butters, M. (2011). Cognitive impairment in acquired brain injury: a predictor of rehabilitation outcomes and an opportunity for novel interventions. *PM&R*, 3(6), S45-S51.
- Wilson, B. (2002). Towards a comprehensive model of cognitive rehabilitation. *Neuropsychological rehabilitation*, 12(2), 97-110.
- Wilson, B. (2011). 'Cutting Edge' Developments in Neuropsychological Rehabilitation and Possible Future Directions. *Brain Impairment*, 12(1).
- Wilson, B., Winegardner, J., van Heugten, C., & Ownsworth, T. (2017). *Neuropsychological rehabilitation: The international handbook*. Psychology Press.
- Withall, A., Brodaty, H., Altendorf, A., & Sachdev, P. (2009). Who does well after a stroke? The Sydney stroke study. *Ageing & mental health*, 13(5), 693-698.
- Xu, W., Yu, J., Tan, M., & Tan, L. (2015). Cognitive reserve and Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology*, 51(1), 187-208.

Yang, Y., & Rosenberg, G. (2011). Blood–brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*, 42(11), 3323-3328.