

Caracterização Geral das Demências Vasculares: O desafio e a importância do diagnóstico preciso



<https://doi.org/10.56238/medfocoexplconheci-012>

Emir Nunes Piauilino

Médico/Mestrando em Neurologia UFMA
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/9411489070558508>

Rachel Melo Ribeiro

Bioquímica/Doutora em Biotecnologia
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/4752952470368965>

Carlos Alberto Alves Dias Filho

Biomédico/ Doutor em Biotecnologia
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/0932806429144864>

Maysa Jacqueline Vale Pereira

Acadêmica de Medicina ITPAC/Afya
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/7124411311971336>

Vitor de Jesus Costa Barros

Acadêmico de Medicina ITPAC/Afya
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6303618483952691>

ABSTRACT

A Demências Vasculares (DV) apresenta-se como um novo capítulo que deve ser estudado a parte dentro do campo das Síndromes Semenciais. Suas características peculiares no que diz respeito a fisiopatologia, critérios diagnósticos, terapêutica e e principalmente a possibilidade preventiva fazem-na merecer uma atenção especial das ciências médicas.

A DV é o segundo mais comum tipo de demência, perdendo em prevalência para a Doença de Alzheimer (DA), que é o principal diagnóstico diferencial da primeira. Vale ressaltar, no entanto, que um número muito significativo de pacientes portadores de DA apresenta também DV. Esta sobreposição das duas doenças torna ainda mais difícil o diagnóstico e conseqüentemente a adoção de uma terapêutica adequada. Com a possibilidade de ser uma doença prevenível ao menos em parte, as características clínicas, laboratoriais e radiológicas da DV são de fundamental importância para o diagnóstico e conseqüentemente para o tratamento adequado. Numa visão abrangente, a DV resulta de uma série de fatores que de alguma maneira levam à insuficiência vascular, prejudicando a perfusão em áreas específicas do cérebro, ocasionando assim, os mais diversos tipos de déficits, incluindo cognição, memória, comportamento, controle somático, dentre outros. O desafio diagnóstico para as demências, em especial para a DV, permanece no meio científico. Em virtude da grande prevalência e incidência da doença, novos meios são buscados todos os dias para conseguir um diagnóstico preciso e precoce.

Keywords: Demência Vascular, Doença de Alzheimer, Demência, Doenças Neurodegenerativas, Doenças Degenerativas do Sistema Nervoso.

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

As demências correspondem a uma série de transtornos cognitivos que levam a queda progressiva do funcionamento cerebral, afetando a capacidade de julgamento, memória, linguagem e outros, sendo resultantes da associação de fatores genéticos e ambientais, acometendo mais frequentemente os pacientes idosos do sexo feminino (BARLOW, 2009). Correspondem a um dos maiores desafios globais para a saúde e assistência social neste século. É o quinto maior contribuinte para a carga global de doenças, com um custo econômico global anual que ultrapassou 1 trilhão de

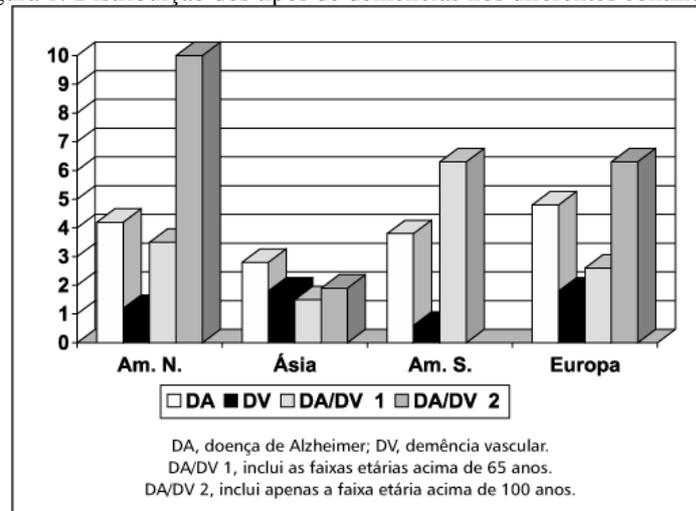


dólares em 2018. Mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de demência, e este número deverá triplicar até 2050 (ROMAY MC, et al., 2019; MOROVIC S, et al., 2019; GRANDE G, et al., 2020).

Os dois tipos mais comuns de demência são a Doença de Alzheimer (DA), correspondendo de 50 a 60% dos casos, seguida pela Demência Vascular (DV) com aproximadamente 30% dos casos (WHO, 2019). Entretanto, a coexistência de patologia vascular em pacientes com Alzheimer ou com outros processos neurodegenerativos sugere que a verdadeira contribuição dos mecanismos vasculares para a demência seja significativamente maior (ROMAY MC, et al., 2019). Também é estimado que nestas primeiras décadas de XXI, cerca de 40% dos pacientes com demência apresentam isquemia cerebral crônica (LI C, et al., 2021).

O gráfico abaixo (Figura 1) demonstra a maior prevalência da DA seguida da DV. Uma importante inversão desta relação ocorreu em 30% dos estudos asiáticos, com a prevalência de DV relatada em dois estudos (Park J, et al, 1994; Komahashi T, et al, 1994) estando duas vezes maior do que a DA, evidenciando que esta pode ser a causa mais comum de demência nas populações do leste da Ásia (IADECOLA, et al. 2019).

Figura 1: Distribuição dos tipos de demências nos diferentes continentes.



Fonte: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2002000100012>

Existem poucos dados epidemiológicos recentes sobre subtipos de demência, em parte devido a dificuldades de classificação e a sobreposição de duas ou mais doenças: patologia neurodegenerativa e cerebrovascular mista é comum e, de fato, está presente na maioria dos indivíduos idosos (> 75 anos) que morrem com demência (POWER, et al. 2018). Alguns estudos apontaram a incidência de novos casos de Demência Vascular em 6 a 12 casos por 1.000 pessoas com mais de 70 anos (NGUYEN DH, et al., 2021).

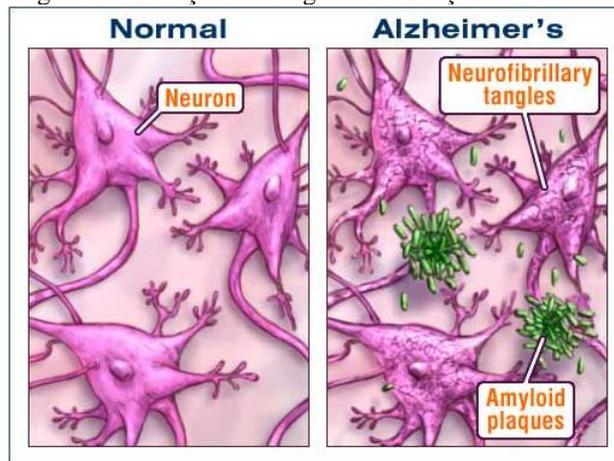


2 DIFERENÇAS NA FISIOPATOLOGIA E NAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ENTRE A DA E A DV

Diferentes etiologias podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de uma síndrome demencial e o diagnóstico diferencial se baseia na história clínica, nos exames laboratoriais e de imagem, no exame neurológico e na diferenciação do perfil característico à avaliação neuropsicológica (ARAÚJO; NICOLI, 2010).

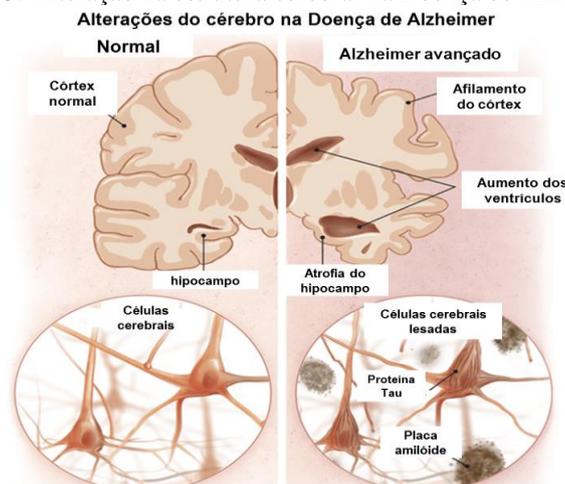
Apesar de haver diferentes hipóteses para a fisiopatologia na DA, credita-se seu surgimento ao acúmulo progressivo de placas senis decorrentes do depósito de proteína β -amiloide produzida anormalmente e de emaranhados neurofibrilares, fruto da hiperfosforilação da proteína tau, que resultam em perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação. Este processo leva a morte de neurônios e conseqüentemente a atrofia cerebral. Algumas áreas estão mais envolvidas nesse processo neurodegenerativo como o hipocampo e o córtex entorrinal (áreas relacionadas à memória), com perda de volume do hipocampo nas fases mais precoces da doença. (Parihar, Hemnani, 2004).

Figura 2: Alteração histológica na Doença de Alzheimer



Fonte: celulas-tronco5.jpg

Figura 3: Alteração na estrutura cerebral na Doença de Alzheimer



Fonte: Doenca-de-Alzheimer-alteracoes-no-cerebro.png



A DV é caracterizada pelo comprometimento cognitivo diretamente relacionado à lesão vascular no cérebro, tendo vários fatores potencialmente relacionados já conhecidos (BIR SC, et al., 2021; WANG XX, et al., 2020; OSBORNE AG, 1994). No que se refere aos riscos vasculares, há evidências crescentes de que aterosclerose, dislipidemias, diabetes, obesidade e hipertensão, contribuem para a neurodegeneração e demência por causarem oclusão de uma artéria ou doença de pequenos vasos. Outros fatores de risco vascular secundários, como terapia de reposição hormonal tardia, menopausa e pré-eclâmpsia já foram descritos na literatura (NGUYEN DH, et al., 2021).

Estima-se que um terço da demência tardia pode ser atribuído a sete fatores de risco modificáveis: baixa escolaridade, hipertensão na meia-idade, obesidade na meia-idade, diabetes, inatividade física, tabagismo e depressão (Barnes e Yaffe, 2011). Uma redução na prevalência desses fatores de risco em 10-20% por década poderia reduzir a prevalência mundial de DV em 2050 em 8-50% (Baumgart et al. 2015).

Nesse sentido, o histórico de AVC prévio está diretamente ligado à DV. Em estudos de base populacional, os principais fatores de risco para AVC e conseqüentemente para DV incluem: idade avançada, hipertensão, diabetes, níveis elevados de colesterol total, menor atividade física, índice de massa corporal baixo ou alto, tabagismo, doença arterial coronariana e fibrilação atrial (SMITH, et al. 2018).

Figura 4: Fatores de risco para demência vascular

	Fatores de risco modificáveis (Qiu <i>et al.</i> 2010 ; Norton <i>et al.</i> 2014 ; Baumgart <i>et al.</i> 2015)	PAR (95% CI) (Norton <i>et al.</i> 2014)
Fatores de risco cardiovascular	Diabetes	2,9% (1,3–4,7)
	Obesidade de meia-idade	2,0% (1,1–3,0)
	hipertensão na meia-idade	5,1% (1,4–9,9)
	Hiperlipidemia	Dados inconsistentes/sem dados definitivos
Fatores de risco de estilo de vida	Fumar	13,9% (3,9–24,7)
	Inatividade física	12,7% (3,3–24,0)
	Dieta	Sem dados definitivos
	inatividade cognitiva	Sem dados definitivos
Outros fatores de risco	Baixa escolaridade	19,1% (12,3–25,6)
	Traumatismo crâniano	Sem dados definitivos
	Depressão	7,9% (5,3–10,8)
	Distúrbios do sono	Dados inconsistentes/sem dados definitivos

Fonte: <https://doi.org/10.1111/jnc.14132>



A heterogeneidade da doença cerebrovascular torna desafiador elucidar os componentes neuropatológicos e os seus mecanismos. O comprometimento cognitivo vascular é uma entidade cujas manifestações clínicas heterogêneas se devem a uma miscelânea de fatores patogênicos e estruturais e vários mecanismos biológicos podem estar relacionados. No entanto, a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral é a principal alteração envolvida, estando diretamente relacionadas a distúrbios como a aterosclerose e a estenose arterial (KITAGAWA, 2010; YANG, et al. 2017; SABRI, et al. 2000)

Os fatores que definem os subtipos de demência incluem a natureza e a extensão das patologias vasculares (como infartos isquêmicos, hemorragias e alterações da substância branca), o grau de envolvimento de vasos extra e intracranianos e a localização anatômica das alterações teciduais. Um estudo prospectivo de triagem mostrou que sete patologias, incluindo grandes infartos, infartos lacunares, microinfartos, perda de mielina, arteriolosclerose, angiopatia amilóide cerebral leptomeníngeo e dilatação do espaço perivascular, predizem comprometimento cognitivo (SKROBOT, et al. 2016; KIM, et al. 2014; KALARIA, 2016).

O mecanismo subjacente ao dano vascular envolve um processo multifatorial que leva à desmielinização e gliose, incluindo ruptura da barreira hematoencefálica, hipóxia e hipoperfusão, estresse oxidativo, neuroinflamação e alteração no acoplamento da unidade neurovascular, micro-hemorragias cerebrais ou siderose superficial (CIPOLLINI, et al. 2019). Paralelamente, outras causas de demência vascular descritas na literatura são arterite, vasculite (FRANTELLIZZI, et al. 2018), síndromes inflamatórias locais e sistêmicas, hemorragia subdural ou subaracnóidea, trombozes/infartos venosos, vasculite infecciosa, esclerose hipocampal, lesões angiomasas/tumores vasculares e enxaqueca crônica [HOKKANEN, et al. 2017; MANCINI, et al. 2019; KIM, et al. 2015).

A DV é, geralmente, uma doença esporádica do ponto de vista familiar, não sendo costumeiro encontrar padrões de herança bem definidos. Todavia, existem formas monogênicas que devem ser reconhecidas para um diagnóstico preciso e um correto aconselhamento familiar (CIPOLLINI, et al. 2019), como:

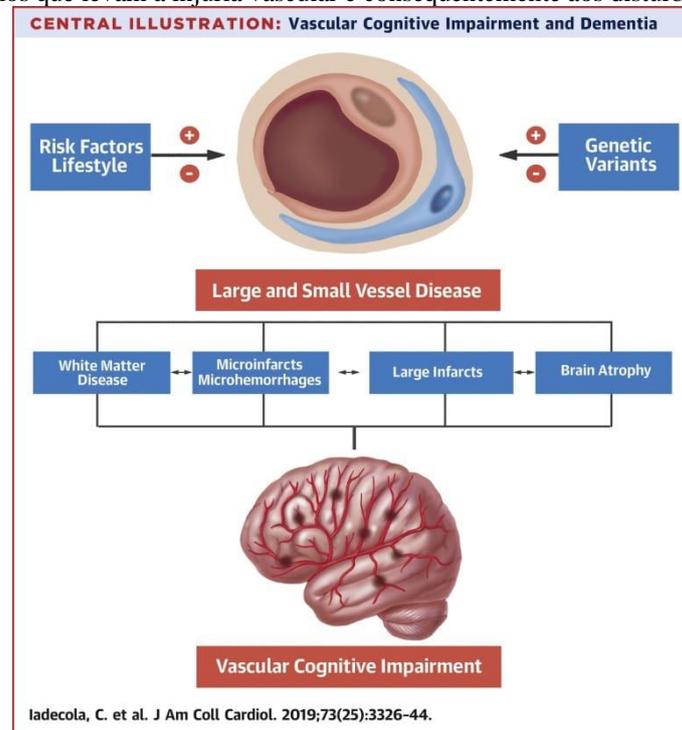
- arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL) (KURZ, et al. 2003; TATSCH, et al. 2003; NA, et al. 2003),
- arteriopatia cerebral autossômica recessiva com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CARASIL) (VERDURA, et al. 2015),
- arteriopatia relacionada à catepsina A com derrames e leucoencefalopatia (CARASAL) (BUGIANI, et al. 2016).

Outras leucoencefalopatias genéticas com início na idade adulta foram recentemente descritas, como a leucoencefalopatia hereditária difusa com esferóides (LYNCH, et al. 2016). Além disso, é provável que outros processos fisiopatológicos desempenhem um papel na demência vascular dentro



de um processo patológico misto, incluindo possível lesão interativa com Doença de Alzheimer e outros processos neurodegenerativos (VAN DER FLIER, et al. 2018; KIM, et al. 2013).

Figura 4 Mecanismos que levam a injúria vascular e consequentemente aos distúrbios cognitivos da DV



Fonte: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.034>

A DV é classificada em 5 subtipos com base em suas principais causas (VENKAT, et al. 2015):

- Demência por infartos múltiplos - Há infartos cerebrais múltiplos, envolvendo áreas corticais e subcorticais, geralmente causados pela oclusão de grandes vasos. Apresentam início abrupto, progressão rápida, sinais piramidais, hemiparesia, perda hemi-sensorial, déficits neuropsicológicos e prejuízo de memória.
- Demência vascular subcortical (doença de pequenos vasos) - pode levar a lesões corticais e subcorticais e são muito observados na substância branca do cérebro do idoso. Essa leucoencefalopatia pode levar à síndrome de demência subcortical, caracterizada por prejuízo de memória, função executiva anormal, retardo psicomotor, euforia, psicose, hemiparesia simétrica, paralisia supranuclear atáxica, incontinência de esfínteres e parkinsonismo (muitas vezes, sem tremor). Infartos lacunares nos gânglios da base, no tálamo e na cápsula interna caracterizam o estado lacunar, marcado por prejuízo da memória, retardo psicomotor, apatia, depressão, sintomas motores multifocais, parkinsonismo e paralisia pseudobulbar. Múltiplos infartos na substância branca frontal levam à doença de Binswanger, com sinais pseudobulbares, abulia, alterações do comportamento, sinais piramidais bilaterais, distúrbios de memória e de atenção, retardo



psicomotor, distúrbios de marcha, incontinência urinária e parkinsonismo (rigidez, acinesia).

- Demência induzida por AVC - um único AVC importante, causando danos em áreas funcionalmente importantes, sendo a sintomatologia definida de acordo com a área lesada. Infartos no giro angular apresentam-se com afasia aguda, alexia com agrafia, distúrbios de memória, desorientação espacial, agnosia e discalculia. Amnésia, agitação psicomotora, alucinações visuais, confusão, agnosia e déficits visuais são comuns nos infartos da artéria cerebral posterior. Já nos infartos da artéria cerebral anterior percebem-se abulia, afasia motora transcortical, prejuízo de memória, dispraxia, hemiparesia contra-lateral, perda hemi-sensorial em extremidades inferiores e incontinência de esfíncteres. Os infartos da artéria cerebral média levam a afasia grave, alexia, agrafia, discalculia, psicose, sinais piramidais contra-laterais, hemiparesia, perda sensorial e déficits do campo visual. Oclusões da artéria carótida podem levar a afasia (quando se dão no hemisfério esquerdo), déficits visuoespaciais, hemiparesia contralateral e perda hemi-sensorial. Infartos nos ramos que perfundem a área talâmica podem levar a afasia (lado esquerdo), prejuízo de memória e atenção e perda motora e sensorial variáveis.
- Arteriopatia Autossômica Dominante Cerebral com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL) - uma doença genética rara de pequenos vasos causada por mutações do gene Notch3. Esta variante é caracterizada clinicamente por enxaqueca com aura, acidente vascular cerebral e sintomas psiquiátricos que levam à demência e incapacidade (GUNDA, et al. 2012).
- Demência mista - coexistência de sintomas clínicos semelhantes da Doença de Alzheimer e da Demência Vascular.

3 DIAGNÓSTICO

É importante salientar que o adequado tratamento dos pacientes com síndrome demencial depende, em primeiro lugar, do diagnóstico correto de sua etiologia e este é um dos maiores desafios em todo o mundo. Além disso, quando o diagnóstico é alcançado, isto ocorre em uma fase relativamente tardia, o que diminui as chances de um manejo efetivo, visto que os efeitos benéficos dos tratamentos atuais somente têm sido observados nas fases iniciais da doença. Em virtude disso, a Organização Mundial de Saúde estabeleceu o diagnóstico de demência como uma de suas prioridades, para garantir tratamento, cuidados e apoio adequado aos pacientes (WHO, 2015). A capacidade de diferenciar as várias classificações de Demência Vascular é substancial para definir estratégias de tratamento para cada subtipo (ALEXANDER, et al. 2022).



O diagnóstico da DV baseia-se em critérios que incluem desde a história clínica até avaliação neuropsicológica além de exames de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética, a qual dá-se preferência a esta pela possibilidade de melhor identificação de infartos lacunares) (CARAMELLI, 2002).

Dentro dos critérios propostos, a presença de fatores de risco para DV, como idade avançada, sintomatologia, déficit progressivo da função cognitiva (com ênfase na perda de memória) e a interferência nas suas atividades devem despertar essa possibilidade diagnóstica. Atualmente, o critério para demência vascular mais aceito é o do National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la recherche et L’enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN), no qual constam que deve haver demência, associada a doença cerebrovascular e uma relação estabelecida entre ambos (PARMERA, 2015; CARAMELLI, 2002; GALLUCCI NETO et al 2005).

Esta relação pode ser evidenciada com sintomas demenciais surgindo poucos meses após um AVC reconhecido ou por uma deterioração repentina das funções cognitivas ou ainda por déficits cognitivos com aparecimento em “níveis”. Algumas características reforçam o diagnóstico e devem ser buscadas no exame neurológico, como: presença precoce de distúrbios da marcha, relato de desequilíbrio, paralisia pseudobulbar, urgência miccional precoce ou ainda mudanças na personalidade ou humor. A presença de déficit amnésico precoce e progressivo, assim como ausência de lesões vasculares em exames de imagem ou ausência de sinais neurológicos focais tornam o diagnóstico menos provável (PARMERA, 2015; RIBEIRA 2004).

4 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

As estratégias atuais para a prevenção da DV envolvem a eliminação de fatores de risco vascular e melhoria nos hábitos de vida. Como estratégias adicionais, incluem exercícios para a manutenção da saúde cognitiva e prevenção de AVC’s (diagnóstico precoce e prevenção de recorrências). Embora atualmente não haja tratamentos específicos para a DV, os regimes terapêuticos visam prevenção (estatinas, anti-hipertensivos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetários) e alívio sintomático (antagonistas de N-metil-D-aspartato, agentes colinérgicos, agentes redutores de estresse oxidativo) (NGUYEN DH, et al., 2021).

Quanto ao tratamento medicamentoso, atualmente apenas duas classes de medicamentos são formalmente indicadas para o tratamento de pacientes com demência: os inibidores da colinesterase (Donepezila, Rivastigmina e Galantamina) e a Memantina, um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato e agonista da dopamina (WELLER J e BUDSON A, 2018; ELAHI FM e MILLER BL, 2017). Os medicamentos atuais aprovados apenas melhoram os sintomas dos pacientes sem modificar a progressão da doença (SUN BL, et al., 2018).



Diante disso, os tratamentos com drogas “modificadoras da doença” que previnem ou pelo menos modificam efetivamente o curso da demência, ainda estão sob investigação (MUNOZ-TORRERO, 2008). Essas drogas interferem nos fatores patogênicos responsáveis pelos sintomas clínicos, como produção de placas amiloides extracelulares, emaranhados neurofibrilares intracelulares, inflamação, dano oxidativo, metabolismo do colesterol e previnem a progressão da doença (PARIHAR E HEMNANI, 2004). Os medicamentos atualmente disponíveis não curam, apenas amenizam os sintomas por um breve período. Portanto, é importante explorar novos alvos e agentes terapêuticos de compostos naturais para o tratamento de demências (YIANNOPOULOU E PAPAGEORGIOU, 2013).



REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, Peter et al. Antiplatelets and Vascular Dementia: A Systematic Review. *Journal of Aging Research*, v. 2022, 2022.
- ARAÚJO, Claudia Lysia; NICOLI, Juliana Silva. Uma revisão bibliográfica das principais demências que acometem a população brasileira. *Revista Kairós Gerontologia*, v.13, n.1, p.231-44, jun. 2010.
- BARLOW, David H.; DURAND, V. Mark. *Psicopatologia: uma abordagem integrada*. Cengage Learning, 2008.
- Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*. 2011 Sep 1;10(9):819-28.
- Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia*. 2015 Jun 1;11(6):718-26.
- BARROS, Ivan da Costa. *Examinando pacientes—A anamnese*. 2004.
- BIR, Shyamal C. et al. Emerging concepts in vascular dementia: a review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 30, n. 8, p. 105864, 2021.
- BUGIANI, Marianna et al. Cathepsin A–related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL). *Neurology*, v. 87, n. 17, p. 1777-1786, 2016.
- CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T.. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência?. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 24, n. Braz. J. Psychiatry, 2002 24 suppl 1, abr. 2002.
- CIPOLLINI, Virginia; TROILI, Fernanda; GIUBILEI, Franco. Emerging biomarkers in vascular cognitive impairment and dementia: from pathophysiological pathways to clinical application. *International journal of molecular sciences*, v. 20, n. 11, p. 2812, 2019.
- ELAHI FM, MILLER BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*, 2017;13(8): 457-476.
- FAGUNDES, T. A., PEREIRA, D. A. G., BUENO, K. M. P., & ASSIS, M. G. (2017). Incapacidade funcional de idosos com demência/Functional disability in elderly with dementia. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional*, 25.
- FRANTELLIZZI, Viviana et al. 99mTc-HMPAO brain SPECT in the monitoring of cerebral vasculitis therapy. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*, v. 37, n. 4, p. 211-217, 2018.
- FRANTELLIZZI, Viviana et al. Neuroimaging in vascular cognitive impairment and dementia: a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 73, n. 4, p. 1279-1294, 2020.
- GALLUCCI NETO, J.; TAMELINI, M. G.; FORLENZA, O. V.. Diagnóstico diferencial das demências. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 32, n. Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo), 2005 32(3), maio 2005.



GOMIDE, Maria et al. Uma abordagem geral da demência: Doença de Alzheimer e Demência Vascolar. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, vol.18, 2022 (pp. 1-6). Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/11047/6528>, acesso em 25/12/2022

GRANDE G, et al. Prevention of dementia in an ageing world: Evidence and biological rationale. *Ageing Res Rev*, 2020; 64:101045.

GUNDA, Bence et al. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke*, v. 43, n. 1, p. 137-141, 2012.

HACHINSKI VC, LASSEN NA, MARSHALL J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207-210.

HOKKANEN, L. et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. 2017. <https://www.fda.gov/consumers/health-fraud-scams/unproven-alzheimers-disease-products>

HUGHES CP, BERG L, DANZIGER WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572

IADECOLA, Costantino et al. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC scientific expert panel. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 73, n. 25, p. 3326-3344, 2019.

KALARIA, Raj N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, v. 131, n. 5, p. 659-685, 2016.

KÁRPÁTI E, SZPORNÝ L: General and cerebral haemodynamic activity of ethyl apovincamate. *Arzneimittelforsch* 1976; 26:1908-1912

KIM, Geon Ha et al. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia. *Neurobiology of aging*, v. 36, n. 1, p. 485-491, 2015.

KIM, Geon Ha et al. Seoul criteria for PiB (-) subcortical vascular dementia based on clinical and MRI variables. *Neurology*, v. 82, n. 17, p. 1529-1535, 2014.

KIM, Hee Jin et al. Individual subject classification of mixed dementia from pure subcortical vascular dementia based on subcortical shape analysis. *PloS one*, v. 8, n. 10, p. e75602, 2013.

KITAGAWA, Kazuo. Cerebral blood flow measurement by PET in hypertensive subjects as a marker of cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 20, n. 3, p. 855-859, 2010.

Komahashi T, Ohmori K, Nakano T, et al. Epidemiological survey of dementia and depression. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1994;48:517-526.

LI C, et al. Pathological changes in neurovascular units: Lessons from cases of vascular dementia. *CNS Neurosci Ther*, 2021; 27(1): 17-25.

LOPES, Marcos A.; BOTTINO, Cássio M.C.. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo: Análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 60, n. 1, p. 61-69, Mar. 2002 . Available from <http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2002000100012&lng=en&nrm=iso>. access on 29 Jan. 2023. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2002000100012>.



LYNCH, David S. et al. Hereditary leukoencephalopathy with axonal spheroids: a spectrum of phenotypes from CNS vasculitis to parkinsonism in an adult onset leukodystrophy series. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 87, n. 5, p. 512-519, 2016.

MALIK, Rainer et al. Midlife vascular risk factors and risk of incident dementia: Longitudinal cohort and Mendelian randomization analyses in the UK Biobank. *Alzheimer's & Dementia*, v. 17, n. 9, p. 1422-1431, 2021.

MANCINI, Valentina et al. Migrainous Infarction in a Patient With Sporadic Hemiplegic Migraine and Cystic Fibrosis: A 99mTc-HMPAO Brain SPECT Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, v. 59, n. 2, p. 253-258, 2019.

MOROVIC S, et al. Possibilities of Dementia Prevention - It is Never Too Early to Start. *J Med Life*, 2019; 12(4): 332-337.

NGUYEN DH, et al. Estrogen receptor involvement in vascular cognitive impairment and vascular dementia pathogenesis and treatment. *Geroscience*, 2021; 43(1):159-166.

OGUNRIN A (2014) Effect of vinpocetine (cognitol™) on cognitive performances of a Nigerian population. *Ann Med Health Sci Res* 4, 654

OSBORNE AG. *Diagnostic neuroradiology*. 1ª ed. St. Louis: Mosby; 1994.

Parihar MS, Hemnani T. Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. *J Clin Neurosci*. 2004;11(5):456-67.

Park J, Ko HJ, Park YN, Jung C. Dementia among the elderly in a Korean community. *Br J Psychiatry* 1994;164:796-801.

PARMERA, J. B.; NITRINI, R. Demências: da investigação ao diagnóstico. *Revista de Medicina*, [S. l.], v. 94, n. 3, p. 179-184, 2015. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v94i3p179-184. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/108748>. Acesso em: 1 fev. 2023.

POWER, Melinda C. et al. Combined neuropathological pathways account for age-related risk of dementia. *Annals of neurology*, v. 84, n. 1, p. 10-22, 2018.

RIBEIRA, S.; RAMOS, C.; SÁ, L. Avaliação inicial da demência. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 569-77, 2004. DOI: 10.32385/rpmgf.v20i5.10076. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10076>. Acesso em: 1 fev. 2023.

ROMAY MC, et al. Emerging molecular mechanisms of vascular dementia. *Curr Opin Hematol*, 2019; 26(3):199-206.

SKROBOT, O. A. et al. Kalaria, RN, King, A., Lammie, GA, Mann, D., Neal, J., Ben-Shlomo, Y., Kehoe, PG, & Love, S.(2016). Reply: Atherosclerosis and vascular cognitive impairment neuropathological guideline. *Brain*, 140 (2),[e13]. <https://doi.org/10.1093/brain/aww305>.

Souza, Érica Renata de, Monteiro, Marko e Gonçalves, Flora Rodrigues Doença de Alzheimer, gênero e saúde: reflexões sobre o lugar da diferença na produção neurocientífica. *Saúde e Sociedade* [online]. v. 31, n. 2 [Acessado 27 Janeiro 2023], e220048pt. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-12902022220048pt>>



SUNDERLAND T, HILL JL, MELLOW AM et al. Clock drawing in Alzheimer's disease: A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 725– 729.

SMITH, Eric; WRIGHT, Clinton B.; KASNER, Scott E. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of vascular dementia. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc, 2018.

TAKEDA, Shuko; RAKUGI, Hiromi; MORISHITA, Ryuichi. Roles of vascular risk factors in the pathogenesis of dementia. *Hypertension Research*, v. 43, n. 3, p. 162-167, 2020.

TATSCH, Klaus et al. Cortical hypometabolism and crossed cerebellar diaschisis suggest subcortically induced disconnection in CADASIL: an 18F-FDG PET study. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 44, n. 6, p. 862-869, 2003.

VAN DER FLIER, Wiesje M. et al. Vascular cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 1, p. 1-16, 2018.

VERDURA, Edgard et al. Heterozygous HTRA1 mutations are associated with autosomal dominant cerebral small vessel disease. *Brain*, v. 138, n. 8, p. 2347-2358, 2015.

WARDLAW, Joanna M.; SMITH, Colin; DICHGANS, Martin. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *The Lancet Neurology*, v. 12, n. 5, p. 483-497, 2013.

WELLER J, BUDSON A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*, 2018; 7:F1000

World Health Organization. (2019). Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. In *Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines* (pp. 401-401).

YANG, Tuo et al. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing research reviews*, v. 34, p. 15-29, 2017.

YIANNOPOULOU K. G., PAPAGEORGIOU S. G. (2013). Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 6 19–33. 10.1177/1756285612461679