

Demência vascular

Critérios diagnósticos e exames complementares

*Elias Engelhardt¹, Carla Tocquer², Charles André³, Denise Madeira Moreira⁴,
Ivan Hideyo Okamoto⁵, José Luiz de Sá Cavalcanti⁶*

Resumo – A Demência Vascular (DV) é a forma de demência secundária mais prevalente e a segunda entre todas as demências. Sua causa direta é a doença cerebrovascular e é representada por um grupo heterogêneo de subtipos relacionando aspectos clínicos e de neuroimagem. O grupo de trabalho desse módulo visou propor diretrizes básicas fundamentadas em evidência para serem utilizadas por especialistas e não especialistas que assumem a responsabilidade de tratar pacientes com DV. As diretrizes visam estabelecer os princípios básicos para direcionar o atendimento ao paciente com suspeita de DV (e comprometimento cognitivo vascular - não demência) de modo sistematizado. O material para estabelecer essas diretrizes foi selecionado a partir de publicações obtidas através de busca em bases de dados (Medline, Scielo, Lilacs), compreendendo artigos científicos, revisões sistemáticas, metanálises, de preferência dos últimos 15 anos, ou anteriores quando pertinentes. Esta proposta abrange os principais aspectos diagnósticos relacionados a casos com suspeita ou presença de DV, que com frequência são encaminhados ao médico especialista. É precedida por breve relato sobre a evolução do conceito da DV, sua definição e descrição sumária dos principais subtipos clínico-radiológicos. Seguem-se as etapas diagnósticas que compreendem os critérios diagnósticos específicos, considerações sobre a anamnese, o exame clínico e neurológico, a avaliação neuropsicológica, para a qual foram selecionados os instrumentos preferencialmente adaptados para o nosso meio através de validação adequada, análise de técnicas de neuroimagem e de variados exames laboratoriais, e finalmente ponderações sobre a revelação do diagnóstico. Cada etapa é seguida por recomendações, classificadas de acordo a evidência para uma medida diagnóstica e níveis de recomendação baseados nestas. Os procedimentos de avaliação visando o diagnóstico da DV requerem a contribuição das variadas habilidades profissionais diferentes. Desse modo, o ideal é que a elaboração diagnóstica seja feita por equipe multidisciplinar. A presente proposta contribui para a definição dos padrões de diagnóstico da DV através de evidência comprovada em vários níveis. É ressaltado que, apenas cerca da metade da população dos pacientes com comprometimento cognitivo vascular apresenta quadro de demência, o que torna necessária, futuramente, uma proposta visando o estabelecimento de critérios e elaboração diagnóstica dessa condição.

Palavras-chave: recomendações, demência vascular, critérios, neuropsicologia, neuroimagem, revelação do diagnóstico, Brasil.

Introdução

O objetivo do grupo de trabalho do módulo “Demência Vascular: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Academia Brasileira de Neurologia” é o de propor diretrizes básicas fundamentadas em evidência para serem utilizadas por especialistas (neurologistas, psiquiatras, geriatras) e outros médicos que tomam a res-

ponsabilidade de atender e oferecer cuidados a pacientes com demência vascular (DV).

A evidência para essas diretrizes foram selecionadas a partir de publicações obtidas através de busca em bases de dados (Medline, Scielo, Lilacs), compreendendo artigos científicos, revisões sistemáticas, meta-análises, preferencialmente dos últimos 15 anos, ou anteriores quando pertinentes. Além disso, foram consultados Consensos sobre o tema

¹Departamento de Neurologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento - INDC - CDA/IPUB - UFRJ, Rio de Janeiro RJ, Brasil; ²Neurologista. Mestre e Doutora em Neuropsicologia, Universidade Claude Bernard, França; ³UFRJ. SINAPSE Reabilitação e Neurofisiologia, Rio de Janeiro RJ, Brasil; ⁴Departamento de Radiologia, UFRJ. Setor de Radiologia - INDC - UFRJ; Rio de Janeiro RJ, Brasil; ⁵Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo. Instituto da Memória, UNIFESP, São Paulo SP, Brasil; ⁶Professor Adjunto de Neurologia - INDC - UFRJ. Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento - INDC - UFRJ. Rio de Janeiro RJ, Brasil.

Elias Engelhardt – Av. N.S. de Copacabana, 749/708 - 22050-002 Rio de Janeiro RJ - Brasil.

ou de assuntos correlatos, como os “Parâmetros de Prática - Diagnóstico de Demência” da Academia Americana de Neurologia [AAN] (EUA),¹ “Diretrizes da Federação Européia de Sociedades Neurológicas” [EFNS] (UE),² “Consórcio dos Centros Canadenses para Pesquisa Clínica Cognitiva” [C5R] e “Consórcio para Investigar Comprometimento Vascular da Cognição” [CIVIC] (CAN),^{3,4} “Diagnóstico da Doença de Alzheimer no Brasil” da ABN (BRA),^{5,6} “Padrões de Harmonização da Rede de Comprometimento Cognitivo Vascular” (EUA-CAN),⁷ “Proposta de Critérios para Comprometimento Cognitivo Vascular” (CHN).⁸

Esta proposta abrange os principais aspectos diagnósticos relacionados a casos com suspeita ou presença de DV (e comprometimento cognitivo - não demência causado por lesão vascular cerebral), frequentemente encaminhado ao médico especialista. As variadas recomendações e sugestões visam o diagnóstico clínico, abrangendo entrevistas e uma ampla gama de exames complementares, com o objetivo de direcionar o atendimento de modo sistematizado, culminando com a revelação do diagnóstico.

O grupo de trabalho do presente módulo acredita em uma atuação multidisciplinar que tem origem, frequentemente, a partir do médico de atendimento primário, como maneira mais eficaz de atender os pacientes com quadro demencial (e os com comprometimento não-demência) e de orientar os familiares e cuidadores.

Demência vascular (conceitos)

A “demência vascular” (DV) é um conceito de categoria diagnóstica que surgiu no final dos anos 80 para designar quadro demencial decorrente de doença cerebrovascular (DCV).⁹ Este conceito foi expandido com o constructo de “comprometimento cognitivo vascular” (CCV),¹⁰ um conceito dimensional que abrange as alterações cognitivas decorrentes de DCV e suas manifestações isquêmicas, um continuum que inclui todas as etapas, desde o comprometimento cognitivo vascular não-demência (VCCND)¹¹ ou comprometimento cognitivo leve vascular (CCLV)^{12,13} até a DV. Pode, portanto, ser visto como um espectro CCV/DV que engloba todas as formas de comprometimento cognitivo, desde a mais leve até a mais grave. Entretanto, o CCV pode ou não excluir um grupo de comprometimentos circunscritos “focais” de funções especializadas como da linguagem (afasia), movimentos intencionais (apraxia) ou reconhecimento categorial (agnosia), entre outros, que podem resultar de um ictus vascular. Assim, não há critério diagnóstico universalmente aceito para o CCV. Uma das maneiras de ver essa questão é o de uma definição restrita de CCV, excluindo os casos de comprometimentos isolados de funções cognitivas especializadas.¹⁴ Considerando que o CCV pode ocorrer de modo isolado ou em associação com

DA, foi proposto o conceito “transtorno cognitivo vascular” (TCV) para abranger as apresentações acima, assim como a DCV associada à doença de Alzheimer (DA+DCV) e a demência mista (DM). Também é um conceito de categoria.^{15,16} Alternativamente, foi considerado que o próprio CCV pode ser dividido em 3 subtipos clínicos⁴ - um subtipo que não atinge critérios de demência (comprometimento cognitivo vascular não-demência - VCCND), demência mista (DM=DA+DV) e DV, à semelhança do TCV. Estudos neuropatológicos indicam que até 34% de casos de demência mostram patologia vascular significativa. Parece haver uma forte interação entre as patologias da DCV e da DA, de modo que indivíduos que apresentam ambas mostram comprometimento cognitivo maior em comparação àqueles que tem uma delas de modo isolado.^{7,17}

Considerando a importância do assunto, deve-se lembrar que ictus vascular (acidente vascular cerebral, ataque cerebrovascular), substrato subjacente ao comprometimento cognitivo, e demência aumentam exponencialmente com o envelhecimento da população.^{18,19} São pouco conhecidas as interações pelas quais o ictus pode resultar em CCV e DV, assim como a lesão vascular pode piorar os efeitos cognitivos da patologia da DA.¹⁷ A demência pós-ictus ocorre até um 1/3 dos pacientes com ictus isquêmico eloquente em pessoas após os 65 anos de idade.²⁰ Além disso, infartos cerebrais silenciosos documentados por RM aumentam em mais que o dobro o risco de demência no idoso.²¹ Deve se salientar que nesse grupo etário o CCV não-demência também é comum.²² Considerando a longevidade crescente, os efeitos lesivos da DCV na cognição podem se tornar uma das principais causas de demência no idoso.²³

A DV é a mais prevalente entre as demências secundárias, ocupando o segundo lugar entre todos os quadros demenciais, depois da DA, sobretudo na faixa senil.^{18,24,25} A estimativa global é de 15-20%, sendo de 2% na população de 65-70 de idade e de 20-40% na de acima de 80 anos de idade. É mais comum em homens que em mulheres.^{18,26} A variação é ampla de acordo com as populações estudadas (UE: 11,1-53,1%; EUA: 9,0-45,9%; Ásia: 36,4-59,9%; Brasil: 9,3-24,9%).²⁷ A amplitude da variação deve-se provavelmente às características das populações e das amostras estudadas, aos critérios utilizados e às dificuldades para definir a DV, assim como a posição da DV no espectro “DV pura” - “DV+DA mista” - “DA pura”.^{28,29}

O conceito de CCV, relativamente novo, encontra-se em evolução, não havendo ainda estudos adequados sobre prevalência, certamente maior que a da DV, conforme a definição. Foi demonstrado, em um estudo em comunidade, que um 1/4 de indivíduos idosos vem a apresentar ictus vascular. Entre os sobreviventes que sofreram um ic-

tus 41% apresentaram comprometimento cognitivo e 21% desenvolveram quadro demencial, permanecendo normais em termos cognitivos 1/3 dos sobreviventes. A prevalência de ictus em pacientes com comprometimento cognitivo não-demência ou com demência foi semelhante (cerca de 25%), sendo 6 vezes maior que a prevalência de ictus em idosos normais em termos cognitivos (4%).³⁰ Além disso, estudos neuropatológicos indicam que até 1/3 de casos de demência mostra patologia vascular significativa, e os mesmos fatores de risco que tornam um indivíduo suscetível à DCV também o coloca em risco de apresentar comprometimento cognitivo.^{31,32}

O progresso da pesquisa no campo da CCV (no seu sentido amplo original)¹⁰ tem enfrentado obstáculos pela falta de critérios diagnósticos satisfatórios para esta condição. Além do fato de os critérios diagnósticos correntes para o comprometimento cognitivo associado à DCV focarem a forma mais grave da condição, a DV, estes critérios, no CCV (incluindo os casos não-demência), mostram uma sensibilidade mais baixa, embora uma especificidade equivalente, refletindo a exclusão de um contingente de pacientes que não apresentavam demência.⁴ Esse problema vem sendo enfrentado com propostas como o “CIVIC”,⁴ os “Padrões de Harmonização do CCV”⁷ e mais recentemente uma “Proposta de Critérios Diagnósticos para CCV”.⁸

A importância das recomendações encontra-se na necessidade de diagnóstico mais preciso que poderá reverter em estratégias terapêuticas mais adequadas e de maior sucesso. O CCV (não-demência e demência) é passível de tratamento, podendo ser prevenido, adiado ou atenuado, no que diz respeito principalmente aos fatores de risco vascular. Pode haver também benefício em relação à DV instalada, por ser possível evitar a progressão desta de um estágio mais leve para outro mais grave. Adicionalmente, quanto a DA com DCV, é possível esperar menor exacerbação devida a causas vasculares.^{2,7,30,33,34}

Definição de demência vascular

A característica básica da DV, de acordo com os critérios diagnósticos (DSM-IV),³⁵ CID-10-CDP,³⁶ CADDTC,³⁷ NINDS-AIREN,³⁸ é o desenvolvimento de comprometimento cognitivo em múltiplos domínios, que inclui deficiência da memória (amnésia) e de um ou mais transtornos cognitivos, como afasia, apraxia, agnosia ou disfunção executiva, que devem causar dificuldade importante no trabalho ou em atividades habituais e representar um declínio significativo em relação a um nível prévio de funcionamento. A condição não deve ocorrer exclusivamente durante o curso de delírium ou de transtorno psiquiátrico maior. Considerando o diagnóstico de DV, é necessária a presença de sinais e sintomas neurológicos ou evidência laboratorial

ou neuroimagem indicativa de DCV (p.ex., infartos múltiplos atingindo o córtex e a substância branca subcortical), julgada como relacionada etiologicamente ao transtorno.

É necessário lembrar que lesões cerebrais vasculares encontram-se relacionados à patologia, geralmente arterial, de vasos grandes e vasos pequenos. As lesões em territórios de vasos grandes compreendem infartos médios ou grandes, que podem ser únicos, corticais e/ou córtico-subcorticais ou múltiplas, ou estratégicas localizados em áreas críticas para cognição e/ou comportamento. Lesões decorrentes de vasos pequenos se expressam sob a forma de infartos pequenos ou lacunas múltiplas no tálamo, gânglios da base e na substância branca ou a comprometimento isquêmico de extensão variável da substância branca ou a associação de ambos os tipos de lesão. Pode haver lesão decorrente de doença de vasos grandes ou de vasos pequenos, ou de ambos associados. Lesões decorrentes de hemorragia cerebral também fazem parte dessas considerações.^{2,27} Portanto, a localização e a dimensão da(s) lesão(ões) são dois parâmetros relevantes na expressão da DV, podendo ser avaliadas por neuroimagem. A localização preferencialmente deve atingir áreas corticais e estruturas subcorticais associativas ou límbicas-paralímbicas, com expressão cognitiva e/ou comportamental (“áreas estratégicas”), incluindo os circuitos da memória (hipocampo-núcleo mamilar-tálamo e amígdalo-tálamo-frontal).³⁹ Quanto à dimensão, o volume médio dos infartos mostrou-se significativamente maior em casos com lesões vasculares apenas ($124 \pm 70 \text{ cm}^3$) em comparação a casos com DA em associação a lesões vasculares ($55 \pm 56 \text{ cm}^3$).³⁹ Anteriormente havia sido feita proposta de um volume de 100 cm^3 como o mínimo necessário para causar demência, independente da localização da lesão. Entretanto, diante de variabilidade encontrada, com a presença de lesões menores em casos de DV, levou-se à conclusão que o limiar dependia da localização das lesões, tendo sido proposto o conceito de “sítios estratégicos”.⁴⁰

Considerando que do ponto de vista anatômico e clínico a DV se apresenta de modo heterogêneo, diferente da maior parte das doenças neurodegenerativas que mostram uma progressão sequenciada de acordo com a doença subjacente, cabe uma breve descrição dos principais subtipos que constituem esse conglomerado que abrange a DV.

Subtipos de DV e aspectos clínicos

Os grandes subtipos de DV se classificam em pós-ictus (único, múltiplo, estratégico) e subcorticais (lacunares, hipertensidades de extensão variável).⁴¹⁻⁴⁵

DV pós-ictus

DV PÓS-ICTUS ÚNICO

O ictus vascular ou acidente vascular cerebral (AVC)

ou ataque cerebrovascular (ACV) corresponde ao quadro melhor reconhecido. A oclusão de um vaso grande resulta em infarto córtico-subcortical de extensão variável, dependendo do tipo de artéria obstruída (tronco, ramo), preferencialmente em áreas associativas. Segundo convenção, a lesão deve ter cerca de 100 cm³ de volume. Pode originar não somente comprometimentos neurológicos focais, mas também transtornos cognitivos e de comportamento. Caracteriza-se por um início abrupto, e além de sintomas e sinais neurológicos, ocorre comprometimento cognitivo cortical (como afasia, apraxia, agnosia), podendo este surgir dentro do período de 3 meses após o ictus. O paciente pode permanecer estável por um determinado tempo ou evoluir com declínio cognitivo gradual, algumas vezes acompanhado por depressão ou outros transtornos psiquiátricos. A DV pós-ictus compreende principalmente casos com infartos territoriais ou de lesões decorrentes de ictus hemorrágico.^{26,46,47}

DV POR INFARTOS MÚLTIPLOS

A demência por infartos múltiplos (DIM) já foi o quadro mais utilizado como exemplo de DV, isto é, a necessidade de infartos múltiplos, corticais e/ou subcorticais, para caracterizar o quadro de demência, que se desenvolve devido aos infartos recorrentes.⁴⁸ Pode originar não somente comprometimentos neurológicos circunscritos e bem delineados, mas também transtornos cognitivos e de comportamento, na dependência das áreas atingidas.^{46,49,50}

DV POR INFARTOS EM TERRITÓRIOS LIMÍTROFES

As artérias acometidas por aterosclerose e a presença de hipoperfusão podem causar lesões múltiplas, principalmente em territórios distais. As lesões isquêmicas podem ser encontradas no córtex cerebral entre os territórios de irrigação da artéria cerebral anterior - artéria cerebral média e artéria cerebral média - artéria cerebral posterior. Também podem ser encontrados em regiões subcorticais, no nível das estruturas da base entre a cabeça do núcleo caudado, o putâmen e a cápsula interna, assim como na substância branca.^{5,46,51}

DV POR INFARTO ESTRATÉGICO

É reconhecido que infartos pequenos porém, localizados estrategicamente em áreas corticais (p.ex., hipocampo, giro angular, córtex pré-frontal, entre outras) ou estruturas subcorticais (p.ex., prosencéfalo basal, tálamo [principalmente núcleos mediodorsal e anterior], caudado) podem causar DV de instalação abrupta. Os aspectos clínicos podem variar de acordo com a localização dessas lesões corticais ou subcorticais e/ou suas conexões (desconexões tálamo-corticais): (i) do núcleo mediodorsal com o giro do

cíngulo, córtex pré-frontal e orbitofrontal, (ii) do tálamo com o córtex orbitofrontal, insular e temporal, e com a amígdala). Podem ocorrer comprometimento da memória (de modalidades variadas) e disfunção executiva, além de transtornos de comportamento.^{39,46,53}

DV PÓS-ICTUS HEMORRÁGICO

O ictus hemorrágico pode se encontrar subjacente a quadros de DV, sendo muitas das considerações quanto às manifestações em relação às diversas possibilidades de localização, semelhantes às das formas isquêmicas. Encontram-se as hemorragias lobares e as subcorticais com extensão e gravidade variadas. Tais ictus correspondem a cerca de 20% do total dos ataques cerebrovasculares. A hemorragia subaracnóide, que ocorre no espaço subaracnóide, pode causar lesão isquêmica devido à vasoespasmo, além de poder levar a quadro de hidrocefalia, que apresenta possibilidade de abordagem neurocirúrgica.^{27,46,54-57}

DV por isquemia subcortical

A demência vascular isquêmica subcortical (DVIS) tem como causa principal a doença de vasos pequenos (microangiopatia, causada por envelhecimento, hipertensão arterial, diabetes mellitus, angiopatia amilóide cerebral [AAC], entre outras) em estruturas subcorticais, levando à formação de infartos lacunares e lesões isquêmicas da substância branca, de extensão variável. Compreende um espectro clínico-patológico, com duas entidades em seus extremos, o estado lacunar e a doença de Binswanger.⁴³

DV ISQUÊMICA SUBCORTICAL

A DV isquêmica subcortical (DVIS) é um subtipo frequente que resulta de doença dos vasos pequenos, causando lacunas (em número variável) e desmielinização microangiopática (leucoaraiose) (de extensão variável).²⁵ Pacientes com DVIS parece representar um subgrupo mais homogêneo e representativo de pacientes, com aspectos clínicos, evolução, desfechos e resposta terapêutica mais previsível em comparação aos outros subtipos da classificação.⁵⁸ As lesões subcorticais se relacionam com interrupção dos circuitos subcortical - pré-frontais.^{59,60} O início é geralmente lento e insidioso e as relações temporais entre as manifestações clínicas e as de neuroimagem não costumam ser nítidas. O principal domínio cognitivo que pode diferenciar pacientes com DVIS é a disfunção executiva, que interfere no desempenho das AVDs como resultado de formulação inadequada de objetivos, iniciação, planejamento e organização.^{61,62} O pensamento abstrato também é atingido, mas a deficiência de memória é menos acentuada em comparação à DA. O reconhecimento e o efeito de pistas permanecem relativamente intactos. Alterações

de humor com depressão, mudança de personalidade e labilidade emocional são comuns. Sinais motores focais, desordens da marcha, urgência urinária e lentificação psicomotora ocorrem com frequência.^{25,41,46,63-66} A proporção de DV atribuída a DVIS pode ser estimado em cerca da metade do total dos quadros demenciais vasculares, sendo o subtipo mais prevalente.^{67,68}

Infartos em territórios limítrofes subcorticais, assim como infartos estratégicos subcorticais, atingindo gânglios da base, tálamo ou substância branca (conexões), também podem ser considerados nesta categoria.⁴⁶

Demência mista: DA com DCV

Estudos neuropatológicos mostram que frequentemente ocorrem lesões da DA associadas com DCV, particularmente em pacientes mais idosos.^{69,70} Esta associação é geralmente denominada de “demência mista” (DM) e reúne manifestações clínicas geradas por ambas as condições.^{71,72} A DA e a DV compartilham fatores de risco, aspectos clínicos e mecanismos patogênicos.⁷³ A DCV parece ter um papel importante na expressão dos sintomas clínicos na DA. Assim, foi relatado que infartos lacunares aumentam em até 20 vezes o risco de demência clínica em pacientes com lesões de DA confirmados por patologia.¹⁷ Ao lesar os circuitos subcortico-pré-frontais a DCV pode participar na composição de sintomas com os decorrentes da lesão hipocampal da DA.⁷⁴ Recentemente foram divulgados novos critérios para diagnóstico de DA, inclusive da DA possível, com um tópico sobre “Apresentações etiológicamente mistas”, que reiteram o conceito de DM. Estas atendem aos critérios clínicos centrais para DA, incluindo considerações, entre outras, de evidência de (i) doença cerebrovascular concomitante, definida por uma história de ictus com relação temporal no início ou com agravamento do comprometimento cognitivo durante o curso do quadro, ou a presença de infartos múltiplos ou extensos ou carga grave de hiperintensidades da substância branca.⁷⁵

Etapas diagnósticas

As etapas diagnósticas são múltiplas e devem ser seguidas de modo sistematizado a fim de estabelecer o diagnóstico da DV da maneira mais precisa possível, sendo detalhadas no texto que se segue. Preliminarmente é apresentada a classificação da evidência e os níveis de recomendação, seguindo-se as sucessivas etapas visando estabelecer o diagnóstico.

Classificação de evidência e níveis de recomendação

A evidência científica para a avaliação diagnóstica foi considerada de acordo a níveis de certeza pré-especificados

(Classe I, II, III e IV) e as recomendações foram graduadas de acordo com a força da evidência (Nível A, B ou C), de acordo com as definições dadas pela orientação do EFNS e AAN. Questões clínicas importantes para as quais a evidência é questionável podem ser valorizados (Opção prática), ou quando ainda não há evidência disponível, o item de “Ponto de Boa Prática” pode ser recomendado baseado na experiência e no consenso do grupo tarefa (Tabela 1).^{1,76}

Essas diretrizes podem não ser apropriadas em todas as circunstâncias e as decisões para aplicar as recomendações devem ser feitas à luz da apresentação clínica do paciente individual e dos recursos disponíveis.⁷⁶

Crítérios diagnósticos

Os critérios diagnósticos da DV compreendem os ‘oficiais’ (CID-10-CDP³⁶ e DSM-IV³⁵) e os especificamente elaborados para pesquisa (CADDTC,³⁷ NINDS-AIREN,³⁸ NINDS-AIREN modificado⁵⁸). Além disso, faz parte da rotina o uso de um escore isquêmico, sendo o escore isquêmico de Hachinski (EIH),⁷⁷ baseado inteiramente em dados clínicos, o mais aplicado. O EIH também é considerado critério diagnóstico.²⁷

Esses critérios diagnósticos enfrentam alguns problemas, um dos quais é de se originarem da inadequação do conceito vigente de demência, um paradigma baseado em amnésia e outros transtornos corticais característicos da DA. É importante considerar que o comprometimento de memória, com definição e extensão variáveis, seja requerido na definição de demência na maioria dos critérios. Diversos subtipos de DV (como o devido à isquemia da substância branca subcortical ou a ictus vasculares que possam causar desconexão e hipoatividade frontal e hipoperfusão cerebral mediada por diasquise) não tem início com alteração da memória de modo frequente ou esta não é marcante, em contraposição a outro (ou mais de um) domínio cognitivo comprometido que pode ser mais proeminente, como a disfunção executiva. Assim, uma definição nova baseada na disfunção executiva, pode ser proposta, com realização de avaliação formal da mesma, para aprimorar o diagnóstico da DV, nos seus diversos subtipos.^{58,62}

Apesar da semelhança, a definição de casos poderá variar de modo significativo na dependência do critério utilizado. Uma diferença marcante entre os critérios da CADDTC³⁷ e os critérios oficiais, e os NINDS-AIREN³⁸ diz respeito à natureza das lesões vasculares, já que as primeiras se referem apenas à DV causada por lesão isquêmica, enquanto a última reconhece que a DV pode resultar de lesão isquêmica, hemorrágica e outras lesões cerebrais vasculares ou circulatórias. Esses critérios também se diferenciam quanto à questão de neuroimagem. Os de pes-

Tabela 1. Classificação de evidência para uma medida diagnóstica e níveis de recomendação.^{1,76}

Classificação de evidência	
Classe I	Evidência fornecida por um estudo prospectivo em uma ampla variedade de indivíduos com a condição suspeita, utilizando um “padrão-ouro” para a definição de caso, no qual o teste tenha sido aplicado em avaliação de modo cego, permitindo a avaliação de testes apropriados de precisão diagnóstica.
Classe II	Evidência fornecida por um estudo prospectivo em uma variedade limitada de indivíduos com a condição suspeita, ou por um estudo retrospectivo bem planejado em uma ampla variedade de indivíduos com uma condição estabelecida (por “padrão-ouro”), comparado a uma variedade ampla de controles, nos quais os testes tenham sido aplicados em avaliação de modo cego, permitindo a avaliação de testes apropriados de precisão diagnóstica.
Classe III	Evidência fornecida por um estudo retrospectivo no qual indivíduos com a condição estabelecida ou os controles sejam de uma variedade limitada, e os testes tenham sido aplicados de modo cego.
Classe IV	Qualquer desenho metodológico no qual os testes não tenham sido aplicados de modo cego ou evidência fornecida somente por opinião especializada ou através de série descritiva de casos (sem controles).
Níveis de recomendação	
Nível A [Padrão]	Reflete alto grau de certeza clínica e requer pelo menos um estudo convincente de Classe I ou pelo menos dois estudos consistentes e convincentes de Classe II ou evidência inquestionável quando as circunstâncias impedem ensaios clínicos randomizados.
Nível B [Norma]	Reflete moderado grau de certeza clínica e requer pelo menos um estudo convincente de Classe II ou evidência marcante de Classe III.
Nível C	Reflete reduzida certeza clínica e requer pelo menos dois estudos convincentes de Classe III.
Opção Prática	Reflete questionável certeza clínica e requer evidência de Classe IV.
Ponto de Boa Prática	Considerando questões clínicas importantes para as quais não há evidência disponível pode-se recomendar este nível baseado na experiência e no consenso do grupo de trabalho.

quisa (CADDTC E NINDS-AIREN) requerem expressamente neuroimagem por TC ou RM para a confirmação de lesões cerebrovasculares. Já na DSM-IV essa questão aparece como opcional (“evidência de infarto cerebral”) e na CID-10-CDP há uma menção pouco clara (“evidência laboratorial de infarto cerebral”).²⁷

A classificação, segundo diversos autores e critérios apresentam variabilidade, podendo ter diferença de taxa de acordo com o critério utilizado, e os tipos de estudos analisados podendo a sensibilidade variar de 32,5 a 91,6%. Assim, os critérios correntes não são intercambiáveis, identificando possivelmente diferentes grupos de pacientes rotulados como DV.⁷⁸⁻⁸⁰ Apesar da variação da sensibilidade e da especificidade, todos os critérios possibilitam a identificação de pacientes com DV. É sabido que a especificidade usualmente é obtida às custas de uma diminuição da sensibilidade – (i) utilizando diagnóstico estrito para demência e (ii) incluindo exame de imagem com confirmação de patologia cerebrovascular.⁷⁸⁻⁸² Além disso, todos os critérios clínicos parecem distinguir, com relativo sucesso, a DA pura da DV (p.ex., a maioria de pacientes com DA pode

ser excluída de modo adequado com CADDTC [87%] e com NINDS-AIREN [91%]). Entretanto, são menos eficazes na detecção de DM. Os critérios do NINDS-AIREN e CADDTC são os mais sensíveis para o diagnóstico de DM em estudos clínico-patológicos. Considerando pesquisa ou ensaios clínicos controlados, nos quais casos falsos positivos devem ser excluídos (geralmente DA+DCV), apenas os critérios altamente específicos tendem a ser usados (como NINDS-AIREN e CADDTC).^{78,79,83}

Deve se acrescentar que o diagnóstico da DVIS, o mais prevalente subtipo de DV, pelos critérios do NINDS-AIREN, considerando os critérios cognitivos e o tipo de lesão cerebrovascular, apresenta falhas. Esses critérios requerem a presença de síndrome demencial com comprometimento da memória e a presença de pelo menos 25% de acometimento da substância branca como suficiente para causá-la. Embora essa proporção seja arbitrária está de acordo com os achados da maior parte dos estudos nos quais apenas doença grave da substância branca encontra-se associada com disfunção cognitiva.³⁸ Os critérios do NINDS-AIREN modificado para a identi-

ficação clínica de DV subcortical (DVIS)⁵⁸ vieram sanar essa questão. As principais modificações residem nos itens “síndrome cognitiva” e “evidência de doença cerebrovascular relevante”. Quanto à síndrome cognitiva é salientada a disfunção executiva (comprometimento da formulação de objetivos, iniciação, organização, sequenciamento, execução, mudança e manutenção de estratégias, abstração), sendo que o comprometimento da memória pode ser leve (predominando evocação espontânea comprometida, benefício com pistas, reconhecimento relativamente intacto) e presença de lesões isquêmicas subcorticais (leucoaraiose, lacunas). A presença de graus elevados de alteração da substância branca para o diagnóstico de DVIS parece prudente.⁸⁴ Essa questão foi corroborada mostrando que em um grupo de pacientes, apenas os com maior proporção de substância branca atingida apresentavam comprometimento cognitivo de disfunção frontal. Esse achado sugere que antes que alterações cognitivas possam ser observadas é necessário um “limiar” de extensão de substância branca afetada.⁸⁵

Estudos clínico-neuropatológicos esclarecem mais a questão de sensibilidade-especificidade na DV possível ou provável, através de dois estudos de Classe I. Um deles mostrou, em relação à DV provável de acordo com o NINDS-AIREN, baixa sensibilidade (43%), porém alta especificidade (95%).⁸⁶ O outro mostrou que a sensibilidade/especificidade foi de, respectivamente, 50%/84% pela DSM-IV e 20%/94% pela CID-10 para DV, 70%/78% pela CADDTC para DV possível e 25%/91% para DV provável, e 55%/84% pelo NINDS-AIREN para DV possível e 20%/93% para DV provável.⁸³ Considerando esses estudos, poderia se considerar que o NINDS-AIREN apresenta melhor perfil de sensibilidade/especificidade.

Consideração adicional deve ser feita em relação ao EIH. É um instrumento apenas clínico composto por 13 itens ponderados totalizando 18 pontos. Foi proposto inicialmente que escore ≤ 4 seria compatível com DA e ≥ 7 seria o escore para DV (tipo DIM), enquanto o escore 5-6 permitiria o diagnóstico de DM. A sua validade foi verificada através de estudo de metanálise reunindo 312 casos com correlação neuropatológica, que revelou sensibilidade/especificidade de 89,0%/ 89,3% na distinção entre DA e DV (DIM). Os achados sugerem que o EIH permitiria uma diferenciação adequada entre DA e DV (DIM), para o que foi originalmente proposto, mas que se mostrava pouco confiável para o diagnóstico clínico da DM. Foi verificado que um escore ≤ 4 classificava corretamente 75,9% de casos de DA diagnosticados patologicamente e que o escore ≥ 7 classificava 83,8% dos pacientes com DV (MID) de modo correto, enquanto o escore 5-6 permitiu classificar de modo acertado apenas 12,2% dos pacientes com DM. O estudo

refere casos mal classificados, porém em percentual baixo. A comparação do EIH com os paradigmas propostos para o diagnóstico de DV mostrou que o EIH encontrava-se aumentado de modo frequente entre pacientes que atendiam os critérios do NINDS-AIREN e do CADDTC.⁸⁷ Uma questão relevante é o fato de o EIH não ter critérios cognitivos nem de neuroimagem,⁸² sendo portanto necessário suplementar o escore com os instrumentos adequados.

Desse modo, o diagnóstico clínico da DV pode ser feito em termos probabilísticos, considerando a ausência de confirmação neuropatológica na prática clínica, utilizando os critérios acima analisados, para aumentar a confiabilidade e a precisão do diagnóstico. Entre os diversos critérios pode ser destacado o NINDS-AIREN,³⁸ um dos mais utilizados em pesquisa e ensaios clínicos. Conforme visto, dois estudos de Classe I mostraram o binômio sensibilidade-especificidade para DV provável com baixa sensibilidade (43%) e alta especificidade (95%)⁸⁶ e para DV possível e provável com baixa sensibilidade (55% e 20%) e alta especificidade (84% e 93%).⁸³ O EIH também pode ser utilizado, considerando estudo de Classe I que mostrou sensibilidade e especificidade equivalentes (89,0% e 89,3%),⁸⁷ apesar da falta de critérios cognitivos e de neuroimagem que deveriam ser suplementadas.

Os elementos-chave que emergem dos critérios diagnósticos acima discutidos constituem a tríade demencial da DV (TDDV), uma maneira sintética que poderia ser utilizada na elaboração diagnóstica.²⁷

SÍNDROME DEMENCIAL

- Com comprometimento da memória e/ou função executiva.

CAUSA VASCULAR

- Pós-ictus ou isquemia subcortical.

RELAÇÃO ADEQUADA

- Temporal [imediate, subaguda, insidiosa].
- Funcional [lesão de estruturas de integração cognitiva].

Recomendações – O diagnóstico da DV deve ser baseado em critérios específicos, sendo o NINDS-AIREN o mais utilizado em situação de pesquisa (*Nível A*). O EIH pode ser sugerido pela simplicidade e rapidez de aplicação, porém com falha devido à falta de elementos cognitivos e de neuroimagem (*Nível C*). A TDDV pode ser uma opção abreviada para o diagnóstico, na dificuldade em utilizar os critérios mais extensos (*Ponto de Boa Prática*).

Anamnese

A anamnese é fundamental. Deve-se perguntar sobre o modo de início e o padrão da progressão (insidioso, agudo,

subagudo, escalariforme). A história pregressa, comorbidades, história familiar e educacional são importantes. A história pregressa deve prover informação quanto a DCV (acidente vascular cerebral, transitório ou não), ou quanto a intervenção de revascularização. As comorbidades devem ser esclarecidas, como presença de hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, transtornos do sono, anemia falciforme ou outra como depressão. Perguntas sobre uso de tabaco e de álcool, assim como dieta e estilo de vida devem ser formuladas. Finalmente, deve ser obtida uma lista completa de medicamentos utilizados, prescritos ou alternativos.^{7,27,88}

Devem ser incluídas perguntas sobre cognição, comportamento e atividades de vida diária, indagando sobre eventual comprometimento de (i) memória (perguntas ou conversas repetidas, esquecimento onde foram colocados objetos, de eventos ou compromissos); (ii) raciocínio, dificuldade ou incapacidade de planejar atividades complexas ou sequenciadas; dificuldade ou incapacidade de manejar finanças; (iii) gnosia e habilidades visuoespaciais e praxia (incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns ou encontrar objetos situados à vista, perder-se em trajetos familiares, dificuldade ou incapacidade de utilizar instrumentos simples [p.ex.: talheres], de se vestir de modo adequado); (iv) linguagem e cálculo (dificuldade de lembrar palavras comuns ao falar, erros de expressão oral, desordens de escrita e de fazer operações aritméticas, além de (v) mudanças de personalidade e comportamento (flutuações de humor, agitação, falta de motivação, perda de iniciativa, apatia, retraimento social, diminuição de interesse em atividades prévias, perda de empatia, comportamentos socialmente não aceitáveis). As informações devem ser obtidas do paciente e de um acompanhante informado, considerando o possível comprometimento cognitivo. Uma avaliação cognitiva objetiva, como exame do estado mental inicial de triagem seguido por uma avaliação neuropsicológica mais abrangente são essenciais (ver adiante).^{7,75}

Recomendações – A anamnese é fundamental e os dados devem ser suplementados por um acompanhante o mais informado possível (*Nível A*).

Exames físico e neurológico

O exame físico geral é importante e pode revelar comorbidades relacionadas ao quadro demencial. A frequente presença de manifestações neurológicas faz do exame neurológico um ponto importante da avaliação. Alterações neurológicas fazem parte dos critérios diagnósticos da DV⁸⁸⁻⁸⁹ (Classe II). A avaliação neurovascular clínica também faz parte de um exame detalhado de tais pacientes (ver também adiante em neuroimagem).

Recomendações – Todos os pacientes com suspeita ou apresentando demência devem ser submetidos a um exame físico geral e neurovascular (*Ponto de Boa Prática*), assim como ao exame neurológico (*Nível B*).

Avaliação de comorbidades

As comorbidades são frequentes, principalmente no paciente idoso (Classe IV) e podem agravar de modo rápido seu estado cognitivo e funcional. Há uma forte associação entre comorbidades clínicas e o estado cognitivo na DV (Classe IV), e o manejo adequado de doenças clínicas pode oferecer um potencial para melhorar a cognição. Depressão, doença cardiovascular, infecções, desidratação, efeitos colaterais de medicamentos, delirium, quedas, incontinência, anorexia, obesidade são comorbidades ou complicações observadas de modo frequente.⁹⁰

Recomendações – A avaliação das comorbidades é importante na avaliação de pacientes com demência e deve ser realizada não apenas por ocasião do diagnóstico, mas também durante o curso da doença, com particular atenção para episódios de piora súbita da cognição ou dos sintomas de comportamento (*Ponto de Boa Prática*).

Avaliação neuropsicológica

SELEÇÃO DE TESTES DIAGNÓSTICOS

A DV abrange um amplo leque de alterações cognitivas, em vista da variedade de lesões possíveis, quanto à localização e à extensão. O padrão das alterações cognitivas pode incluir todos os domínios cognitivos, mas há uma tendência de preponderar a disfunção executiva, como lentificação de processamento de informação, comprometimento da capacidade de alternar uma tarefa para outra (flexibilidade cognitiva) e dificuldade de manter e manipular informação (memória do trabalho). Assim, os protocolos neuropsicológicos devem ser sensíveis a uma ampla variedade de habilidades e especialmente no que diz respeito à avaliação da função executiva.⁹¹⁻⁹³

Considerando o uso diferenciado da avaliação neuropsicológica (prática clínica ou pesquisa clínica) é desejável a existência de protocolos diferenciados e de duração diferentes, podendo-se propor protocolos de extensão variada. O protocolo prolongado visa estudos mais detalhados, principalmente no âmbito da pesquisa clínica, com avaliação cognitiva, funcional e de sintomas de comportamento e psicológicos. Um protocolo mais breve tem por objetivo o uso na prática clínica. Um protocolo de triagem tem por objetivo ser utilizado no atendimento clínico primário, possível de ser aplicado no consultório ou na residência do paciente. É reconhecido que não existem testes perfeitos,

assim, os selecionados atendem a critérios de frequência e de validade.⁷

A avaliação neuropsicológica (cognitiva) é importante por diversas razões: (i) o diagnóstico de demência depende da evidência de comprometimento cognitivo (memória, funções instrumentais [linguagem, praxia, habilidades visuoespaciais e visuoespaciais] e executiva) (que constam expressamente nos critérios diagnósticos, p.ex., DSM-IV); (ii) os médicos especialistas vêem cada vez mais pacientes em fases iniciais da doença, sendo atualmente importante a possibilidade de identificar distúrbios específicos de modo mais precoce possível, preferencialmente antes dos sintomas alcançarem o limiar para demência. Desse modo, a avaliação neuropsicológica aplicada por um neuropsicólogo clínico é necessária para identificar pacientes com comprometimento cognitivo leve ou com demência leve e moderada, sendo menos essencial para pacientes com demência grave. Esse conhecimento é importante para o manejo do quadro clínico. Os exames a serem aplicados devem ser adequados para investigar a função cognitiva global, os domínios da memória, função executiva e funções instrumentais (compreendem linguagem [compreensão e expressão oral e gráfica], praxia (execução e habilidades visuoespaciais), gnosia (reconhecimento e habilidades visuoespaciais)).⁷

FUNÇÃO COGNITIVA GLOBAL

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)⁹⁴ é importante como instrumento de triagem e de avaliação cognitiva global, podendo ajudar na detecção de comprometimento cognitivo (Classe I). Sua sensibilidade aumenta quando é considerado um declínio do escore no decorrer do tempo.² O MEEM foi submetido a diversas validações no nosso meio, devendo ser aplicado considerando a escolaridade e a idade.⁹⁵ Instrumento mais amplo e detalhado que visa avaliação cognitiva global pode ser realizado com o CAMCOG, parte do CAMDEX (Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly)⁹⁷ (testado em pacientes com DA, DV [DIM], deprimidos e normais) ou do CAMDEX-R,⁹⁷ que pode ser aplicado todo ou em parte (subitens), dependendo do protocolo. O CAMCOG permite avaliar 7 áreas das funções cognitivas: orientação, linguagem, memória, atenção, cálculo, praxia, pensamento abstrato e percepção, com o objetivo de detectar níveis de declínio cognitivo em idosos. O escore do instrumento varia de 0 a 107 pontos, sendo o ponto de corte do estudo original 79/80. Utilizando a entrevista semi-estruturada do CAMDEX é possível chegar ao diagnóstico de DA, DV (DIM) e depressão. A versão revista desse instrumento, que inclui o CAMCOG-R, conta ainda com o subteste de função executiva. Entretanto, um estudo realizado com-

parando pacientes com DA, DV, depressão maior e controles normais mostrou que esses subtestes mostraram validade para distinguir entre participantes demenciados e não demenciados, porém, foram menos adequados ao considerar o diagnóstico específico.⁹⁸ O CAMCOG, aplicado em um estudo de população de pacientes predominantemente idosos com demência 3 a 9 meses pós-ictus (isquêmico ou hemorrágico [10%]) mostrou-se um instrumento de fácil utilização e preciso (área sob a curva ROC=0,95).⁹⁹ O CAMCOG mostrou-se adequado também para seguimento longitudinal, como observado em estudo de pacientes com vários tipos de demência (DA, DCL e DV), tendo sido observado declínio de 12-14 pontos em um ano.¹⁰⁰ Esse instrumento conta com tradução e validação no nosso meio e estudos normativos globais e dos subitens, considerando escores e pontos de corte diferenciados levando em conta idade e escolaridade¹⁰¹⁻¹⁰⁴ (Classe I).

A escala CDR (escala de Estadiamento Clínico da Demência) é um instrumento qualitativo de estadiamento, que também pode ser útil como uma avaliação global para demência¹⁰⁵ (ver adiante) (Classe IV).

MEMÓRIA

O comprometimento da memória é requerido, de alguma forma, em todos critérios diagnósticos. A memória episódica deve ser avaliada. A DA, p.ex., é um transtorno inicialmente amnésico (embora existam formas atípicas) e sua apresentação típica se caracteriza por comprometimento da memória episódica precoce e progressiva, seguida por outras manifestações de disfunção cognitiva, além de declínio funcional e transtornos neuropsiquiátricos. O comprometimento da memória episódica, nesses casos é um aspecto definidor da DA¹⁰⁶ (embora não de modo exclusivo). A memória semântica também deve ser verificada. A memória episódica, assim como a semântica, pode ser avaliada através de subitens de memória (CAMCOG). Adicionalmente, aprendizagem e memória (incluindo evocação espontânea e reconhecimento) podem ser avaliadas utilizando a lista de palavras (CERAD).¹⁰⁷ O CERAD foi traduzido e validado no nosso meio.^{108,109}

Há controvérsias quanto à memória episódica na DV. Considerando a evocação espontânea, os resultados são semelhantes aos da DA.¹¹⁰ Entretanto, a ajuda de pistas pode facilitar a evocação do material armazenado na DV. Foi também mostrado que o grupo com DV subcortical apresentou melhor desempenho na fase de reconhecimento em teste de memória em comparação a grupo com DA.¹¹¹ Os pacientes com DV mostraram desempenho claramente superior na aprendizagem verbal e memória em comparação à DA (61% dos estudos). A evocação de material verbal na DV também foi superior que na DA. Já em relação

à memória não verbal não foram encontradas diferenças importantes¹¹² (Classe III).

A memória semântica deve ser avaliada (fluência verbal semântica, denominar figuras, definição de palavras e figuras [CAMCOG]). O comprometimento da memória semântica se constitui em aspecto bem estabelecido na DA, havendo poucos estudos na DV e estes apresentaram controvérsias, com trabalhos mostrando comprometimento igual, maior ou menor.¹¹⁰

FUNÇÃO EXECUTIVA

Problemas dos critérios diagnósticos para DV se originam da inadequação do conceito de demência ainda em voga, um paradigma baseado em comprometimento amnésico e outros corticais típicos da DA. Entretanto, grande parte dos casos de DV decorre de lesões subcorticais ou de ictus vasculares que diminuem a função frontal de modo direto ou através de hipoperfusão mediada por diasquise ou por desconexão. A disfunção executiva pode ser um aspecto proeminente e essencial para o diagnóstico da DV, na qual é frequentemente encontrada, sendo proposto uma definição para demência baseada em disfunção executiva, com uma avaliação formal desse domínio.⁶² O comprometimento da função executiva resulta em uma diminuição da fluência verbal com redução da produção da fala, perseveração da configuração mental, deficiência de recuperação da informação, transtornos atencionais, pensamento concreto, e em alguns casos, desinibição, dificuldade de adaptação e comportamentos descontrolados. Esses distúrbios podem ser avaliados através de testes de atenção (p.ex., extensão de dígitos [WAIS-R ou WAIS-III]),¹¹³⁻¹¹⁵ pelos testes da fluência verbal (semântica e fonêmica), Teste das Trilhas (TMT),^{116,117} cuja sensibilidade decorre também por ser cronometrado e os testes do desenho do relógio (TDR).^{115,118}

A extensão de dígitos (do WAIS) é uma maneira simples de avaliar atenção. É constituída por uma ordem direta e uma ordem inversa. Solicita-se a repetição de uma sequência crescente de dígitos imediatamente após sua apresentação pelo examinador, inicialmente na ordem da apresentação (ordem direta) e, posteriormente, na ordem inversa. Esta última também pode ser utilizada como teste da memória de trabalho.¹¹⁹ Foi feita tradução e adaptação no nosso meio, que inclui valores normativos.^{119,120}

Comprometimento da fluência verbal encontra-se bem documentada em pacientes com DA e com DV.¹²² O teste da fluência verbal semântica (categoria animais) (FVS) é um dos mais utilizados e requer a geração de nomes de animais em 1 minuto. O teste depende de conhecimento lexical e memória semântica. Foi verificado que depende da interação de áreas frontais e temporais.¹²³ Foi validado no nosso meio levando em conta idade e escolaridade, com pontos de corte

diferenciados.¹²⁴ O teste de fluência verbal fonêmica (FVF) também é muito utilizado, sendo uma tarefa sensível para avaliar função frontal (especialmente área pré-frontal esquerda).¹¹⁵ Compreende enunciar o maior número possível de palavras em um minuto iniciadas por uma determinada letra, sendo geralmente utilizadas 3 letras diferentes (p.ex., F-A-S). Foi validado no nosso meio visando grupo etário idoso, com pontos de corte diferenciados pela escolaridade.¹²⁵

A FVS tem algum valor discriminativo na diferenciação do comprometimento cognitivo e demência do envelhecimento normal, assim como na DV e na DA.^{111,126} Estudo comparando FVS (categoria animais) e FVF (letra F) mostrou que pacientes com DA e CCL apresentaram escores piores em comparação aos com DV e VCCND. O teste de FVS foi superior na discriminação de todos os pacientes e comparação aos controles normais.¹²⁶ Outro estudo de pacientes com DV mostrou desempenho significativamente pior em comparação ao grupo com DA,¹²⁷ embora sejam referidas algumas controvérsias. Um estudo de FVF em pacientes com DV não mostrou diferença significativa aos com DA,¹²⁸ já em outros estudos o desempenho dessa tarefa se mostrou significativamente mais comprometida na DV em comparação à DA.^{111,127}

O Teste das Trilhas (TMT) compreende duas formas (A e B) e encontra-se relacionado a diversas funções (principalmente a forma B), requerendo, para seu desempenho, entre outras, varredura visual e sequenciamento visuomotor, atenção e memória de trabalho.¹²⁹ O desempenho depende de diversas estruturas anatômicas, entre as quais da parte medial do lobo temporal, sendo sua atrofia e a carga de lesão da substância branca importantes no tempo necessário para completar a tarefa.¹³⁰ Ao aplicar o teste, os erros são apontados e devem ser corrigidos pelo próprio examinando e o tempo do desempenho é anotado em segundos. Existem tabelas normativas considerando idade e escolaridade.¹³¹ Além disso, um escore >3 da relação B/A deve ser utilizado por ser essencial para sugerir a possibilidade de comprometimento da flexibilidade cognitiva, constituindo-se em um meio eficiente para avaliar função executiva^{130,132} (Classe II). Também, como consequência, a forma B pode ser interrompida quando essa razão for ultrapassada. Foi verificado que o TMT diferencia pacientes com doença de vasos pequenos de controles normais.¹³³ Vem sendo utilizado de modo frequente no nosso meio, havendo estudo que apresenta dados normativos e correlaciona idade e escolaridade ao desempenho. Essas duas variáveis foram as que mais interferiram nos escores do TMT. Entretanto, uma análise posterior, não evidenciou diferenças significativas entre indivíduos de meia-idade e idosos no desempenho do TMT-A ou entre os níveis médio e alto de instrução no desempenho do TMT-A ou TMT-B.¹³¹

O Teste do Desenho do Relógio (TDR) é instrumento simples, de aplicação fácil e que permite avaliar diversas funções neuropsicológicas. Conta com numerosos trabalhos publicados e diversos sistemas de pontuação (variando entre 3 e 10 pontos). Além de instrumento de rastreio cognitivo para demência, é utilizado para avaliar função executiva e habilidade visuoespacial. Apresenta alta correlação com o MEEM e com o CAMCOG.¹³⁴ Estudo de revisão mostra que a média da sensibilidade e da especificidade encontra-se elevada (85% ambos). Existe evidência que sugere que o TDR em conjunto com o MEEM e relato de informante permite um avanço simples e significativo na detecção precoce de demência, assim como monitorar mudanças cognitivas.¹³⁵ Uma versão do TDR encontra-se no corpo do CAMCOG, com pontuação máxima de 3 pontos. Estudo conduzido com essa variante mostrou que pacientes com DV apresentavam desempenho pior e permitiu classificar corretamente 65,9% de uma amostra nos grupos DA e DV.¹³⁶ Entretanto, no nosso meio, o TDR mostrou-se influenciado pela idade e escolaridade, parecendo não ser adequado para triagem de demência em indivíduos idosos e com ≤ 4 anos de escolaridade.¹³⁷ Uma variante do TDR é a “Tarefa Executiva do Desenho do Relógio” (CLOX). É constituída por duas partes, o CLOX1 (desenho por instrução), que permite avaliar praxia construcional e função executiva, e o CLOX2 (desenho por cópia), que permite avaliar a praxia construcional (habilidade visuoespacial) (função cortical posterior). Há um padrão de pontuação (15 pontos) e a comparação do desempenho entre as duas formas permite analisar os componentes implicados (praxia construcional e função executiva). O desempenho melhor no CLOX2 sugere disfunção executiva. Os escores do CLOX se correlacionaram fortemente com comprometimento cognitivo (p.ex., MEEM). Foi validado pelos autores para pacientes com DA, permitindo o padrão dos escores CLOX1 vs CLOX2 classificar corretamente 91,9% dos pacientes com essa condição.¹¹⁸ O CLOX foi aplicado em amostra de uma população asiática composta por um grupo de pacientes com DA e um grupo vascular composto (GVC) (DA com DCV e DV) em comparação a um grupo controle normal. O estudo mostrou precisão diagnóstica global de 84% e 85% para CLOX1 e CLOX2, respectivamente e resultados diferenciados de acordo com a escolaridade. Os escores médios do CLOX1, mas não do CLOX2 para DA (8,1) e GVC (5,5) mostraram-se significativamente diferentes ($p=0,002$), após ajustar para idade, instrução e estágio da demência, fundamentando ser o instrumento válido, com propriedades psicométricas adequadas, podendo ser um adjunto na diferenciação de DA com demências com componente vascular (DA com DCV e DV).¹³⁸ A aplicação do instrumento no nosso meio em pacientes com formas leves de

DV subcortical e DA em comparação a controles normais mostrou CLOX1 vs CLOX2 diferenciada (CN=13,8 \pm 2,4 vs 14,7 \pm 1,3; DA=8,3 \pm 4,3 vs 12,5 \pm 3,7; DV=7,3 \pm 4,2 vs 10,3 \pm 4,5) que permitiu discriminar pacientes com DV dos com DA, explicado por disfunção executiva e habilidade visuoespacial mais comprometidos na DV¹²⁷ (Classe 2).

Em suma, a atenção mostrou resultados variados, porém predominou a ausência de diferença significativa na maior parte dos estudos entre DV e DA. Já diversos estudos sobre disfunção executiva mostraram desempenho mais comprometido na DV (e DM) em comparação à DA^{110,112,139} (Classe III).

FUNÇÕES INSTRUMENTAIS

Funções instrumentais, como linguagem oral (compreensão e expressão) e gráfica (leitura e escrita), cálculo, praxia (execução) e gnosia (reconhecimento) incluindo habilidades visuoespaciais e visuoespaciais também podem ser variavelmente atingidas na DV. Estes domínios cognitivos encontram-se particularmente comprometidos com lesão cortical (infartos) em subtipos da DV. Os testes de avaliação de afasia costumam ser muito extensos e demorados (p.ex., Avaliação de Afasia de Goodglass e Kaplan).¹⁴⁰ Podem ser utilizados, além dos subitens de linguagem e funções relacionadas encontradas no CAMCOG, uma versão abreviada do Teste de Nomeação de Boston (CERAD)¹⁴¹ que foi traduzido e validado em nosso meio.¹⁰⁸ A FVS categoria animal serve como uma tarefa de recuperação lexical menos estruturada (além de ser teste de função executiva, como visto) e vem sendo usada há muito tempo, tendo algum valor para discriminar comprometimento cognitivo do envelhecimento normal da demência, como a DV da DA.^{111,126} As habilidades visuoespaciais e visuoespaciais mostraram, em parte dos estudos, desempenho pior na DV, enquanto em outra parte não mostrou diferença em comparação à DA. A avaliação de cálculo não mostrou diferença significativa entre DA e DV.^{110,112}

Recomendações – A avaliação neuropsicológica (cognitiva) é essencial na elaboração diagnóstica (e manejo) da DV (e etapas do CCV que a precedem) e deve ser realizada em todos os pacientes por profissional qualificado em neuropsicologia. Deve ser incluída uma medida cognitiva global, além de testes mais detalhados dos principais domínios cognitivos, incluindo memória, funções instrumentais e executivas (*Nível A*).

Avaliação dos sintomas de comportamento e psicológicos

O termo “Sintomas de Comportamento e Psicológicos da Demência” (SCPD) é utilizado para descrever uma va-

riedade de sintomas que são frequentes na demência e que contribuem de modo marcante ao sofrimento do paciente e sobrecarga do cuidador. Constituem-se no fator principal que leva à prescrição de psicotrópicos e à institucionalização¹⁴²⁻¹⁴³ (Classe III). O seu curso temporal é variável, podendo ocorrer em diversos momentos da evolução da doença. Os SCPD podem piorar ou serem causados devido a comorbidades somáticas. A sua identificação precisa é essencial para o diagnóstico e para o manejo dos pacientes.¹⁴⁴ A detecção precoce pode ser obtida por perguntas de rotina. Existem diversos instrumentos de avaliação, considerando a presença dos sintomas, assim como sua frequência, gravidade e impacto sobre o cuidador. Geralmente se baseiam no relato de um informante que mantém um contato regular com o paciente. Entre outras, uma escala adequada é o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI).¹⁴⁵ É um questionário de 12 itens que possibilita determinar a presença de sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais, sua frequência e intensidade. A pontuação é de 0 a 144 e quanto maior a pontuação, maior a intensidade e frequência dos mesmos. O uso sequenciado pode ser útil no monitoramento dos efeitos de intervenções terapêuticas.

O NPI encontra-se traduzido e validado no nosso meio.¹⁴⁶

Os transtornos neuropsiquiátricos foram analisados com o NPI em dois estudos relevantes. Um estudo mostrou que os sintomas mais frequentes na DV foram depressão (32,3%), agitação/agressão (32,3%) e apatia (22,6%), seguido por psicose (21%), irritabilidade (17,7%) e ansiedade (17,7%).¹⁴⁷ Outro estudo, comparando os achados na DV de pequenos vasos em comparação à de grandes vasos, mostrou que a apatia foi a mais prevalente (65%), seguida por depressão (45%), irritabilidade (42%) e agitação/agressão (40%). Os pacientes com DV de pequenos vasos mostraram mais apatia, comportamento motor aberrante e alucinações em comparação à DV de grandes vasos, enquanto os pacientes com DV de grandes vasos apresentaram gravidade maior de agitação/agressão e euforia¹⁴⁸ (Classe II).

A presença de depressão, como avaliado por instrumento específico, também é aconselhável, podendo ser sugerido a escala de Cornell (CSDS)¹⁴⁹ constituído 19 itens distribuídos em 5 blocos, cada item avaliado em uma escala de 3 pontos. Um escore ≥ 8 sugere sintomatologia depressiva significativa. Foi traduzido e validado no nosso meio.¹⁵⁰

Recomendações – A avaliação dos SCPD é essencial para o diagnóstico e o manejo, devendo ser realizado em todos os pacientes (*Nível A*). Algum tipo de comorbidade deve sempre ser considerada como uma causa possível (*Nível C*). Os sintomas devem ser in-

quiridos de modo ativo do paciente e de um cuidador próximo, utilizando escala(s) adequada(s) (*Ponto de Boa Prática*).

Avaliação das atividades de vida diária

O declínio das habilidades funcionais do cotidiano é um componente importante da síndrome demencial e sua avaliação faz parte dos critérios diagnósticos. Tem grande influência na quantidade e qualidade dos cuidados e seu nível é muito importante para o cuidador. A avaliação das atividades de vida diária (AVDs) é parte do processo diagnóstico e permite os clínicos analisar a necessidade de cuidados pessoais ou institucionais. Diferentes escalas são utilizadas para medir de modo objetivo essas habilidades. Baseiam-se principalmente na entrevista com o paciente e o cuidador. As AVDs avaliadas são as básicas (como se alimentar, se vestir, etc.) e as instrumentais (como uso de aparelhos, fazer compras). Escala de uso frequente é o Questionário de Atividades Funcionais (FAQ) que permite avaliar a capacidade funcional por meio do grau de independência para realização das atividades instrumentais de vida diária e funções cognitivas sociais.¹⁵¹ Compreende 10 itens pontuados de 0 a 3, com total máximo de 30 pontos. Quanto maior o escore, maior a dependência do paciente, sendo que escore ≥ 6 reflete presença de perda funcional.¹⁵² O FAQ foi traduzido e aplicado em nosso meio por diversos grupos.¹⁵³

Recomendações – Comprometimento de atividades de vida diária devido a comprometimento cognitivo é uma parte essencial dos critérios de demência e devem ser verificados na avaliação diagnóstica (*Nível A*).

Estadiamento da demência

A escala CDR (escala de Estadiamento Clínico da Demência) é um instrumento qualitativo de estadiamento de demência, desenvolvido inicialmente para DA.^{107,154} Foi traduzido e validado no nosso meio, tendo sido aplicado em uma amostra de pacientes com DA e DV (proporção de aproximadamente 1:1). Mostrou sensibilidade de 86% e especificidade de 100%, considerando pacientes com demência e idosos saudáveis (Classe IV). Um aspecto importante a ser ressaltado foi não ter sido observado impacto relacionada à escolaridade dos pacientes classificados nas diferentes categorias da CDR, sugerindo menor impacto desse parâmetros sobre este instrumento.^{155,156}

Recomendações – O estadiamento clínico da demência deve ser avaliado sistematicamente e de modo seriado, para o conhecimento da gravidade atual e evolutiva (*Ponto de Boa Prática*).

Proposta de protocolos de avaliação clínica

São propostos dois protocolos - um para triagem (Tabela 2) e um para avaliação mais detalhada (Tabela 3). Visando maximizar a informação obtida foram selecionados testes convencionais de amplo uso, de preferência traduzidos e validados no nosso meio.

Neuroimagem

A neuroimagem atualmente tem um papel relevante no processo diagnóstico de pacientes com suspeita de demência ou que apresentam demência, provendo não apenas informação estrutural, como também funcional. As técnicas de imagem de crânio compreendem a Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) estruturais, além das que provêm uma avaliação funcional do cérebro, incluindo seu metabolismo, como a espectroscopia de prótons por RM, perfusão por TC e RM, as técnicas isotópicas, como Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET). Atualmente, a maior parte dos serviços não dispõe equipamentos para estudos funcionais na prática diária. Por outro lado, os estudos estruturais com TC e RM tem um papel importante na avaliação de pacientes com demência.^{157,158}

Neuroimagem estrutural

A neuroimagem estrutural do cérebro, durante muito tempo, tem sido considerada importante apenas para “excluir” lesões intracerebrais como causa de demência (p.ex., tumores, hematomas, hidrocefalia, tratáveis cirurgicamente). Entretanto, mais recentemente, seu papel vem aumentando para também “incluir” diagnósticos (p.ex., doenças neurodegenerativas, doenças cerebrovasculares), onde se destacam aspectos considerados característicos de determinados tipos de demência (como atrofia hipocampal, como marcador precoce e sensível da DA, ou a presença de infartos corticais e subcorticais e de lesões da substância branca características da DV), embora não haja um critério definitivo para o diagnóstico.^{159,160} Deve-se ressaltar que apesar da presença de DCV na TC ou RM, esta não é diagnóstica de DV de modo seguro.¹⁶¹ Por outro lado, a ausência de lesões cerebrovasculares na TC ou RM oferece forte evidência contra uma etiologia vascular da demência.⁴⁸

Assim, a neuroimagem estrutural vem sendo realizada de modo rotineiro na avaliação das demências, e diversos consensos utilizados recomendam o uso de neuroimagem estrutural (TC ou RM) na elaboração diagnóstica de um quadro demencial, assim como para excluir causas tratáveis e reversíveis. Além disso, parte dos critérios diagnósticos para DV requer de modo expresso a neuroimagem como item fundamental. A TC de crânio é geralmente utilizada em situações agudas, e nas crônicas quando a RM não se

Tabela 2. Protocolo A. Proposta para triagem (as referências originais e as diversas traduções e validações podem ser encontradas no texto).

Testes	Autor original [tradução/validação]
MEEM	Folstein et al. [Brucki et al.]
Fluência verbal semântica (animais)	Lezak [Brucki et al.]
TDR (CAMCOG)	Roth et al. [Bottino et al.; Bueno; Moreira et al.]

encontra disponível ou contraindicada. Embora a TC seja ainda usada de modo frequente, a RM é correntemente o método de escolha na avaliação de demências, e especialmente no diagnóstico da DV.^{158,162}

Aspecto possível de ser avaliado com a neuroimagem é a questão da relevância das lesões, através dos parâmetros topografia e extensão, que se reporta à importância da localização e a dimensão da(s) lesão(ões), conforme considerações acima. O NINDS-AIREN³⁸ e as diretrizes operacionais para os seus aspectos radiológicos¹⁶³ são importantes para esse objetivo (ver adiante).

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A TC do crânio tem um uso limitado na pesquisa clínica por demonstrar apenas doença mais grave, os achados são de quantificação difícil e ocorre exposição significativa à radiação. Entretanto, ainda vem sendo bastante utilizada na prática clínica em diversos países e no nosso meio, fazendo parte de critérios diagnósticos da DV. É muito útil para excluir outras doenças potencialmente passíveis de tratamento (cirúrgico), como tumores, hematomas, hidrocefalia, sendo que o resultado positivo de tal procedimento parece ficar entre 1% e 10%.¹⁶⁴ Tem um lugar também em situações agudas (diagnóstico diferencial infarto vs hemorragia). Ainda deve ser utilizada em situações nas quais a RM não é possível, como no caso de pacientes com marca-passo cardíaco e por motivos psicológicos, ou quando não há equipamento de RM disponível. É aceito que a TC deva ser realizado na avaliação de pacientes com suspeita de DV, considerando as ponderações acima, na elaboração diagnóstica, pois possibilita visualizar infartos córtico-subcortiais (territórios de vasos grandes) e leucoaraiose (doença de vasos pequenos), sendo falho na demonstração de lesões menores. É difícil diferenciar na fase crônica hemorragias de infartos, por isso, o número, volume e localização de hipointensidades decorrentes devem ser descritos, em vez de infartos e hemorragias. Hemorragias agudas e subagudas são claramente diferentes de infartos e devem ser descritos de acordo.⁸⁰ As informações que podem ser obtidas de ima-

Tabela 3. Protocolo B (as referências originais e as das diversas traduções e validações podem ser encontradas no texto).

Testes	Autor original [tradução/validação]
Global	
MEEM	Folstein et al. [Brucki et al.]
CAMCOG (global)	Roth et al. [Bottino et al.; Bueno; Moreira et al.]
Orientação	
Orientação: tempo e espaço (MEEM)	–
Atenção	
Extensão de dígitos [od e oi*] (WAIS)	Wechsler [Nascimento]
AITB; Reitan [Hamdan e Hamdan]	
Teste das Trilhas (TMT) [formas A e B]	
Função executiva	
Fluência verbal semântica (animais)	Lezak [Brucki et al.]
Fluência verbal fonêmica (F-A-S)	Lezak [Machado et al.]
Abstração (CAMCOG)	–
Teste das Trilhas (TMT) [formas A e B]	–
CLOX (1 e 2)	Royall et al. [Matioli e Caramelli]
Memória	
Subitens de memória (CAMCOG)	–
Lista de palavras (CERAD)	Morris et al. [Bertolucci et al.]
Linguagem	
Subitens de linguagem (CAMCOG)	–
Nomeação (CERAD)	–
Sintomas de comportamento e psicológicos	
Inventário Neuropsiquiátrico (NPI)	Cummings et al. [Camozzato et al.]
Escala de depressão (CESDS – escala de Cornell)	Alexopoulos et al. [Carthery-Goulart et al.]
Função (AVDs)	
Questionário Atividades Funcionais (FAQ)	Pfeffer et al. [Jacinto]
Estadiamento	
Estadiamento Clínico da Demência (CDR)	Hughes et al.; Morris [Maia et al.]

*od: ordem direta; oi: ordem inversa.

gens de TC, no diagnóstico da DV, compreendem atrofia hipocampal (ver adiante) e alteração da substância branca (hipodensidades) (leucoaraiose), que podem ser descritos usando escalas qualitativas.^{165,166}

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A RM é o instrumento de imagem ideal na elaboração diagnóstica da DV (e no CCV senso amplo) por ser a modalidade de maior sensibilidade e resolução espacial, e oferecer a maior quantidade de dados confiáveis. A intensidade do campo magnético preferencial é de 1,5T ou mais intenso,¹⁶⁷ podendo ser aceitável de 0,5T. As sequências básicas necessárias são: 3DT1, T2, T2FLAIR (“Fluid-Attenuated Inversion Recovery”) e GET2 (gradiente-eco). As

3 primeiras provem informação da anatomia e a presença de infartos, lacunas, hiperintensidades da substância branca (HSB) e outras patologias, enquanto a última detecta hemorragias.¹⁶⁸ As imagens em GET2 são sensíveis a micro-hemorragias, que aparecem como lesões hipointensas devido a inhomogeneidade no campo local causada pelo depósito de ferro no tecido cerebral, podendo ser visto em até 65% dos pacientes com diagnóstico de DV. Essa sequência permite visualizar micro-hemorragias assintomáticas, permitindo assim um diagnóstico presuntivo de AAC mais precoce. A AAC, diferente das lesões relacionadas com hipertensão, é geralmente associada a micro-hemorragias nas junções córtico-subcorticais. Até recentemente, as formas esporádicas de AAC passavam insuspeitadas antes da ocor-

rência de uma hemorragia lobar, condição clínica mais bem estudada associada à AAC.^{43,169-172} As sequências em T2 e FLAIR demonstram edema e gliose, sendo sensíveis à lesão isquêmica devida a doença de vasos pequenos e grandes. A doença de vasos pequenos causa infartos incompletos ou completos na substância branca ou nos núcleos subcorticais da substância cinzenta aparecendo nas imagens em FLAIR como hiperintensidades, enquanto os infartos completos se apresentam como lacunas (diâmetro de 2-15 mm) e aparecem hipointensas em relação ao tecido cerebral e isointensas em relação ao LCR.^{25,158} A visualização de lesões talâmicas é superior em T2 em comparação ao FLAIR (97% vs 55% de lesões detectadas), o mesmo ocorre em lacunas nos gânglios da base e regiões infratentoriais.^{173,174}

As informações que podem ser obtidas de imagens de RM, à semelhança da TC, também compreendem atrofia hipocampal (ver adiante) e alteração da substância branca (hiperintensidades) (leucoarrose), que podem ser descritas usando escalas qualitativas.^{166,175-177}

As hiperintensidades da substância branca (periventriculares e profundas) podem ser avaliadas e graduadas visualmente em imagens axiais em FLAIR com a escala de Fazekas modificada, com 3 níveis de gravidade (leve, moderada e acentuada).¹⁷⁷ A escala ARWMC (“Age-Related White Matter Changes”) permite avaliar visualmente o grau de alterações da substância branca em TC e em RM, com uma escala de 4 pontos aplicados a cortes axiais e pontuada em dois planos.¹⁶⁶

As técnicas baseadas em difusão também vem se mostrando importantes. A aquisição de imagens em difusão (DWI) é necessária na detecção de ictus vascular agudo. A aquisição com tensor de difusão (DTI) é uma técnica que permite avaliar melhor a integridade das fibras da substância branca, que pode não ser aparente com as imagens convencionais. A DTI avalia a difusão da água em cada uma das três direções principais permitindo a quantificação do grau de anisotropia e a direção local das fibras. A difusão da água é anisotrópica (dependente de direção) nas fibras da substância branca, pois os axônios e as bainhas de mielina atuam como barreiras. Como consequência, em axônios a difusão da água é significativamente maior ao longo do eixo dessas fibras, provendo assim uma medida do tensor.¹⁷⁸ As duas derivadas principais da DTI são a anisotropia fracionada (DTI-FA) e a tractografia (DTI-TR). A DTI-FA é uma medida do grau de anisotropia do processo de difusão e varia de 0 (zero), quando a difusão é isotrópica (irrestrita em todas as direções) a 1 (um), quando a difusão ocorre apenas ao longo de um eixo (e inteiramente restrita para as outras direções). Pode fornecer informação sobre a orientação das fibras, assim como verificar sua integridade das fibras através de quantificação

em comparação a controles ou territórios normais. Essa técnica é especialmente importante na DV, considerando a grande extensão da substância branca.¹⁷⁹⁻¹⁸³ A DTI-TR permite a visualização dos feixes de associação, comissurais e de projeção, que interconectam as variadas áreas corticais e as estruturas subcorticais, e sua interrupção gerando variadas síndromes de desconexão. Essas técnicas ajudam de modo importante a compreensão da fisiopatologia das manifestações decorrentes das lesões vasculares cerebrais, embora ainda não venham sendo utilizadas rotineiramente na prática clínica.^{178,184}

Adicionalmente, a RM (sequência em FLAIR) permite avaliar o grau de acometimento das vias colinérgicas. O sistema colinérgico central é constituído pelos núcleos colinérgicos (núcleo basal de Meynert [nbM] e o núcleo septal medial-núcleo da banda diagonal de Broca [nmS-nbDB]) e suas extensas projeções através dos hemisférios cerebrais.^{179,185} É importante na neuromodulação de funções cognitivas,¹⁸⁶ principalmente atenção, função executiva e memória. Sabe-se que na DA ocorre lesão primária do nbM e da nbDB, enquanto na DV, além de poder haver lesão vascular direta dos mesmos, ocorre, com maior frequência, lesão de fibras do sistema no seu trajeto pelo fórnix e na substância branca subcortical por HSB. Foi proposto um esquema de pontuação que permite mapear HSB estrategicamente localizadas no trajeto das vias colinérgicas e sugerir a intensidade de lesão sofrida, em face ao escore desse esquema (CHIPS [“Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale”]).¹⁸⁷

A RM como visto, faz parte de diversos critérios diagnósticos da DV, e no mais frequentemente utilizado NINDS-AIREN, sendo considerada essencial para estabelecer o diagnóstico de DV provável, e sem a qual o diagnóstico alcança a categoria de “possível” apenas.³⁸ Além disso, os critérios especificam quais territórios vasculares são “relevantes” para DV. Utilizando as diretrizes operacionais de como classificar os aspectos radiológicos dentro dos critérios do NINDS-AIREN, a confiabilidade diagnóstica entre profissionais que avaliaram imagens aumentou significativamente de 40% para 60%¹⁶³ (Classe II).

ATROFIA HIPOCAMPAL

A atrofia hipocampal é um marcador precoce da DA,¹⁶⁵ porém não específico.¹⁸⁸ Foi também descrita em pacientes com diagnóstico clínico de DV (e outras condições), embora de modo menos frequente. Sua presença em casos que não apresentam lesão vascular direta da região ou em áreas relacionados por conexões não tem ainda uma explicação adequada. Poderia ser atribuída à (i) DA associada, (ii) degeneração secundária (desafereção), (iii) isquemia subclínica ou (iv) esclerose hipocampal (pouco frequente).^{67,173,189}

O grau de atrofia pode ser estimada com TC. Porém a avaliação com RM é mais confiável. A avaliação do grau da atrofia pode ser feita utilizando diversas técnicas, como a avaliação visual e as medidas volumétricas (manuais ou automatizadas), supostamente de maior precisão e confiabilidade. Estudos comparativos mostraram boa correlação entre essas técnicas.¹⁹⁰ A comparação do volume hipocampal avaliado por técnica automatizada e por meio visual de pacientes com comprometimento cognitivo, com DA e controles normais, mostrou resultados similares.¹⁹¹ Desse modo, a avaliação visual pode ser facilmente empregada na prática clínica, assim como na pesquisa clínica, principalmente em estudos transversais. O grau de atrofia hipocampal pode ser avaliado pela RM através de duas escalas visuais. A escala de 0-3 pontos considera os espaços liquóricos subaracnóides peri-hipocampais (largura dos sulcos coróide e hipocampal) e ponto de corte de ≥ 2 foi considerada evidência de atrofia hipocampal qualitativa na DA.^{192,193} replicado pelo mesmo grupo, com exemplos dos diversos graus de atrofia nos planos axial e coronal.¹⁹⁴ A escala de 0-4 pontos considera os espaços liquóricos peri-hipocampais (largura do sulco coróide, largura do corno temporal) e altura da formação hipocampal, com os escores 0-1 obtido por controles e 2-4 para pacientes com DA.¹⁷⁶

Estudo com RM mostrou a presença de atrofia hipocampal na DV (subtipo DVIS), sendo porém de menor magnitude em relação à DA e de maior em relação a controles normais (DV: $4,184 \pm 926$, DA: $3,722 \pm 857$, CN: $5,739 \pm 831$ cm³), considerando casos com nível de gravidade de demência comparável.⁶⁷ Entretanto, um estudo clínico-radiológico mostrou ainda que na DV (DVIS) leve não foi observada atrofia hipocampal.¹⁹⁵

Os estudos com pacientes com DV (tipo DVIS), contam com poucos casos com verificação neuropatológica. Alguns mostraram a presença de lesões degenerativas (estágios III-IV de Braak e Braak), representando, portanto, quadro de DM. A patogênese da atrofia hipocampal na DVIS parece variável, podendo refletir a associação de patologias isquêmica e neurodegenerativa.^{67,173,189,196} Outro estudo neuropatológico na DVIS, DA e controles normais mostrou perda de neurônios piramidais na região CA1 do hipocampo nos grupos DA e DVIS, com atrofia hipocampal de padrão similar e perda neuronal semelhante nos dois grupos patológicos. A causa da perda neuronal na DA está relacionada a depósito de proteínas anormais enquanto a causa na DVIS, na ausência de outras patologias, poderia ser atribuída à lesão por patologia microvascular.¹⁹⁷ Finalmente, a comparação do número de neurônios em estudo neuropatológico quantitativo mostrou que na DA o número de neurônios foi significativamente menor em comparação a DVIS. Independente da causa, o número de

neurônios na região CA1 correlacionou-se com o volume hipocampal derivado da imagem de RM e escores de memória. O estudo permitiu concluir que a perda neuronal mostrou-se maior na DA em comparação a DVIS e que a gravidade da perda mostra a correlação com estrutura e função entre os subtipos causais.¹⁹⁸

Além disso, a sequência de RM ponderada em T2 ou FLAIR pode ser utilizada para distinguir a natureza da atrofia hipocampal. O sinal elevado, embora possa ser observado na DA, não é característico dessa condição, sendo encontrado com maior frequência na esclerose hipocampal. Por outro lado, as alterações isquêmicas dessa região podem ser melhor distinguidas na sequência em FLAIR.¹⁹⁹

Assim, diversos estudos, clínico-radiológicos e neuropatológicos, mostraram que pode haver atrofia dos hipocampos em casos com DV em comparação a controles normais, porém de magnitude menor se comparada à atrofia encontrada na DA.⁷¹

A constatação da presença de possível papel de atrofia hipocampal na DV é de interesse por numerosas razões que seguem. A DV em indivíduos mais idosos encontra-se frequentemente associada a patologia de DA, com a DV pura sendo considerada incomum por alguns autores. Portanto, é importante determinar se a dimensão hipocampal pode ajudar a atribuir o comprometimento cognitivo de um paciente a uma ou outra patologia. Considerando que o hipocampo seja afetado diretamente por processo isquêmico poderia contribuir à semelhança de uma apresentação clínica de demência decorrente de quer doença neurodegenerativa, quer vascular isquêmica. Finalmente, desde que fatores vasculares conhecidamente promovem patologia de DA, o hipocampo pode estar duplamente atingido pelas alterações vascular e degenerativa.¹⁹⁵ Portanto, o exame das dimensões do hipocampo assume grande importância em pacientes com comprometimento cognitivo presumivelmente devido a fatores vasculares.^{67,189,197,200}

A sensibilidade e a especificidade globais para a detecção de DA leve a moderada vs controles foram 85% e 88% em um estudo de metanálise e a precisão da atrofia hipocampal na DA leve variou de 67% a 100% em uma revisão sistemática.^{162,201} Entretanto, não foram encontrados estudos semelhantes relacionados à DV.

Neuroimagem vascular

A avaliação neurovascular, compreende, além do exame clínico, numerosos exames complementares, como a ultrassonografia (USG) das artérias carótidas e vertebrais cervicais e a angiografia por TC ou RM das artérias carótidas e vertebrais extracranianas (desde sua origem) e as intracranianas, visando detectar patologia vascular (placas ateromatosas, estenoses) que possa estar relacionada com

desordens de fluxo e de perfusão com potencial de causar lesão cerebral.²⁰²

A USG costuma ser o primeiro exame a ser utilizado, embora permita apenas visualizar as artérias carótidas cervicais em parte do seu trajeto e as artérias vertebrais de modo limitado. Entretanto, oferece a visualização não invasiva da parede vascular, com detecção de placas ateroscleróticas e estenoses. Pode-se, também, medir a espessura médio-intimal das carótidas, marcador precoce de patologia da parede e que se constitui em fator de risco vascular. As características do fluxo sanguíneo também podem ser verificadas, constituindo-se em um aspecto funcional.²⁰³ A angio-RM e a angio-TC, por sua vez, oferecem a possibilidade de visualizar toda a árvore arterial cervical e intracraniana (e o sistema venoso quando necessário), com resolução elevada. A angio-TC apresenta diversas vantagens, sobretudo com o advento de equipamentos com detectores múltiplos, com possibilidade de refinado processo de pós-processamento dos dados.²⁰⁴⁻²⁰⁶

Recomendações – A neuroimagem estrutural deve ser usada na avaliação de todos os pacientes com suspeita de demência. A RM deve ser utilizada, de preferência, por permitir maior resolução espacial e visualização mais detalhada pela diversidade das sequências de aquisição (*Nível A*). A TC pode ser usada para identificar lesões vasculares variadas, na impossibilidade de utilizar a RM (*Nível B*). A atrofia hipocámpal deve ser avaliada em todos os pacientes, visando estabelecer um diagnóstico de DV pura ou associada à DA (*Nível B*). A avaliação neurovascular pode ser útil no esclarecimento clínico e para determinadas intervenções terapêuticas (*Ponto de Boa Prática*).

Neuroimagem funcional

Os aspectos funcionais da neuroimagem, muitas vezes acrescentam informações úteis para o diagnóstico, como espectroscopia de prótons por RM (¹HMRs), perfusão por TC e RM, as técnicas isotópicas, como Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET).

ESPECTROSCOPIA DE PRÓTON

A RM do crânio permite obter de modo não invasivo informação bioquímica através da ¹HMRs, na mesma ocasião das aquisições estruturais. É gerado um gráfico espectral de metabólitos (N-acetilaspártato [Naa], Cr [creatina], Co [colina], mI [mio-inositol]). O Naa é um marcador específico dos neurônios, mostrando-se reduzido (razão Naa/Cr) em casos de disfunção ou perda neuronal em uma determinada região. Estudo foi realizado considerando a

área posterior do cíngulo (CP) (giro posterior do cíngulo e pré-cuneo inferior, bilateralmente) de modo isolado, demonstrando alteração de mI/Cr na DA.²⁰⁷ Diversos estudos foram realizados em relação aos hipocampos (HC), onde o processo neurodegenerativo da DA se inicia, comparando controles normais e pacientes com DA. Os resultados indicaram diminuição do Naa/Cr nos hipocampos na DA, com declínio progressivo de acordo com o estágio da doença.²⁰⁸ Foi também feito estudo comparando as alterações dos hipocampos com as do CP, em pacientes com DA em comparação a controles normais. Mostrou, à semelhança do anterior, redução progressiva do Naa/Cr de acordo com o agravamento da DA (CDR1 e CDR 2) e que esta redução se mostrava no CP apenas no estágio mais grave (CDR3), permitindo um estadiamento por espectroscopia.²⁰⁹

Os estudos dessas estruturas na DV (HC, CP) são escassos. Foram realizados principalmente em relação ao CP, comparando com os achados em diversos tipos de demências (DA, DLFT, DCL e DV subcortical), e na DV apenas no estágio leve e com número muito reduzido de pacientes. Foi encontrada redução muito leve do Naa/Cr, porém dentro de um desvio-padrão em relação ao grupo normal. Os autores atribuem os achados à degeneração retrógrada ou disfunção neuronal no CP decorrente de doença vascular localizada em outra região cerebral.²¹⁰ Já em outro estudo, não foi encontrada diferença significativa da razão Naa/Cr no CP entre DA e DV.²¹¹ Estudo mais extenso foi realizado com pacientes com DA e DV subcortical em comparação a controles normais com medidas da distribuição dos metabólitos nos lobos frontal e parietal e os hipocampos. Os casos de DA e de DV mostraram perfis metabólicos diferentes, permitindo melhora do diagnóstico diferencial entre os dois tipos de demência altamente prevalentes.²¹²

Desse modo, a ¹HMRs na DV, assim como na DA, pode ser útil como recurso diagnóstico, sobretudo do subtipo subcortical, assim como no diagnóstico diferencial com a DA em casos suspeitos de associação DA com DCV (DM).

NEUROIMAGEM ISOTÓPICA

O SPECT e o PET são utilizados com frequência como parte da elaboração diagnóstica em clínicas de demência e como complemento de imagem estrutural em casos de diagnóstico diferencial difícil. O mais utilizado é o estudo da perfusão cerebral com SPECT (99mTc-HMPAO), sendo o estudo com PET (¹⁸F-FDG), para medida do metabolismo da glicose, menos disponível e menos utilizado no nosso meio.^{157,159,213}

Embora tenham sido mais amplamente utilizados na DA, alguns estudos com SPECT foram desenhados para comparar esta com outras demências. Mostraram sensibilidade e especificidade para DA vs DV de 71% e 75%,

respectivamente.²¹⁴ Outros estudos mostraram resultados variados, parecendo ter utilidade para distinguir DA da DV, podendo ser sugerido sua utilização seletiva ou como complemento da avaliação clínica da neuroimagem estrutural por TC.²¹⁵ A avaliação de DVIS (tipo Binswanger) com SPECT (e TC) mostra comprometimento frontal precoce nos casos leves, e nos casos graves, hipoperfusão difusa.²¹⁶

Foi possível diferenciar a DA da DV por PET. Este mostrou um padrão parietotemporal de hipometabolismo na DA, enquanto o lobo frontal foi o predominantemente atingido na DV.²¹⁷

Padrões regionais distintos de hipoperfusão como visto pelo SPECT, ou hipometabolismo, visto com PET, podem ajudar na diferenciação dos diversos tipos neurodegenerativos e a DV. As imagens com SPECT e PET, na DV mostram padrões diversos de acordo com o subtipo de DV – como o padrão multifocal, visto na demência por infartos múltiplos, ou com padrão mais difuso associado a lesão extensa da substância branca e lacunas.¹⁵⁹

A neuroimagem isotópica de neurotransmissores pode ter interesse em alguns tipos de demência, como na DA, DCL e DV, nas quais o sistema colinérgico encontra-se atingido. Foram desenvolvidos radiotraçadores que permitem visualizar receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos cerebrais.²¹⁸

Recomendações – O uso de ¹HMRs pode ser útil em determinados casos de DV e na diferenciação com DM (*Opção prática*). O SPECT e PET podem ser utilizados em casos onde permanece incerteza diagnóstica após a elaboração clínica e imagem estrutural, e não devem ser usadas como a única avaliação de imagem (*Ponto de Boa Prática*).

Exame de sangue

O exame de sangue é reconhecido como parte importante de uma avaliação geral de um paciente que se apresenta com transtornos cognitivos, com objetivos que compreendem (i) identificar comorbidades e/ou complicações; (ii) revelar fatores de risco em potencial; (iii) explorar causas de estados confusionais frequentemente associados, e (iv) mais raramente, identificar a causa primária da demência.

Transtornos cognitivos podem estar associados a um amplo leque de condições metabólicas, infecciosas e tóxicas, que devem ser identificadas e tratadas. A maior parte dessas condições não conta com evidência específica, a partir de ensaios randomizados e controlados demonstrando que o tratamento irá reverter os sintomas cognitivos. Entretanto, o médico especialista frequentemente lida com pacientes que apresentam estados confusionais, progressão

rápida do quadro ou apresentação atípica, nos quais o exame de sangue pode ter valor diagnóstico.²

Os fatores de risco vascular merecem consideração à parte na DV. Esta, assim como o espectro do CCV, encontra-se ligada de modo indissociável à DCV (e a ictus vascular), e as doenças vasculares encontram-se sujeitas a variados fatores de risco. Estes são numerosos, compreendendo metabólicos, tóxicos, genéticos, cardiovasculares, demográficos. Dividem-se ainda em modificáveis (a maior parte) e não modificáveis, sendo portanto suscetíveis a medidas preventivas.^{27,88} Extenso estudo caso-controle multicêntrico recente mostrou que entre os numerosos fatores de risco para ictus vascular cerebral, apenas 10 encontram-se associados a 90% dos riscos para ictus. Este estudo contou com 3.000 casos (com ictus isquêmico: n=2337 [78%]; com ictus hemorrágico intracerebral: n=663 [22%]) e 3.000 controles. Fatores de risco para todos os ictus foram: história de hipertensão arterial, tabagismo corrente, razão cintura-quadril, escore de dieta de risco, atividade física moderada, diabetes mellitus, ingestão excessiva de álcool, estresse psicossocial e depressão, causas cardíacas e razão da apolipoproteína B para A1. Coletivamente, esses fatores de risco responderam por 90,3% de todos os ictus. Esses fatores de risco foram todos significativos para ictus isquêmico, enquanto hipertensão arterial, tabagismo, razão cintura-quadril, dieta e ingestão de álcool mostraram-se fatores de risco significativos para ictus hemorrágico intracerebral. Esses achados sugerem que 10 fatores de risco estão associados a 90% do risco para ictus (Classe I).⁵⁴ Os resultados de estudo de 10 anos em relação a fatores de risco mostraram algumas questões importantes quanto ao rebaixamento cognitivo se encontrar associado a fatores de risco de ictus, na ausência de ictus clínico e de demência. É proposto, com frequência, que doença vascular subclínica provê uma ligação importante entre os principais fatores de risco para ictus e função cognitiva.²¹⁹ Mesmo idosos em bom estado de saúde apresentam alterações cerebrais isquêmicas antes de desenvolver DCV diagnosticada clinicamente.²²⁰ Tais aspectos permitem uma hipótese que lesões cerebrais relacionadas a DCV, atrofia cerebral mais rápida, anormalidades da substância branca cerebral e infartos cerebrais clinicamente assintomáticos se constituem em possíveis mecanismos vinculando riscos vasculares com riscos de futuros ictus vasculares e funcionamento cognitivo.²²¹ Os fatores de risco genéticos são considerados à parte (ver adiante).

Recomendações – Os seguintes itens do exame de sangue são geralmente propostos como mandatórios para todos os pacientes na primeira avaliação, como potencial causa de comprometimento cognitivo ou como comor-

bilidade (hemograma, VHS, eletrólitos, glicose, testes de função renal e hepática, e TSH) (*Nível A*). Os exames que representam fatores de risco vascular também devem ser solicitados de rotina (*Nível A*). Testes mais detalhados podem frequentemente ser necessários, como dosagem de vitamina B12 e testes sorológicos para sífilis, HIV, entre outros, em casos selecionados (*Ponto de Boa Prática*).

Outros exames

LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO

O exame do líquido cefalorraqueano (LCR) é mandatório na suspeita de doença inflamatória, vasculites ou desmielinização, assim como em casos de demências rapidamente progressivas. Adquiriu posição importante no diagnóstico das demências neurodegenerativas (DA, DFT, DCL, DCJ) com o estudo de marcadores baseados no beta-amiloide e na proteína tau. A DA vs outras demências mostrou uma diminuição do A β 42 na DV em comparação a controles (DA vs DV: especificidade 71% (Classe II)).²²² A análise ROC mostrou que A β 42 poderia discriminar DA da DV. Resultados semelhantes foram obtidos quando A β 42 foi empregado para distinguir DA com HSB da DV. A A β 42 mostrou-se um recurso importante para discriminar DA vs DV e possivelmente melhorar a precisão diagnóstica dos casos classificados de DM com base na presença de lesões vasculares na neuroimagem.²²³ A proteína tau no LCR mostrou alta sensibilidade para o diagnóstico de DA e de DA+DCV, entretanto, a especificidade apresentou-se baixa, já que a maior parte de pacientes com DV tinham concentração elevada da tau no LCR (86%). A proteína tau na DV mostra resultados conflitantes - a especificidade variou entre 14% e 83% (Classes II-III) em comparação à DA.^{224,225} A avaliação líquórica da proteína tau e da A β 42 se constitui em importante marcador diagnóstico da DA (com aumento significativo da tau e redução da A β 42 na DA leve). Já na DV, a avaliação da associação da tau total e do A β 42 mostrou níveis mais reduzidos de tau e mais elevados de A β 42 em comparação à DA, com especificidade de não-DA de 48% devido principalmente a níveis elevados de tau e um valor preditivo negativo elevado.²²⁴ Este estudo foi confirmado comparando pacientes com DA, DV e DA com DCV²²³ e pela comparação da DA leve com DV, que mostraram diferença clara entre esta e outras condições avaliadas (DA grave, CCL, DCL e DFT).²²⁷

Recomendações – O exame do LCR é recomendado em determinadas situações (doenças inflamatórias, vasculites, demências rapidamente progressivas) (*Ponto de Boa Prática*). Os marcadores baseados na proteína tau e no A β 42 podem ser usados como complemento em casos de dúvida diagnóstica (*Nível B*).

ELETOENCEFALOGRAFIA

A eletroencefalografia (EEG) é um exame amplamente disponível, não invasivo e adequado para registros repetidos. Aspectos normais ou diversos tipos de alterações foram encontrados nas demências neurodegenerativas. Poucos estudos exploraram o diagnóstico diferencial com confirmação patológica. Uma série de casos foi relatada, com confirmação neuropatológica, de DA, DA com DCV e controles, com avaliação EEGráfica de modo cego, que mostrou anormalidades na maior parte dos pacientes de ambos os grupos patológicos. Um EEG normal apresentava um valor preditivo negativo de 0,825 quanto ao diagnóstico de DA nessa amostra (Classe II).²²⁸ O EEG visual e o EEG quantitativo (qEEG) podem ser utilizados no diagnóstico diferencial entre DA e DVIS, porém apenas parâmetros seletivos do qEEG quantitativo puderam ser úteis na diferenciação das duas condições com o mesmo nível de gravidade.²²⁹

Amnésia transitória epiléptica devido a crise focal temporal pode ser confundente e o EEG pode ter valor diagnóstico nessa situação.²³⁰

O EEG pode ser necessário em certas situações, diante de dúvida diagnóstica,²³¹ porém não se constitui em um exame de rotina na demência.²³²

Recomendações – O EEG pode ser um complemento útil na elaboração diagnóstica (*Opção prática*). Pode ser útil no diagnóstico diferencial de amnésia transitória epiléptica vs ataque isquêmico transitório (*Nível B*).

EXAME GENÉTICO

Diversas demências neurodegenerativas se apresentam de modo hereditário tendo sido identificados os diversos genes subjacentes (DA, DFT, DH). A DV, que decorre de DCV, e as doenças vasculares encontram-se relacionadas a algumas formas genéticas. As desordens monogênicas associadas à DV compreendem defeitos genéticos conhecidos, como na CADASIL (“Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarctions and Leukoencephalopathy”) (*NOTCH 3*), variantes hereditárias de AAC (*APP, CISTATINA C, TRANSTHYRETIN, GELSOLIN, ABrit, ADan*), doença falciforme (*HBB* e outros genes da hemoglobina), doença de Fabry (*GLA*), homocistinúria (*CBS* e outros genes). Além disso, são encontradas angiopatias raras, como CARASIL (“Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy”), vasculopatia cérebro-retiniana e HERNIS (“Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy, and Stroke”).^{7,169,233}

Causas genéticas únicas de ictus vascular, substrato da DV, são consideradas relativamente raras. Mais frequentemente, associam-se influências genéticas múltiplas sobre os próprios fatores de risco vascular, influenciando sua pato-

gênese e gravidade.²³⁴ Além disso, parece haver atualmente concordância que uma história familiar positiva constitui fator de risco para ictus vascular e a influência genética pode variar de acordo com os subtipos de ictus, na verdade uma doença que representa um efeito final relativamente homogêneo de mecanismos etiopatogênicos extremamente variáveis.^{235,236} Existe uma relação extensa de condições familiares associadas a ictus isquêmico e hemorrágico, compreendendo as relacionadas a doenças do tecido conjuntivo, doenças hematológicas, entre outras.^{234,237,238} Qualquer causa genética que possa estar relacionada a ictus vascular, em teoria, pode levar ao surgimento de um quadro demencial pelo acúmulo progressivo de lesões de localização e extensão variável ou pelo surgimento de lesões em locais específicos (estratégicos) de alta relevância cognitiva.

Entre as condições que podem causar DV, encontram-se duas relevantes em nosso meio - a anemia falciforme e o CADASIL.

A anemia falciforme é uma condição frequente e que pode levar a comprometimento cognitivo progressivo, na infância, adolescência, assim como no adulto. A hemoglobina S é o substrato do quadro, podendo se apresentar em forma heterozigota (HbSA) e homozigota (HbSS), ocorrendo em negros e afrodescendentes.²³⁹ A forma homozigota é a mais comumente associada a lesão vascular cerebral, sendo que 11% desenvolve infartos cerebrais até os 20 anos e pelo menos 25% sofre infartos até os 45 anos (10% entre os heterozigotos). As principais manifestações neurológicas são ictus vasculares (silenciosos, transitórios, infartos, hemorragias) cerebrais, levando a comprometimento cognitivo.^{240,241}

O CADASIL é doença hereditária de transmissão autossômica dominante e alta penetrância, constituindo, possivelmente também em nosso meio, a causa genética mais comum de infartos cerebrais em adultos. Resulta de mutações do gene *NOTCH 3*, localizado no cromossomo 19, com prevalência aproximada 4/100.000 habitantes, que codifica o receptor transmembrana Notch 3. As manifestações e a evolução de CADASIL variam em diferentes famílias e entre pessoas da mesma família.²⁴² As manifestações principais são enxaqueca com aura, ataques isquêmicos transitórios, isquemia da substância branca subcortical e infartos lacunares. A neuroimagem mostra alterações características, que aumentam com passar do tempo. Comprometimento cognitivo e demência costumam surgir tardiamente em pacientes com manifestações claras da doença. Indivíduos jovens e assintomáticos, por alguns anos, podem ter desempenho normal em testes cognitivos. A demência, do subtipo subcortical, se desenvolve em pelo menos 1/3 dos pacientes, com incidência crescente com a idade, chegando, p.ex., a 60% em indivíduos com 60 anos ou mais

com manifestações clínicas.²⁴³ Os critérios diagnósticos do NINDS-AIREN modificado para DVIS mostraram melhor sensibilidade (90%) para o CADASIL.²⁴⁴

Recomendações – O exame genético de mutações patogênicas conhecidas pode ser realizado, quando disponível, principalmente com objetivo de aconselhamento genético e pesquisa clínica. Deve ser feito em centro especializado, com aconselhamento apropriado do paciente e familiares e com consentimento (*Ponto de Boa Prática*).

BIÓPSIA

Investigações adicionais podem oferecer informação importante no diagnóstico diferencial da demência (como dosagens de enzimas, aminoácidos, anticorpos, entre outros). A biópsia de determinados tecidos pode ser importante, como a de pele na CADASIL e cerebral nas vasculites primárias. A biópsia de pele na CADASIL apresenta especificidade elevada (quase 100%), porém sensibilidade baixa (inferior a 50%). Uma técnica de marcação imunológica usando anticorpos monoclonais para pesquisa dos fragmentos anormais de receptor acumulados na pele biopsiada demonstrou alta sensibilidade (96%) e especificidade (100%) para o diagnóstico em casos suspeitos.^{245,246}

Recomendações – A biópsia pode oferecer um diagnóstico específico em algumas condições menos frequentes. Deve ser realizada em centros especializados em casos cuidadosamente selecionados (*Ponto de Boa Prática*).

Revelação do diagnóstico

A revelação diagnóstica na demência conta com conhecimentos ainda limitados quanto à atitude dos médicos e a reação dos pacientes e familiares. Os estudos sobre a questão focam o problema principalmente em torno da DA e a maior parte desses estudos foram realizados na UE, GRB e EUA, faltando ainda nos países em desenvolvimento. As diretrizes quanto a esta questão tendem a ser variadas, diferindo muitas vezes entre os níveis dos médicos envolvidos (generalistas, especialistas) e deveriam levar em conta sua complexidade clínica e os aspectos ligados a diversidade cultural.²⁴⁷⁻²⁵⁰ Extensa revisão da literatura sobre a evidência existente quanto à revelação diagnóstica na demência mostrou-se inconsistente e limitada, sendo as perspectivas das pessoas demenciadas em grande parte negligenciadas. Tal estado de conhecimento parece divergir entre as diversas propostas de diretrizes correntes a respeito da revelação (Classe II).²⁵¹ A informação diagnóstica adequada pode ser considerada uma intervenção básica no cuidado da demência e deveria ser realizada sem causar estresse para o pa-

ciente ou cuidador e facilitar a orientação. Desse modo a prática deveria incluir um planejamento e um desempenho cuidadoso na revelação diagnóstica.²⁵²

Estudos específicos sobre a revelação diagnóstica em relação à DV (e ao CCV que a precede) não foram encontrados. Considerando a DV em estágio leve (e principalmente no caso do CCV não-demência [CCLV ou VCCND]), a revelação pode ser importante para encorajar a adesão ao tratamento no sentido de prevenir ou de atenuar a progressão para estádios mais graves. Entretanto, essa revelação deve ser feita de maneira cautelosa, principalmente em pacientes mais idosos, considerando a possibilidade da existência de processo neurodegenerativo associado. Cumpre lembrar que tais associações, lesões vasculares e neurodegenerativas, tendem a ter manifestação clínica mais expressiva¹⁷ e que o controle dos fatores passíveis de tratamento preventivo em relação ao aspecto vascular favorece ambas as condições e reverte em benefício para o paciente.

Recomendações – A revelação do diagnóstico, quando feita, deve ser de modo cuidadoso, levando em consideração características psicológicas e culturais do paciente, e ser acompanhada por informação sobre as eventuais consequências no que diz respeito à possível progressão da doença. Considerando a DV (e principalmente o CCV não-demência), o esclarecimento que medidas preventivas possam eventualmente reverter em uma prognóstico mais favorável pode levar à melhor adesão dos pacientes às mesmas, inclusive se considerada eventual associação com processo neurodegenerativo (*Ponto de Boa Prática*).

Conclusão

Os procedimentos de avaliação visando o diagnóstico da DV requer a contribuição de muitas habilidades profissionais diferentes. Desse modo, o ideal é que a elaboração diagnóstica seja feita por equipe multidisciplinar. Neurologistas devem estar envolvidos com psiquiatras e geriatras no desenvolvimento e liderança de equipes multidisciplinares responsáveis pela prática clínica e a pesquisa. A presente proposta contribui para a definição dos padrões de diagnóstico, através de evidência comprovada em vários níveis, da DV. Adicionalmente, deve ser considerado que apenas cerca da metade da população dos pacientes com CCV apresenta quadro de demência, o que torna necessário, futuramente, produzir um trabalho visando o estabelecimento de critérios e elaboração diagnóstica dessa condição.

Agradecimento – A bibliotecária Luzinete Alvarenga pela organização das referências.

Referências

1. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-1153.
2. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007;14:e1-26.
3. Rockwood K, Parhad I, Hachinski V, et al. Diagnosis of vascular dementia: Consortium of Canadian Centres for Clinical Cognitive Research consensus statement. *Can J Neurol Sci* 1994;21:358-364.
4. Rockwood K, Davis H, MacKnight C, et al. The Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition: methods and first findings. *Can J Neurol Sci* 2003;30:237-243.
5. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:713-719.
6. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:720-727.
7. 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.
8. Zhao Q, Zhou Y, Wang Y, Dong K, Wang Y. A new diagnostic algorithm for vascular cognitive impairment: the proposed criteria and evaluation of its reliability and validity. *Chinese Med Journal* 2010;123:311-319.
9. Loeb C. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Eur Neurol* 1988;28:87-92.
10. Hachinski V. Vascular dementia: A radical redefinition. *Dementia* 1994;5:130-132.
11. Ingles JL, Wentzel C, Fisk JD, Rockwood K. Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia. *Stroke* 2002;33:1999-2002.
12. Gauthier S, Rockwood K. Does Vascular MCI Progress at a different rate than does amnesic MCI? *Int Psychogeriatr* 2003;15 Suppl 1:257-259.
13. Meyer JS, Xu G, Thornby J, Chowdhury MH, Quach M. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke* 2002;33:1981-1985.

14. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* 2008;7:246-255.
15. Román GC, Sachdev P, Royall, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia, *J Neurol Sci* 2004;226:81-87.
16. Sachdev P. Vascular cognitive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:402-403.
17. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-817.
18. Jorm AF. Epidemiology: meta-analysis. In: Chiu E, Gustafson L, Ames D, Folstein MF (Eds). *Cerebrovascular disease and dementia: pathology, neuropsychiatry and management*. Londres: Martin Dunitz; 2000:55-61.
19. Launer LJ, Hofman A. Frequency and impact of neurologic diseases in the elderly of Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54:S1-S3.
20. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Comparison of stroke features and disability in daily life in patients with ischemic stroke aged 55 to 70 and 71 to 85 years. *Stroke* 1997;28:729-735.
21. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Kloudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126-1129.
22. Rockwood K, Howard K, MacKnight C, Darvesh S. Spectrum of disease in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology* 1999;18:248-254.
23. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, Feldman H, Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004;35:1010-1017.
24. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al.; for the World Federation of Neurology Dementia Research Group. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008;7:812-826.
25. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002;1:426-436.
26. Tatemichi TK, Desmond DW. Epidemiology of vascular dementia. In: Prohovnik I, Wade J, Knezevic S, Tatemichi T, Erkinjuntti T (Eds). *Vascular dementia: current concepts*. Chichester: Wiley; 1996:41-71.
27. Engelhardt E, Laks J, Cavalcanti JLS, Moreira DM, Madalen C. Demência vascular. *Rev Bras Neurol* 2004;40:5-25.
28. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 2002;109:813-836.
29. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002;203-204:29-34.
30. Jin Y-P, Di Legge S, Ostbye T, Feightner JW, Hachinski V. The reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population. *Alzheimers Dement* 2006;2:171-178.
31. Fernando MS, Ince PG. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *J Neurol Sci* 2004;226:13-17.
32. Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:564-569.
33. Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? *Postgrad Med J* 2006;82:101-105.
34. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al.; on behalf of the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-1351.
35. American Psychiatric Association Committee on nomenclature and statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, DC; 1994.
36. Organização Mundial de Saúde (OMS) (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde - Critérios Diagnósticos para Pesquisa) (CID-10-CDP). 10^a edição. 1993.
37. 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.
38. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Work Group. *Neurology* 1993;43:250-260.
39. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiology of Aging* 2003;24:213-219.
40. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970;11:205-242.
41. Chui H. Subcortical Ischemic Vascular Dementia (SIVD). *Neurol Clin* 2007;25:717-742.
42. Engelhardt E. Demência vascular. In: Bottino CMC, Laks J, Blay SL (Eds). *Demência e transtornos cognitivos no idoso*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006:177-195.
43. Chui HC. Vascular cognitive impairment: Today and tomorrow. *Alzheimers Dement* 2006;2:185-194.
44. Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin: neuropathology of cognitive impairment of vascular origin. *J Neurol Sci* 2010;299:139-149.
45. Rockwood K, Bowler J, Erkinjuntti T, Hachinski V, Wallin A. Subtypes of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13:S59-S65.

46. Engelhardt E, Moreira DM, Alves G, et al. Demência vascular: os grandes subtipos clínico-patológicos isquêmicos. *Rev Bras Neurol* 2006;42:5-15.
47. O'Brien J, Reisberg B, Erkinjuntti T. Vascular burden of the brain. *Int Psychogeriatr* 2003;15:7-10.
48. Erkinjuntti T, Haltia M, Palo J, Sulkava R, Paetau A. Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: a prospective clinical and post-mortem neuropathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1037-1044.
49. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207-210.
50. Hulette C, Nochlin D, McKeel D, et al. Clinical-neuropathologic findings in multi-infarct dementia: a report of six autopsied cases. *Neurology* 1997;48:668-672.
51. Bogousslavsky J, Regli F. Centrum ovale infarcts: subcortical infarction in the superficial territory of the middle cerebral artery. *Neurology* 1992;42:1992-1998.
52. Erkinjuntti T, Benavente O, Eliasziw M, et al. Diffuse vacuolization (spongiosis) and arteriolosclerosis in the frontal white matter occurs in vascular dementia. *Arch Neurol* 1996;53:325-332.
53. Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I. Strategic infarcts in vascular dementia: a clinical and brain imaging experience. *Arzneimittelforschung* 1995;45:371-385.
54. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al.; on behalf of the INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.
55. Robinson H. Hydrocephalus after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:479-480.
56. Sessa M. Intracerebral hemorrhage and hypertension. *Neurol Sci* 2008;29:S258-S259.
57. Soffer D. Cerebral amyloid angiopathy: a disease or age-related condition. *IMAJ* 2006;8:803-806.
58. 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.
59. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-381.
60. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002;53:647-654.
61. Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, et al. PhD Clinical Features of MRI-Defined Subcortical Vascular Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2003;17:236-242.
62. Román GC, Royall DR. Executive control function: a rational basis for the diagnosis of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13:S69-S80.
63. Alves GS, Alves CEO, Lanna ME, Moreira DM, Engelhardt E, Laks J. Subcortical ischemic vascular disease and cognition. A systematic review. *Dement Neuropsychol* 2008;2:82-90.
64. Alves GS, Alves CEO, Lanna MEO, et al. Clinical characteristics in subcortical ischemic white matter disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:173-178.
65. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.
66. Sudo FK, Alves GS, Alves CE, et al. Impaired abstract thinking may discriminate between normal aging and vascular mild cognitive impairment. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:179-184.
67. Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2000;55:1626-1635.
68. Pratt RD. Patient populations in clinical trials of the efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002;203-204:57-68.
69. Jellinger KA, Attems J. Is there pure vascular dementia in old age? *J Neurol Sci* 2010;299:150-154.
70. Korczyn AD. Mixed dementia: the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:129-134.
71. Engelhardt E. Demência mista: do conceito ao tratamento. *Rev Bras Neurol* 2004;40:33-54.
72. Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1431-1438.
73. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, Geoffre C, Moulia R, Hauw JJ. Alzheimer's disease and brain infarcts in the elderly: agreement with neuropathology. *J Neurol* 2002; 249: 1529-1534.
74. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:377-405.
75. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011 [Epub ahead of print].
76. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.
77. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.
78. Chui HC, Mack W, Jackson JE, et al. Clinical criteria for

- the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol* 2000; 57:191-196.
79. Pohjasvaara T, Mäntylä 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. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. *Stroke* 2000;31:2952-2957.
 80. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis K-J. Comparison of Different Diagnostic Criteria for Vascular Dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 1996;27:30-36.
 81. Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part I. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:150-161.
 82. Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Validity of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part II. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:162-177.
 83. Gold G, Bouras C, Canuto A, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2002;159:82-87.
 84. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:58-60.
 85. Boone KB, Miller BL, Lesser JM, et al. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects: a threshold effect. *Arch Neurol* 1992;49:549-554.
 86. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999; 174:45-50.
 87. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997;49:1096-105.
 88. Smid J, Nitrini R, Bahia VS, Caramelli P. Caracterização clínica da demência vascular: avaliação retrospectiva de uma amostra de pacientes ambulatoriais. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:390-393.
 89. Staekenborg SS, van der Flier WM, van Straaten ECW, Lane R, Barkhof F, Scheltens P. Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia. *Stroke* 2008;39:317-322.
 90. Fu C, Chute DJ, Farag ES, Garakian J, Cummings JL, Vinters HV. Comorbidity in dementia: an autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:32-38.
 91. Desmond DW. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: Is there a specific cognitive deficit? *J Neurol Sci* 2004;226:3-7.
 92. Garrett KD, Browndyke JN, Whelihan W, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment—no dementia: Comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:745-757.
 93. Nyenhuis DL, Gorelick PB, Geenen EJ, et al. The pattern of neuropsychological deficits in vascular cognitive impairment—no dementia (vascular CIND). *Clin Neuropsychol* 2004;18:41-49.
 94. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
 95. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-781.
 96. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986;149:698-709.
 97. Roth M, Huppert FA, Mountjoy CQ, Tym E. CAMDEX-R: the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly - revised. Cambridge: Cambridge University Press, 1998.
 98. Heinik J, Solomesh I. Validity of the Cambridge Cognitive Examination-Revised new executive function scores in the diagnosis of dementia: some early findings. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007;20:22-28.
 99. de Koning I, van Kooten F, Dippel DWJ, et al. The CAMCOG: A useful screening instrument for dementia in stroke patients. *Stroke* 1998;29:2080-2086.
 100. Ballard C, O'Brien J, Morris CM, et al. The progression of cognitive impairment in dementia with Lewy bodies, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:499-503.
 101. Bottino CMC, Stoppe Jr A, Scalco AZ, Ferreira RCR, Hottotian SR, Scalco MZ. Validade e confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:20.
 102. Bueno DRS. Perfil de idosos com demência e depressão: status cognitivo medido pelo CAMCOG, escolaridade e histórico de habilidades sócio-cognitivas. Tese de Mestrado, UNICAMP; 2009.
 103. Moreira IFH, Lourenço RA, Soares C, Engelhardt E, Laks J. Cambridge Cognitive Examination: performance of healthy elderly Brazilians with low education levels. *Cad Saúde Pública* 2009;25:1774-1780.
 104. Paradela EMP. Adaptação transcultural para o português do Teste Cognitivo Cambridge Revisado e desempenho do teste em idosos ambulatoriais. Tese de Doutorado. UERJ; 2007.
 105. Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti K, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R. Usefulness of the clinical Dementia Rating scale in screening for dementia. *International Psychogeriatrics* 1995;7:17-24.

106. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-1127.
107. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
108. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Tonio-Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:532-536.
109. Ribeiro PCC, Oliveira BHD, Cupertino APBC, Neri AL, Yassuda MS. Desempenho de idosos na bateria cognitiva CERAD: relações com variáveis sociodemográficas e saúde percebida. *Psicol Reflex Crit* 2010;23:102-109.
110. Graham N, Emery T, Hodges J. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:61-71.
111. Tierney MC, Black SE, Szalai JP, et al. Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1654-1659.
112. Looi JCL, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999;53:670-678.
113. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIR). San Antonio: The Psychological Corporation, 1981.
114. Wechsler D. WAIS-III: Administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.
115. Lezak MD. Neuropsychological assessment. Oxford: Oxford University Press; 1995:544-550.
116. AITB. Army Individual Test Battery. Manual of directions and scoring. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office; 1944.
117. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage: perceptual and motor skills 1958; 8:271-276.
118. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:588-594.
119. Nitri R, Lefèvre BH, Mathias SC, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico das demências. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:457-465.
120. Nascimento E. Adaptação e validação do teste WAIS-III para um contexto brasileiro. Tese de Doutorado, Universidade de Brasília. Brasília; 2000.
121. Nascimento E, Figueiredo VLM. WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicol Reflex Crit* 2002;15:603-612.
122. Bentham PW, Jones S, Hodges JR. A comparison of semantic memory in vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:575-580.
123. Ardila A, Ostrosky-Sols F, Bernal B. Cognitive testing toward the future: the example of Semantic Verbal Fluency (ANIMALS). *Int J Psychology* 2006;41:324-332.
124. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:56-61.
125. Machado TH, Fichman HC, Santos EL, et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dement Neuropsychol* 2009;3:55-60.
126. Canning SJ, Leach L, Stuss D, Ngo L, Black SE. Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurology* 2004;62:556-562.
127. Matioli MNPS, Caramelli P. Limitations in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease with brief cognitive tests. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:185-188.
128. Braaten AJ, Parsons TD, McCue R, Sellers A, Burns WJ. Neurocognitive differential diagnosis of dementing diseases: Alzheimer's dementia, vascular dementia, frontotemporal dementia, and major depressive disorder. *Int J Neurosci* 2006;116:1271-1293.
129. Crowe SF. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol* 1998;54:585-591.
130. Oosterman JM, Vogels RLC, van Harten B, et al. Assessing mental flexibility: neuroanatomical and neuropsychological correlates of the trail making test in elderly people. *Clin Neuropsychol* 2010;24:2:203-219.
131. Hamdan AC, Hamdan EMLR. Effects of age and education level on the Trail Making Test in a healthy Brazilian sample. *Psychol Neurosci* 2009;2:199-203.
132. Arbuthnott K, Frank J. Trail Making Test, Part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:518-528.
133. O'Sullivan M, Morris RG, Markus HS. Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1140-1145.
134. Aprahamian I, Martinelli JE, Neri AL, Yassuda MS. The Clock Drawing Test: a review of its accuracy in screening for dementia. *Dement Neuropsychol* 2009;3:74-80.
135. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:548-561.
136. Heinik J, Solomesh I, Raikher B, Lin R. Can clock drawing test help to differentiate between dementia of the Alzheimer's type and vascular dementia? A preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:699-703.
137. Lourenço RA, Ribeiro-Filho ST, Moreira IFH, Paradelo EMP, Miranda AS. The Clock Drawing Test: performance among elderly with low educational level. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30:309-315.
138. Yap PL-K, Ng T-P, Niti M, Yeo D, Henderson L. Diagnostic Performance of Clock Drawing Test by CLOX in an

- Asian Chinese Population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:193-200.
139. Moorhouse P, Song X, Rockwood K, et al. Executive dysfunction in vascular cognitive impairment in the consortium to investigate vascular impairment of cognition study. *J Neurol Sci* 2010;288:142-146.
 140. Goodglass H, Kaplan E. Assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia: Lea & Febiger; 1972.
 141. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159-1165.
 142. Finkel SI. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clin Geriatr Med* 2003;19:799-824.
 143. McKeith IG, Cummings J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurology* 2005;4:735-742.
 144. Finkel SI. Behavioral and psychological symptoms of dementia: a current focus for clinicians, researchers, and caregivers. *J Clin Psychiatry* 2001;62:3-6.
 145. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
 146. Camozzato A, Kochhann R, Simeoni C, et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *Int Psychogeriatr* 2008;20:383-393.
 147. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the cache study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 2000;157:708-714.
 148. Staekenborg SS, Su T, van Straaten ECW, et al. Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small - and large-vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:547-551.
 149. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 1988;23:271-284.
 150. Carthery-Goulart MT, Areza-Fegyveres R, Schultz RR, et al. Versão Brasileira da escala Cornell de depressão em demência (Cornell depression scale in dementia). *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:912-915.
 151. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah Jr CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-329.
 152. Laks L, Coutinho ESF, Junger W, et al. Education does not equally influence all the Mini Mental State Examination subscales and items: inferences from a Brazilian community sample. *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32:223-230.
 153. Jacinto AF. Alterações cognitivas em pacientes idosos atendidos em ambulatório geral de clínica médica. Tese de Doutorado. FMUSP; 2009.
 154. Hughes C, Berg L, Danziger W, Coben L, Martin R. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.
 155. Maia ALG, Codinho AL, Ferreira ED, et al. Aplicação da versão brasileira da escala de avaliação clínica da demência (Clinical Dementia Rating - CDR) em amostras de pacientes com demência. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:485-489.
 156. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, et al. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:210-217.
 157. Jagust WJ. Neuroimaging In Dementia. *Neurol Clin* 2000;18:885-901.
 158. Tartaglia MC, Rosen H, Miller L. Neuroimaging in dementia. *Neurotherapeutics* 2011;8:82-92.
 159. O'Brien JT. Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia. *Br J Radiol* 2007;80:S71-S77.
 160. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002;1:13-21.
 161. Ballard CG, Burton EJ, Barber R, et al. NINDS AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *Neurology* 2004;63:983-988.
 162. Keyserling H, Mukundan Jr S. The role of conventional MR and CT in the work-up of dementia patients. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:789-802.
 163. van Straaten EC, Scheltens P, Knol DL, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke* 2003;34:1907-1912.
 164. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Int Med* 2003;163:2219-2229.
 165. de Leon MJ, George AE, Stylopoulos LA, Smith G, Miller D. In vivo studies of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *J Neural Transmiss (P-D Sect)* 1989;1:34.
 166. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for ge-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32:1318-1322.
 167. Yue NC, Arnold AM, Longstreth WT Jr, et al. Sulcal, ventricular, and white matter changes at MR imaging in the aging brain: Data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1997;202:33-39.
 168. Longstreth WT Jr, Dulberg C, Manolio TA, et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2002;33:2376-2382.
 169. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol* 2011;7:1-9.
 170. Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer JD, Leys D, Ba-

- rkhof F, Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology* 2006;66:1356-1360.
171. Lee SH, Kim SM, Kim N, Yoon BW, Roh JK. Cortico-subcortical distribution of microbleeds is different between hypertension and cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* 2007;258:111-114.
 172. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005;58:459-462.
 173. Bastos-Leite AJ, Scheltens P, Barkhof F. Pathological aging of the brain: an overview. *Top Magn Reson Imaging* 2004;15:369-389.
 174. Gouw AA, van der Flier WM, et al.; on behalf of the LADIS Study Group. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period. The leukoaraiosis and disability study. *Stroke* 2008;39:1414-1420.
 175. de Leon MJ, Convit A, George AE, et al. In vivo structural studies of the hippocampus in normal aging and in incipient Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1996;777:1-13.
 176. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in probable Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:967-972
 177. Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, et al.; LADIS Study Group. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ* 2009;339:b2477.
 178. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *Am J Neuroradiol* 2004;25:356-369.
 179. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J. The brain subcortical white matter and aging. A quantitative fractional anisotropy analysis. *Dement Neuropsychol* 2007;3:228-233.
 180. Engelhardt E, Moreira DM. A substância branca cerebral: localização dos principais feixes com anisotropia fracionada direcional. *Rev Bras Neurol* 2008a;44:19-34.
 181. Engelhardt E, Moreira DM, Alves GS, et al. The corpus callosum in Binswanger's disease: a quantitative fractional anisotropy analysis. *Dement Neuropsychol* 2008;2:278-283 .
 182. Engelhardt E, Moreira DM, Alves GS, et al. Binswanger's disease and quantitative fractional anisotropy. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:179-184.
 183. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J. The brain subcortical white matter and aging: a quantitative fractional anisotropy analysis. *Dement Neuropsychol* 2009;3:228-233.
 184. Engelhardt E, Moreira DM, Alves GS Engelhardt E, Moreira DM. A substância branca cerebral: dissecação virtual dos principais feixes: tratografia. *Rev Bras Neurol* 2008;44:19-34.
 185. Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, Parrish TD, Mesulam MM. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain* 1998;121:2249-2257.
 186. Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Ann Rev Psychol* 1997;48:649-684.
 187. Bocti C, Swartz RH, Gao F-Q, Sahlas DJ, Behl P, Black SE. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke* 2005;36:2126-2131.
 188. Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2005;10:160-184.
 189. Du AT, Schuff N, Laakso MP, et al. Effects of subcortical ischemic vascular dementia and AD on entorhinal cortex and hippocampus. *Neurology* 2002;58:1635-1641.
 190. Wahlund LO, Julin P, Johansson SE, Scheltens P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:630-635.
 191. Hsu Y-Y, Schuff N, Du A-T, et al. Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia. *J Magnet Res Imag* 2002;16:305-310.
 192. de Leon MJ, Golomb J, George AE, et al. The radiologic prediction of Alzheimer disease: the atrophic hippocampal formation. *AJNR* 1993;14:897-906.
 193. de Leon MJ, George AE, Golomb J, et al. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:1-11.
 194. Li Y, Li J, Segal S, et al. Hippocampal cerebrospinal fluid spaces on MR imaging: relationship to aging and Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:912-918.
 195. Sachdev PS, Chen X, Joscelyne A, Wena W, Altendorf A, Brodaty H. Hippocampal size and dementia in stroke patients: The Sydney stroke study. *J Neurol Sci* 2007;260:71-77.
 196. Farias ST, Jagust WJ. Neuroimaging in non-Alzheimer dementias. *Clin Neurosci Res* 2004;3:383-395.
 197. Kril JJ, Patel S, Harding AJ, Halliday GM. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:747-751.
 198. Zarow C, Vinters HV, Ellis WG, et al. Correlates of hippocampal neuron number in Alzheimer's disease and ischemic vascular dementia. *Ann Neurol* 2005;57:896-903.
 199. Jack Jr CR, Dickson DW, Parisi JE, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002;58:750-757.
 200. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory deficits in elderly stroke patients. *Eur J Neurology* 2004;11:825-832.
 201. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease:

- contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003; 18:525-541.
202. Enterline DS, Kapoor G. A practical approach to CT angiography of the neck and brain. *Tech Vasc Interv Radiol* 2006;9:192-204.
 203. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:182-185.
 204. Gauvrit J, Trystram D, Oppenheim C, Leclerc X. Nouvelles techniques en imagerie vasculaire cervico-encéphalique et médullaire. *J Radiol* 2007;88:472-482.
 205. van Laar PJ, van der Grond J, Mali WP, Hendrikse J. Magnetic resonance evaluation of the cerebral circulation in obstructive arterial disease. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:297-306.
 206. Vicenzini E, Ricciardi MC, Sirimarco G, Di Piero V, Lenzi GL. Extracranial and intracranial sonographic findings in vertebral artery diseases. *J Ultrasound Med* 2010;29:1811-1823.
 207. Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, a ¹H MRS study. *Neurology* 2000;55:210-217.
 208. Engelhardt E, Moreira DM, Laks L, Marinho VM, Rozenhal M, Oliveira Jr AC. Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:865-870.
 209. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, Cavalcanti JL. Alzheimer's disease and proton magnetic resonance spectroscopy of limbic regions: a suggestion of a clinical-spectroscopic staging. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:195-200.
 210. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al. Spectroscopy in common dementias. *Neurology* 2004;63:1393-1398.
 211. Martínez-Bisba MC, Arana E, Martí-Bonmatí L, Mollá E, Celda B. Cognitive impairment: classification by ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Neurol* 2004;11:187-193.
 212. Capizzano AA, Schuff N, Amend DL, et al. Subcortical ischemic vascular dementia: assessment with quantitative MR imaging and ¹H MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:621-630.
 213. Taber KH, Black KL, Hurley RA. Blood flow imaging of the brain: 50 years experience. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:441-446.
 214. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:554-570.
 215. Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. A clinical role for ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:306-313.
 216. Shyu W-C, Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. A clinical role for ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:306-313.
 217. Nagata K, Maruya H, Yuya H, et al. Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? *Ann NY Acad Sci* 2000;903:252-261.
 218. Pimlott SL, Ebmeier KP. SPECT imaging in dementia. *Br J Radiol* 2007;80:S153-S159.
 219. Desmond DW, Thomas K, Tatemichi TK, Paik M, Stern Y. Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort. *Arch Neurol* 1993;50: 162-166.
 220. Raz N, Gunning-Dixon FM, Head D, et al. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic imaging. *Neuropsychology* 1998;12:95-114.
 221. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke* 2004;35:404-409.
 222. Nagga K, Gottfries J, Blennow K, Marcusson J. Cerebrospinal fluid phospho-tau, total tau and beta-amyloid(1-42) in the differentiation between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia Geriatr Cog Disord* 2002;14:183-190.
 223. Stefani A, Bernardini S, Panella M, et al. AD with subcortical white matter lesions and vascular dementia: CSF markers for differential diagnosis. *J Neurol Sci* 2005;237:83-88.
 224. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Aβ42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol* 2001;58:373-379.
 225. Kapaki E, Paraskevas GP, Zalonis I, Zournas C. CSF tau protein and b-amyloid (1-42) in Alzheimer's disease diagnosis: discrimination from normal aging and other dementias in the Greek population. *Eur J Neurol* 2003;10:119-128.
 226. Parnetti L, Lanari A, Saggese E, Spaccatini C, Gallai V. Cerebrospinal fluid biochemical markers in early detection and in differential diagnosis of dementia disorders in routine clinical practice. *Neurol Sci* 2003;24:199-200.
 227. Robinson DJ, Merskey H, Blume WT, Fry R, Williamson PC, Hachinski VC. Electro-encephalography as an aid in the exclusion of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1994;51:280-284.
 228. Gawel M, Zalewska E, Szmidski-Sałkowska E, Kowalski J. The value of quantitative EEG in differential diagnosis of Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Sci* 2009;283:127-133.
 229. Bilo L, Meo R, Ruosi P, de Leva MF, Striano S. Transient epileptic amnesia: an emerging late-onset epileptic syndrome. *Epilepsia* 2009;50:58-61.
 230. Smith SJM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:ii8-ii12.
 231. Fairbairn A, Gould N, Kendall T, et al. Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care (NICE Guideline 42). London: National Institute for Health and Clinical Excellence, and Social Care Institute for Excellence; 2006 (amended 2011). (acessado em abril de 2011).
 232. Ballabio E, Bersano A, Bresolin N, Candelise L. Monogenic vessel diseases related to ischemic stroke: a clinical approach. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 2007;27:1649-1662.

233. Razvi SSM, Boné I. Single gene disorders causing ischaemic stroke. *J Neurol* 2006; 253:685-700.
234. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke* 2003;34:1364-1369.
235. Polychronopoulos P, Gioldasis G, Ellul J, et al. Family history of stroke in stroke types and subtypes. *J Neurol Sci* 2002; 195:117-122.
236. Meschia JF, Brott TG, Brown Jr RD. Genetics of cerebrovascular disorders. *Mayo Clin Proc* 2005;80:122-132.
237. Warlow C, van Gijn J, Dennis M, et al. *Stroke: Practical Management*. (3rd ed). Oxford: Blackwell Publishing; 2008.
238. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (Hb S) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000;151:839-845.
239. Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle cell and the brain: hematology. *Am Soc Hem Educ Program* 2001;1:31-46.
240. Prengler M, Pavlakis SG, Prohovnik I, Adams RJ. Sickle cell disease: the neurological complications. *Ann Neurol* 2002; 51:543-552.
241. Joutel A, Monet M, Domenga V, Riant F, Tournier-Lasserre E. Pathogenic mutations associated with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy differently affect Jagged1 binding and Notch3 activity via the RBP/JK signaling Pathway. *Am J Hum Genet* 2004;74:338-347.
242. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998;44:731-739.
243. Benisty S, Hernandez K, Viswanathan A, et al. Diagnostic criteria of vascular dementia in CADASIL. *Stroke* 2008;39: 838-844.
244. Joutel A, Favrole P, Labauge P, et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001;358:2049-2051.
245. Schultz A, Santoianni R, Hewan-Lowe K. Vasculopathic changes of CADASIL can be focal in skin biopsies. *Ultrastruct Pathol* 1999;23:241-247.
246. Raicher I, Caramelli P. Diagnostic disclosure in Alzheimer's disease A review. *Dement Neuropsychol* 2008;2:267-271.
247. Iliffe S, Robinson L, Brayne C, et al.; and the DeNDRoN Primary Care Clinical Studies Group. Primary care and dementia: 1. diagnosis, screening and disclosure. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:895-901.
248. Koch T, Iliffe S for the EVIDEM-ED project. Rapid appraisal of barriers to the diagnosis and management of patients with dementia in primary care: a systematic review. *BMC Family Practice* 2010;11.
249. Lecouturier J, Bamford C, Hughes JC, et al. Appropriate disclosure of a diagnosis of dementia: identifying the key behaviours of 'best practice'. *BMC Health Services Research* 2008;8:95.
250. Bamford C, Lamont S, Exxles M, Robinson L, May C, Bonf J. Disclosing a diagnosis of dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:151-169.
251. Derksen E, Vernooij-Dassen M, Gillissen F, Olde Rikkert M, Scheltens P. Impact of diagnostic disclosure in dementia on patients and carers: qualitative case series analysis. *Aging Ment Health* 2006;10:525-531.