

ÍNDICE

Lista de abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract.....	6
Introdução.....	8
Materiais e métodos.....	10
Conceitos.....	11
Epidemiologia.....	15
Fisiopatologia/Etiopatogenia.....	17
Manifestações clínicas.....	28
Fatores protetores e de risco.....	30
Relação entre a aterosclerose e a demência.....	40
Discussão e Conclusão.....	43
Agradecimentos.....	46
Referências bibliográficas.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC1 - ATP binding cassette transporter 1

ApoAI - Apolipoproteína AI

ApoB - Apolipoproteína B

APOE – Apolipoproteína E

APP - *Amyloid precursor protein*

ATS - Aterosclerose

CADASIL - *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*

DA – Doença de Alzheimer

DSM-5 - *Diagnostic and Stastical Manual of Mental Disorders 5*

DV- Demência vascular

HDL - *high density* lipoprotein

LDL - *Low density lipoproteins*

MeSH - *Medical Subject Headings*

MODY - maturity onset diabetes of the young

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - proteína C-reativa

PS-1 - presenilina 1

PS-2 - presenilina 2

VCAM-1 - *Vascular cell adhesion molecule 1*

RESUMO

Introdução: O aumento progressivo da esperança média de vida, responsável pelo envelhecimento da população, tem promovido o crescimento da prevalência de doenças crónicas e cardiovasculares, como são exemplo a demência e a aterosclerose (ATS), respetivamente. Nos últimos anos, a hipótese de existir uma relação entre a ATS e a demência tem sido alvo de discussão. A sua comprovação seria ideal para investigar a probabilidade da terapêutica da ATS constituir um recurso capaz de atrasar a progressão da patologia demencial, ou mesmo, uma solução para a sua incurabilidade. A elaboração da presente dissertação teve como principal objetivo a averiguação literária de uma possível relação entre a ATS e a demência.

Métodos: O motor de busca PubMed, disponibilizado pela National Library of Medicine, foi utilizado para pesquisa de múltiplos artigos, após a introdução de uma combinação de diferentes palavras-chave. Também se procedeu à leitura de alguns livros relacionados com o tema em questão.

Resultados: A doença de Alzheimer (DA) é o tipo de demência mais frequentemente diagnosticado. As placas senis e as tranças neurofibrilares constituem as alterações histopatológicas típicas desta doença. A demência vascular (DV) é o segundo tipo mais comum de demência. Apresenta uma subclassificação, de acordo com o mecanismo fisiopatológico subjacente. As doenças vasculares que se associam à DV são a doença de pequenos vasos, a ATS das artérias cerebrais e a microangiopatia amilóide cerebral. A formação das placas ateroscleróticas, características da ATS, é melhor explicada pela Hipótese de Resposta à Lesão. Para além da idade, também a genética e o ambiente constituem fatores de risco das patologias demencial e aterosclerótica. Relativamente à relação entre a ATS e a demência, apesar de algumas controvérsias, a maioria dos estudos corrobora essa hipótese.

Discussão e conclusão: Tanto a demência como a ATS se relacionam com o envelhecimento e partilham diversos fatores de risco, o que sugere um mecanismo subjacente comum, e portanto, uma relação entre ambas. A comunidade científica cada vez mais acredita que essa relação é válida, pois grande parte dos estudos comprova que a ATS aumenta o risco de desenvolvimento de demência, sobretudo se intracraniana ou carotídea. A necessidade de obter mais e melhor informação neste âmbito é indiscutível.

PALAVRAS-CHAVE

Demência, Doença de Alzheimer, Demência Vascular, Aterosclerose, Epidemiologia, Fisiopatologia, Fatores de risco, Envelhecimento

ABSTRACT

Introduction: The gradual increase in the average life expectancy, responsible for the aging population, has been promoting prevalence growth of chronic and cardiovascular disease, as for example, dementia and atherosclerosis (ATS), respectively. In recent years, the hypothesis that there is a relationship amongst ATS and dementia has been under discussion. Its proof would be ideal and necessary to investigate ATS therapy probability of being a resource capable of delaying demential pathology progression, or even, a solution to its incurability. The preparation of this dissertation aimed to a literary investigation of a possible relationship between atherosclerosis and dementia.

Methods: PubMed, provided by National Library of Medicine, was used to search and further reading of multiple articles, after introducing a combination of different keywords. Reading some books related to the subject was also carried out.

Results: Alzheimer's disease (DA) is the most frequently diagnosed type of dementia. The senile plaques and neurofibrillary tangles constitute the common histopathologic alterations of this disease. Vascular dementia (DV) is the second most common type of dementia. It presents a subclassification according to the underlying pathophysiological mechanism. The vascular diseases associated to DV are small vessel disease, cerebral arteries ATS and cerebral amyloid microangiopathy. Atherosclerotic plaques formation, typical of ATS, is best explained by the Response-to-Injury Hypothesis. In addition to age, genetics and environment are also risk factors for demential and atherosclerotic pathologies. Regarding the relationship between ATS and dementia, despite some controversies, most studies corroborate this hypothesis.

Discussion and conclusion: Both dementia and atherosclerosis relate to aging and share several risk factors together, suggesting a common underlying mechanism, and therefore,

a relationship amongst them. The scientific community increasingly believe that this relationship is valid because most of the studies proves that ATS raises the risk of developing dementia, especially if intracranial or carotideal. The need for more and better information in this field is unquestionable.

PALAVRAS-CHAVE

Dementia, Alzheimer's disease, Vascular dementia, Atherosclerosis, Epidemiology, Physiopathology, Risk Factors, Aging

INTRODUÇÃO

Ao longo das décadas o conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à demência evoluiu consideravelmente. A primeira noção de demência surge no período Greco-Romano, assim que Hipócrates e Pitágoras relatam sintomas de perda de memória e os relacionam com o envelhecimento.¹ Contudo, o século XIX foi crucial para o desenvolvimento do conceito da respetiva doença. Jean Etienne Esquirol foi um dos pioneiros a formular a definição de demência: “uma doença cerebral... caracterizada pelo comprometimento da sensibilidade, inteligência e interesse”.² Atualmente, este distúrbio é considerado uma síndrome caracterizada não só pelo declínio progressivo da função cognitiva e memória, mas também pela deterioração da linguagem, praxia, perceção visual e função executiva.³

A demência é uma entidade nosológica que tem vindo a sofrer constantes alterações relativamente à sua classificação e divisão em diferentes tipos.³ A DA e a DV pertencem ao grupo de demências mais frequentemente observado na prática clínica.^{3,4} Em 1906, Alois Alzheimer, psiquiatra alemão, descreve pela primeira vez um caso de DA. A identificação deste tipo particular de demência resultou numa melhor compreensão do declínio cognitivo senil, e os conceitos apresentados até então, são ainda hoje fundamentais na realização de projetos de investigação.⁵ A história da DV surge alguns anos mais cedo, após a composição do livro “Psychiatrie” por Emil Kraepelin, em 1896.¹ Apesar de múltiplos critérios de diagnóstico, esta patologia apresenta uma subclassificação de acordo com a doença cerebrovascular em causa, dificultando o diagnóstico clínico.⁶

O risco de uma pessoa desenvolver uma demência é influenciado por diversos fatores de risco, passíveis de serem modificados, ou não, pela alteração do estilo de vida de um doente. Entre eles, a idade é aquele que mais consistentemente se relaciona com o

processo demencial. Por oposição, existem alguns fatores que suscitam controvérsia relativamente à probabilidade de favorecerem o aparecimento de demência, como constitui exemplo a doença aterosclerótica.⁷ A ATS é descrita como uma doença inflamatória da íntima dos vasos arteriais de grande e médio calibre, com principal origem na presença de níveis elevados de *low density lipoproteins* (LDL).⁸ Diversos autores defendem uma relação entre o referido fenómeno e o processo demencial, enquanto outros a negam.

Com a elaboração da presente dissertação pretender-se-á abordar o tema “Aterosclerose e o envelhecimento” e articulá-lo com a patologia demencial. O objetivo primário da referida dissertação basear-se-á na pesquisa literária de uma possível relação entre o processo aterosclerótico e a demência, ou na negação da mesma. Como objetivos secundários tentar-se-á perceber de que forma surge essa correlação, caso se comprove a sua existência, e se ocorre de forma igualitária entre a DA e as DV.

O progressivo aumento da esperança média de vida tem vindo a permitir uma população mais envelhecida. Esse facto promove um crescimento da prevalência das doenças crónicas (como as demências) e cardiovasculares (como a ATS).⁹ As demências, de forma geral, são incuráveis, resultando em incapacidade, dependência, aumento da mortalidade e deterioração da qualidade de vida do doente e respetivos familiares.^{3,7} Por sua vez, o tratamento ideal para a ATS é a prevenção, através do controlo dos fatores de risco.¹⁰ Assim, o estudo da relação entre o processo aterosclerótico e demencial assume um papel importante, sobretudo se se vier a demonstrar que a prevenção da aterosclerose previne simultaneamente, a síndrome demencial. Para além disso, uma síntese das conclusões obtidas até então, relativamente ao tema em questão, permitirá a construção de bases sólidas de conhecimento para a realização de novas investigações e descobertas nesse campo.

MATERIAIS E MÉTODOS

A elaboração da respectiva dissertação teve por base uma pesquisa no motor de busca PubMed, pertencente à base de dados de referência Medline, disponibilizado pela National Library of Medicine.

Os artigos incluídos na revisão de literatura sobre o tema em questão foram obtidos através de uma combinação de palavras-chave, (especificamente “Atherosclerosis”, “Dementia”, “Alzheimer’s disease”, “Vascular dementia” e “Risk Factors”), de acordo com a lista do Index Medicus, Medical Subject Headings (MeSH).

O critério de seleção utilizado foi a preferência de artigos baseados na espécie humana, ao invés de outras espécies animais. A data de publicação dos diversos artigos não foi delimitada temporalmente (optando-se, contudo, pela leitura dos artigos mais recentes) e todo o tipo de artigo (revisão, científico, ensaio clínico,...) foi integrado na pesquisa.

Enquanto critério de exclusão inicial utilizou-se a informação obtida através da leitura do título e resumo de cada artigo e, posteriormente, através da leitura integral dos mesmos, tendo em conta a inadequação do conteúdo face ao tema do projeto.

CONCEITOS

A distinção entre um ligeiro compromisso cognitivo e a demência nem sempre é determinada facilmente, uma vez que o primeiro se trata de uma transição entre o envelhecimento natural e a própria demência.¹¹ Segundo o atual *Diagnostic and Stastical Manual of Mental Disorders 5* (DSM-5), o termo “demência”, definido pelo antigo DSM-IV, foi substituído por “perturbação neurocognitiva”, que por sua vez pode ser classificada como minor, quando os doentes ainda se mantêm independentes nas atividades de vida diárias, ou major, quando os indivíduos perdem na íntegra a sua independência (este último, considerado a verdadeira demência). Os recentes critérios de diagnóstico das perturbações neurocognitivas (Tabela 1) centralizam-se menos na perda de memória (com exceção dos da DA), permitindo abranger outras alterações cognitivas pelas quais se pode iniciar uma patologia demencial.¹²

Critérios de diagnóstico das perturbações neurocognitivas	
Perturbação Neurocognitiva Major	1) Défices cognitivos em 1 ou múltiplos domínios: amnésia, afasia, apraxia, agnosia, défices executivos.
	2) Impacto funcional com perda total da independência do doente para as atividades de vida diárias.
	3) Os défices não ocorrem exclusivamente durante episódios de delirium ou outra perturbação psiquiátrica.
Perturbação Neurocognitiva Minor	1) Défices cognitivos menos marcados em 1 ou múltiplos domínios: amnésia, afasia, apraxia, agnosia, défices executivos.
	2) Impacto funcional com perda parcial da independência do doente para as atividades de vida diárias.
	3) Os défices não ocorrem exclusivamente durante episódios de delirium ou outra perturbação psiquiátrica.

Tabela 1: Critérios de diagnóstico de perturbação neurocognitiva major e minor segundo o DSM-5.¹²

A DA apenas pode ser diagnosticada definitivamente *post mortem*, em autópsia, através da identificação dos marcadores histológicos característicos desta doença. Contudo, um diagnóstico clínico pode sempre ser efetuado durante a vida de um doente, quando se reúnem indícios suficientes para se colocar em causa essa hipótese de diagnóstico.³ Para tal, foram formulados critérios de diagnóstico (Tabela 2) recentemente atualizados na redação do DSM-5.¹²

Critérios de diagnóstico da DA		
DA provável	DA possível	Mutação genética
	DA possível	Todos os 3: <ul style="list-style-type: none"> • Distúrbio da memória associado a outro transtorno cognitivo; • Declínio progressivo; • Ausência de outro transtorno psiquiátrico que explique os sintomas.

Tabela 2: Critérios de diagnóstico da DA segundo o DSM-5.¹²

O conceito de DV é elaborado nos finais dos anos 80 com o objetivo de identificar qualquer quadro demencial que se desenvolvesse num contexto de patologia cerebrovascular.¹³ Os critérios de diagnóstico de DV utilizados no início da década de 90 revelaram-se pouco abrangentes, uma vez que não incluíam como parâmetros diagnósticos os défices cognitivos resultantes de lesões vasculares cerebrais, como por exemplo, a disfunção executiva ou lentificação psicomotora.¹⁴ Com o avanço do conhecimento, houve a necessidade de reformular o conceito prévio, optando-se pela designação de compromisso cognitivo vascular para definir e integrar qualquer alteração cognitiva ou manifestação clínica decorrente da doença vascular cerebral subjacente.¹⁵ Considerando o atual DSM-5, a memória já não é um critério de diagnóstico obrigatório,

uma vez que esta patologia demencial se pode inaugurar através de outras manifestações clínicas (Tabela 3).¹²

Critérios de diagnóstico da DV	
DV (major ou minor)	1) Cumprimento dos critérios diagnósticos para perturbação neurocognitiva major ou minor.
	2) Características clínicas consistentes com uma etiologia vascular, tal como sugerido por qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none">• o início dos défices cognitivos encontra-se temporalmente relacionado com um ou mais eventos cerebrovasculares;• evidências de declínio observadas essencialmente na atenção complexa (incluindo a velocidade de processamento) e função executiva.
	3) Há evidências da presença de doença cerebrovascular através da história clínica, exame objetivo e/ou neuroimagem consideradas suficientes para dar conta dos défices neurocognitivos.
	4) Os sintomas não são melhor explicados por outra doença cerebral ou doença sistêmica.

Tabela 3: Critérios de diagnóstico da DV, segundo o DSM-5.¹²

Por fim, de realçar que a aterosclerose é uma doença vascular degenerativa que compromete principalmente, os vasos de médio e grande calibre,¹⁶ resultando de uma acumulação lipídica e fibrótica e de um processo inflamatório.¹⁷

EPIDEMIOLOGIA

Demência

A crescente melhoria dos cuidados prestados pelos serviços de saúde e os avanços da medicina preventiva têm permitido um aumento da esperança média de vida. Consequentemente, em todo o mundo se verifica uma mudança nos dados epidemiológicos de múltiplas doenças, reconhecendo-se a patologia demencial como uma das ameaças com maior impacto na população mundial, atualmente.¹⁴

A demência no geral raramente surge na idade jovem, desenvolvendo-se com maior frequência após os 50 anos de idade. Cerca de 1% da população com idades compreendidas entre os 60 e os 65 anos sofrem desta doença, verificando-se um aumento para 10-35% nos doentes com idade superior a 85 anos³ e para 40% naqueles com idade superior a 90 anos.¹⁸

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 35,6 milhões de pessoas sofrem de demência, objetivando um número claramente superior para 2050.¹⁴ Antecipa-se um incremento linear da prevalência nos países desenvolvidos, mas um aumento exponencial da mesma, nos países em desenvolvimento.¹⁹ Assim, caso se mantenha o progressivo envelhecimento da população mundial, prevê-se que em 2040, cerca de 71 % dos casos de demência ocorram nos países em desenvolvimento. A apreciação da prevalência da demência varia nos diferentes países subdesenvolvidos, possivelmente, devido a diferenças na estrutura etária da população, nos fatores genéticos ou estilos de vida. A média da prevalência numa população com 65 anos ou mais, que habita num país em desenvolvimento é de 5.3%.⁷ Em Portugal os dados estatísticos revelam uma prevalência de 1.13%, como é possível observar no *Dementia in Europe Yearbook 2006* (<http://www.alzheimer-europe.org/Publications/Dementia-in-Europe-Yearbooks>).

O distúrbio neurocognitivo major degenerativo é o tipo de patologia demencial mais frequente, sendo a DA, a demência mais comumente diagnosticada,^{4,7} tanto em países desenvolvidos como subdesenvolvidos.⁷ Este tipo de patologia é responsável por cerca de 50% dos casos de demência,³ prevendo-se uma quadruplicação da sua prevalência em 2050, como é descrito no recente relatório publicado pela Alzheimer's Disease International (<http://www.alz.co.uk/research/world-report-2011>). Os referidos dados implicam uma sobrecarga não só em termos socioeconómicos, mas também em termos de sofrimento e deterioração da qualidade de vida dos doentes e seus respetivos familiares.²⁰ O segundo tipo de demência mais frequentemente diagnosticado é a DV,^{6,7} que corresponde a pelo menos 20% dos doentes com diagnóstico de demência.¹⁴

Aterosclerose

A ATS envolve todo o organismo, afirmando-se sabiamente, que se trata de uma doença omnipresente.²¹ Na sua definição consta o envolvimento e predileção pelos médios e grandes vasos arteriais,²² sendo estudada como uma causa subjacente à maioria das doenças cardiovasculares (como são exemplo a doença arterial coronária, a gangrena isquémica, os aneurismas da aorta abdominal, a insuficiência cardíaca e o acidente vascular cerebral).²³ A referida patologia encontra-se relacionada com o envelhecimento, uma vez que a sua incidência aumenta exponencialmente após os 45 anos de idade.⁹

No mundo ocidental, a ATS é responsável por cerca de 50% de todas as mortes provocadas por enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.¹⁷ Porém, países como o Japão apresentam baixa prevalência de ATS apesar do envelhecimento, o que sugere o envolvimento de fatores genéticos e ambientais.⁹

FISIOPATOLOGIA/ETIOPATOGENIA

Demência de Alzheimer

Os mecanismos neuropatológicos implícitos na DA integram, em termos microscópicos, a formação de lesões cerebrais positivas (placas senis, tranças neurofibrilares, microangiopatia amilóide cerebral, respostas gliais) e negativas (perda neuronal e sináptica).²⁴

As placas senis são constituídas por proteína β -amilóide solúvel, um peptídeo com origem após proteólise da *amyloid precursor protein* (APP), isto é, da proteína precursora β -amilóide. Duas vias foram determinadas para esclarecer o processo de produção da proteína β -amilóide: a via amiloidogénica, que culmina com a geração de proteína β -amilóide e a via antiamiloidogénica, na qual se previne a formação da mesma (Figura 1).²⁵

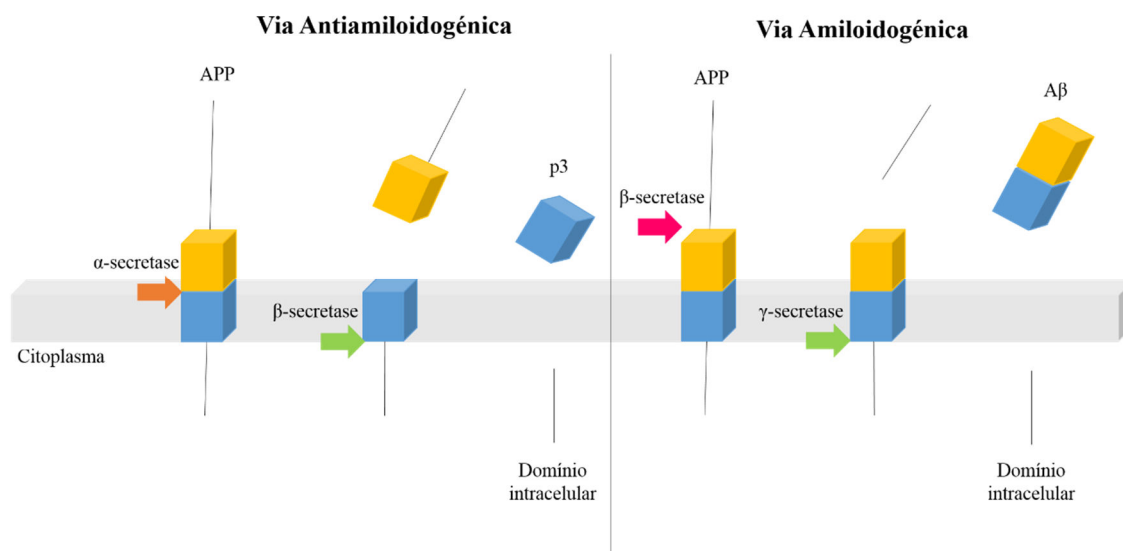


Figura 1: Via amiloidogénica e antiamiloidogénica. (Adaptado de Haass C, Kaether C, Thinakaran G, Sisodia S., 2012).

A primeira inicia-se com a atividade da β -secretase sobre o domínio extracelular da APP e termina com a ação da γ -secretase, obtendo-se assim, dispersos no plasma e líquido cerebrospinal, a proteína β -amilóide e o domínio intracelular da própria. Na via antiamiloidogénica não ocorre a produção de proteína β -amilóide, uma vez que a clivagem é realizada pela α -secretase na porção média do peptídeo precursor.^{24,25,26} Na DA há uma persistência da via amiloidogénica com deposição cerebral microvascular de proteína β -amilóide de 40 e 42 aminoácidos, induzindo uma inflamação mediada por citocinas e quimiocinas nas células neuronais, da glia e do endotélio.²⁷ A coloração com Vermelho do Congo e a impregnação com prata permitem identificar as placas senis, que se podem classificar, segundo alguns autores, em primitivas: presença de neurite sem acumulação de proteína β -amilóide; clássicas: *core* central denso, constituído pela proteína β -amilóide e envolvido por neurite; e compactas: deposição de proteína β -amilóide na ausência de neurite.^{28,29} Contudo, uma classificação morfológica mais prática é preferida por outros autores, que fazem a distinção entre placas de *core* denso, compostas por uma massa central de proteína β -amilóide e um processo de neurite em redor da mesma, e as placas difusas, nas quais não se observa a coloração pelo Vermelho do Congo ou prata, nem a presença de uma massa central ou alterações típicas de neurite.^{30,31} As placas de *core* denso associam-se à ativação de astrócitos e células da micróglia e também, perda neuronal e sináptica, revelando-se deletérias para a manutenção das funções cerebrais, tendo sido observadas com maior frequência em doentes com DA. Pelo contrário, as placas difusas são maioritariamente encontradas no cérebro de vários idosos com cognição intacta.²⁴ A deposição da proteína β -amilóide no tecido cerebral é realizada de forma sequencial e hierarquizada, identificando-se cinco estádios: no estágio I encontram-se depósitos de proteína β -amilóide exclusivamente no neocórtex; no estágio II há uma expansão adicional para o córtex entorrinal, hipocampo,

amígdala, ínsula e córtex cingulado; no estágio III existe um envolvimento dos núcleos subcorticais, como o estriado, os núcleos colinérgicos basais do prosencéfalo, o tálamo, o hipotálamo e a substância branca; o estágio IV apresenta envolvimento do tronco cerebral, nomeadamente do núcleo rubro, substância nigra, formação reticular da medula alongada e colículos superiores e inferiores; finalmente, no estágio V, verifica-se a afeção da ponte e cerebelo.³² De salientar que a deposição de proteína β -amilóide no isocórtex associativo é muito mais pronunciada em relação às restantes estruturas previamente mencionadas.²⁴

As tranças neurofibrilhares, uma outra alteração histológica característica da DA, resultam da hiperfosforilação da proteína tau e consequente agregação intraneuronal da mesma. A tau é uma proteína presente nos axónios das células neuronais que se liga aos microtúbulos, no sentido de se obter estabilização celular. Na DA a tau hiperfosforilada desconecta-se dos microtúbulos e acumula-se no compartimento somatodendrítico em forma de filamentos cruzados que assumem, posteriormente, uma conformação em tranças.^{24,30,31} Também as tranças neurofibrilhares foram submetidas a uma divisão em seis estádios de acordo com o padrão de progressão: no estágio I ocorre um primeiro envolvimento do córtex entorrinal; seguidamente, no estágio II e III observa-se o atingimento da região hipocampal; no estágio IV as tranças neurofibrilhares acumulam-se na amígdala e tálamo; por fim, no estágio V há dispersão das lesões pelo córtex associativo e no estágio VI, pelo córtex motor, sensitivo e visual primários.³³

A microangiopatia amilóide cerebral é um termo utilizado para descrever a deposição de proteína β -amilóide nos vasos nutritivos do cérebro (sobretudo capilares corticais, artérias leptomeníngeas, entre outras arteríolas),³⁰ junto à membrana basal ou à camada muscular lisa.³⁴ Esta doença vascular encontra-se presente em cerca de 80% dos

doentes com DA e, se severa, pode provocar a formação de hemorragias cerebrais fatais.^{24,30}

No decurso do aparecimento dos depósitos de proteína β -amilóide e da formação das tranças neurofibrilhares, o cérebro defende-se através da indução de respostas gliais, pela ativação de células da micróglia e astrócitos.^{29,35}

Com a evolução da doença, os mecanismos de defesa cerebrais são ultrapassados pela persistência das lesões, ocorrendo perda neuronal e sináptica. A perda neuronal é o principal acontecimento patológico associado à atrofia cerebral.²⁴

Relativamente ao aspeto macroscópico, a DA provoca no cérebro dos doentes uma atrofia cortical predominante nos lobos temporais, com aparente alargamento dos ventrículos laterais. O córtex sensitivo, motor e visual primários são menos afetados pela doença neurodegenerativa. As alterações podem ser observadas numa ressonância magnética.³⁶

Demência Vascular

O suprimento sanguíneo cerebral é imprescindível à integridade funcional e estrutural do cérebro. Qualquer alteração a esse nível provocaria um declínio na função cognitiva.¹⁴ A subclassificação da DV, já referida anteriormente, vai depender do tipo de alteração encontrada, isto é, varia consoante o tipo de patologia vascular subjacente.⁶

As doenças vasculares que com maior frequência se associam à DV são a doença de pequenos vasos, a ATS das artérias cerebrais e a microangiopatia amilóide cerebral (descrita anteriormente). A prevalência da patologia vascular aumenta com a idade, logo é expectável que a terceira idade seja mais afetada.³⁷ A doença de pequenos vasos engloba 1) a aterosclerose de pequenos vasos arteriais, 2) a lipohialinose, resultante da deposição

assimétrica de hialina e fibrose nas artérias de pequeno calibre, e 3) a arterioesclerose, que descreve um espessamento concêntrico dos depósitos de hialina na parede das arteríolas, com conseqüente estenose. A ATS, que será referida posteriormente, é uma doença degenerativa que afeta principalmente vasos de médio e grande calibre. No cérebro, o círculo de Willis encontra-se frequentemente envolvido por este processo.¹⁶

Como conseqüência do desenvolvimento das patologias vasculares mencionadas poderão surgir lesões cerebrais, das quais se destacam o infarto cerebral, a hemorragia cerebral e as lesões de matéria branca. O infarto cerebral é motivado por um suprimento sanguíneo cerebral insuficiente, no qual se observa uma necrose do parênquima encefálico. Os de maiores dimensões ($> 15-20\text{mm}^3$) são causados apenas pela doença aterosclerótica; os infartos lacunares ($5-15\text{mm}^3$) tanto podem ter origem numa doença de pequenos vasos, como também num processo aterosclerótico; os microinfartos ($< 5\text{mm}^3$), por sua vez, tanto são causados pela microangiopatia amilóide cerebral, como pela doença de pequenos vasos ou ATS. Uma outra lesão, a hemorragia cerebral, define-se pelo extravasamento de sangue para o interior do parênquima após ruptura de vaso sanguíneo, com diâmetro superior a 10mm (denominando-se de microhemorragia quando o diâmetro for inferior a 10mm). Se de grandes dimensões e com deslocamento ou compressão de estruturas cerebrais, a hemorragia pode tornar-se fatal. Embora a doença de pequenos vasos e a microangiopatia amilóide cerebral permitam a formação de hemorragias cerebrais, também a ATS, ainda que muito excepcionalmente, pode provocar a referida lesão encefálica. Por último, as lesões de matéria branca, também denominadas de leucoaraiose após visualização das mesmas num exame imagiológico, representam alterações não necróticas da substância branca, sendo exemplo a desmielinização, a perda axonal, a astrogliose e a ativação da microglia. Este tipo de lesão é desencadeada maioritariamente por doença de pequenos vasos.^{16,37}

Considerando as patologias vasculares descritas e consequente desenvolvimento de lesões cerebrais, a DV assume assim, uma subdivisão com base no tipo de alterações implícitas. No sentido de simplificar, podem-se classificar as formas esporádicas de DV em dois grandes subtipos: 1) a DV pós-enfarte cerebral (cuja classificação se encontra descrita na Tabela 4) e 2) a DV isquêmica subcortical, que compreende o estado lacunar e a doença de Binswanger.¹³

Classificação da DV pós-enfarte cerebral		
Tipo de enfarte cerebral	Natureza	Dimensões
Único	Isquémico	Grande enfarte
Múltiplo	Hemorragico	Enfarte Lacunar
Estratégico		Microenfarte

Tabela 4: Classificação da DV pós-enfarte, de acordo com o tipo, a natureza e as dimensões do enfarte cerebral.^{13,16}

A demência por enfarte único, também designada por pós-acidente vascular cerebral, resulta de uma oclusão arterial de grande calibre,¹³ que desencadeia lesões da matéria branca, perda axonal ou mesmo atrofia do tecido cerebral.³⁴ Há autores que distinguem a demência pós-acidente vascular cerebral único precoce e tardia, sendo que a primeira retrata os casos cujo processo demencial se desenvolve imediatamente após o episódio de enfarte único, e a segunda quando o mesmo acontece depois de três meses do evento vascular cerebral.⁴

A demência por multienfartes, decorrente da oclusão de diversas arteríolas e artérias de médio e grande calibre, pode apresentar no tecido cerebral microenfartes, enfartes lacunares e/ou grandes extensões de enfartes múltiplos.¹⁴ Os enfartes podem ser motivados principalmente pela doença aterosclerótica do círculo de Willis, fenômenos embólicos e ainda, doença dos pequenos vasos.³⁷

A oclusão de uma pequena artéria localizada numa determinada região cerebral crucial para o desempenho de funções cognitivas (como o tálamo e o lobo frontal) pode desencadear um processo demencial por enfarte estratégico.¹³ Neste caso, as doenças vasculares subjacentes são a ATS e a doença de pequenos vasos.³⁷

O enfarte isquêmico ocorre perante condições que perpetuam uma hipoperfusão cerebral, como a insuficiência cardíaca severa, a hipotensão e a oclusão carotídea (por fenômenos ateroscleróticos).¹⁶ Progressivamente, surge DV com necrose laminar cortical e enfartes da matéria branca.¹⁴

O enfarte hemorrágico é também considerado uma causa subjacente à DV. As hemorragias lobares acontecem em vasos com angiopatia amilóide,¹⁴ enquanto a ruptura das artérias lenticuloestriadas se encontra associada a doença de pequenos vasos. Mais raramente, a aterosclerose pode precipitar uma hemorragia, se houver ruptura de um aneurisma aterosclerótico.¹⁶ O desenvolvimento de um processo demencial dependente de uma hemorragia é pouco frequente, exceto nas microhemorragias corticais e subcorticais múltiplas associadas a hipertensão arterial.³⁴

A demência vascular isquêmica subcortical resulta da lesão de pequenos vasos, promovendo a formação de lacunas.¹³ O estado lacunar caracteriza-se pela presença de múltiplos enfartes de pequenas dimensões, localizados a nível subcortical.³⁴

A doença de Binswanger, uma encefalopatia vascular subcortical, surge num contexto de doença de pequenos vasos (sobretudo a arteriolesclerose e a lipohialinose) associada a hipertensão arterial sistémica. As lesões cerebrais frequentemente encontradas são a desmielinização e a perda axonal, que tal como o nome indica, não afetam o córtex.³⁷

As formas hereditárias de DV são raras, sendo a *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy* (CADASIL) a mais frequentemente observada na população geral. A CADASIL é uma doença causada por uma mutação no gene Notch 3 no cromossoma 19, favorecendo a acumulação de material granular osmiofílico nas células vasculares e perivasculares. As respetivas alterações associam-se a extensa leucoaraiose e enfartes lacunares.³⁸

Aterosclerose

Em 1970, surge na comunidade médica a existência de uma provável relação entre a aterosclerose e o excesso de lípidos na circulação sanguínea, motivada pelos diferentes estudos realizados até então. O conhecimento da fisiopatologia do processo aterosclerótico tem assim, evoluído desde o último século. As evidências atuais demonstram uma interação de fatores genéticos, ambientais e inflamatórios e um envolvimento de mecanismos extremamente complexos na génese da referida doença.⁹

Historicamente, foram elaboradas duas teorias relativas ao processo aterosclerótico: uma enfatiza a proliferação celular da íntima dos vasos arteriais em resposta à lesão endotelial, enquanto a segunda descreve a organização e formação repetida de trombos. A perspetiva contemporânea da aterogénese prefere uma terceira teoria: a Hipótese de Resposta à Lesão, que incorpora ideias precedentes e é modificada à medida que se atualizam os conhecimentos. A referida hipótese salienta uma inflamação

crónica da parede das artérias envolvidas no processo em causa, em resposta a uma lesão endotelial.³⁹ A resposta inflamatória é mediada por alterações funcionais das células endoteliais, linfócitos T, macrófagos derivados de monócitos e células do músculo liso.⁹

O primeiro incidente responsável pelo início do processo aterosclerótico é a lesão endotelial crónica ou repetitiva. A mesma pode resultar de qualquer tipo de dano, sendo contudo, a hipertensão arterial e a hipercolesterolemia, as principais etiologias de disfunção endotelial.³⁹ O endotélio é uma barreira seletivamente permeável que se dispõe entre o sangue e os tecidos. A zona de ramificação ou curvatura de um vaso é a principal região de formação da lesão endotelial, com consequente aumento da permeabilidade a macromoléculas, como as LDL.^{22,39} Quanto maiores os níveis de LDL circulante, maior a sua acumulação na matriz subendotelial dos locais iniciais da lesão aterosclerótica.²³

Após a disfunção endotelial surge uma segunda fase responsável pela continuação do processo aterosclerótico, na qual se verifica a indução de uma resposta inflamatória.¹⁷ As LDL acumuladas na íntima do vaso arterial sofrem metabolização enzimática e oxidação não enzimática, com consequente libertação de fosfolípidos capazes de ativar as células endoteliais.²³ Para além disso, as LDL diminuem também os valores de óxido nítrico, um gás com propriedades vasodilatadoras e anti-aterogénicas.¹⁷ Uma vez ativadas, as células endoteliais expressam múltiplas moléculas pró-inflamatórias, nomeadamente fatores de adesão, que se conectam aos leucócitos.^{17,23} Em particular, a *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1), promove a ligação e marginalização de monócitos e linfócitos T, com posterior migração para a íntima do vaso arterial em resposta a diversas quimiocinas (as principais: interleucina-1, interleucina-4; *tumor necrosis factor- α* , interferão- γ).^{9,22}

Numa terceira etapa observa-se a formação de *foam cells* e a migração de células musculares lisas. Os monócitos previamente recrutados pela expressão de moléculas de

adesão, após ativação das células endoteliais, sofrem uma diferenciação em macrófagos. Os últimos fagocitam as LDL oxidadas, que se encontram nos locais iniciais de lesão aterosclerótica, denominando-se assim, de *foam cells*.^{17,23} Teoricamente, a transformação de monócitos em macrófagos funciona como fator protetor para o organismo humano, pois promove a remoção de lípidos da parede dos vasos arteriais. Contudo, é quase inevitável a acumulação progressiva de LDL oxidadas ao longo do tempo, permitindo-se então, a evolução da lesão aterosclerótica.³⁹

Por fim, numa quarta e última fase, ocorre a formação de placas fibrosas, constituídas pela acumulação progressiva de lípidos extracelulares e migração de células musculares lisas (resultante da libertação de citocinas e fatores de crescimento pelos macrófagos e linfócitos T) para o interior da lesão aterosclerótica.¹⁷ As últimas proliferam e produzem matriz extracelular, com um forte componente em colagénio, que permite a estabilização das referidas placas ateroscleróticas.³⁹

As alterações celulares e moleculares previamente mencionadas traduzem-se morfológicamente numa sequência de modificações a nível da parede dos vasos arteriais. Como referido anteriormente, a doença aterosclerótica afeta principalmente as artérias elásticas de médio e grande calibre, como são exemplo a artéria aorta, coronária, carotídea e ilíaca. Inicialmente surge uma estria lipídica constituída maioritariamente por *foam cells*, sem contudo, provocar qualquer distúrbio do fluxo sanguíneo. Com a acumulação lipídica e o recrutamento de células musculares lisas, ocorre um progressivo espessamento da íntima e a estria lipídica transforma-se numa placa aterosclerótica fibrótica. A última tende a crescer com a evolução da doença aterosclerótica e o aumento da idade, tornando-se numa placa fibrótica, com maior ou menor conteúdo lipídico, e assim mais ou menos instável. Seguem-se assim, três possíveis alternativas: 1) oclusão do vaso por crescimento contínuo da placa aterosclerótica; 2) rutura da placa fibrótica

com oclusão do vaso após a formação de um trombo; 3) fragilização da parede arterial próxima à lesão, com posterior crescimento de um aneurisma (que pode eventualmente sofrer rutura).³⁹

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Demência Alzheimer

Na maioria dos casos o primeiro sintoma preditor de DA na sua forma típica é a perda de memória a curto prazo, também designada de memória de trabalho. Posteriormente, outros sintomas se adicionam ao quadro demencial, como distúrbios da linguagem, praxia, visão e execução.³⁶ Em fases mais avançadas da doença, ou já em estádios terminais da mesma, o doente pode apresentar sinais de confusão, depressão, delírio ou até, alucinações visuais. A DA familiar e de início precoce é um segundo tipo de doença que acomete sobretudo, doentes jovens, com idades inferiores a 60 anos. Foi também descrito um terceiro tipo, a DA biparietal, na qual ocorre uma atrofia cortical mais posterior associada a agnosia visual, síndrome de Ballint (desorientação visual, apraxia óptica e simultagnosia) e apraxia.³

Demência Vascular

Os aspetos clínicos manifestados pelos doentes que sofrem de DV dependem do subtipo de demência em causa. A demência pós-enfarte cerebral caracteriza-se por um início súbito,⁴ podendo apresentar compromisso cognitivo cortical (agnosia, afasia, apraxia), alterações do comportamento, défices neurológicos focais circunscritos à região afetada e/ou deterioração da memória. Tipicamente, este subtipo de DV evolui gradualmente, com deterioração das funções cerebrais após o episódio e estabilização do declínio até a um possível próximo evento.¹³

De salientar que a demência vascular pós-enfarte hemorrágico, no caso da presença de um hematoma subdural, pode induzir lesão isquémica por vasospasmo, ou mesmo quadro de hidrocefalia.¹³

Na DV por isquemia subcortical pode não se observar um compromisso tão acentuado da memória, mas sim um atingimento mais marcado da atenção e das funções executivas, incluindo a iniciação, o planeamento e a organização.⁴⁰

As principais manifestações clínicas da CADASIL são a enxaqueca com aura e os acidentes isquémicos transitórios recorrentes. A presença de história familiar é comum nos doentes que apresentam este tipo de demência.³⁸

Aterosclerose

A doença aterosclerótica é clinicamente silenciosa até que a placa fibrótica formada se torne instável e promova a oclusão do vaso arterial ou a formação de um aneurisma (com possível rutura).³⁹ O enfarte agudo do miocárdio,^{17,23} o acidente vascular cerebral,^{9,17} a rutura de um aneurisma aórtico^{9,39} ou a doença vascular periférica, com apresentação de gangrena nos membros inferiores, são as manifestações habitualmente provocadas pela aterosclerose. Embora menos frequentes, a oclusão mesentérica, a morte súbita, a doença cardíaca e encefalopatia isquémicas são possíveis apresentações clínicas da patologia em questão.³⁹

FATORES PROTETORES E DE RISCO

Demência

Um vasto leque de determinantes protetores ou de risco parece influenciar a probabilidade individual de se desenvolver demência a longo prazo (Tabela 5).^{14,41}

Principais fatores protetores ou de risco da demência	
Não modificáveis	Modificáveis
Idade	Educação
Género	Dieta
Fatores genéticos	Exercício físico
História familiar de demência	Hábitos alcoólicos
	Hábitos tabágicos
	Hipertensão arterial
	Diabetes mellitus
	Obesidade
	Dislipidémia
	Fibrilhação auricular
	Doença renal crónica
	Hiperhomocisteinémia

Tabela 5: Principais fatores protetores e de risco da patologia demencial, ordenados consoante a possibilidade de serem modificáveis ou não.^{14,41}

A idade, como referido anteriormente, é o fator de risco que mais consistentemente se relaciona com a patologia demencial.⁷ Este facto deve-se muito provavelmente, a uma exposição contínua a múltiplas formas de lesão cerebral, ao longo de uma vida.³

A igualdade entre géneros verifica-se até aos 80 anos, idade na qual se observa um predomínio da demência no sexo masculino.³ Contudo, outro estudo realizado nos países em desenvolvimento concluiu que a DA é mais frequente no sexo feminino, ao invés da DV, ligeiramente mais prevalente no sexo masculino.⁷

A presença de antecedentes familiares demenciais influencia a probabilidade de uma pessoa ser diagnosticada com patologia semelhante. O risco de desenvolver DA aumenta 4 vezes quando identificado um familiar em primeiro grau que sofre de DA, e 8 vezes se dois familiares em primeiro grau.³

Cerca de 660 genes foram identificados como potenciais fatores de suscetibilidade ao desenvolvimento da DA, embora os estudos sejam controversos entre si.⁴¹ Atualmente, a forma familiar da DA é estabelecida pelas mutações mendelianas dos genes da APP, presenilina 1 (PS-1) e presenilina 2 (PS-2), reconhecendo-se também, que o polimorfismo não mendeliano do gene da apolipoproteína E (ApoE) constitui um fator de risco genético para o aparecimento da patologia em questão.²⁰ Os genes APP, PS-1 e PS-2 favorecem um início precoce da DA, sendo frequente o atingimento de uma população com idade inferior a 65 anos.³ Pelo contrário, o polimorfismo do gene ApoE é responsável por um início tardio da patologia demencial. O gene ApoE codifica o transporte lipídico da ApoE, com maior expressão no fígado e células da glia. As três isoformas do respetivo gene (ApoE 2, ApoE 3 e ApoE 4) distinguem-se pela modificação de apenas 1 ou 2 aminoácidos, o que altera a sua estrutura e função. Pouco se descobriu acerca do efeito das diversas isoformas. Contudo, a ApoE4 foi relacionada com uma maior progressão e

severidade da DA, devido à indução de microangiopatia amilóide cerebral nas arteríolas e capilares.⁴² Perante uma heterozigotia da isoforma ApoE4, o risco de desenvolver DA duplica ou triplica; caso exista uma homozigotia, considera-se um aumento de 6 a 8 vezes, relativamente à probabilidade de obter a doença.³ Quanto à DV, a sua forma hereditária de base genética é rara, sendo de salientar a CADASIL, uma doença causada pela mutação no gene Notch 3 no cromossoma 19, já mencionada anteriormente.³⁸

A literacia e o nível educacional atingidos ao longo da vida funcionam como fator protetor contra o aparecimento de patologia demencial, como ditam alguns autores. O risco de desenvolver DA encontra-se diminuído nos indivíduos que sofrem maior estimulação intelectual e social.^{14,42}

Algumas evidências têm vindo a demonstrar uma atenuação do declínio cognitivo perante uma alimentação baseada na dieta Mediterrânica.⁴³ Apesar de inconsistentes, alguns estudos apontam para um menor risco de desenvolver DA após ingestão diária de antioxidantes, vitaminas B₆ e B₁₂, ácido fólico e peixe.⁴⁴

A prática regular de exercício físico consiste num fator protetor contra a patologia demencial.⁴⁵ A atividade física melhora a perfusão cerebral, aumenta a produção de neurotrofinas (que por sua vez, permitem um crescimento do encéfalo), favorece a plasticidade cerebral através da sinaptogénese,⁴⁶ diminui a resposta ao *stress* e o processo inflamatório, e ainda modifica os fatores de risco vasculares, que constituem eles próprios, fatores de risco da demência.⁴¹

Apenas o consumo excessivo e abusivo de álcool (≥ 2 copos/dia) é considerado um fator de suscetibilidade ao desenvolvimento da doença demencial. Por oposição, diversos estudos longitudinais demonstraram uma relação benéfica entre a ingestão

moderada de bebidas alcoólicas e a cognição, comparativamente à ausência de hábitos alcoólicos.⁴⁷

Os efeitos negativos no aparelho cardiovascular provocados pelo tabaco promovem a reflexão acerca da possibilidade do tabagismo ser um fator de risco.⁴⁸ Alguns autores defendem que os fumadores apresentam menor risco de desenvolver DA, uma vez que a nicotina tem um papel neuroprotetor.⁴⁹ Recentemente, têm sido desenvolvidos múltiplos estudos, os quais demonstram que os fumadores, ao invés dos indivíduos não fumadores, apresentam um risco de demência e de declínio cognitivo superiores.^{48,50}

A hipertensão arterial aumenta a probabilidade de deterioração cognitiva, compromisso cognitivo ligeiro ou mesmo, DV. Uma pressão arterial diastólica elevada apresenta resultados controversos quanto à associação com a patologia demencial. O mesmo não acontece com a pressão arterial sistólica aumentada, que induz declínio cognitivo na idade avançada.⁴⁷ De salientar ainda, que a hipertensão arterial pode desencadear um acidente vascular cerebral, que só por si, favorece o estabelecimento de uma DV, como referido anteriormente.^{34,47}

Um outro fator de risco que facilita a progressão da patologia demencial é a diabetes mellitus. Múltiplos estudos demonstraram que os doentes diabéticos ou com resistência à insulina apresentam maior suscetibilidade ao declínio cognitivo e DA. Adicionalmente, a alteração do metabolismo da glicose permite a transição entre o compromisso cognitivo e a DA.⁴¹ De realçar que o estado hiperglicémico e a diabetes mellitus causam alterações do fluxo sanguíneo cerebral, reversíveis através do controlo adequado das glicémias capilares e estilo de vida.^{7,47}

A obesidade e o índice de massa corporal superiores à normalidade induzem alterações estruturais no tecido cerebral, aumentando o risco de um indivíduo obeso vir a

sofrer de patologia demencial. Porém, a relação entre a demência e o índice de massa corporal tem por base uma curva em “U”, sendo que aqueles com índice de massa corporal inferior ou superior aos parâmetros normais apresentam mais frequentemente doença demencial.⁴⁷

A dislipidemia, nomeadamente a hipercolesterolemia, consiste também num fator de risco vascular e de progressão do declínio cognitivo. A oxidação das LDL e consequente formação de microdomínios lipídicos da membrana citoplasmática enriquecidos em colesterol e esfingolípido podem interferir com o processamento da APP, precipitando o desencadear de uma possível DA.⁴¹

A doença renal crónica tem suscitado alguma controvérsia relativamente à capacidade de suscetibilizar um indivíduo ao desenvolvimento de uma demência. Alguns autores afirmam que a relação entre a insuficiência renal crónica e o compromisso cognitivo pode ser mal interpretada, se de forma subjacente, o indivíduo apresentar doença de pequenos vasos com afeção renal e cerebral simultânea.⁴⁷ Todavia, diversos estudos vêm demonstrar uma associação entre a doença renal crónica e a encefalopatia hipertensiva ou o acidente vascular cerebral, constituindo eles próprios fatores de risco de demência.³⁴

Relativamente à fibrilhação auricular, para além de esta favorecer o estabelecimento de uma DV, constatou-se que, sobretudo se inadequada anticoagulação, a fibrilhação auricular pode promover o início de um acidente vascular cerebral (sendo também um fator de risco de patologia demencial, como mencionado previamente).⁴⁷

Finalmente, salientar apenas que diversas investigações têm sido realizadas no sentido de perceber melhor qual o papel da hiperhomocisteinemia. Neste momento,

alguns estudos já demonstraram que o excesso de homocisteína provoca agressão vascular e ainda, défices em múltiplos domínios cognitivos.⁴⁷

Aterosclerose

A ATS é uma patologia multifatorial, o que torna difícil a identificação de fatores de risco responsáveis por suscetibilizarem um indivíduo à referida condição (Tabela 6).¹⁰

Fatores de risco mais frequentes da ATS
Idade
História Familiar
Fatores genéticos
Fatores ambientais (como o tabagismo, a dieta inadequada, a escassez de exercício físico, a hipertensão arterial, a diabetes mellitus, a dislipidemia, a obesidade, a infeção por agentes infecciosos e outros fatores de risco descobertos mais recentemente)

Tabela 6: Fatores de risco da ATS que mais frequentemente se encontram envolvidos no respetivo processo aterosclerótico.^{9,10,17}

A doença aterosclerótica encontra-se relacionada com o envelhecimento e, como mencionado previamente, a sua incidência aumenta exponencialmente com a idade, sobretudo após os 45 anos de idade.⁹

A história familiar assume grande importância, sobretudo perante um doente no qual os demais fatores de risco ateroscleróticos conhecidos se encontram controlados.¹⁷

O estudo genético tem proporcionado múltiplas descobertas que relacionam alguns distúrbios mendelianos (Tabela 6) e polimorfismos genéticos (Tabela 7) com uma probabilidade aumentada de se desenvolver aterosclerose.¹⁷

Doenças genéticas mendelianas	
Doença (gene)	Características
Hipercolesterolemia familiar (receptor LDL)	Níveis elevados de LDL
Defeito familiar ApoB-100 (ApoB)	
Deficiência de apoAI (ApoAI)	Níveis diminuídos de HDL
Doença de Tangier (transportador ABC1)	
Homocisteinúria. (cistationina β -sintetase)	Hiperhomocisteinemia
MODY1 (fator nuclear hepático 4 α)	Diabetes mellitus tipo 2
MODY2 (glucocinase)	
MODY3 (fator nuclear hepático 1 α)	
Síndrome de Liddle (canal de sódio epitelial)	Hipertensão arterial
Alteração do recetor mineralocorticoide	

ApoB - Apolipoproteína B; ApoAI - Apolipoproteína AI; ABC1 - ATP binding cassette transporter 1; HDL - *high density* lipoprotein; MODY - maturity onset diabetes of the young.

Tabela 6: Doenças mendelianas relevantes para o desencadear do processo aterosclerótico. (Adaptado de Lusic AJ,2000).

Polimorfismos genéticos	
Gene	Características
ApoE	Elevação dos níveis de LDL
Lipase Lipoproteica	Redução dos níveis de HDL
Apolipoproteína (a)	Lipoproteína (a)
Metileno tetraidrofolato redutase	Hiperhomocisteína
Inibidor tipo I do activador do plasminogénio	Hipercoagulação
Angiotensinogénio	Hipertensão arterial
Receptor β_2 -adrenérgico	
Enzima conversora da angiotensina	Doença Cardiovascular

Tabela 7: Alguns polimorfismos genéticos que mais frequentemente contribuem para a ATS. (Adaptado de Lysis AJ,200).

Os hábitos tabágicos agravam a doença aterosclerótica. Para além de promoverem o espessamento da parede arterial, elevam os níveis de fibrinogénio, aumentam o hematócrito, favorecem a agregação plaquetar e o estado inflamatório (observado pelo incremento da proteína C-reativa (PCR)).¹⁰

Uma dieta saudável e equilibrada e uma atividade física regular funcionam como fatores protetores, atrasando a progressão do processo aterosclerótico.¹⁷

A hipertensão arterial é um fator de risco ambiental major da ATS.^{10,39} A pressão arterial elevada ativa as células endoteliais, que por sua vez, aumentam a expressão genética no sentido da pró-coagulação e inflamação, culminando numa lesão vascular. A

agressão do vaso dá assim início ao processo aterosclerótico, já esclarecido previamente.¹⁰

A diabetes mellitus constitui também um fator de risco ambiental major da ATS. Acredita-se que contribua para o desenvolvimento da doença aterosclerótica através da diminuição da produção de óxido nítrico (induzida pelo estado hiperglicémico e pela resistência à insulina) e da alteração da função plaquetar, nomeadamente: 1) alteração da regulação do cálcio (com conseqüente modificação da forma das plaquetas e sua agregação); 2) aumento da expressão da glicoproteína Ib (que promove a ligação ao fator de Von Willebrand); e 3) aumento da expressão da glicoproteína IIb/IIIa (que facilita a interação das plaquetas com a fibrina).⁵¹ Apesar de a diabetes mellitus por si só constituir um fator de risco para o desenvolvimento da ATS, também suscetibiliza os indivíduos a outros fatores de risco ateroscleróticos, como a dislipidemia.¹⁰

As perturbações lipídicas, particularmente a hipercolesterolemia, são causa do processo aterosclerótico.³⁹ Como já explicado anteriormente, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelas alterações ateroscleróticas dos vasos dependem de diversas variáveis, uma delas a oxidação das LDL, que numa fase mais avançada, incorporam as placas ateromatosas.^{10,39}

Um outro fator de risco que certamente se associa à ATS é a obesidade, principalmente, a obesidade abdominal. O tecido adiposo tem sido reconhecido como uma fonte rica em mediadores pró-inflamatórios, as adipocitocinas (*tumor necrosis factor- α* , interleucina 6, leptina, resistina, entre outros), que promovem a disfunção endotelial, a resistência à insulina e a aterogênese. Os obesos que sofrem concomitantemente de diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensão arterial (denominada síndrome metabólica) têm ainda maior risco de desenvolver doença aterosclerótica, pois as referidas co-morbilidades constituem elas próprias fatores de risco ateroscleróticos.^{10,52}

A infecção por agentes patogénicos tem sido observada como um possível fator influente no desenvolvimento da doença aterosclerótica.^{9,17} A bactéria intracelular *Chlamydia pneumoniae* parece estar envolvida em todas as fases do processo aterosclerótico, incluindo a iniciação, a inflamação, a formação da placa fibrótica, e até, a rutura e trombose da placa ateromatosa.¹⁰

A hiperhomocisteinémia causada quer por alterações genéticas¹⁷ (referidas antecipadamente), quer por erros alimentares, consiste num potencial fator de risco da ATS.⁹

Recentemente, considera-se ainda que a presença de cálculos urinários pode, de alguma forma, promover o fenómeno aterosclerótico.¹⁰

RELAÇÃO ENTRE A ATEROSCLEROSE E A DEMÊNCIA

A possibilidade de existir uma relação entre a ATS e a demência tem sido alvo de discussão nos últimos anos, uma vez que a sua comprovação, tornaria o tratamento e prevenção da ATS uma forma de atrasar a progressão da patologia demencial, ou mesmo, uma solução para a sua incurabilidade. Porém, a referida associação tem-se revelado muito controversa entre autores. Diversos estudos têm sido realizados no sentido de perceber a veracidade e o perfil da relação entre a ATS e os dois tipos de demência mais frequentes: a neurodegenerativa (neste caso, a DA) e a vascular.

Alguns autores, após interpretação dos resultados obtidos através dos seus estudos, não estão de acordo quanto à existência de uma relação entre a ATS e a DA: Gringberg LT, *et al.* a partir de um estudo, cujo objetivo era observar a interrelação entre as lesões vasculares cerebrais (At, doença de pequenos vasos e microangiopatia amilóide cerebral) e a sua contribuição para o desenvolvimento de DA, concluíram que não existe correlação significativa entre a ATS e a DA;¹⁶ Iadecola C afirma que a coexistência da doença aterosclerótica e DA num doente idoso se deve muito provavelmente ao envelhecimento, responsável pelo aumento da prevalência de ambas as patologias, e não a uma relação entre ambas;¹⁴ Dolan H, *et al.*, que desenvolveram um projeto com base nos dados do Estudo Longitudinal sobre o Envelhecimento (Baltimore Longitudinal Study on Aging), negam uma possível correlação entre a ATS e a DA.⁵³

Por oposição, uma considerável parte dos estudos realizados mais recentemente, corrobora a teoria colocada em questão.^{34,54,55,56,57} Um estudo prospetivo realizado por van Oijen M, *et al.*, baseado na informação do Estudo de Rotterdam de 1997, permitiu concluir que a ATS não só aumenta o risco de um indivíduo desenvolver DA, como ainda favorece a progressão e a manifestação clínica de uma DA, que de outra forma não viria a ter manifestação clínica.⁵⁵ De facto, as alterações histopatológicas

típicas da DA têm sido demonstradas como insuficientes quanto à capacidade de provocar manifestações clínicas, o que sugere a presença de outro elemento com essa competência.⁵⁸ Apesar de outras investigações também verificarem que a ATS favorece o aparecimento da DA, as suas evidências sugerem que a eloquência da relação depende do local de formação do processo aterosclerótico: 1) círculo de Willis^{34,54,56,57} ou 2) artérias carótídeas⁵⁵ (principalmente a carótida esquerda),⁵⁹ não se verificando qualquer relação com a DA quando a ATS não é intracraniana ou carótídea.

Compreende-se mais facilmente que a DV se encontre relacionada com a ATS, uma doença vascular. Dolan H, *et al.* apesar de negarem a existência de uma relação entre a ATS e DA, concluem que a doença aterosclerótica intracraniana aumenta a probabilidade de outras demências, como a DV.⁵³ Gringberg LT, *et al.* afirmam que a doença aterosclerótica carótídea, é também capaz de induzir um estado de hipoperfusão cerebral crônica e conseqüente enfarte isquêmico, com possível progressão para patologia demencial vascular.¹⁶

A distinção entre a DA e a DV na prática clínica nem sempre é fácil. Debate-se inclusive, se tal diferenciação é sempre possível ou garantida, uma vez que se tem observado a presença simultânea da doença vascular e DA.⁵⁵ Recentemente, Iadecola C constatou que a maioria dos casos de DA apresentavam alterações neuropatológicas típicas (placas neuríticas e tranças neurofibrilhares) e, concomitantemente, lesões vasculares cerebrais (como a ATS), o que favorece a possibilidade da doença cerebrovascular e da DA se encontrarem de alguma forma relacionadas.¹⁴ Os estudos neuropatológicos que têm demonstrado a ocorrência simultânea de lesões características da DA e doença cerebrovascular, sobretudo em doentes mais idosos, propuseram a designação de demência mista, para esta condição.¹³

Se se considerar comprovada a relação entre a ATS e a demência, é de salientar, que a severidade dos distúrbios hemodinâmicos provocados pela doença aterosclerótica se revela bastante inferior na DA, comparativamente à DV, pressupondo-se assim, que a ATS terá uma relação mais vinculativa com a DV.⁶⁰ Contudo, perante um doente com DA portador do polimorfismo ApoE4, a espessura da íntima e da média das artérias carotídeas (uma medida de avaliação da doença aterosclerótica carotídea) apresenta valores superiores quando comparada com doentes não portadores do polimorfismo ou doentes com DV.⁶¹

A necessidade de obter mais e melhor informação neste âmbito é indiscutível. Roher AE, *et al.* defende a realização de novos ensaios clínicos preventivos e prospetivos com recurso a agentes antiateroscleróticos como o único método eficaz para comprovar a relação mencionada.⁵⁷ Yuan J, *et al.* pretendem concretizar novos estudos científicos pois acreditam que a morte neuronal e a neuroinflamação da DA é que despoletam a formação das placas ateroscleróticas.⁵²

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A constante melhoria das condições básicas de vida e dos cuidados prestados pelos serviços de saúde, bem como a crescente promoção e prevenção da saúde têm favorecido um aumento gradual da esperança média de vida. Consequentemente, a população mundial tem vindo a sofrer um envelhecimento progressivo, responsável pela maior prevalência de determinadas doenças, como são exemplo as doenças crónicas (nomeadamente, as demências) e cardiovasculares (especificamente, a ATS).

De facto, é possível reconhecer que o número de pessoas que desenvolve demência (atualmente denominada de perturbação neurocognitiva major, de acordo com a DSM 5) aumenta com a idade. Assim, compreende-se que uma população mundial cada vez mais envelhecida se acompanhe de um incremento da prevalência da demência de forma linear nos países desenvolvidos e exponencial nos países em desenvolvimento (segundo as previsões da OMS). Estas expectativas têm suscitado grande preocupação por parte dos profissionais de saúde, que consideram a demência uma potencial ameaça para a população mundial.

A DA é o distúrbio neurocognitivo major degenerativo mais frequentemente diagnosticado, sendo responsável por cerca de 50% dos casos de demência. O segundo tipo de demência mais comum na população em geral é a DV, correspondente a pelo menos 20% dos doentes com diagnóstico de demência.

Para além da incapacidade funcional, aumento da mortalidade e deterioração da qualidade de vida dos doentes, as perturbações neurocognitivas também provocam um impacto social, económico e familiar negativos.

O modo ideal de impedir a crescente prevalência da patologia demencial e suas inevitáveis consequências deletérias seria através da aplicação de um tratamento curável,

que até ao momento se encontra inexistente. Nesse sentido, múltiplos estudos devem ser planeados e realizados para se compreender melhor quais os mecanismos fisiopatológicos e os fatores de risco implícitos no aparecimento da demência, o que facilitará a posterior descoberta de uma cura.

Ao longo dos anos, esses estudos têm promovido a interrogação de diversas dúvidas, sendo uma delas acerca da existência de uma possível relação entre a ATS e a demência, tema ainda algo controverso.

Constata-se que, tal como a demência, também a ATS se encontra relacionada com o envelhecimento, pois a sua incidência aumenta exponencialmente após os 45 anos de idade. Para além da idade, fator de risco que mais coerentemente se relaciona com a ATS e a demência, outros fatores de risco são partilhados entre ambas as doenças: dieta inadequada, escassez de exercício físico, hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e obesidade. Essa partilha de fatores de risco constitui um aspeto a favor da relação entre a ATS e a demência, pois sugere um mecanismo subjacente comum às duas patologias.

Apesar de alguns autores discordarem da existência de uma relação entre a ATS e a demência, referindo que a sua coexistência num doente idoso se deve muito provavelmente ao envelhecimento (responsável pelo aumento da prevalência de ambas as patologias), grande parte dos estudos corroboram esta teoria, afirmando que a ATS aumenta o risco de desenvolvimento de demência. De salientar, contudo, que essa relação apenas se verifica quando a ATS é intracraniana ou carotídea.

Conclui-se também que esta relação é mais vinculativa na DV, comparativamente à DA. Porém, se um doente com DA for portador do polimorfismo ApoE4, a relação inverte-se.

A necessidade de se desenvolverem mais projetos de investigação e de se realizarem mais ensaios clínicos neste âmbito é extremamente crucial, pois só assim se poderá confirmar a viabilidade e esclarecer os princípios básicos desta relação.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo e ao Professor Doutor José Manuel dos Santos Pereira de Moura, que desde o primeiro momento se mostraram disponíveis, interessados e atentos a todas as dificuldades encontradas durante a elaboração da presente dissertação, os meus mais sinceros agradecimentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Román GC. A historical review of the concept of vascular dementia: lessons from the past for the future. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999;13(3):4-8.
2. Caixeta L, Costa JN, Vilela AC, da Nóbrega M. The development of the dementia concept in the 19th century. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014;72(7):564-7.
3. Kester MI, Scheltens P. Dementia: the bare essentials. *Pract Neurol*. 2009;9(4):241-51.
4. Lenzi GL, Altieri M. Short-term evolution as a marker of vascular dementia versus Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):182-4
5. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging*. 1998;19(3):173-89
6. Nagata K, Saito H, Ueno T, Sato M, Nakase T, Maeda T, et al. Clinical diagnosis of vascular dementia. 2007;257(1-2):44-8
7. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):812-26.
8. Montero-Vega MT. The inflammatory process underlying atherosclerosis. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(5):373-462.
9. Gottlieb MG, Bonardi G, Moriguchi EH. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Scientia Medica*. 2005; 15(3):203-7.
10. Jamkhande PG, Chandak PG, Dhawale SC, Barde SR, Tidke PS, Sakhare RS. Therapeutic approaches to drug targets in atherosclerosis. *Saudi Pharm J*. 2014;22(3):179-90.

11. Cedazo-Minguez A, Winblad B. Biomarkers for Alzheimer's disease and other forms of dementia: clinical needs, limitations and future aspects. *Exp Gerontol.* 2010;45(1):5-14.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. p.600-24.
13. Engelhardt E, Tocquer C, André C, Moreira DM, Okamoto IH, Cavalcanti JLS. Demência vascular Critérios diagnósticos e exames complementares. *Dement Neuropsychol.* 2011;5(1):49-77.
14. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013;80(4):844-66.
15. Cavalieri M, Enzinger C, Petrovic K, Pluta-Fuerst A, Homayoon N, Schmidt H, et al. Vascular dementia and Alzheimer's disease-are we in a dead-end road?. *Neurodegener Dis.* 2010;7(1-3):122-6.
16. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol.* 2010;199(3):277-90.
17. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233-41.
18. Staessen JA, Richart T, Birkenhäger WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension.* 2007;49(3):389-400.
19. Abbott A. Dementia: a problema for our age. *Nature.* 2011;475(7355):S2-4.
20. Ikram MA, DeCarli C. Next frontiers in the genetic epidemiology of Alzheimer's disease. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(11):831-6
21. Kovacic JC, Fuster V. Atherosclerotic risk factors, vascular cognitive impairment, and Alzheimer disease. *Mt Sinai J Med.* 2012;79(6):664-73.

22. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:165-97.
23. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:297-329.
24. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1:a006189
25. Haass C, Kaether C, Thinakaran G, Sisodia S. Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(5):a006270.
26. Masters CL, Selkoe DJ. Biochemistry of Amyloid β -Protein and Amyloid Deposits in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(6):a006262.
27. Kokjohn TA, Van Vickle GD, Maarouf CL, Kalback WM, Hunter JM, Dausg ID, et al. Chemical characterization of pro-inflammatory amyloid-beta peptides in human atherosclerotic lesions and platelets. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(11):1508-14.
28. Probst A, Brunnschweiler H, Lautenschlager C, Ulrich J. A special type of senile plaque, possibly an initial stage. *Acta Neuropathol.* 1987;74(2):133-41.
29. Vehmas AK, Kawas CH, Stewart WF, Troncoso JC. Immune reactive cells in senile plaques and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):321-31.
30. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Mt Sinal J Med.* 2010;77(1):32-42.
31. Spires-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau synapses in Alzheimer's disease. *Neuron.* 2014;82(4):756-71.
32. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology.* 2002;58(12):1791-800.

33. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.* 2006;112(4):389-404.
34. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. *Front Aging Neurosci.* 2013;17(5):1-19.
35. Serrano-Pozo A, Mielke ML, Gómez-Isla T, Betensky RA, Growdon JH, Frosch MP, Hyman BT. Reactive glia not only associates with plaques but also parallels tangles in Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 2011;179(3):1373-84.
36. Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, et al. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex.* 2009;19(3):497-510.
37. Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol.* 2012;47(11):816-24.
38. Yamamoto Y, Craggs LJ, Watanabe A, Booth T, Attems J, Low RW, et al. Brain microvascular accumulation and distribution of the NOTCH3 ectodomain and granular osmiophilic material in CADASIL. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013;72(5):416-31.
39. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. *Robbins Basic Pathology.* 8. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007. p.343-53.
40. Attems J, König C, Huber M, Lintner F, Jellinger KA. Cause of death in demented and non-demented elderly inpatients; an autopsy study of 308 cases. *J Alzheimers Dis.* 2005;8(1):57-62.

41. Morris JK, Honea RA, Vidoni ED, Swerdlow RH, Burns JM. Is Alzheimer's disease a systemic disease? *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(9):1340-9.
42. Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(1):63-72.
43. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009;66(2):216-25.
44. Luchsinger JA, Noble JM, Scarmeas N. Diet and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(5):366-72.
45. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009;302(6):627-37.
46. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*. 2007;30(9):464-72.
47. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarlo C, Greenberg SM, Iadecola C, 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):2672-713.
48. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166(4):367-78.
49. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction*. 2002;97(1):15-28.

50. Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease; an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(2):465-80.
51. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287(19):2570-81.
52. Yuan J, Wen G, Li Y, Liu C. The occurrence of cerebrovascular atherosclerosis in Alzheimer's disease patients. *Clin Interv Aging.* 2013;8:581-4.
53. Dolan H, Crain B, Troncoso J, Resnick SM, Zonderman AB, O'Brien RJ. Atherosclerosis, Dementia, and Alzheimer's Disease in the BLSA Cohort. *Ann Neurol.* 2010;68(2):231-240.
54. Hultman K, Strickland S, Norris EH. The APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotype potentiates vascular fibrin(ogen) deposition in amyloid-laden vessels in the brains of Alzheimer's disease patients. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(8):1251-8.
55. van Oijen M, de Jong FJ, Witteman JC, Hofmand A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol.* 2007;61(5):403-10.
56. Roher AE, Esh C, Kokjohn TA, Kalback W, Luehrs DC, Seward JD, et al. Circle of willis atherosclerosis is a risk factor for sporadic Alzheimer's disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(11):2055-62.
57. Roher AE, Tyas SL, Maarouf CL, Dausgs ID, Kokjohn TA, Emmerling MR, et al. Intracranial atherosclerosis as a contributing factor to Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement.* 2011;7(4):436-44.
58. Emanuele E, Martinelli V, Abbiati V, Ricevuti G. Linking atherosclerosis to Alzheimer's disease: focus on biomarkers. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4:700-10.

59. Suemoto CK, Nitrini R, Grinberg LT, Ferretti RE, Farfel JM, Leite RE, et al. Atherosclerosis and dementia: a cross-sectional study with pathological analysis of the carotid arteries. *Stroke*. 2011;42(12):3614-5.
60. Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, van Osch MJ, van Nuchem MA, van Vliet P, et al. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. *Ageing Res Rev*. 2012;11(2):271-7.
61. Altamura C, Squitti R, Pasqualetti P, Tibuzzi F, Silvestrini M, Ventriglia MC, et al. What is the relationship among atherosclerosis markers, apolipoprotein E polymorphism and dementia?. *Eur J Neurol*. 2007;14(6):679-82.