

## Introdução

O aumento da esperança média de vida e o decréscimo das taxas de natalidade constituem alterações demográficas marcantes das últimas décadas nos países desenvolvidos. Estima-se que, em 2050, 20% da população mundial total corresponda a pessoas com mais de 65 anos.<sup>1</sup> Em Portugal, de acordo com o Instituto Nacional de Estatística,<sup>2</sup> em 2060, a população idosa representará mais de 32% do total da população.

As síndromes demenciais surgem, na maior parte dos casos, após os 65 anos.<sup>3</sup> Assim, ao acompanhar o fenómeno de envelhecimento populacional, é expectável um aumento da prevalência desta patologia e do seu peso global.

Em 2010, pelo menos 35 milhões de pessoas em todo o mundo sofriam de demência, e previa-se que o número de doentes com demência viria a duplicar a cada 20 anos, aproximando-se dos 66 milhões em 2030 e dos 115 milhões em 2050.<sup>4</sup> Contudo, segundo um novo relatório publicado pela *Alzheimer's Disease International*, em 2013 estimavam-se já 44 milhões de pessoas com demência a nível global, com novos números previstos para 2030 (75,6 milhões) e 2050 (135,5 milhões).<sup>5</sup> Na Europa, calcula-se que a prevalência aumente de 1-2% aos 65-69 anos, para cerca de 25% após os 84 anos.<sup>3</sup>

O número de pessoas com demência em Portugal foi estimado pela *Alzheimer Europe*<sup>6</sup> no ano de 2012 como sendo de aproximadamente 182,5 milhares. Este número representa 1,71% da nossa população, sendo esta percentagem mais elevada do que a média europeia, que é de 1,55%.

A demência vascular (DV) é a segunda causa de demência mais comum, depois da doença de Alzheimer (DA) e é a forma de demência secundária mais prevalente,<sup>7</sup> sendo

responsável por cerca de 15%-30% de todos os casos de demência<sup>1,8-10</sup>. Embora não reversível, trata-se de uma causa prevenível.

A DV traduz perda de função cognitiva com consequente perda de autonomia nas atividades da vida diária (AVD). Resulta de doença cerebrovascular (DCV) hipóxico/isquêmica, hemorrágica, ou outros distúrbios cardiovasculares e circulatórios lesam áreas cerebrais importantes para a memória, função cognitiva e comportamento.<sup>11</sup>

Correspondendo o acidente vascular cerebral (AVC) a um tipo muito frequente de dano cerebral de origem vascular, seria previsível uma relação causal entre este tipo de evento cerebrovascular e a DV. De fato, está comprovado que existe uma maior prevalência de demência em doentes que sofreram um AVC comparativamente com a população em geral.<sup>12</sup> Contudo, é de salientar que apenas um terço dos doentes desenvolvem esta patologia<sup>13-15</sup> e, além disso, o AVC predispõe para a demência no geral, seja ela vascular, neurodegenerativa ou mista (coexistência de lesões do tipo vascular e neurodegenerativas).<sup>12,13</sup> Por último, o AVC predispõe a défices cognitivos que não cumprem critérios de demência sendo três vezes mais frequentes nesta população do que em doentes que nunca sofreram AVC.<sup>16</sup>

Algumas questões surgem de forma óbvia no que diz respeito a esta associação entre AVC e DV, tais como: existem fatores de risco que contribuem para o aparecimento da demência após um AVC? É possível selecionar os doentes que têm maior risco de desenvolver esta patologia? É possível preveni-la nestes doentes de maior risco? Doentes de maior risco devem ser tratados de maneira diferente?<sup>17</sup>

Alguns autores referem que a DV poderá vir a ser a forma mais comum de demência do idoso. Para isto contribuem vários fatos como: o AVC não ser apenas causa de DV, mas também estar relacionado com processos neurodegenerativos (DA), a prevalência global do AVC acompanhar o envelhecimento da população e a mortalidade após o AVC estar a

diminuir com a melhoria dos cuidados de saúde. Isto implica uma maior consciência da importância da DV e DCV que lhe está inerente, com aumento da prevalência e do peso global da demência pós-AVC.<sup>7,8,16</sup>

Este trabalho de revisão propõe-se a transmitir uma visão atual da relação entre AVC e DV no contexto da população geriátrica, primeiro com a definição da própria DV, os seus subtipos e nomenclatura usada na literatura corrente. Pretende-se depois abordar a demência pós-AVC do ponto de vista epidemiológico, os seus possíveis fatores de risco e/ou preditores, influência na mortalidade e dependência e a sua prevenção e tratamento.

# 1. Demência vascular – enquadramento conceptual da demência pós-AVC

## 1.1. Breve nota histórica

Durante grande parte dos últimos dois séculos, a DCV era considerada a principal etiologia de demência,<sup>11</sup> sendo então designada de “demência aterosclerótica”. Nessa altura, atribuía-se à arteriosclerose um papel ativo num processo de hipoperfusão cerebral crónica que conduziria secundariamente à morte neuronal.<sup>1</sup>

Tomlison<sup>18</sup> e colaboradores descreveram a relação entre o volume de enfarte e o défice cognitivo, sugerindo que a destruição de grandes áreas corticais era necessariamente seguida de demência, enquanto que lesões cerebrovasculares de pequenas dimensões poderiam ou não contribuir para a demência, muito provavelmente dependendo da sua localização.<sup>19</sup> A partir destas observações neuropatológicas, Hachinski<sup>20</sup> *et al.* criaram o termo demência por multienfartes (DME) em que, a patologia vascular seria responsável pela demência através de múltiplos enfartes, independentemente da sua origem ou do tipo de vaso afetado.

Nesta altura, eram já reconhecidos dois principais mecanismos fisiopatológicos para a demência “senil”: a DA, chamada também de doença degenerativa primária (*primary degenerative disease*), e a DME.<sup>21</sup> Foi com o intuito de distinguir as duas, de forma rápida e à cabeceira do doente, que Hachinski<sup>21</sup> *et al.* criaram ainda o que é conhecido hoje como o “Score Isquémico de Hachinski” (anexo 1), universalmente utilizado desde então para o diagnóstico diferencial entre DV e DA.

Com a evolução das técnicas neuro-imagiológicas e subsequente individualização de vários subtipos de DV,<sup>22</sup> tornou-se evidente que a DME apenas representava um deles, pelo que foi substituída pelo termo mais global de DV.<sup>23</sup>

Um último marco importante na evolução do conceito de DV foi a introdução do termo defeito cognitivo vascular – *vascular cognitive impairment* - proposto com o intuito de redefinir e substituir o de DV.<sup>24</sup> O mesmo tem sido cada vez mais utilizado na literatura internacional corrente,<sup>25</sup> para descrever qualquer déficit cognitivo associado a dano vascular. Integra, assim, manifestações clínicas que variam de menos severas a demência plenamente constituída,<sup>26</sup> num esforço generalizado para detetar a demência nos seus estádios mais precoces.

## **1.2. Perfil clínico**

A DV resulta de uma grande variedade de causas, cerebrais e extracerebrais, que podem culminar na lesão de qualquer tipo de vaso, com variada localização e extensão.<sup>7</sup> Abrange, assim, várias síndromes clínicas, incluindo enfartes lacunares subcorticais, lesões hipóxico/isquémicas da substância branca ou múltiplas lesões corticais.<sup>9</sup>

Apesar desta grande heterogeneidade, tem-se procurado definir um perfil clínico característico para a DV. Comparativamente com as demências neurodegenerativas, a perda de memória é uma manifestação menos proeminente, sendo mais comuns, e precoces, os défices na função executiva.<sup>9,11</sup>

Outros sintomas valorizados como indicadores de dano vascular cerebral, e, por isso, considerados consistentes com o diagnóstico, são: alterações precoces da marcha, urgência/incontinência urinária, paralisia pseudobulbar, alterações da personalidade e depressão.<sup>1</sup> Sinais e sintomas neurológicos focais também podem estar presentes.<sup>9,21</sup>

No que diz respeito ao perfil temporal, este pode ser de início agudo, com progressão em escada ou flutuações do declínio cognitivo e com períodos de estabilidade ou até de melhoria clínica. Outros doentes podem apresentar um início gradual, com progressão insidiosa, e outros ainda, um rápido desenvolvimento dos défices cognitivos seguido de

relativa estabilidade.<sup>27</sup> As formas de progressão insidiosa são as que colocam mais dificuldades no diagnóstico diferencial com a DA.<sup>28</sup> No entanto, doentes com DV apresentam fatores de risco vasculares óbvios, com ou sem história de AVC e/ou acidentes isquémicos transitórios (AIT).<sup>9</sup>

### 1.3. Critérios de diagnóstico

Ao contrário da DA, não existem critérios *gold standard* para o diagnóstico clínico da DV.<sup>28</sup> Tem sido difícil estabelecer critérios de diagnóstico consensuais,<sup>1</sup> objetivamente com alta sensibilidade e especificidade. Assim, pretende-se que estes sejam gerais o suficiente para abranger todas as síndromes clínicas e etiologias, mantendo a capacidade de excluir casos de DA ou demência mista,<sup>1,29</sup> para a qual ainda não existem critérios de diagnóstico.

Existem múltiplos critérios de diagnóstico, dentro dos mais utilizados temos: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, cuja 5ª e mais recente edição foi em 2013<sup>27</sup> (DSM-V), *International Classification of Disease*, 10ª edição<sup>30</sup> (ICD-10), *Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers*<sup>31</sup> (ADDTC) e *National Institute for Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*<sup>32</sup> (NINDS-AIREN).<sup>33</sup> Os dois últimos surgiram numa tentativa de criar critérios consensuais que permitissem uma mesma definição de DV, fundamental na realização e comparação de estudos. Os critérios NINDS-AIREN foram especificamente desenvolvidos para este propósito,<sup>32</sup> sendo os preferidos em investigação, enquanto que os critérios ADDTC o são mais para uso clínico.<sup>34</sup>

O diagnóstico de DV, como o próprio termo o sugere, requer 1) o diagnóstico da demência em si, 2) a existência de DCV, e 3) uma relação causal entre as duas.<sup>22</sup> Ora, os vários critérios atualmente existentes diferem no estabelecimento de cada um destes elementos.

No que diz respeito à síndrome demencial, o número de domínios cognitivos a serem afetados varia entre os vários critérios, para além de que alguns (ICD-10 e NINDS-AIREN) requerem a presença de um défice mnésico. Tal fato tem sido criticado na comunidade científica,<sup>35</sup> pois, como foi já descrito anteriormente, não é uma característica tão proeminente da DV como da DA. A este fenómeno deu-se o nome de “alzheimerização” do conceito de DV.<sup>35</sup> De referir que na última edição do DSM, foi retirada a obrigatoriedade deste critério, dando ênfase ao declínio da função executiva e lentificação psicomotora.<sup>27</sup> O impacto desta modificação ainda não foi avaliado.<sup>26</sup>

Relativamente à presença de DCV, esta pode ser demonstrada clinicamente ou por neuro-imagem. Os critérios neuro-imagiológicos no diagnóstico de DV (anexo 2) foram definidos, pela primeira vez, pelo NINDS-AIREN, e classificados de acordo com a localização e gravidade/extensão das lesões.<sup>35</sup> Apesar das técnicas neuro-imagiológicas serem sensíveis na deteção de DCV, é importante ressaltar que por si só, não conseguem diferenciar doentes demenciados de não demenciados.<sup>36</sup>

Em termos de relação causal entre a deterioração cognitiva e o evento cerebrovascular, também existe variabilidade entre os vários critérios. Os critérios NINDS-AIREN são os únicos que requerem uma obrigatoriedade temporal de no máximo 3 meses após AVC clinicamente reconhecido para início da demência. Este espaço temporal arbitrário tem como propósito excluir doentes com demência degenerativa, que se desenvolva meses a anos após um AVC.<sup>32</sup>

Estudos iniciais de comparação e validação mostraram uma baixa concordância entre os vários critérios com inclusão de grupos bastante distintos de doentes.<sup>34,37</sup> De uma forma geral, foi demonstrado que os critérios NINDS-AIREN são os mais específicos e os critérios ADDTC os mais sensíveis<sup>38</sup> (tabela 1). É importante ressaltar que houve um ganho na

sensibilidade, embora não muito maior, por parte destes novos critérios quando comparados com o Score Isquémico de Hachinski.<sup>39</sup>

	Sensibilidade		Especificidade	
	DV possível	DV provável	DV possível	DV provável
ADDTC	70%	25%	78%	91%
NINDS-AIREN	55%	20%	84%	93%
ICD-10	20%	--	94%	--

**Tabela 1** – Sensibilidade e especificidade de alguns critérios de diagnóstico da DV (ADDTC, NINDS-AIREN e ICD-10), adaptado de Gold<sup>40</sup> *et al.*

Por último, de referir que ainda não existem critérios consensuais para o diagnóstico de DV em estudos neuropatológicos.<sup>41</sup> Isto dificulta a comparação com os critérios clínicos, a aplicação de estudos prospetivos no âmbito da DV<sup>35</sup> e também, o próprio diagnóstico da demência mista.

#### **1.4. Classificação, subtipos e outros termos**

Nem o conceito dos anos 50, de hipoperfusão crónica atribuída à aterosclerose de artérias cerebrais, nem a ênfase dada aos enfartes recorrentes na etiologia da DME, nos anos 70 e 80, refletem o conhecimento atual sobre a complexidade fisiopatológica da DV no geral, e da demência pós-AVC em particular.<sup>42</sup>

Uma maneira de classificar a DV é de acordo com o tipo de vaso afetado. Desta forma, temos a demência dos grandes vasos, também conhecida por DME ou demência cortical, e a demência de pequenos vasos, da qual a demência vascular isquémica subcortical (DVIS) é a principal representante. Outra forma de classificação tem como base a distribuição da lesão, que pode ser difusa, através de múltiplos danos cerebrais, ou focal, com lesão única. Outras



classificações propostas são a demência por hipoperfusão e a demência hemorrágica. Todos estes subtipos (tabela 2) podem ocorrer simultaneamente, uma vez que os mecanismos fisiopatológicos que os originam também podem coexistir.<sup>35</sup>

<p>A. Doença vascular cerebral difusa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Demência de grandes vasos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DME – enfartes múltiplos extensos, de localização cortico-subcortical, habitualmente acompanhados de enfarte perifocal incompleto da matéria branca.</li> </ul> </li> <li>• <b>Demência de pequenos vasos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DVIS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Doença de Binswanger</li> <li>○ Estado lacunar (<i>état lacunaire</i>)</li> <li>○ CADASIL</li> </ul> </li> <li>• Demência por enfartes cortico-subcorticais <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Angiopatia hipertensiva e arteriolesclerótica</li> <li>○ AAC</li> <li>○ Formas hereditárias de AAC</li> <li>○ Doença vascular colagenosa ou inflamatória</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Demência por hipoperfusão</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Paragem cardíaca/respiratória, hipotensão severa, insuficiência cardíaca crónica na origem de lesões hipóxico-isquémicas difusas.</li> </ul> </li> <li>• <b>Demência hemorrágica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hematoma subdural traumático</li> <li>○ Hemorragia subaracnoide</li> <li>○ Hemorragia intracerebral</li> </ul> </li> </ul>
<p>B. Doença vascular cerebral focal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Demência por enfarte estratégico</b> - enfarte único numa área dita estratégica.</li> </ul>

**Tabela 2** – Classificação da DV tendo em conta lesões morfológicas *major*, adaptada de Jellinger.<sup>43</sup>

AAC – angiopatia amilóide cerebral; CADASIL – *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*; DME – demência por multienfartes; DVIS – demência vascular isquémica subcortical.

A DV engloba ainda a demência mista e a demência pós-AVC. Por sua vez, a DV é englobada dentro da categoria de defeito cognitivo vascular.

#### 1.4.1. Demência por multienfartes

Representa cerca de 15% de todas as DV<sup>43</sup> e resulta de múltiplos enfartes completos e extensos, habitualmente devido à oclusão de grandes vasos em áreas corticais ou subcorticais.<sup>32</sup>

Embolismo cardíaco e aterosclerose de vasos intra- e/ou extracranianos (com fenómenos de tromboembolismo local e distúrbios da perfusão) são responsáveis pelas lesões isquémicas nestes casos.<sup>43</sup>

A gravidade dos défices funcionais depende da natureza, número, tamanho e localização das lesões vasculares.<sup>44</sup> Contudo, o quadro clínico destes doentes é sempre dominado por sinais neurológicos focais, a que se associa o défice cognitivo.<sup>1</sup>

#### 1.4.2. Demência vascular isquémica subcortical

Aproximadamente metade dos quadros de DV são atribuídos à DVIS, sendo assim o subtipo mais prevalente.<sup>7</sup>

Resulta de doença de pequenos vasos com dois tipos principais de lesão cerebral: **enfartes lacunares** ou lacunas, em que ocorre isquémia por oclusão completa de artérias perfurantes, sobretudo a nível subcortical; e **lesões da substância branca (LSB)**, em que ocorre hipoperfusão com enfarte incompleto da substância branca profunda e periventricular.<sup>28,45</sup> A oclusão das artérias perfurantes e hipoperfusão são geralmente associadas a um processo de arteriosclerose,<sup>28</sup> que se deve sobretudo ao envelhecimento vascular, hipertensão arterial (HTA) e diabetes *mellitus* (DM).<sup>29</sup> Enfartes lacunares representam 20 a 30% de todos os AVC's sintomáticos,<sup>28</sup> embora, nesta patologia ocorram maioritariamente sem as manifestações típicas agudas de AVC. A grande parte dos enfartes “silenciosos” cerebrais são enfartes lacunares.<sup>46</sup>

As micro-hemorragias cerebrais também estão associadas a doença de pequenos vasos, sendo consequentes de angiopatia amilóide cerebral (AAC), mas também de angiopatia hipertensiva e aterosclerose.<sup>43</sup>

A incidência e prevalência da doença cerebral de pequenos vasos, que engloba as lesões acima mencionadas, aumentam com a idade.<sup>43</sup> Este aumento é de forma exponencial após os 65 anos<sup>29</sup> e associam-se a declínio cognitivo em doentes idosos sem demência.<sup>43</sup>

O quadro clínico da DVIS caracteriza-se por início geralmente lento e insidioso com agravamento progressivo, pontuado de défices agudos. As manifestações clínicas fazem parte da síndrome subcortical, dependente da interrupção de circuitos subcorticais frontais.<sup>29</sup> Consiste em distúrbios da função executiva (perda da capacidade de planeamento, organização, antecipação e tomada de decisão, com défices na memória de trabalho, atenção e concentração) e atraso psicomotor, frequentemente acompanhados de alterações da personalidade e humor (apatia, irritabilidade, depressão).<sup>32</sup> Sinais motores focais, paralisia pseudobulbar, distúrbios da marcha (marcha de pequenos passos, instabilidade, tendência para quedas) e urgência urinária também ocorrem com frequência.<sup>7</sup>

As principais formas de DV subcortical são: estado lacunar (*état lacunaire*), doença de Binswanger e CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*),<sup>11</sup> que é uma forma hereditária autossómica dominante rara de DVIS, causada por mutação no gene NOTCH 3, do cromossoma 19, e normalmente diagnosticada antes dos 60 anos.<sup>22,43</sup>

O que distingue a doença de Binswanger do estado lacunar é a prevalência radiológica dos dois tipos de lesão acima mencionados, sendo que na primeira predominam as LSB e na segunda as lacunas. Na doença de Binswanger, as LSB localizadas a nível das regiões periventriculares e profundas devem estar associadas a pelo menos uma lacuna a nível dos

núcleos cinzentos centrais. Na forma lacunar, devem estar presentes pelo menos 5 enfartes lacunares e associados a LSB de gravidade variável. A forma de Binswanger, apresenta associação com síndrome demencial se as lacunas estiverem localizadas em lugares estratégicos para a função cognitiva.<sup>22</sup>

Tendo em conta o perfil clínico mais homogêneo da DVIS e o desfecho mais previsível, foram propostos critérios de diagnóstico próprios,<sup>45</sup> uma adaptação dos critérios NINDS-AIREN. As principais modificações consistem numa caracterização mais precisa da síndrome clínica e das alterações radiográficas específicas, com exclusão de outras causas de LSB. Uma vez que o início desta patologia é insidioso, foi também omitida a obrigatoriedade de uma relação temporal entre ocorrência de evento cerebrovascular e manifestação da síndrome demencial.<sup>29</sup>

#### 1.4.3. Demência por enfarte estratégico

A demência por enfarte estratégico resulta de uma lesão isquémica única, bem localizada e de pequena dimensão numa região cerebral dita estratégica ao funcionamento cognitivo e comportamento.<sup>32,47</sup> A síndrome cognitiva associada vai ser característica da área afetada,<sup>48</sup> podendo esta ser cortical ou subcortical. É um tipo de DV pouco frequente e tem uma instalação abrupta, em doentes sem qualquer défice cognitivo prévio.<sup>22</sup>

A nível cortical, as regiões afetadas habitualmente são: a prega angular, o lobo temporal esquerdo incluindo estruturas mesiais e região frontobasal. A nível subcortical atinge mais frequentemente o tálamo bilateral, núcleo caudado e joelho inferior da cápsula interna.<sup>1,22</sup>

Os mecanismos de lesão neste tipo de demência incluem tanto doença de grandes vasos como de pequenos vasos ou eventos embólicos.<sup>43</sup>

#### 1.4.4. Demência vascular por hipoperfusão

Esta forma de demência deve-se essencialmente a uma diminuição global no fluxo sanguíneo cerebral com hipóxia, isquemia e lesões daí decorrentes (necrose laminar cortical, enfarte incompleto da substância branca, microenfartes cortico-subcorticais, esclerose do hipocampo, destruição neuronal seletiva).<sup>43</sup> Eventos hemodinâmicos como hipotensão grave ou paragem cardíaca/respiratória transitória são normalmente as causas subjacentes. Assim, pode ser vista em doentes em reabilitação após enfarte do miocárdio ou em doentes sujeitos a cirurgias major, nomeadamente cirurgias da anca.<sup>11,32</sup> Hipoperfusão cerebral resultante de insuficiência cardíaca também tem sido reconhecida como causa importante de declínio cognitivo no idoso.<sup>14</sup>

#### 1.4.5. Demência vascular hemorrágica

Hematomas crónicos subdurais, hemorragias subaracnoideias e hemorragias intracerebrais múltiplas, habitualmente associadas a AAC, podem ser responsáveis por DV.<sup>32</sup>

#### 1.4.6. Demência mista

Este termo descreve indivíduos com apresentação clínica e neuropatológica de características de DA e DV. A forma como a DA está relacionada com a DV não está completamente esclarecida mas a sua coexistência é há muito reconhecida.<sup>48</sup> Alterações patológicas vasculares foram relatadas juntamente com as primeiras descrições de processos neurodegenerativos, e no entanto, os dois processos fisiopatológicos foram separados conceptualmente durante a maior parte do último século, com base em características clínicas e imagiológicas distintas.<sup>49</sup>

Patologia neurodegenerativa e vascular coexistem frequentemente nos cérebros de idosos,<sup>7,42</sup> e considera-se que a combinação das duas baixa o limiar para a manifestação de demência.<sup>16</sup> Enfartes cerebrais foram já identificados num quinto dos doentes clinicamente

diagnosticados com DA provável. Ao mesmo tempo, alterações patológicas neurodegenerativas foram encontradas em metade dos doentes diagnosticados com DV.<sup>42</sup> Em autópsias de doentes com DA são frequentemente encontrados microenfartes, LSB e AAC; LSB profunda foram já encontradas em aproximadamente 50% dos doentes com DA, e lesões periventriculares em mais de 90% dos casos.<sup>35</sup>

A DA e a DV partilham ainda fatores de risco vasculares.<sup>14,15,50</sup> HTA, espessamento das artérias carótidas, dislipidemia e doença vascular periférica ocorrem com frequência em doentes com DA.<sup>11</sup> Num ensaio clínico randomizado,<sup>51</sup> o tratamento da HTA no idoso reduziu para metade tanto a incidência da DV como da DA.

Mecanismos vasculares desempenham, provavelmente, um papel importante na expressão e desenvolvimento de DA. As alterações vasculares e ateroscleróticas podem ser responsáveis por uma redução na eliminação da amiloide e na sua conseqüente acumulação com formação de placas. Por outro lado, a hipoxia e hipoperfusão aceleram a hiperfosforilação da proteína tau e aumentam a clivagem da proteína precursora da amiloide.<sup>35</sup> Assim sendo, hipoperfusão cerebral e alterações na microcirculação cerebral precedem as manifestações neuropatológicas e clínicas características.<sup>50</sup>

Para além disso, DCV pode ser um catalisador para a conversão do defeito cognitivo ligeiro (DCL) para demência na DA. A doença de pequenos vasos foi sugerida como o mecanismo mais frequente, para tal conversão, em doentes com idades superiores a 70 anos.<sup>11</sup>

Considerando este efeito da DCV na DA, DCV pode estar associada a mais de 80% das demências no idoso.<sup>9</sup>

No entanto, deparamo-nos ainda com uma ausência de critérios de diagnóstico para a demência mista. Clinicamente, são cumpridos critérios para o diagnóstico de DV ou DA possível. Relativamente a estabelecer o diagnóstico neuropatológico, existem diferenças entre

os vários autores: as lesões vasculares e neurodegenerativas devem ser avaliadas individualmente ou em conjunto? a coexistência das duas basta para realizar o diagnóstico?<sup>22</sup> Assim sendo, a prevalência desta patologia, que varia de 2 a 58% na literatura,<sup>41</sup> não pode ser corretamente avaliada.

#### 4.7. Demência pós-AVC (*Poststroke dementia*)

Atualmente, o conceito de demência pós-AVC engloba qualquer tipo de demência que ocorra após AVC clínico,<sup>13</sup> independentemente do mecanismo subjacente ser vascular, degenerativo ou misto.<sup>12</sup> Trata-se, portanto, de uma classificação meramente clínica, sendo heterogênea do ponto de vista etiológico e fisiopatológico. Assim, uma demência pós-AVC pode também ser classificada como uma DME, uma demência por enfarte estratégico ou, como uma demência mista.<sup>22</sup>

O AVC pode ser uma causa direta de DV ou então pode desencadear o início de uma doença neurodegenerativa.<sup>13</sup>

As situações em que um AVC pode ser diretamente associado ao desenvolvimento de DV são:<sup>9,11,12,16,47</sup>

- 1- Enfartes únicos estratégicos;
- 2- AVC lacunar subcortical sintomático;
- 3- AVC recorrente no contexto de uma DME;
- 4- AVC único em cérebro suscetível, seja por DCV pré-existente ou lesões neurodegenerativas;
- 5- Quando existe uma causa vascular específica de AVC com DV comprovada (ex. CADASIL);

Clinicamente:

6- Em doentes que são demasiado jovens para ter DA e que desenvolvem demência logo depois do AVC;

7- Quando as funções cognitivas estavam normais antes do AVC, deficitárias imediatamente após, sem pioria ou melhoria com o tempo.

Foi sugerido que a demência pós-AVC é essencialmente o resultado de uma descompensação, causada pelo AVC, das lesões e fatores de risco pré-existentes, e não originária propriamente do AVC em si. Isto justifica o fato de, na ausência de vasculopatia hipertensiva ou LSB, doentes com enfartes extensos recorrentes em áreas não estratégicas podem não desenvolver demência.<sup>42</sup>

Por último, um AVC pode despoletar uma DA em doentes suscetíveis mas assintomáticos, ou levar a uma DA plenamente constituída em doentes com defeito cognitivo existente antes do evento vascular.<sup>16</sup> Considera-se que o declínio cognitivo prévio ao AVC tem, na maior parte das vezes, um processo neurodegenerativo subjacente. Para isto contribui a forte associação encontrada com atrofia do lobo temporal médio, sexo feminino e história familiar,<sup>50</sup> sendo o mesmo muitas vezes subdiagnosticado antes do AVC.<sup>13</sup> Entre aqueles que não sofrem de defeito cognitivo antes do AVC, cerca de um terço têm um perfil cognitivo e evolutivo compatível com o diagnóstico de DA possível.<sup>13</sup>

Até agora, não está claro se a interação entre AVC e patologia degenerativa consiste no simplesmente desmascarar da mesma, (uma descompensação de um cérebro já com reduzida reserva cognitiva), ou se existe um efeito sinérgico entre as duas (talvez através de alterações globais de perfusão e sinapse, acelerando assim o processo degenerativo já existente).<sup>52</sup> Existem evidências de interação sinérgica em experiências com modelos animais. Isquémia cerebral originou níveis maiores de inflamação, enfartes mais extensos e pior desempenho cognitivo, em ratinhos tratados com injeções intraventriculares de substância amilóide.<sup>50</sup>



#### 1.4.8. Defeito cognitivo vascular (*Vascular cognitive impairment*)

Este conceito foi proposto por Hachinski<sup>24</sup> nos anos 90 e, como foi referido, abrange todas as alterações cognitivas decorrentes de DCV e as suas manifestações (AVC, enfartes corticais múltiplos, enfartes subcorticais múltiplos ou ambos, enfartes “silenciosos”, enfartes estratégicos, LSB e lacunas<sup>15</sup>). Representa assim um *continuum* que inclui todas as etapas, desde défices cognitivos vasculares mais subtis até DV.<sup>7</sup> Os termos empregados na literatura internacional, para definir um estado pré-demencial de origem vascular, são ‘defeito cognitivo vascular-sem demência’ (*vascular cognitive impairment-no dementia*) ou defeito cognitivo ligeiro vascular (DCLV) (*vascular mild cognitive impairment*), numa adaptação do próprio termo DCL usado para definir estádios percursores de DA.<sup>53</sup> Roman<sup>8</sup> *et al.* propuseram ainda o termo doença cognitiva vascular (*vascular cognitive disorder*), reservando o termo defeito cognitivo vascular para aqueles com alterações cognitivas vasculares pré-demenciais.

Esta nova categorização da DV resultou da necessidade de abranger condições patológicas, que não cumprem critérios suficientes de demência, de forma a poder tomar medidas que possam prevenir a sua progressão.<sup>11,12</sup> Segundo Hachinski, no momento em que o doente pode ser enquadrado no diagnóstico de demência, é demasiado tarde para agir.<sup>24</sup>

No *Canadian Study of Health and Aging*,<sup>54</sup> foi estimado que aproximadamente 5% da população acima de 65 anos tem defeito cognitivo vascular, entre os quais 2,4% com DCLV, 0,9% com demência mista e 1,5% com DV. Assim sendo, DCLV conta para cerca de metade dos doentes com defeito cognitivo vascular.

O NINDS e o *Canadian Stroke Network* elaboraram um conjunto de recomendações,<sup>55</sup> (*Harmonization Standards*) com o objetivo de estabelecer protocolos, para a recolha de dados na prática clínica e em futuras investigações. O objetivo final é definir melhor o defeito

cognitivo vascular, a sua etiologia e tratamento, para permitir a formulação de critérios de diagnóstico.

Mais recentemente, Gorelick<sup>26</sup> *et al.* propuseram recomendações para o diagnóstico do defeito cognitivo vascular, com critérios para a demência e o DCLV. Foram igualmente propostas medidas preventivas e de tratamento.

No que respeita a demência pós-AVC em particular, estas recomendações poderão abrir caminho para, no futuro, existir um acompanhamento standardizado do doente com história de AVC, que culmine na deteção precoce e prevenção da demência.

## 2. Epidemiologia

Existe uma grande variabilidade na prevalência da demência avaliada após um AVC, que depende do tipo de população estudada, dos critérios usados para o diagnóstico de demência e do momento em que é feita a avaliação neuropsicológica.<sup>16,47</sup> Esta discrepância também está relacionada com outras diferenças metodológicas, nomeadamente a exclusão de doentes com afasia severa que pode subestimar a prevalência de demência,<sup>12</sup> e a inclusão ou não de doentes com demência antes do AVC ou com AVC's recorrentes.<sup>56</sup> Nestes doentes, por exemplo, seriam de esperar taxas de demência pós-AVC mais altas.

Uma meta-análise<sup>57</sup> demonstrou que mais de 90% da heterogeneidade entre os vários estudos da prevalência da demência pós-AVC no primeiro ano é devida ao desenho do estudo e inclusão ou exclusão de doentes com demência antes do AVC ou com AVC's recorrentes. As diferenças nos critérios de diagnóstico foram responsáveis por apenas 2% desta variabilidade.

A mesma meta-análise encontrou, no primeiro ano após o AVC, prevalências de demência que variaram de 7% a 41%. O valor mais baixo correspondia a estudos de base populacional, após AVC único, em que demência prévia foi excluída. O valor mais elevado foi encontrado em estudos de base hospitalar em que não foi excluída demência prévia, após AVC's recorrentes. A incidência cumulativa aumentou linearmente a uma taxa de 3%/ano acima da incidência inicial de cerca de 20% nos primeiros 3-6 meses. Existe assim um aumento exponencial na incidência da demência no período imediato após AVC. É também mencionado que, em alguns dos estudos analisados, a DA tende a surgir mais cedo após o AVC do que a DV.<sup>50</sup>

Com base nessa meta-análise concluiu-se que, no geral, 10% dos doentes com AVC desenvolvem demência, e 25% dos doentes hospitalizados terão demência no primeiro ano após AVC único, com taxas superiores a 30% se AVC recorrente.<sup>50</sup>

Apresentando um resultado semelhante, um estudo de base populacional mais recente, feito ao longo de 24 anos, concluiu uma prevalência de demência de cerca de 20% após AVC único, no período imediato ao evento cerebrovascular.<sup>58</sup>

Em Portugal, um estudo realizado em doentes 3 meses após AVC e em que demência prévia foi excluída, encontrou uma prevalência de demência de 6% e défices cognitivos em 55% dos doentes.<sup>59</sup> A idade média tendo sido apenas de 59 anos, poderá explicar a baixa prevalência.

De forma geral, ter um AVC aumenta por si só, para o dobro, o risco de demência,<sup>60-62</sup> sendo o risco mais elevado nos primeiros 6-12 meses, com taxas de incidência maiores nesse período.<sup>16</sup> Quando comparada com a incidência da demência em grupos controlo, a incidência da demência no primeiro ano após AVC é 9 vezes maior.<sup>62</sup>

Na população geriátrica, Savva e Stephan<sup>63</sup> concluíram, numa revisão de estudos epidemiológicos, que na população acima de 65 anos o AVC aumenta também para o dobro o risco de demência. Mais importante ainda, concluíram também que, indivíduos com história de AVC que sobrevivem até aos 85 anos sem desenvolver demência, deixam de ter um risco acrescido comparativamente a sujeitos da mesma idade sem antecedente de AVC.

### 3. Fatores de risco e preditores

Embora alguns doentes possam melhorar a função cognitiva após AVC, como parte do processo de reabilitação,<sup>26</sup> é de esperar na globalidade um declínio cognitivo.<sup>64</sup>

Considera-se que a interação de diversos determinantes clínicos com um possível efeito aditivo de vários fatores de risco, tornam alguns sujeitos mais suscetíveis ao desenvolvimento de demência após AVC.<sup>47</sup> A identificação desses fatores poderá permitir a criação de um score para estratificação de risco, útil, por exemplo, na seleção de indivíduos para ensaios clínicos de medidas interventivas,<sup>56</sup> e para um melhor acompanhamento clínico.

Vários fatores de risco foram já associados a demência pós-AVC (tabela 3) e à progressão de defeito cognitivo para demência. Contudo, e provavelmente devido às diferentes características de cada estudo (as características dos indivíduos incluídos e os objetivos dos mesmos), não há um consenso quanto à significância de cada fator de risco enquanto preditor independente.<sup>65</sup>

A idade avançada é um fator largamente reconhecido para o desenvolvimento de demência pós-AVC.<sup>47</sup> Béjot<sup>58</sup> *et al.* encontraram um aumento relativo de 3%, na incidência, por cada ano acrescido na idade. No entanto, no que diz respeito à população acima dos 80-85 anos, existe um impacto menor do AVC no desenvolvimento de demência quando comparado com indivíduos da mesma faixa etária.<sup>60,63,66</sup> Isto pode ser explicado pela maior prevalência prévia de demência, nesta população, mesmo sem história de AVC.<sup>66</sup>

Em doentes com defeito cognitivo prévio, foi demonstrado que ocorrência de AVC leva a demência na esmagadora maioria dos casos.<sup>67,68</sup> No entanto, de acordo com outros autores, ausência do mesmo não se traduziu num menor risco. Assim, para estes autores, o AVC surge como principal determinante clínico no desenvolvimento de demência.<sup>57,61,63</sup> Apesar da falta de consenso, poderá ser seguro afirmar que, enquanto catalisador para

demência em doentes mais suscetíveis, deve ser reforçada a importância da prevenção primária do AVC, e possivelmente com igual ênfase naqueles sem defeito prévio.

<b>1. Características do doente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade</li> <li>• Baixo nível de escolaridade</li> <li>• Defeito cognitivo antes do AVC</li> </ul>
<b>2. Fatores de risco cardiovasculares</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HTA</li> <li>• DM</li> <li>• Tabagismo</li> <li>• Dislipidemia</li> <li>• Doença cardíaca isquêmica</li> <li>• Hiperhomocisteinemia</li> <li>• FA</li> </ul>
<b>3. Características do AVC</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Múltiplas lesões</li> <li>• Localização: lesões supratentoriais; hemisfério esquerdo; enfartes estratégicos.</li> <li>• Recorrência</li> <li>• Severidade das manifestações clínicas</li> </ul>
<b>4. Complicações agudas de AVC</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsões</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Arritmia cardíaca</li> <li>• Insuficiência cardíaca congestiva</li> <li>• Incontinência</li> </ul>
<b>5. Alterações neuro-imagiológicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LSB</li> <li>• Enfartes “silenciosos”</li> <li>• Atrofia cerebral</li> <li>• Atrofia do lobo temporal médio</li> </ul>

**Tabela 3** – Fatores associados a demência pós-AVC, adaptado de Pendlebury e Rothwell<sup>69</sup> e Leys<sup>16</sup> *et al.*

AVC – acidente vascular cerebral; DM – diabetes *mellitus*; FA – fibrilação auricular; HTA – hipertensão arterial.

Em relação aos fatores de risco vasculares, surge uma questão pertinente: será que a sua maior prevalência em doentes com demência pós-AVC,<sup>58</sup> ocorre pelo aumento no risco do AVC ou têm uma implicação acrescida no desenvolvimento de demência?<sup>65</sup> Os vários estudos

existentes são contraditórios entre si, e o papel de cada um na demência pós-AVC é controverso.<sup>13,16</sup>

No estudo de *Framingham*,<sup>60</sup> nenhum dos fatores de risco cardiovasculares (DM, FA, HTA, tabagismo) alteraram significativamente o impacto do AVC no risco de demência. Isto, levou os autores a concluir que esses fatores aumentam o risco de demência principalmente pelo aumento do risco de AVC. Pendlebury e Rothwell<sup>57</sup> reforçaram também que fatores de risco vasculares poderão conferir maior suscetibilidade aos efeitos de um evento vascular na função cognitiva, mas que é a ocorrência do mesmo que determina o declínio cognitivo.

Foi ainda sugerido que o efeito dos fatores de risco vasculares no desenvolvimento da demência pós-AVC seria mais visível se estudado o seu potencial efeito cumulativo e após maiores períodos de *follow-up*. Allan<sup>70</sup> *et al.* concluíram que a presença de três ou mais fatores de risco vasculares, aumentaram para 4 o risco de demência ou morte, num grupo de doentes seguido durante 8 anos. No entanto, não foi avaliado se também teria havido uma maior associação com recorrência de AVC.

Características do AVC como localização, número de lesões e severidade das manifestações clínicas também influenciam o desenvolvimento de demência, com história prévia de AVC e recorrência como determinantes clínicos *major*. Ainda não está claro qual é o papel do subtipo de AVC no desenvolvimento de demência.<sup>50</sup>

Complicações agudas, nomeadamente, eventos hipóxico-isquêmicos intercorrentes, associam-se a maior risco de demência pós-AVC. Não está determinado se as mesmas predisõem a declínio cognitivo ou se ocorrem devido defeito cognitivo estabelecido.<sup>13,50</sup> No entanto, evitar a ocorrência de insultos secundários, com o suporte apropriado na fase aguda e o seu período imediato, poderá desempenhar um papel importante no prognóstico.<sup>57</sup>

A presença e a severidade de LSB apresentam igualmente um forte correlação com demência pós-AVC.<sup>71</sup> Contudo, existem vários fatores de confusão possíveis: atrofia cerebral que é mais frequente em doentes com LSB; enfartes lacunares “silenciosos”, que partilham da patogénese das LSB; associação com severidade e recorrência de AVC.<sup>16,72</sup>

Atrofia do lobo temporal médio é mais frequente em doentes com defeito cognitivo ou demência antes do AVC e, embora tenha sido proposto como marcador de patologia neurodegenerativa nestes casos, também foi associada a DV e identificada em doentes sem evidência clínica preexistente de demência.<sup>49</sup>

Alguns estudos analisaram o DCVL em doentes com AVC e a sua possível influência na progressão para demência de acordo com os domínios afetados e severidade.<sup>52,53,64,73</sup> Mais uma vez, as conclusões não são consensuais. O principal determinante da progressão para demência, em alguns estudos, foi o desenvolvimento de DCLV no período imediato ao evento vascular, com taxas de conversão maiores para demência nesse grupo de doentes,<sup>52,73</sup> e com pior prognóstico consoante a gravidade do defeito cognitivo.<sup>53</sup> Outro estudo, no entanto, concluiu que função cognitiva alterada após ou antes do AVC não determinava maiores taxas de declínio cognitivo quando comparadas com grupo controlo, sendo que estas eram influenciadas principalmente pela presença de LSB e recorrência de eventos vasculares (AVC e AIT).<sup>64</sup>

Finalmente, um estudo realizado no Norte de Portugal<sup>74</sup> sobre a prevalência e padrão de défices cognitivos com ou sem demência, em áreas rurais e urbanas encontrou uma maior prevalência de DCL do que demência (12,3% vs 2,7%). Dentro dos casos de demência, DA e DV foram diagnosticadas na mesma proporção. Os preditores independentes encontrados foram a idade avançada e o baixo nível de escolaridade (com prevalências maiores no meio rural). Foi identificada uma forte associação entre DCL com fatores de risco vasculares e DCV, (mais frequentemente identificada como antecedente de AVC) o que permitiu concluir



que o DCLV seria o tipo mais prevalente, especialmente num contexto em que DV é mais comum do que no resto da Europa. Os autores referem ainda que estas estimativas gerais sobre demência e DCL devem refletir uma realidade transversal ao resto do país.

## 4. Influência na mortalidade, dependência e recorrência do AVC

As consequências do AVC em termos cognitivos contribuem ao aumento da taxa de mortalidade, institucionalização, dependência e alta hospitalar tardia na população geriátrica, com consequente diminuição da qualidade de vida e sobrevida.<sup>43,50</sup>

### 4.1. Mortalidade

Um estudo mais recente<sup>75</sup> confirmou conclusões de outros<sup>76-78</sup> que mostraram taxas de mortalidade maiores, a médio-longo prazo, em doentes que desenvolvem demência após AVC. Este aumento foi independentemente de outros preditores de mortalidade, como idade avançada, comorbilidades, gravidade e recorrência do AVC, sendo o risco de morte 2 a 6 vezes maior comparativamente aos doentes que não desenvolvem demência. Segundo alguns autores, doentes que desenvolvem demência após AVC terão um maior risco de morte devido a maior carga de DCV subjacente, à não prescrição de tratamento profilático secundário ou à não adesão ao mesmo.<sup>78</sup>

Declínio cognitivo e demência antes do AVC também têm uma influência negativa adicional na sobrevida após AVC.<sup>75,77</sup>

Dois estudos<sup>79,80</sup> analisaram a influência do ‘defeito cognitivo vascular-sem demência’ na sobrevida. Identificaram um aumento da mortalidade, com um risco 3 a 4 vezes maior para um defeito cognitivo moderado, e sem risco significativo em casos ligeiros.<sup>80</sup> No entanto, enquanto que um concluiu que défices nas funções executivas e nas capacidades construtivas e visuo-espaciais eram preditores de uma menor sobrevida,<sup>79</sup> o outro não identificou défices cognitivos em domínios específicos associados a maior mortalidade.<sup>80</sup>

A curto prazo, Béjot<sup>81</sup> *et al.* concluíram que, apesar de doentes com demência pós-AVC terem maiores taxas de mortalidade a um ano, a demência pós-AVC por si só não aumentaria o risco de morte no primeiro ano. Assim, os preditores independentes de

mortalidade seriam uma idade superior a 80 anos, incapacidade severa após alta hospitalar, recorrência do AVC no primeiro ano e hemorragia subaracnoideia.

#### **4.2. Dependência**

Doentes com demência pós-AVC são mais incapacitados e mais dependentes na realização de AVD do que aqueles que não desenvolvem demência após AVC.<sup>16</sup>

‘Defeito cognitivo vascular-sem demência’ também foi associado a uma maior dependência e pior prognóstico funcional.<sup>80</sup>

#### **4.3. Recorrência do AVC**

Já foi demonstrado que a demência pós-AVC leva a um risco três vezes maior na recorrência de AVC.<sup>82</sup> Um outro estudo,<sup>83</sup> mais recente e com maior período de avaliação, mostrou também que a demência pós-AVC diagnosticada 3 meses após o evento, é um preditor significativo independente de recorrência de AVC, embora com um risco inferior. Tal como para o aumento da mortalidade, levanta-se a questão de uma falha na prevenção secundária do AVC, visto que em doentes com défices cognitivos há pior adesão ao tratamento.<sup>83</sup>

Por ultimo, não foi encontrada uma associação entre ‘defeito cognitivo vascular- sem demência’, a gravidade do mesmo ou défices em domínios cognitivos específicos com recorrência de AVC.<sup>80,83</sup>

## 5. Tratamento

Não existe um tratamento específico.<sup>16</sup> Atualmente o tratamento é abordado em três vertentes, considerando que se trata de doentes com antecedente de AVC, doentes com um risco acrescido de demência e, por último, doentes que eventualmente desenvolvem demência. As medidas interventivas prendem-se, assim, com a prevenção secundária de AVC, prevenção de demência e, finalmente, com o tratamento sintomático da demência em si. Apesar de já existirem tratamentos farmacológicos aprovados para a DA, ainda é controverso o papel desses mesmos fármacos na DV.

### 1. Medidas preventivas

Associações prévias entre HTA e DM com declínio cognitivo no idoso e demência no geral levaram a concluir que a identificação e o tratamento de fatores de risco vasculares deveriam ser prioritários na sua prevenção.<sup>49</sup>

No entanto, a HTA foi o único fator de risco vascular cujo tratamento revelou alguma evidência de efeito preventivo em ensaios clínicos.<sup>23</sup> Curiosamente, um deles mostrou uma redução no risco de demência em doentes com história prévia de AVC quando comparados com doentes sem história de AVC.<sup>84</sup> Embora nunca tenha sido consensual uma associação significativa entre HTA e demência pós-AVC,<sup>13</sup> este resultado pode ser explicado por uma redução no risco de recorrência do AVC<sup>84</sup> e da progressão de LSB,<sup>85</sup> sendo estes já fatores identificados como preditores de demência pós-AVC.

O controlo rigoroso de níveis glicémicos e estatinas tiveram pouco ou nenhum impacto na prevenção de declínio cognitivo. Dieta saudável e a prática de exercício físico foram associados com menos declínio cognitivo e alguma melhoria na função cognitiva. Por fim, não existem estudos, ou não foi provado nos estudos realizados, nenhuma associação

entre cessação tabágica, antiagregantes e a suplementação com vitamina B com preservação da função cognitiva.<sup>26</sup>

Assim sendo, as recomendações da *American Heart Association/American Stroke Association*<sup>26</sup> indicam:

- tratamento da hipertensão em doentes com história de AVC para reduzir o risco de progressão para demência;
- tratamento da hipertensão numa idade menos avançada para prevenção do defeito cognitivo vascular tardio. Em idosos com idade superior a 80 anos, o tratamento da hipertensão para a prevenção da demência tem um papel incerto;
- tratamento de DM e dislipidemia para a prevenção de demência como tendo um papel incerto;
- mudanças no estilo de vida, com dieta saudável e prática de exercício físico, poderão ter um eventual impacto positivo na prevenção de defeito cognitivo vascular.

Tendo em conta que, exceto para a hipertensão, a maioria destas recomendações foi feita com base em estudos observacionais, os autores reforçam a necessidade da realização de mais estudos para determinar a importância das mudanças no estilo de vida e tratamento dos fatores de risco vasculares na prevenção de defeito cognitivo vascular e demência pós-AVC em particular.

Reabilitação após AVC poderá ter um efeito protetor. Um estudo retrospectivo encontrou nos doentes que passaram pelo processo de reabilitação, menores taxas de incidência de demência, sendo este efeito mais visível no primeiro ano e menos acentuado para idades superiores a 80 anos.<sup>86</sup> Menor recorrência de AVC foi igualmente encontrada neste grupo. Teria sido pertinente diferenciar também se o risco foi menor ou não para os

doentes que partiram de um pior nível cognitivo. Mais estudos serão necessários para avaliar o impacto da reabilitação no desenvolvimento da demência pós-AVC a curto e a longo prazo.<sup>86</sup>

Em Portugal, a Norma 053/2011 da DGS,<sup>87</sup> recomenda para a DV o tratamento das condições médicas subjacentes, como HTA, DM e doença cardíaca, de acordo com as normas aceites para essas condições, na expectativa de que assim se possa reduzir o risco de novas lesões cerebrais e consequente deterioração cognitiva.

Assim sendo, prevenção de demência pós-AVC passa essencialmente pela prevenção da recorrência do mesmo.

## **2. Tratamento farmacológico**

A disfunção colinérgica está bem documentada na DV, mesmo na presença de DA associada.<sup>10</sup> Estudos experimentais em modelos animais demonstraram reduções significativas nos níveis de acetilcolina e colina no córtex, hipocampo e líquido cerebrospinal. Estudos *postmortem* mostraram igualmente diminuição da atividade da acetilcolina-transferase no córtex, hipocampo e corpo estriado.<sup>13</sup> Outros estudos confirmaram ainda uma associação entre a disfunção colinérgica com grau de severidade da DVIS e défices colinérgicos no córtex frontal e temporal na doença CADASIL.<sup>88</sup>

Foi demonstrado ainda que lesões isquémicas na substância branca e núcleos da base podem levar a disrupção de projeções colinérgicas. Para além disso, os mecanismos colinérgicos têm também um papel importante na modulação do fluxo sanguíneo cerebral, sendo que a sua disfunção pode causar hipoperfusão.<sup>10</sup> Mais recentemente, concluiu-se também que o envolvimento das vias colinérgicas subcorticais após AVC isquémico agudo poderá ter um papel significativo no desenvolvimento de demência pós-AVC.<sup>89</sup>

Estas evidências da contribuição de disfunção colinérgica para a expressão e desenvolvimento de DV levaram à realização de vários ensaios clínicos, na penúltima década,

com vista ao tratamento da DV. Entre eles destacam-se os estudos com três dos inibidores da acetilcolinesterase já aprovados para uso na DA, nomeadamente o donepezilo, a galantamina e a rivastigmina, e adicionalmente estudos com a memantina, (antagonista do recetor N-metil D-aspartato).<sup>90</sup>

Na globalidade, todos estes agentes aparentaram ter um certo impacto na melhoria do desempenho cognitivo e funcional, com maior potencial para o donepezilo e a galantamina.<sup>91</sup> Foi sugerido ainda que o donepezilo deveria ser considerado um agente terapêutico a utilizar na DV,<sup>92</sup> enquanto que Kavirajan e Schneider,<sup>90</sup> concluíram na sua meta-análise que inibidores da colinesterase e memantina têm efeitos benéficos de pouca significância clínica, sendo insuficiente a informação disponível para recomendar o seu uso generalizado na DV. Devido à baixa tolerabilidade e necessidade de mais estudos, o papel da galantamina e a rivastigmina em particular também foi considerado incerto.<sup>93,94</sup>

Mais recentemente, uma meta-análise relatou efeitos benéficos da cerebrolisina, com melhoria clínica e na função cognitiva, sem, no entanto, haver evidência suficiente para recomendar o seu uso sistemático em doentes com DV.<sup>95</sup>

Atualmente, nenhum destes fármacos está aprovado para o tratamento da DV em nenhum país da Europa (exceto o donepezilo na Roménia), nem nos Estados Unidos.<sup>90</sup> Em 2010, a Associação Britânica de Psicofarmacologia (*British Association for Psychopharmacology*) recomendou até a não prescrição destes fármacos em doentes com DV, embora os mesmos pudessem trazer algum benefício àqueles com demência mista. Ensaios clínicos estão de momento a testar outros agentes, tais como, estimulantes colinérgicos, vasodilatadores e inibidores da agregação plaquetar.<sup>88</sup>

## Conclusão

Na sua associação com a DV, o AVC pode ser abordado como intrínseco à própria definição de DV, enquanto mecanismo de dano vascular cerebral, ou como fator de risco, que juntamente com outros, levam ao desenvolvimento de DV. Esta associação estende-se da mesma forma à DA, primeiro através do termo demência mista, mas também como fator de risco vascular. A complexidade do conceito DV, que é heterogêneo do ponto de vista etiológico, fisiopatológico, clínico e conceptual, é transferida para o de demência pós-AVC, que é um subtipo da mesma e que compadece das mesmas dificuldades diagnósticas por exemplo, por falta de critérios de diagnóstico consensuais. Obrigatoriamente, impõe-se no futuro uma melhor definição e caracterização de todos os pontos de vista, do ainda mais abrangente conceito “defeito cognitivo vascular”, na esperança de que estadios mais precoces da demência pós-AVC, em particular, e DV no geral, sejam detetados, potencialmente tratados e melhor acompanhados ulteriormente.

Conseguir prever quem vai desenvolver demência na sequência de AVC continua a representar um desafio na prática clínica.<sup>96</sup> Contudo, pode-se concluir por enquanto, que o desenvolvimento de demência após AVC depende essencialmente da idade avançada, dos fatores relacionados com o AVC, nomeadamente das suas características, complicações agudas e recorrência, e da presença radiológica de alterações da substância branca. O declínio cognitivo prévio e os fatores de risco vasculares continuam a ter um papel indeterminado, mas a certo nível poderão ser considerados como trazendo um risco acrescido, o primeiro por ser indício de uma suscetibilidade prévia ao AVC e, os últimos, essencialmente pelo risco que representam na recorrência do AVC e no desenvolvimento de doença de pequenos vasos. É de esperar que estudos prospetivos a decorrer de momento<sup>97</sup> serão mais elucidativos quanto aos determinantes clínicos e mecanismos subjacentes à demência pós-AVC.



No que diz respeito à prevenção da DV no idoso, não existem evidências suficientes de benefícios diretos do tratamento de fatores de risco vasculares no declínio cognitivo, e atualmente a prevenção de demência pós-AVC passa essencialmente pela prevenção da recorrência de novos eventos vasculares. Por isso, o levantamento sistemático de fatores de risco vasculares deve, mesmo assim, fazer parte da avaliação cognitiva e a otimização do seu controlo dos objetivos terapêuticos. Impõem-se no entanto mais estudos de larga escala para determinar, ao certo, qual é o seu papel no declínio cognitivo. Da mesma maneira, carece-se ainda de estudos de avaliação da utilidade de fármacos no alívio sintomático de DV.<sup>49</sup>

Para finalizar, a Organização Mundial da Saúde declarou em 1997 que “maior longevidade sem qualidade de vida é uma recompensa vazia; expectativa de saúde é mais importante do que expectativa de vida.”<sup>98</sup> O grande desafio atual posto à qualidade de vida na população geriátrica, prende-se com a patologia demencial. Mais ainda, é a principal causa de gastos na saúde acima dos 65 anos.<sup>99</sup> Em consequência de uma cimeira realizada em 2013 em Londres, em que os países do G8 fixaram como objetivo encontrar até 2025 um remédio ou um tratamento modificador da demência,<sup>100</sup> é de esperar uma mudança nesta realidade.

## Bibliografia

1. Santana I, Douro D. Envelhecimento cerebral e demência. In: Veríssimo MT, coord. *Geriatrics Fundamental - Saber E Praticar*. LIDEL; 2014:159-179.
2. Instituto Nacional de Estatística. Projeções de população residente em Portugal 2008-2060. 2009. Available from: [http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=65944632&PUBLICACOESstema=55466&PUBLICACOESmodo=2&xlang=pt](http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=65944632&PUBLICACOESstema=55466&PUBLICACOESmodo=2&xlang=pt). Accessed January 1, 2015.
3. Gonçalves-Pereira M, Sampaio D. Trabalho com famílias em psiquiatria geriátrica. *Acta Med Port*. 2011;24:819-826.
4. Alzheimer's Disease International. Relatório sobre a Doença de Alzheimer no Mundo. 2009. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport-Portuguese.pdf>. Accessed January 1, 2015.
5. Alzheimer's Disease International. Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 2013–2050 Published by Alzheimer's Disease International (ADI), London. December 2013. 2013. Available from: <http://www.alz.co.uk/dementia-reports-policy-briefs>. Accessed January 1, 2015.
6. Alzheimer Europe. Dementia in Europe. Yearbook 2013. 2013. Available from: <http://www.alzheimer-europe.org/Publications/Alzheimer-Europe-Reports>. Accessed January 10, 2015.
7. Engelhardt E, Tocquer C, André C, Moreira DM. Demência vascular Critérios diagnósticos e exames complementares. *Dementia&Neuropsychologia*. 2011;5(Suppl 1):49-77.
8. Román GC, Sachdev P, Royall DR, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004;226(1-2):81-87.
9. Pinkston J. Stroke and dementia. *Neurological*. 2009;31:824-831.
10. Román GC. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004;226(1-2):49-52.
11. Román GC. Clinical Forms of Vascular Dementia. In: Paul RH, Cohen R, Ott BR, Salloway S, eds. *Vascular Dementia. Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management*. Humana Press; 2005:7-23.
12. Pasi M, Salvadori E. Post- Stroke Dementia and Cognitive Impairment. *Front Neurol Neurosci*. 2012;30:65-69.

13. Mackowiak-Cordoliani M-A, Bombois S, Memin A, Hénon H, Pasquier F. Poststroke Dementia in the Elderly. *Drugs Aging*. 2005;22(6):483-493.
14. Román GC. Stroke, Cognitive Decline and Vascular Dementia: The Silent Epidemic of the 21st Century. *Neuroepidemiology*. 2003;22(3):161-164.
15. Brien JTO, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2(February):89-98.
16. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):752-759.
17. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*. 1997;244(3):135-142.
18. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observation on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*. 1970;11:205-242.
19. Jellinger K a. The Neuropathological Substrates of Vascular Dementia. In: Paul R, Cohen R, Ott BR, Salloway S, eds. *Vascular Dementia. Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management*. Humana Press; 2005:23-57.
20. Hachinski V, Lassen N, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 1974;(2):207-209.
21. Hachinski VC, Frcp C, Iliff LD, et al. Cerebral Blood Flow in Dementia. *Arch Neurol*. 1975;32(C):632-637.
22. Benisty S. Current concepts in vascular dementia. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2013;11(2):171-180.
23. Loeb C, Meyer JS. Vascular dementia: Still a debatable entity? *J Neurol Sci*. 1996;143:31-40.
24. Hachinski V. Vascular Dementia: A Radical Redefinition. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1994;5(3-4):130-132.
25. Bowler J V. Modern concept of vascular cognitive impairment. *Br Med Bull*. 2007;83:291-305.
26. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-2713.
27. American Psychiatric Association. Neurocognitive Disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edit. Arlington, VA, American Psychiatric Association; 2013:591-645.
28. Chui H. Subcortical Ischemic Vascular Dementia. *Neurol Clin*. 2007;29(3):997-1003.

29. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 2002;1(November):426-436.
30. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. *Int Classif.* 1992;10:1-267.
31. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology.* 1992;42:473-480.
32. Román GC, Tatemichi T, Erkinjuntti T, Cummings J, Masdeu J, Garcia J. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;(43):250-260.
33. Erkinjuntti T. Cerebrovascular disease, vascular cognitive impairment and dementia. *Psychiatry.* 2005;4:48-51.
34. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke.* 1996;27:30-36.
35. O'Brien JT. Vascular cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14(9):724-733.
36. Korczyn AD, Vakhapova V, Grinberg LT. Vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2012;322(1-2):2-10.
37. Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T. Comparison of Different Clinical Criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the Diagnosis of Vascular Dementia. *Stroke.* 2000;31:2952-2957.
38. Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Validity of the Clinical Diagnostic Criteria for Vascular Dementia: A Critical Review. Part II. *J Neuropsychiatr.* 2008;20:162-177.
39. Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao Júnior C, et al. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology.* 1997;49:690-694.
40. Gold G, Bouras C, Canuto A, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry.* 2002;159(January):82-87.
41. Jellinger K a. The enigma of mixed dementia. *Alzheimer's Dement.* 2007;3:40-53.
42. Hennerici MG. What are the mechanisms for post-stroke dementia? *Lancet Neurol.* 2009;8(09):973-975.
43. Jellinger K a. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. *Front Aging Neurosci.* 2013;5(April):1-19.

44. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004;62:912-919.
45. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*. 2000;59:23-30.
46. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(July):611-619.
47. D'Abreu A, Ott BR. Poststroke dementia: The Role of Strategic Infarcts. In: Paul R, Cohen R, Ott BR, Salloway S, eds. *Vascular Dementia. Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management*. Humana Press; 2005:231-244.
48. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol*. 2008;7(3):246-255.
49. Rojas-Fernandez CH, Moorhouse P. Current concepts in vascular cognitive impairment and pharmacotherapeutic implications. *Ann Pharmacother*. 2009;43(7):1310-1323.
50. Pendlebury ST. Dementia in patients hospitalized with stroke: Rates, time course, and clinico-pathologic factors. *Int J Stroke*. 2012;7(7):570-581.
51. Forette F, Seux ML, Staessen J a., et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347-1351.
52. M.Rist P, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in stroke patients. *Stroke*. 2014;44(7):1790-1795.
53. Narasimhalu K, Ang S, Silva D De. Severity of CIND and MCI predict incidence of dementia in an ischemic stroke cohort. *Neurology*. 2009;73(22):1866-1872.
54. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski VC, Hogan D. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*. 2000;2(54):447-451.
55. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006;37:2220-2241.
56. Pendlebury S. Stroke-related dementia: rates, risk factors and implications for future research. *Maturitas*. 2009;64(3):165-171.
57. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006-1018.
58. Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Durier J, et al. Prevalence of early dementia after first-ever stroke: A 24-year population-based study. *Stroke*. 2011;42:607-612.

59. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol.* 2001;8:621-627.
60. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: The Framingham study. *Stroke.* 2004;35:1264-1268.
61. Reitz C, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Prestroke cognitive performance, incident stroke, and risk of dementia: The Rotterdam Study. *Stroke.* 2008;39:36-41.
62. Kokmen E, Whisnant J, O'Fallon W, Chu C, Beard C. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology.* 1996;46(1):154-159.
63. Savva GM, Stephan BCM. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: A systematic review. *Stroke.* 2010;41(1):41-46.
64. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford JD, Wen W, Brodaty H. Progression of cognitive impairment in stroke/TIA patients over 3 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;1324-1330.
65. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan G a. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Int J Stroke.* 2012;7(1):61-73.
66. Andersson M, Guo X, Börjesson-Hanson A, Liebetrau M, Östling S, Skoog I. A population-based study on dementia and stroke in 97 year olds. *Age Ageing.* 2012;41(4):529-533.
67. Gamaldo A, Moghekar A, Kilada S, Resnick SM, Zonderman a. B, O'Brien R. Effect of a clinical stroke on the risk of dementia in a prospective cohort. *Neurology.* 2006;67:1363-1369.
68. Del Ser T, Barba R, Morin MM, et al. Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression. *Stroke.* 2005;36(12):2670-2675.
69. Pendlebury ST, Rothwell PM. Risk of recurrent stroke, other vascular events and dementia after transient ischaemic attack and stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27 Suppl 3:1-11.
70. Allan LM, Rowan EN, Firbank MJ, et al. Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors. *Brain.* 2011;134(12):3713-3724.
71. Sachdev PS, Chen X, Joscelyne A, Wen W, Altendorf A, Brodaty H. Hippocampal size and dementia in stroke patients: The Sydney stroke study. *J Neurol Sci.* 2007;260:71-77.
72. Hénon H, Vroylandt P, Durieu I, Pasquier F, Leys D. Leukoaraiosis More Than Dementia Is a Predictor of Stroke Recurrence. *Stroke.* 2003;34:2935-2940.

73. Sachdev PS, Chen X, Brodaty H, Thompson C, Altendorf A, Wen W. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15:915-923.
74. Nunes B, Silva RD, Cruz VT, Roriz JM, Pais J, Silva MC. Prevalence and pattern of cognitive impairment in rural and urban populations from Northern Portugal. *BMC Neurol.* 2010;10:42.
75. Melkas S, Oksala NKJ, Jokinen H, et al. Poststroke dementia predicts poor survival in long-term follow-up: influence of prestroke cognitive decline and previous stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):865-870.
76. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Pirro M, Hanzawa LK. Dementia after stroke is a predictor of long-term survival. *Stroke.* 1994;25(October 1993):1915-1919.
77. Barba R, Morin MDM, Cemillán C, Delgado C, Domingo J, Del Ser T. Previous and incident dementia as risk factors for mortality in stroke patients. *Stroke.* 2002;33:1993-1998.
78. Desmond DW, Moroney J, Sano M, Stern Y. Mortality in Patients with Dementia after Ischemic Stroke. *Neurology.* 2002;(59):537-543.
79. Oksala NKJ, Jokinen H, Melkas S, et al. Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:1230-1235.
80. Narasimhalu K, Ang S, De Silva DA, et al. The prognostic effects of poststroke cognitive impairment no dementia and domain-specific cognitive impairments in nondisabled ischemic stroke patients. *Stroke.* 2011;42:883-888.
81. Béjot Y, Jacquin A, Rouaud O, et al. One-year survival of demented stroke patients: Data from the Dijon Stroke Registry, France (1985-2008). *Eur J Neurol.* 2012;19(5):712-717.
82. Moroney JT, Bagiella E, Tatemichi TK, Paik MC, Stern Y, Desmond DW. Dementia after stroke increases the risk of long-term stroke recurrence. *Neurology.* 1997;48:1317-1325.
83. Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(7):722-726.
84. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:1069-1075.
85. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: The PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation.* 2005;112:1644-1650.

86. Chou YC, Liao CC, Su LT, Yang PY, Sung FC. Stroke rehabilitation is associated with a reduction in dementia risk: A population-based retrospective cohort study. *J Rehabil Med.* 2012;44(4):319-324.
87. Direcção Geral da Saúde. Norma da Direcção Geral de Saúde - Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas. 2011. Available from: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas.aspx>. Accessed March 1, 2015.
88. Jellinger KA. Pathogenesis and treatment of vascular cognitive impairment. 2014;4:471-490.
89. Lim J-S, Nayoung K, Jang MU, et al. Cortical Hubs and Subcortical Cholinergic Pathways as Neural Substrates of Poststroke Dementia. *Stroke.* 2014;45:1173-1176.
90. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6(September):782-792.
91. Demaerschalk BM, Wingerchuk DM. Treatment of vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Neurologist.* 2007;13:37-41.
92. Román GC, Wilkinson DG, Doody RS, Black SE, Salloway SP, Schindler RJ. Donepezil in vascular dementia: Combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;20:338-344.
93. Craig D, Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD004744.
94. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004746.
95. Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1(1):Cd008900.
96. Stephan BCM, Minett T, Muniz Terrera G, Matthews FE, Brayne C. Dementia prediction for people with stroke in populations: is mild cognitive impairment a useful concept? *Age Ageing.* 2015;44(1):78-83.
97. Wollenweber F. The Determinants of Dementia After Stroke (DEDEMAS) Study: protocol and pilot data. *Int J Stroke.* 2014;9(3):387-392.
98. Alzheimer Europe. 2012. Available from: <http://www.alzheimer-europe.org/>. Accessed March 10, 2015.
99. Direcção Geral da Saúde. Plano Nacional de Saúde 2004-2010: Vol. II - Orientações estratégicas. 2004. Available from: <http://pns.dgs.pt/planeamento-saude/pn-2004-2010/>. Accessed March 10, 2015.



100. Jornal Médico.pt. 2013. Available from: <http://www.jornalmedico.pt/2013/12/12/g8-fixa-objectivo-de-encontrar-tratamento-para-a-demencia-ate-2025/>. Accessed March 10, 2015.

## Anexos

<b>Anexo 1 – Score Isquémico de Hachinski, adaptado de Hachinski<sup>21</sup> et al.</b>	
<i>Uma pontuação <math>\leq 4</math> faz diagnóstico de DA e <math>\geq 7</math> de DV.</i>	
<b>Caraterística</b>	<b>Pontuação</b>
Início agudo	2
Deterioração em degraus	1
Evolução flutuante	2
Confusão noturna	1
Preservação relativa da personalidade	1
Depressão	1
Queixas somáticas	1
Instabilidade emocional	1
História de hipertensão	1
História de AVC	2
Evidência de aterosclerose associada	1
Sintomas neurológicos focais	2
Sinais neurológicos focais	2

**Anexo 2 – Alterações neuro-imagiológicas associadas a DV, segundo os critérios NINDS-AIREN, adaptado de Román<sup>32</sup> et al.**

**I. Localização**

*Lesões radiológicas associadas a demência inclui qualquer uma das seguintes ou combinações das mesmas:*

1. Enfarte de grandes vasos nos seguintes territórios:

Artéria cerebral anterior bilateral

Artéria cerebral posterior, incluindo enfarte talâmico paramediano, lesões do lobo temporal inferior médio

Territórios parietotemporais e temporo-occipitais (incluindo giro angular)

Zonas de fronteira da artéria carótida: região frontal superior, regiões parietais

2. Doença de pequenos vasos:

Lacunas frontais e dos núcleos cinzentos

Lesões da substância branca extensas periventriculares

Lesões talâmicas bilaterais

**II. Severidade**

*Juntamente com o acima mencionado, lesões radiológicas relevantes associadas a demência incluem:*

Lesões dos grandes vasos do hemisfério dominante

Enfartes dos grandes vasos hemisféricos bilaterais

Leucoencefalopatia que envolve pelo menos um quarto da substância branca

*Embora o volume da lesão relaciona-se fracamente com a demência, um efeito aditivo deve ser considerado. Alterações da substância brancas observadas por ressonância magnética (RM) em T2 mas não em T1 ou por (TC) tomografia computadorizada podem não ter qualquer significância.*

*Ausência de lesões vasculares na TC/RM exclui demência vascular provável.*