

Tratamento da demência vascular

*Sonia Maria Dozzi Brucki^{1,2}, Ana Cláudia Ferraz², Gabriel R de Freitas³,
Ayrton Roberto Massaro⁴, Márcia Radanovic⁵, Rodrigo Rizek Schultz⁶*

Resumo – O DC de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN reuniu-se para escrever recomendações para o tratamento da demência vascular, uma vez que não havia nenhuma recomendação neste sentido. Esta doença tem inúmeras particularidades e pode ser considerada uma das demências que pode ser prevenida. O tratamento para sua prevenção é o de cuidados primários para os fatores de risco vasculares, ou a prevenção secundária dos fatores que levam a recorrência de alterações isquêmicas ou hemorrágicas cerebrais. Nestas recomendações sugerimos apenas o tratamento sintomático, medicamentoso ou não. Baseamo-nos nas evidências disponíveis, através da revisão das publicações nas bases MEDLINE (PubMed), LILACS e Cochrane Library. Foram analisados artigos relacionados exclusivamente à demência vascular. As recomendações dizem respeito aos seguintes fatores e suas evidências na prevenção, associação ou tratamento da demência vascular: atividade física, álcool, tabagismo, dieta e suplementos, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, estatinas, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, antiagregantes, apneia do sono, revascularização carotídea e tratamento farmacológico sintomático.

Palavras-chave: demência vascular, tratamento farmacológico, prevenção, inibidores das colinesterases, memantina, diretrizes, consenso, Brasil.

O diagnóstico de comprometimento cognitivo vascular (CCV) e demência vascular (DV) ainda permanece controverso. Como vários critérios existem na literatura, a sua discussão para o nosso país é de suma importância para melhor conhecimento, diagnóstico e compreensão dos mecanismos envolvidos no aparecimento do declínio cognitivo de causa vascular na nossa população.

Assim, o CCV tem sido mais recentemente proposto como um termo que inclui DV e todas as demais formas de comprometimento cognitivo de intensidade leve a grave devido a doença cerebrovascular. O termo engloba três condições: CCV sem demência, demência vascular, e DA com componente vascular. O CCV sem demência constitui o mais prevalente subgrupo de CCV abaixo dos 85 anos. A DV engloba demência resultante de todos os tipos de patologia vascular. A classificação atual de DV inclui demência vascular cortical, DV subcortical isquêmica, demência por infarto estratégico, demência por hipoperfusão e demência por lesões hemorrágicas.

Desta forma, este assunto foi extensamente abordado e encontra-se disponível um consenso do grupo numa outra publicação sobre seus critérios diagnósticos.

Pelos vários critérios utilizados, muitas vezes imprecisos

de CCV e DV entre os estudos de tratamento de fatores de risco vasculares, a tarefa de estabelecer recomendações para o tratamento destas afecções, principalmente na prevenção de declínio cognitivo, não traz fortes níveis de evidência.

A heterogeneidade na fisiopatologia, localização e tamanho de lesões, critérios diagnósticos e avaliação cognitiva variam entre os estudos sobre cognição, não permitindo em sua maioria uma generalização dos resultados apresentados para todos os tipos de comprometimento.

Métodos

Nós conduzimos uma pesquisa eletrônica da literatura através das bases de dados do PubMed e Scielo até maio de 2011. Foram incluídos estudos com resumo disponível, que avaliavam a associação entre prevenção de CCV e DV; tratamento sintomático dos fatores de risco para doenças vasculares e cognição; e tratamento sintomático específico para cognição em pacientes com CCV e DV. Foram incluídos também artigos de revisão e meta-análise sobre os temas.

Os temas escolhidos foram delimitados pelos membros do consenso em: atividade física, dieta e suplementação alimentar, álcool, obesidade, tabagismo, tratamento da hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, insuficiência

¹Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) da FMUSP, São Paulo SP, Brasil; ²Serviço de Neurologia, Hospital Santa Marcelina, São Paulo SP, Brasil; ³Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino; Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro RJ, Brasil; ⁴Instituto de Reabilitação Lucy Montoro, São Paulo SP, Brasil; ⁵Laboratório de Investigação Médica 27 (LIM-27), Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil; ⁶Setor de Neurologia do Comportamento do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Núcleo de Envelhecimento Cerebral (NUDEC) - Instituto da Memória (UNIFESP), São Paulo SP, Brasil.

Sonia M.D. Brucki – Rua Rio Grande 180/61 - 04018-000 São Paulo SP - Brasil.

Tabela 1. Classificação dos estudos.

Classe I.	Um ensaio clínico aleatório, controlado da intervenção de interesse com a avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa. Características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças. Os seguintes requisitos também são necessários:
	a. Objetivos principais claramente definidos.
	b. Alocação oculta claramente definida.
	c. Critérios de exclusão/inclusão claramente definidos.
	d. Contabilidade adequada para retiradas (pelo menos 80% dos pacientes devem concluir o estudo) e “crossovers” com números suficientemente baixos para ter mínimo potencial de viés.
	e. Para não-inferioridade ou ensaios de equivalência alegando comprovar a eficácia de uma ou ambas as drogas, também são necessários os seguintes: [*]
	1. O tratamento padrão usado no estudo é substancialmente semelhante ao utilizado nos estudos anteriores, que estabelece a eficácia do tratamento padrão (por exemplo, para uma droga, o modo de administração, dose e dosagem de ajustes são semelhantes ao anteriormente indicado para ser eficaz).
	2. Os critérios de inclusão e exclusão para seleção dos pacientes e os resultados dos pacientes sobre o tratamento padrão são substancialmente equivalentes dos estudos anteriores, o que institui a eficácia do tratamento padrão.
	3. A interpretação dos resultados do estudo baseia-se numa análise de casos observados.
Classe II.	Um estudo clínico aleatório controlado da intervenção de interesse numa população representativa com avaliação de resultado mascarado ou objetivo e que perde um dos critérios a-e acima ou um estudo de coorte prospectivo, correspondido com a avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa que atende os requisitos b-e acima. As características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças.
Classe III.	Todos os outros ensaios (incluindo bem definidas histórias naturais de controles ou pacientes que servem como seu próprio controle) em uma população representativa, onde o resultado é avaliado de forma independente, ou independentemente derivado por medição de resultados objetivos.
Classe IV.	Estudos que não atendem aos critérios das Classes I, II ou III incluindo a opinião de consenso ou especialistas.

^{*}Note que números 1 a 3 na Classe I e são necessários para a Classe II em ensaios de equivalência. Se qualquer um dos três estiver ausente, a Classe é automaticamente rebaixada para uma Classe III.

Tabela 2. Níveis de evidência.

- A. Estabelecido como eficaz, ineficaz ou prejudicial (ou estabelecer como útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível A requer pelo menos dois estudos Classes I consistentes)*.
- B. Provavelmente eficaz, ineficaz ou prejudicial (e provavelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível B requer pelo menos um estudo Classe I, ou dois estudos Classe II consistentes)*.
- C. Possivelmente eficaz, ineficaz ou prejudicial (e possivelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível C requer pelo menos um estudo Classe II, ou dois estudos Classe III consistentes)*.
- U. Dados insuficientes ou conflitantes: tendo em conta os conhecimentos atuais, o tratamento (ensaio, previsão) não é comprovado.

Em casos excepcionais um convincente estudo Classe I pode ser suficiente a recomendação A se: (1) todos os critérios são preenchidos, (2) a magnitude do efeito é grande (grau relativo de melhor resultado >5 e o limite inferior do intervalo de confiança >2).

cardíaca, fibrilação atrial, apnéia do sono e antiagregantes. No tratamento sintomático específico foram avaliados os estudos com: inibidores das colinesterases e antagonista do glutamato, citicolina, bloqueadores de canal de cálcio, cerebrolisina e pentoxifilina.

Após a seleção dos artigos, os mesmos foram classificados em classes I, II e III; sendo utilizados para as recomen-

dações os níveis de evidência em A, B, C e U. Os critérios empregados estão citados nas tabelas 1 e 2, com base nas recomendações da Academia Americana de Neurologia publicadas em 2008, summarizadas nas Tabelas 1 e 2.

Atividade física

Em estudos animais a atividade física estimula a angio-

gênese, sinaptogênese e neurogênese. Ratos que andavam em esteira tinham mais astrócitos e neuroblastos com habilidade proliferativa na zona subgranular do giro denteadoo do hipocampo, assim como um número maior de neurônios no estágio transitório do que os ratos controles.¹

O exercício físico também reduz fatores de risco para doenças vasculares e pode liberar fatores hormonais que realçam a função neuronal, reforçando a base teórica para possíveis benefícios. Fato que tem sido observado em estudos clínicos.

Recentemente foi publicado um estudo de seguimento por oito anos, de 3075 idosos que apresentavam idade entre 70 e 79 anos em 1997. Destes, 30% não apresentavam declínio cognitivo após o seguimento. Na análise multivariada das variáveis iniciais, foram associadas à boa evolução: idade mais baixa, raça branca, maior nível educacional e de alfabetismo, prática de exercício moderado a vigoroso e não ser fumante.²

Há evidências de que a atividade física tenha papel na prevenção de demência e conversão de comprometimento cognitivo leve (CCL) para demência, tanto doença de Alzheimer (DA) quanto DV.³⁻⁶ Na meta-análise recente que avaliou estudos prospectivos, somando 33816 indivíduos não demenciados no início do acompanhamento, que variou de um a 12 anos de seguimento, observou-se que níveis altos de atividade física estavam associados a uma redução de 38% no risco de declínio cognitivo; enquanto que atividade física de leve a moderada intensidade também se associou a redução de 35% no risco de declínio.⁷

No ensaio clínico randomizado de Lautenschlager et al. a atividade física foi associada ao menor risco de desenvolvimento de CCL e demência entre adultos com queixas subjetivas de memória.³ Os voluntários tinham idade igual ou superior a 50 anos e foram randomicamente alocados para um programa educacional ou para um programa de atividade física em casa, durante um período de 24 semanas. Houve uma diferença significativa, embora modesta, no desempenho cognitivo entre aqueles que fizeram atividade física, persistindo após um período de 18 meses.³

Os estudos disponíveis mostram significância estatística para a atividade física. Porém, os efeitos preventivos parecem ser mais fracos para a DV do que para DA.⁸ Os estudos que avaliam desempenho cognitivo e atividade física apresentavam números reduzidos de pacientes com DV, embora todos verifiquem uma redução no risco da demência.^{9,10}

Em pacientes após AVC existe um aumento do risco para diminuição de atividade física, principalmente, entre aqueles com comprometimento cognitivo e, em particular, déficits de função executiva.¹¹

Em estudo de meta-análise foi demonstrada redução

de DV em pacientes que realizaram atividade física (razão de chance 0,62-IC: 0,42-0,92).¹² No estudo observacional de idosos em comunidade, a atividade física foi preventiva para o desenvolvimento de CCV em mulheres.¹³ Em estudo italiano prospectivo para avaliar a eficácia da atividade física sobre o risco de desenvolvimento de DA e DV em indivíduos idosos, a atividade física foi associada a uma redução do risco de DV, porém, não de DA.¹⁴ Em um estudo prospectivo, que acompanhou 401 indivíduos vivendo em comunidade, por até 21 anos, observou-se que a participação em atividades cognitivas, mas não em atividades físicas, foi associada a um menor risco de CCV sem ou com demência.¹⁵

Existem estudos controlados em andamento para avaliação da atividade física em CCV e DA.^{16,17}

Recomendações – Deve-se incentivar atividade física regular para pessoas saudáveis, pacientes com doença cerebrovascular e pacientes com declínio cognitivo (nível de evidência B).

Dieta e suplementos

Dieta equilibrada, e especificamente a dieta mediterrânea representada por alto consumo de frutas, vegetais, legumes, cereais e ácidos graxos insaturados (azeite de oliva); baixa ingestão de produtos lácteos, carne e ácidos graxos saturados; e moderado consumo de álcool tem se associado a um menor risco de demência, bem como redução na conversão de CCL para DA.¹⁸⁻²⁰ Os fatores vasculares podem estar ligados a dieta mediterrânea, porém, outros mecanismos biológicos não vasculares (oxidativos e inflamatórios) podem ser responsáveis para explicar a associação epidemiológica complexa entre dieta mediterrânea e declínio cognitivo.²¹

Num estudo de coorte populacional a alta aderência à dieta mediterrânea foi associada, durante o acompanhamento, de menor declínio nos escores do Mini-Exame do Estado Mental, porém, não reduziu o risco de demência. Diferenças podem ocorrer dependendo do local do estudo e da dieta prévia, pois este último estudo foi realizado na França, enquanto que os demais em amostras americanas.²²

Ensaios randomizados não mostraram efeito de suplementação com diversas substâncias na prevenção de declínio cognitivo: ômega 3;^{23,24} vitamina C, E e beta caroteno,²⁵ vitamina B12, ácido fólico, vitamina B6.²⁶

Recomendações – É importante a adaptação da dieta e modificação dos hábitos alimentares, incentivando-se o consumo de alimentos com predomínio de vegetais, ácidos graxos insaturados, grãos e peixes (nível de evidência B).

Álcool

A maioria dos estudos com álcool e cognição demonstra que o consumo leve de bebidas alcoólicas teve efeito preventivo no desenvolvimento de DV, DA e demência de outros tipos.²⁷

Há evidências suficientes apontando que o consumo moderado de álcool esteja associado à redução de risco de doença coronariana, acidentes vasculares encefálicos isquêmicos e demência. Os mecanismos protetores envolvidos incluem diminuição do LDL e aumento do HDL; redução da resistência à insulina; diminuição da pressão arterial; redução na agregação plaquetária e dos níveis de fibrinogênio e redução da homocisteína sérica e dos marcadores inflamatórios. Além disso, parece haver uma atividade anti-amiloidogênica pelo resveratrol (presente no vinho tinto, em especial).²⁸⁻³⁵

Apesar dos estudos mostrarem correlação positiva entre o consumo de álcool e prevenção de demência, com algum benefício associado ao consumo de vinho, existe o efeito deletério do álcool em doses mais elevadas. O consumo de um a dois drinques (<30 g/d) está associado com diminuição dos riscos, porém, o consumo de três ou mais drinques está associado ao aumento de risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico.³⁶

Recomendações – O consumo de doses elevadas de álcool deve ser evitado (nível de evidência C).

Obesidade

O risco de demência é aumentado entre indivíduos com sobrepeso e obesidade.²⁻³⁷ Existe associação positiva entre índice de massa corpórea na idade adulta e aparecimento de DA e DV durante o envelhecimento; com aumento em cinco vezes o risco de DV em obesos e em duas vezes entre os indivíduos com sobrepeso, independentemente de fatores vasculares.³⁸

Recomendações – Deve-se incentivar a manutenção de peso adequado (nível de evidência C).

Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) aumenta o risco de comprometimento cognitivo e demência, incluindo a vascular.³⁹ Há hipótese de um efeito específico de classe dos antihipertensivos na redução do comprometimento cognitivo. O desfecho cognitivo nestes estudos não foi considerado como desfecho primário, observou-se uma heterogeneidade da população avaliada e não houve uma uniformização dos testes e critérios diagnósticos para definição de declínio cognitivo e demência, inclusive dos seus subtipos. Além disso, estas avaliações não foram adaptadas

para populações com disparidades socioeconômicas e culturais e não foram métodos complementares, como os de imagem para colaborar na avaliação dos desfechos.

O estudo HYVET (*Hypertension in the very elderly Trial*) foi um estudo duplo cego controlado com indapamida e perindopril em idosos com idade superior a 80 anos e foi interrompido precocemente devido ao benefício do uso de antihipertensivos na diminuição da mortalidade e AVC. O subestudo HYVET-COG demonstrou uma redução não significativa de demência no subgrupo tratado.⁴⁰

Recomendações – O uso de antihipertensivos pode reduzir o risco de declínio cognitivo e demência, incluindo a DV. Não há evidências para recomendações do uso de uma classe específica de antihipertensivos (nível de evidência B).

Estatinas

Indivíduos dislipidêmicos tem risco aumentado para o desenvolvimento de demência. Além disso, estudos observacionais demonstraram que indivíduos tratados com estatinas apresentavam risco diminuído para demência. O efeito preventivo das estatinas nas demências baseia-se no efeito hipolipêmico destas substâncias. Além disso, apresentam efeitos antiplaquetários, antitrombóticos, antiinflamatórios e tem efeito na formação da proteína beta amilóide, favorecendo a via não amiloidogênica pela alfa secretase.

Dois ensaios randomizados (HPS2002 e PROSPER2002) incluíram 26340 pacientes acima de 70 anos, após um seguimento de 5 e 3,2 anos, respectivamente, não demonstraram um efeito na incidência de demência e declínio cognitivo. O estudo HPS com simvastatina e o PROSPER com pravastatina demonstraram redução significativa nos níveis de LDL.⁴¹

O estudo LEADe foi um estudo multicêntrico duplo cego randomizado, que incluiu 640 pacientes com DA leve a moderada, recebendo atorvastatina 80 mg/dia ou placebo por 72 semanas; não houve benefício no grupo tratado em relação ao placebo na cognição medida pelo ADAS-Cog ou função global pelo ADCS-CGIC. Não há estudos avaliando o papel das estatinas no tratamento da DV.⁴²

Recomendações – O uso de estatinas em indivíduos idosos, em sujeitos com fatores de risco vasculares, não é recomendado com objetivo exclusivo de prevenção ou tratamento das demências (nível de evidência B).

Diabetes

Estudos recentes tem demonstrado que o diabetes é fator de risco para o aparecimento de DA e DV, além do

aumento de risco para doenças vasculares, a resistência à insulina tem efeitos diretos neuronais, através de efeitos da toxicidade pela glicose (estresse oxidativo), anormalidades na homeostase da insulina cerebral (metabolismo amilóide) e anormalidades microvasculares.

A ocorrência de hipoglicemia grave em pacientes com DM tipo 2 pode ser associado a um aumento do risco de demência, este risco aumenta com o numero de episódios hiperglicêmicos.⁴³

O estudo ACCORD-MIND foi desenhado para avaliar se o controle intenso da glicemia (alvo de hemoglobina glicada abaixo de 6%) é superior aos níveis convencionais (7 a 7,9%) para prevenção de declínio cognitivo.⁴⁴ Entretanto, o estudo ACCORD demonstrou que o controle intenso da glicemia aumentou a mortalidade, não sendo recomendada para pacientes diabéticos de alto risco.⁴⁵

Estudos com PPAR-gama (pioglitazona e rosiglitazona), independente da presença de DM ou intolerância à glicose, demonstraram efeitos positivos sobre a cognição na DA, porém, devido à causas cardíacas o estudo com rosiglitazona foi interrompido pelo aumento na mortalidade do grupo tratado.

Recomendações – Não se recomenda o controle intenso da glicemia (Hb glicada < 6%) para a prevenção exclusiva de declínio cognitivo em pacientes diabéticos (nível de evidência B).

Insuficiência cardíaca

Os pacientes com baixo débito cardíaco apresentam resultados insatisfatórios na avaliação neuropsicológica, principalmente, funções executivas. No estudo de Framingham, o débito cardíaco foi associado ao volume encefálico, sendo que uma redução da função cardíaca foi relacionada a uma aceleração do envelhecimento cerebral, independente dos fatores de risco vascular.⁴⁶ Desta forma, se a redução do fluxo sanguíneo sistêmico alterar diretamente o fluxo sanguíneo cerebral, consequentemente, a redução do débito cardíaco reduzirá o fluxo sanguíneo cerebral e contribuirá para o comprometimento encefálico.^{47,48}

O número pequeno de estudos sugere que os inibidores da ECA podem ter um efeito benéfico na perfusão cerebral. Em dois destes estudos, pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (classe funcional NYHA III e IV) foram tratados com captopril^{49,50} com melhora do fluxo sanguíneo cerebral.

O uso de inibidores da ECA foi associada a melhora cognitiva, independente dos níveis de pressão arteriais baixas.⁵¹ Há um estudo em andamento para avaliar o impacto do uso de antihipertensivos sobre a cognição e vasoreatividade cerebral.⁵²

Recomendações – O tratamento das co-morbidades potencialmente reversíveis associadas a insuficiência cardíaca em paciente idosos (anemia, HAS, anormalidades de eletrólitos, hiperglicemia, hipoalbuminemia) pode reduzir o declínio cognitivo nestes pacientes (nível de evidência C). O uso de inibidores da ECA pode ser recomendado em pacientes com insuficiência cardíaca independente do tratamento dos níveis pressóricos (nível de evidência C).

Fibrilação atrial

É um fator de risco consistente para desenvolvimento de demência em pacientes com eventos cerebrovasculares, porém, a associação é incerta em uma população mais abrangente de pacientes com FA.⁵³ Pacientes idosos com declínio cognitivo apresentavam menor tempo na faixa terapêutica.⁵⁴

Recomendações – Pacientes em FA e declínio cognitivo devem receber atenção especial para garantir a manutenção da anticoagulação adequada (nível de evidência C).

Apnéia do sono

Estudos relacionam apnéia do sono ao declínio cognitivo de forma em idosos sem demência, afetando de forma leve e em casos mais graves de apnéia. O tratamento deste distúrbio tem valor limitado sobre a cognição, necessitando melhor exploração.

Os distúrbios de sono e sonolência excessiva diurna são fatores de risco para DV.⁵⁵ O tratamento da apnéia do sono em pacientes DA mostrou-se eficaz em melhorar alguns aspectos da cognição e a qualidade do sono em estudos randomizados.⁵⁶

Recomendações – A apnéia do sono deve ser pesquisada e tratada em pacientes com demência, podendo trazer algum benefício cognitivo (nível de evidência C).

Tabagismo

Os tabagistas tem maior risco de desenvolvimento de demência em geral e DA e DV em particular. Esta observação tem se repetido nos vários estudos observacionais.^{57,58} No estudo de Rusanen et al. durante um seguimento de 5367 indivíduos por 23 anos; fumantes de mais de dois maços ao dia comparados a não fumantes tiveram risco elevado para demência (HR, 2.14; 95% CI, 1.65-2.78), DA (HR, 2.57; 95% CI, 1.63-4.03), e DV (HR, 2.72; 95% CI, 1.20-6.18).⁵⁹

Os mecanismos envolvidos são aumento do estresse oxidativo, da resposta inflamatória, aumento no número de placas amilóides e aterosclerose. Não há estudos controlados avaliando o impacto da cessação do tabagismo na cognição em fase posterior da vida. Estudos são necessários

para a determinação do período a partir do qual a cessação poderia ter o risco diminuído.³⁶

Recomendações – A cessação de tabagismo deve ser recomendada em qualquer época da vida (nível de evidência C).

Antiagregantes

Em pacientes com DA o ácido acetilsalicílico aumentou o risco de hemorragias e não teve benefício sobre a cognição, contudo, devem receber a aspirina por motivos vasculares.^{60,61}

Na prevenção das demências (DA e DV) existem indícios epidemiológicos de que o uso de antiinflamatórios não hormonais e o ácido acetilsalicílico, diminua o risco do desenvolvimento de demência.^{62,63}

Em um ensaio randomizado com uso de aspirina e placebo durante cinco anos, em indivíduos com idade maior de 50 anos não houve diferença significativa na cognição.⁶⁴ No estudo PROFESS que avaliou ácido acetilsalicílico e dipyridamol versus clopidogrel e telmisartana não demonstrou diferença entre os dois antiagregantes sobre a cognição avaliada pelo Mini-Exame do Estado Mental.⁶⁵

Recomendações – Não é recomendado o uso de antiagregantes para prevenção primária de declínio cognitivo e demência (nível de evidência B). Em pacientes com DA não é indicada a administração de ácido acetilsalicílico como tratamento da demência, exceto quando indicado por motivos cardiovasculares (nível de evidência B).

Revascularização carotídea

A revascularização carotídea em pacientes com estenose carotídea sintomática comprovadamente reduz o risco de recorrência de AVC, sendo considerada uma medida eficaz de prevenção secundária em pacientes com doença oclusiva de grande vaso. Porém, o efeito da revascularização carotídea no desempenho cognitivo é controverso.

Algumas dezenas de estudos avaliaram a função cognitiva após a revascularização carotídea, seja por método cirúrgico, a endarterectomia de carótida (CEA: Carotid Endarterectomy) ou endovascular usando *stent* (CAS: *Carotid Artery Stenting*). Estes estudos reportaram resultados bastante conflitantes. Muitos estudos mostraram que não houve diferença na cognição após o procedimento, enquanto alguns mostraram melhora, e outros encontraram piora.⁶⁶⁻⁷⁰ As razões prováveis da disparidade nos resultados incluem diferenças metodológicas e nas variáveis associadas aos pacientes. Entre as diferenças metodológicas podemos citar: tipos de testes utilizados, momento da realização

do teste, presença ou não de grupo controle. Entre as variáveis relacionadas aos pacientes estão a idade e a freqüência de comorbidades (diabetes, AVC prévio).

A maioria dos estudos incluiu um número pequeno de pacientes. Além disso, nenhum estudo estimou *a priori* o poder do estudo. Estas limitações podem ter ocasionado resultados com baixo poder de detectar diferenças nos desfechos avaliados.

Apenas metade dos estudos que avaliaram o desempenho cognitivo pré e pós revascularização carotídea eram controlados. Nos estudos com grupo controle, o perfil do grupo controle não foi uniforme, incluindo indivíduos saudáveis, cirurgia vascular periférica, cirurgia ortopédica, laminectomia, pós angiografia, entre outras condições.

Todas as limitações abordadas acima exigem que os resultados destes estudos sejam interpretados com muita cautela. Embora revisões prévias, que incluíram estudos publicados até o ano 2000, tenham sugerido melhora nos desfechos cognitivos após a CEA,^{70,71} uma recente revisão sistemática de estudos com CEA e CAS, todos publicados após 1990, mostrou que nenhum dos dois procedimentos afeta a cognição.⁷²

Esta última revisão incluiu 32 estudos, e analisou os resultados de testes relacionados à avaliação de três domínios cognitivos: memória, função executiva e linguagem. Porém, não avaliou os desfechos avaliação global e escores de demência. Devido à heterogeneidade dos métodos utilizados nos diferentes estudos, os dados desta revisão não puderam ser combinados de forma a permitir uma metanálise. De acordo com os resultados desta revisão, a revascularização carotídea não tem efeito no desempenho cognitivo em pacientes que não sofreram AVC após o procedimento.⁷²

Três estudos compararam o desempenho cognitivo em pacientes tratados com CEA versus Angioplastia/CAS, em subestudos de dois grandes ensaios clínicos (CAVATAS e SPA-CE). Nenhum destes estudos encontrou diferença na cognição entre os dois grupos, de CEA versus Angioplastia/CAS.^{73,74}

A seguir, apresentaremos separadamente os dados referentes aos dois procedimentos atualmente indicados para a revascularização carotídea, a saber: CEA e CAS.

COGNIÇÃO APÓS ENDARTERECTOMIA DE CARÓTIDA: CEA (CAROTID ENDARTERECTOMY)

Os estudos que compararam o desempenho cognitivo antes e após a CEA mostraram resultados conflitantes. Enquanto a maioria não encontrou diferença entre as avaliações pré e pós-procedimento, outros mostraram piora, e alguns encontraram melhora. Além disso, não houve consistência de resultados nos diferentes testes.⁷²

A avaliação cognitiva após a CEA foi muito precoce, o que pode ter subestimado potenciais diferenças. Alguns

estudos sugeriram que o efeito potencial do tratamento na cognição tende a ser mais evidente em avaliações mais tardias. Apenas um estudo teve mais de 1 ano de seguimento. Este estudo mostrou piora cognitiva em 3 anos, indicada por piora no mini exame do estado mental e piora de habilidade motora.⁶⁶

COGNIÇÃO APÓS STENT DE CARÓTIDA: CAS (CAROTID ARTERY STENTING)

Estudos que avaliaram o desempenho neuropsicológico pré e pós CAS também relataram resultados conflitantes. Em metade dos estudos observou-se melhora da memória verbal. Não houve diferença no domínio linguagem, que, aliás, é o domínio mais difícil de ser investigado nestes pacientes. Um potencial efeito da lateralidade foi sugerido em alguns estudos.^{66,69}

A grande maioria dos estudos teve um tempo muito curto de seguimento. Não há dados sobre o desempenho cognitivo após 6 meses da realização do CAS.

O uso de dispositivo de proteção contra embolia parece oferecer benefício em relação à cognição. Estudos com CAS sem dispositivo de proteção (estudos mais antigos) não encontraram mudanças no desempenho cognitivo pré e pós- procedimento. Porém, os estudos recentes, que utilizaram o dispositivo de proteção contra embolia com maior freqüência, mostraram melhora cognitiva.^{68,75}

Foi observada maior freqüência de microembolismo em pacientes tratados com CAS do que com CEA. Porém, não houve correlação entre microembolismo (detectado por doppler transcraniano) e pior desfecho cognitivo.⁶⁷

Recomendações – A revascularização carotídea, através de CEA ou CAS, em pacientes com estenose carotídea sintomática não afeta o desempenho cognitivo. A revascularização carotídea não deve ser recomendada com objetivo de preservar ou melhorar a função cognitiva (nível C).

Tratamento farmacológico sintomático

Estas medidas listadas abaixo são exclusivas para DV, sendo que o tratamento para DA está publicado em outro artigo desta revista. Atualmente não há evidências de Classe I para a indicação do tratamento sintomático específico para DV. A redução de acetilcolina e colina acetiltransferase ocorre neste tipo de demência, principalmente em lesões profundas, comprometendo as vias colinérgicas. Ensaios clínicos utilizando fármacos com mecanismos diversos de ação, como efeito vasodilatador, redutores de radicais livres, promotores de aumento do metabolismo cerebral (através do incremento da extração de glicose e oxigênio), com propriedades hemorreológicas, embora embasados em

pressupostos teóricos justificáveis tendo-se em vista o mecanismo fisiopatológico subjacente à DV, falharam em demonstrar eficácia na prática clínica. Potenciais efeitos benéficos podem ser atribuídos aos inibidores das colinesterases.

Não foram comprovados benefícios consistentes no tratamento da DV em estudos randomizados que incluíram as seguintes medicações:

GINKGO BILOBA

Todos os estudos com esta medicação englobam demência de diversas etiologias; não há estudos enfocando particularmente a DV. Nos estudos em que existe um subgrupo com DV, os critérios utilizados para seu diagnóstico são heterogêneos e os resultados inconsistentes.⁷⁶

NICERGOLINA

Não existem estudos com a utilização desta medicação que enfoquem especificamente a DV. Nos estudos em que esta forma de demência aparece como um subgrupo, os critérios para seu diagnóstico são mal-definidos. Todos os estudos elegíveis para a realização da revisão Cochrane consultada para este tópico são antigos, tendo sido publicados até 1999. Os resultados são inconclusivos.⁷⁷

VINPOCETINA

Os poucos estudos com metodologia adequada utilizando esta medicação são antigos (publicados até 1991) e incluem várias formas de demência, com critérios diagnósticos heterogêneos. Não há evidências que justifiquem o uso clínico desta medicação na DV.⁷⁸

MESILATO DE CODERGOCRINA (HYDERGINE) E

OUTROS MESILATOS ERGOLÓIDES

Existem apenas dois ensaios clínicos metodologicamente adequados com o uso de codergocrin em DV. Os resultados são inconclusivos pela impossibilidade de comparação dos desfechos obtidos em cada estudo, e pelo pequeno número de pacientes avaliados.⁷⁹

PIRACETAM

Não existem ensaios clínicos desenhados especificamente para DV, e os critérios diagnósticos para as diversas formas de demência nos estudos avaliados são muito heterogêneos. Conclui-se, com os dados disponíveis até agora, que a medicação não deve ser usada para tratamento da DV.⁸⁰

Recomendações – As medicações acima não devem ser utilizadas no tratamento da DV (nível de evidência B).

PENTOXIFILINA

É um agente derivado da xantina, que melhora o fluxo

sanguíneo, por aumentar a deformabilidade dos eritrócitos, através da inibição da fosfodiesterase. Uma revisão sistemática publicada em 2003 evidenciou apenas quatro ensaios clínicos metodologicamente elegíveis para avaliação com o uso da pentoxifilina na DV. A conclusão dos autores é de que embora exista potencial para o desenvolvimento de novos estudos (em dois estudos houve melhor desempenho em alguns domínios da avaliação cognitiva no grupo que recebeu a medicação), a qualidade dos ensaios publicados até o momento não sustenta seu uso clínico.⁸¹

Recomendações – A pentoxifilina não é recomendada para o tratamento de DV (nível de evidência U).

CITICOLINA

É uma medicação cujo mecanismo de ação é incerto, porém, sugere que exista uma ação reparadora através da ressíntese de fosfolípides após a lesão e pode atuar no déficit colinérgico.

Uma meta-análise do grupo Cochrane, englobando sete artigos, mostrou algum efeito na memória, comportamento e impressão clínica global. Entretanto, os estudos são heterogêneos na dose (que variou de 100 a 1000 mg/dia), na forma de administração, nos critérios de inclusão dos sujeitos e nas medidas de desfecho. Os dados publicados até o momento sugerem a necessidade de estudos randomizados com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento.⁸²

Recomendações – No momento, não há dados suficientes que permitam a recomendação da citicolina na prevenção ou tratamento de pacientes com DV (nível C).

CEREBROLISINA

É um composto peptidérgico com atividade neurotrófica, com via de administração endovenosa. Até o momento foram publicados três ensaios clínicos duplo-cegos randomizados com o uso da cerebrolisina. No estudo com maior número de participantes (242 indivíduos),⁸³ demonstrou-se diferença significativa em relação ao placebo em medidas cognitivas (ADAS-Cog e de impressão clínica (CIBIC+)) (Classe II). Estudos com maior número de participantes ainda são necessários para confirmação destas observações.

Recomendações – A cerebrolisina não é recomendada para o tratamento de DV (nível de evidência C).

Inibidores das colinesterases e antagonistas de receptores glutamatérgicos

Em estudo de meta-análise em que foram avaliados

inibidores das colinesterases e memantina, observaram-se efeitos positivos no ADAS-Cog para todas as medicações, variando de decréscimos de 1,10 para rivastigmina até -2,17 para donepezil. Apenas o donepezil teve influência na medida de avaliação clínica global. Nenhuma delas produziu efeitos comportamentais ou funcionais, com exceção de donepezil na dose de 10 mg/d. Os benefícios sobre a cognição são pequenos e de significado clínico incerto.⁸⁴ Estudos são necessários e a sua acurácia dependerá dos mecanismos etiológicos implicados no CCV e a separação entre os seus subtipos.

DONEPEZIL

Mostrou-se ser bem tolerado, além de poder melhorar sintomas cognitivos e habilidades funcionais em pacientes com CCV. Há necessidade de novos e maiores estudos avaliando a sua segurança e eficácia em promover o retardado do declínio cognitivo.⁸⁵⁻⁸⁹

RIVASTIGMINA

A rivastigmina apresenta uma particular atividade em regiões cerebrais associadas com disfunção executiva e redução da atenção. Desta forma, há bases teóricas para acreditar que a rivastigmina possa ser benéfica no tratamento do CCV, mas não há ensaios clínicos disponíveis duplo-cego e placebo controlados.⁹⁰⁻⁹⁴

GALANTAMINA

Em relação a esta medicação, podemos afirmar que há limitada eficácia de seu uso na demência secundária à lesão vascular. Na demência mista (lesões vasculares e DA) existem evidências de algum benefício sobre a cognição.⁹⁵⁻¹⁰⁰

Recomendações – Os dados são insuficientes para justificar o uso destas substâncias na DV. Avaliações de subtipos de DV são necessárias e o uso deve ser particularizado (nível de evidência B). O benefício parece ser mais evidente nos pacientes com DV do tipo subcortical, segundo a opinião dos especialistas neste consenso (nível de evidência C).

MEMANTINA

A memantina é um antagonista de receptores glutamatérgicos (NMDA), que atuaria como neuroprotetor na demência, através da prevenção da atividade neurotóxica do glutamato. A revisão Cochrane sobre o uso desta medicação em demência apresenta apenas dois ensaios clínicos englobando pacientes exclusivamente com DV, e três estudos que incluíram pacientes com DA e DV.¹⁰¹ Embora os resultados dos ensaios em pacientes com DV tenham demonstrado melhora leve nos escores do ADAS-Cog, isto

não se refletiu em melhor desempenho cognitivo observável do ponto de vista clínico. Mobius et al. sugerem que a memantina possa ser mais eficaz em pacientes com DV do tipo subcortical, o que explicaria a pouca repercussão clínica observável em estudos que incluem as várias formas de DV.¹⁰¹ Esta hipótese ainda não foi comprovada por estudos específicos com grupos bem definidos de DV subcortical.

Recomendações – Os dados são insuficientes para justificar o uso destas substâncias na DV, avaliações de subtipos de DV são necessárias e o seu uso deve ser particularizado (nível de evidência B). O benefício parece ser mais evidente nos pacientes com DV do tipo subcortical, segundo a opinião dos especialistas do consenso (nível de evidência C).

Bloqueadores de canais de cálcio

Duas medicações desta classe foram testadas para DV, a nimodipina e a nicardipina.

Em meta-análise de 10 estudos que avaliaram a eficácia da nimodipina em ensaios clínicos duplo-cegos randomizados de curta duração (12 semanas), houve melhora clínica global dos pacientes que usaram a medicação. Em um estudo randomizado, duplo cego, placebo-controlado, Pantoni et al. afirmaram que pacientes com DV subcortical, usando nimodipina por 12 meses, tiveram piora menos acentuada no MEEM e GDS do que o grupo que usou placebo.¹⁰³ Efeito benéfico persistente do uso da nimodipina através de estudos de longo prazo (acima de 12 semanas) ainda não foi satisfatoriamente demonstrado, o que torna fraca a sustentação de seu uso rotineiro na prática clínica.¹⁰⁴

Existem dois estudos com o uso de nicardipina em DV, ambos com limitações metodológicas que não permitem validação dos resultados. No estudo conduzido pelo *Spanish Group of Nicardipine Study in Vascular Dementia*, foram observados resultados favoráveis apenas em mulheres, e em pacientes que usavam concomitantemente anti-agregantes plaquetários (Classe II).¹⁰⁵ O estudo de Gonzalez-Gonzalez e Lorano, englobando mais de 5000 pacientes, demonstrou melhora após seis meses do uso de nicardipina apenas entre uma parcela dos pacientes que apresentavam quadro mais grave ao início do estudo (Classe III).¹⁰⁶

Recomendações – Nimodipina e nicardipina não são recomendadas para o tratamento de DV (nível de evidência C)

Referências

- Uda M, Ishido M, Kami K, Musuhara M. Effects of chronic treadmill running on neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus of adult rat. *Brain Res* 2006;1104:64-72.
- Yaffe K, Fiocco AJ, Vittinghoff E, et al. Predictors of maintaining cognitive function in older adults. *The Health ABC Study*. *Neurology* 2009;72:2029-2035.
- Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer's disease. A randomized trial. *JAMA* 2008;300:1027-1037.
- Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* 2004;292:1454-1461.
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.
- Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, et al. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: The INVADE study. *Arch Intern Med* 2010;170:186-193.
- Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269:107-117.
- Rockwood K, Middleton L. Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alzh Dementia* 2007;3:S38-S44.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58:498-504.
- Abbott RD, White LR, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004;292:1447-1453.
- Pahlman U, Savborg M, Tarkowski E. Cognitive dysfunction and physical activity after stroke: The Gothenburg Cognitive Stroke Study in the Elderly. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;epub ahead of print.
- Aarsland D, Sardahe FS, Anderssen S, Ballard C, the Alzheimer's Society Systematic Review Group. *Aging Ment Health* 2011;14:386-395.
- Middleton L, Kirkland S, Rockwood K. Prevention of CIND by physical activity: different impact on VCI-ND compared with MCI. *J Neurol Sci* 2008;269:80-84.
- Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology* 2008;70:1786-1794.
- Vergheese J, Wang C, Katz MJ, Sanders A, Lipton RB. Leisure activities and risk of vascular cognitive impairment in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009;22:110-118.
- Liu-Ambrose T, Eng JJ, Boyd LA, et al. Promotion of the mind through exercise (PROMoTE): a proof of concept randomized controlled trial of aerobic exercise training in older adults with vascular cognitive impairment. *BMC Neurology* 2010;10:14.
- Cyarto EV, Cox KL, Almeida OP, et al. The fitness for the ageing brain study II (FABS II): protocol for a randomized controlled clinical trial evaluating the effect of physical

- activity on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Trials* 2010;11:120.
18. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol* 2006;63:739-747.
 19. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59:922-927.
 20. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 2009;66:216-225.
 21. Frisardi V, Panza F, Seripa D, et al. Nutraceutical properties of Mediterranean diet and cognitive decline: possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis* 2010;22:715-740.
 22. Féart C, Samieri C, Rondeau V, et al. Adherence to a mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA* 2009;302:638-648.
 23. Van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2008;71:430-438.
 24. Cole GM, Frautschi. DHA may prevent age-related dementia. *J Nutrition* 2010;140:869-874.
 25. Kang JH, Cook NR, Manson JE, et al. Vitamin E, Vitamin C, Beta Carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: the women antioxidant and cardiovascular study. *Circulation* 2009;119:2772-2780.
 26. Kang JH, Cook N, Manson J et al. A trial of B vitamins and cognitive function among women at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1602-1610.
 27. Anstey KJ, Holly MA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatr* 2009; 17:542-555.
 28. Ruitenberg A, van Smeiten JC, Witteman JCM, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam study. *Lancet* 2002;359:281-286.
 29. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003;289:1405-1413.
 30. Espeland MA, Gu L, Masaki KH, et al. Association between reported alcohol intake and cognition: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:228-238.
 31. Collins MA, Neafsey EJ, Mukamal KJ, et al. Alcohol in moderation, cardioprotection, and neuroprotection: epidemiological considerations and mechanistic studies. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:206-219.
 32. Mehlig K, Skoog I, Guo X, et al. Alcoholic beverages and incidence of dementia: 34-year follow-up of the prospective population study of women in Göteborg. *Am J Epidemiol* 2008;167:684-691.
 33. Marambaud P, Zhao H, Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *J Biol Chem* 2005;280:37377-37382.
 34. Vingtdeux V, Dreses-Werringloer U, Zhao H, Davies P, Marambaud P. Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. *BMC Neuroscience* 2008;9(Suppl 2):S6.
 35. Brucki SMD. Does prevention for Alzheimer's disease exist? *Dement Neuropsychol* 2009;3:209-213.
 36. Hughes TF, Ganguli M. Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia. *Curr Psychiatr Rev* 2009;5:73-92.
 37. Sturman MT, Mendes de Leon CF, Bienias JL, et al. Body mass index and cognitive decline in a biracial community population. *Neurology* 2008;70:360-367.
 38. Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry Jr CP, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4:103-109.
 39. Sharp SI, Aarsland D, Day S et al. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int J Geriatr Psychiatr* 2011;26:661-669.
 40. Peters R, Beckett N, Forette F ET AL. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:683-689.
 41. McGuiness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD003160.
 42. McGuiness B, OHare J, Craig D, et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 4:CD007514.
 43. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-1572.
 44. Williamson JD, Miller ME, Bryan RN, et al. The action to control cardiovascular risk in diabetes memory in diabetes study (ACCORD-MIND): rationale, design, and methods. *Am J Cardiol* 2007;99:S112-S122.
 45. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.
 46. Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, et al. Cardiac Index is associated with brain aging. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;122:690-697.
 47. Massaro AR, Dutra AP, Almeida DR, Diniz RV, Malheiros SM. Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow: effect of cardiac transplantation. *Neurology* 2006;66:124-126.
 48. Jefferson AL, Tate DF, Poppas A, et al. Lower cardiac output is associated with greater white matter hyperintensities in

- older adults with cardiovascular disease. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1044-1048.
49. Paulson OB, Jarden JO, Godtfredsen J, Vorstrup S. Cerebral blood flow in patients with congestive heart failure treated with captopril. *Am J Med* 1984;76:91-95.
 50. Rajagopalan B, Raine AEG, Cooper R, Ledingham JGG. Changes in cerebral blood flow in patients with severe congestive cardiac failure before and after captopril treatment. *Am J Med* 1984;76:86-90.
 51. Zuccala G, Onder G, Marzetti E, et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:226-233.
 52. Hajjar I, Hart M, Milberg W, Novak V, Lipsitz L. The rationale and design of the antihypertensives and vascular, endothelial, and cognitive function (AVEC) trial in elderly hypertensives with early cognitive impairment: role of the rennin angiotensin system inhibition. *BMC 2009*;9:48.
 53. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011;76:914-922.
 54. Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, et al. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:277.
 55. Elwood PC, Bayer AJ, Fish M, et al. Sleep disturbance and daytime sleepiness predict vascular dementia. *J Epidemiol Community Health* 2010;epub ahead of print.
 56. Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, et al. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2076-2081.
 57. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007;166: 367-378.
 58. Ferri CP, West R, Moriyama TS, et al. Tobacco use and dementia: evidence from 1066 dementia population-based surveys in Latin America, China and India. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;doi: 10.1002/gps.2661, Epub ahead of print.
 59. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer and vascular dementia. *Arch Intern Med* 2011; 171:333-339.
 60. AD2000 Collaborative Group. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomized open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:41-49.
 61. Thoonsen H, Richard E, Bentham P, et al. Aspirin in Alzheimer's disease. Increased risks of intracerebral hemorrhage: cause for concern? *Stroke* 2010;41:2690
 62. Szekely CA, Breitner JC, Fitzpatrick AL, et al. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type. *Neurology* 2008;70:17-24.
 63. Waldstein SR, Wendell CR, Seliger SL, Ferrucci L, Metter EJ, Zonderman AB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and cognitive function in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:38-43.
 64. Price JF, Stewart MC, Deary IJ, et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1198.
 65. Diener H-C, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008;7:875-884.
 66. Bo M, Massaia M, Speme S, et al. Risk of cognitive decline in older patients after carotid endarterectomy: an observational study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:932-936.
 67. Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 2000;31:1329-1334.
 68. Grunwald IQ, Supprian T, Politi M, et al. Cognitive changes after carotid artery stenting. *Neuroradiology* 2006;48: 319-323.
 69. Kishikawa K, Kamouchi M, Okada Y, et al. Effects of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and neuropsychological test performance in patients with high-grade carotid stenosis. *J Neurol Sci* 2003;213:19-24.
 70. Lunn S, Crawley F, Harrison MJG, Brown MM, Newman SP. Impact of carotid endarterectomy upon cognitive functioning. a systematic review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:74-81.
 71. Rao R. The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment. *Eur Neurol* 2001;46:63-69.
 72. Rango P, Caso V, Didier L, et al. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: a systematic review. *Stroke* 2008;39:3116-3127.
 73. Sivaguru A, Gaines PA, Beard J, Venables GS. Neuropsychological outcome after carotid angioplasty: a randomized control trial (Abstract). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66: 262.
 74. Witt K, Borsch K, Daniels C, et al. Neuropsychological consequences of endarterectomy and endovascular angioplasty with stent placement for treatment of symptomatic carotid stenosis. A prospective randomized study. *J Neurol* 2007, 254:1524-1532.
 75. Xu G, Liu X, Meyer JS, Yin Q, Zhang R. Cognitive performance after carotid angioplasty and stenting with brain protection devices. *Neurol Res* 2007;29:251-255.
 76. Birks J, Grimley EJ. Ginkgo biloba for cognitive impair-

- ment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.pub4.
77. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD003159. DOI: 10.1002/14651858.CD003159.pub4.
78. Szatmári S, Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD003119. DOI: 10.1002/14651858.CD003119.pub4.
79. Schneider L, Olin JT, Novit A, Luczak S. Hydergine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD000359. DOI: 10.1002/14651858.CD000359.pub4.
80. Flicker L, Grimley EJ. Piracetam for dementia or cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD001011. DOI: 10.1002/14651858.CD001011.pub4.
81. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alz Dis Ass Disord* 2003;17:46-54.
82. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinephosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD000269. DOI: 10.1002/14651858.CD000269.pub4.
83. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI; on behalf of the Cerebrolysin Investigators. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010 doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.012.
84. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:782-792.
85. Black S, Roman G, Geldmacher D, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia positive results of a 24-week multicenter international randomized placebo controlled trial. *Stroke* 2003;43:2323-2332.
86. Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil-treated patients with probable vascular dementia demonstrate cognitive benefits. *Ann NY Acad Sci* 2002;977:513-522.
87. Salloway SP, Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil is well tolerated in patients with vascular dementia: a comparison of tolerability in vascular dementia patients and Alzheimer's disease patients. *Eur J Neurol* 2002;9:165-224.
88. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, Pratt RD. Donepezil in vascular dementia a randomized placebo controlled study. *Neurology* 2003;61:479-486.
89. Meyer JS, Chowdhury MH, Xu G, Li YS, Quach M. Donepezil treatment of vascular dementia. *Ann NY Acad Sci* 2002;977:482-486.
90. Erkinjuntti T, Skoog I, Lane R, Andrews C. Potential long term effects of rivastigmine on disease progression may be linked to drug effects on vascular changes in Alzheimer's disease. *International J Clin Pract* 2003;57:756-760.
91. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000;7:159-169.
92. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a comparison trial on efficacy and tolerability for 12 months follow up. *Eur J Neurol* 2001;8:361-362.
93. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study. *J Neurol Sci* 2002;15:141-146.
94. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: A randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *Am J Alzh Dis Other Dementias* 18:265-272.
95. Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. *Dem Geriatr Cogn Dis* 2004;17:29-34.
96. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1283-1290.
97. Erkinjuntti T, Kurz A, Small GW, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Therap* 2003;25:1765-1782.
98. Kertesz A. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:503-504.
99. Kurz AF, Erkinjuntti T, Small GW, Lilienfeld S, Damaraju CR. Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Eur J Neurol* 2003;10:633-640.
100. Small G, Erkinjuntti T, Kurz A, Lilienfeld S. Galantamine in the treatment of cognitive decline in patients with vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *CNS drugs* 2003;17:905-914.
101. McShane R, Areosa AS, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In:

- The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub1.
102. Möbius HJ. Memantine: update on the current evidence. *Int J Geriatr Psychiatr* 2003;18:S47–S54.
103. Pantoni L, del Ser T, Soglian AG, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia. A randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005;36:619-624.
104. Birks J, López-Arrieta J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD000147. DOI: 10.1002/14651858.CD000147.pub4.
105. Spanish Group of Nicardipine Study in Vascular Dementia. An experimental, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to investigate the effect of nicardipine on cognitive function in patients with vascular dementia. *Rev Neurol* 1999;15:835-845.
106. Gonzalez-Gonzalez JA, Lozano RA. Study of the tolerability and effectiveness of nicardipine retard in cognitive deterioration of vascular origin. *Rev Neurol* 2000;30:719-728.