

DEMÊNCIA VASCULAR

DIFICULDADES DIAGNÓSTICAS E TRATAMENTO

CHARLES ANDRÉ*

RESUMO - Justificativa: O tratamento dos pacientes com síndrome demencial depende do diagnóstico correto de sua etiologia e da utilização de critérios objetivos de avaliação do curso da doença. O diagnóstico preciso da demência vascular (Dva) é difícil e nossos conhecimentos sobre a organização neuropsicológica do cérebro em estados de doença e a evolução da doença são precários, tornando penosa a avaliação das respostas a diferentes intervenções. **Métodos:** São discutidos os critérios diagnósticos, os instrumentos de avaliação do curso da Dva e as diferentes intervenções terapêuticas atualmente em estudo. **Resultados:** O uso de critérios diagnósticos estritos e a otimização dos métodos de avaliação evolutiva são passos importantes para otimizar o tratamento dos pacientes com Dva. A prevenção de novos eventos cerebrovasculares é a única medida comprovadamente eficaz para promover estabilização e talvez regressão das alterações cognitivas e comportamentais nestes pacientes. As evidências de possível benefício de estimulantes inespecíficos do metabolismo cerebral e de drogas neuroprotetoras não são suficientes para indicar seu uso rotineiro. Medidas de estruturação do ambiente, o uso racional e parcimonioso de medicamentos em geral, e a definição através de testes neuropsicológicos de rotas terapêuticas adaptadas às necessidades de cada paciente são também importantes. **Conclusões:** Critérios diagnósticos e de acompanhamento evolutivo da Dva são ainda inadequados. A prevenção de novos episódios cerebrovasculares é a base do tratamento dos pacientes com Dva. O uso criterioso de drogas psiquiátricas, uma abordagem neurocognitiva dirigida aos déficits de cada paciente e a estruturação do ambiente para reduzir demandas desnecessárias e cansaço são importantes medidas complementares, mas deixam grande margem para otimização do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Isquemia cerebral, prevenção e controle; demência vascular, diagnóstico; demência vascular, reabilitação; demência vascular, tratamento medicamentoso.

Vascular dementia: a critical review of diagnosis and treatment

ABSTRACT - Background: Treatment of vascular dementia depends on accurate diagnosis and criteria for evaluation of therapeutic responses that are not well standardized. **Methods:** Diagnostic criteria for vascular dementia, tools for the assessment of its clinical course and current treatment options are sequentially reviewed. **Results:** Strict diagnostic criteria with high specificity should be selected in clinical trials. Tools for sequential assessment are not standardized. Clinical endpoints of real value for patients and caregivers are usually excluded from analysis. Prevention of recurrent cerebrovascular events is the only known treatment for stabilization and eventually recovery of cognitive and behaviour disturbances. Benefit may be obtained by adapting hospital or home environment and introducing daily routines minimizing stress and fatigue. The use of non-specific cerebral stimulants and so-called neuroprotective drugs is controversial. Careful neuropsychological evaluation guiding management of specific deficits and the use of psychiatric drugs in selected situations may also be useful. **Conclusion:** Strict criteria for the diagnosis of vascular dementia and for the evaluation of treatment responses should be used in drug trials. Aside the secondary prevention of stroke, no drug therapy influencing cognition or neuronal damage has been proved to be useful in patients with vascular dementia.

KEY WORDS: cerebral ischemia, prevention and control; dementia vascular, rehabilitation; dementia vascular, diagnosis; dementia vascular, drug therapy.

Estudo realizado no Setor de Estudos em Doenças Cerebrovasculares, Serviço de Neurologia do Hospital das Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ) (Chefia do Prof. Sérgio A. P. Novis): *Professor Adjunto de Neurologia da UFRJ, Responsável pelo Setor de Estudos em Doenças Cerebrovasculares do Serviço de Neurologia da HUCFF/UFRJ. Aceite: 14-março-1998.

Dr. Charles André - Serviço de Neurologia, HUCFF/UFRJ - Av. Brigadeiro Trompowsky s/no, sala 10E36 - 21941-590 Rio de Janeiro RJ - Brasil.

O envelhecimento progressivo da população mundial leva à certeza de que as demências ocuparão, em nosso país, um dos primeiros postos como causa de morte e despesa médica e social. Em países como a Suécia, por exemplo, o risco de desenvolver demência de origem vascular (DVa) é de 29,8% em homens e 25,1% em mulheres³⁴. O risco de desenvolver demência do tipo Alzheimer (DA) ao longo da vida alcança a espantosa cifra de 25,5% em homens e 31,9% em mulheres. A mortalidade anual em pacientes com DVa pode alcançar 13%⁴. O surgimento de demência aumenta em 2,5 vezes o risco de vida em pacientes com acidente vascular cerebral (AVC)⁷⁷. Além disso, aumenta o risco de recorrência da DCV⁵⁶.

O termo DVa tem conotações amplas, referindo-se a qualquer demência causada por doença cerebrovascular. É mais comumente utilizado para descrever os efeitos de grandes lesões tromboembólicas (demência por múltiplos infartos), mas inclui também os estados lacunares, os quadros causados por lesões únicas em territórios nobres (tálamo, giro angular), demências associadas a alterações crônicas da circulação cerebral, lesões extensas da substância branca (doença de Binswanger, leucoaraiose associada a demência), angiopatia amilóide e demências por AVC hemorrágicos. A tendência atual é de valorizar aspectos de neuroimagem, avaliação neuropsicológica extensa e achados de necropsia, na tentativa de definir melhor os mecanismos vasculares de comprometimento da função cognitiva.

O adequado tratamento dos pacientes com síndrome demencial depende, em primeiro lugar, do diagnóstico correto de sua etiologia. O diagnóstico preciso da DVa, entretanto, tem pobre uniformização. Além disso, nossos conhecimentos sobre a organização neuropsicológica do cérebro em estados de doença e daí os próprios critérios para avaliação da evolução da doença são precários, tornando a avaliação objetiva das respostas terapêuticas a diferentes intervenções extremamente penosa. Esta revisão discute sequencialmente estes dois aspectos, e analisa criticamente as diferentes intervenções terapêuticas atualmente em estudo.

DIFICULDADES METODOLÓGICAS

Diagnóstico correto da demência vascular

O diagnóstico de DVa é sugerido na presença de uma tríade: fatores clássicos de risco cerebrovascular, manifestações clínicas de episódios cerebrovasculares prévios e a existência do próprio quadro demencial. A demência por múltiplos infartos caracteristicamente apresenta-se como evento agudo seguido de curso flutuante ou que progride em escada. Ao longo das últimas décadas, foram feitas diversas tentativas de padronizar estes achados sob a forma de critérios diagnósticos ou escalas de probabilidade. Entretanto, em estudos epidemiológicos provenientes de diversos centros, um percentual muito variado de casos de demência é classificado como tendo origem vascular^{17,34,40}. As explicações para esta discrepância é provavelmente múltipla. Assim, há fatores geográficos e étnicos que fazem variar grandemente a prevalência de diversos fatores de risco. Além disso, a sensibilidade e a especificidade variável dos diferentes instrumentos diagnósticos utilizados, e a falta de uniformidade na aplicação destes instrumentos, têm provavelmente grande impacto sobre a capacidade de diagnosticarmos ou excluirmos corretamente uma origem vascular em casos específicos.

O autor conhece 11 escalas e conjuntos de critérios diagnósticos para o diagnóstico da DVa, alguns dos quais são fornecidos em anexo. Escalas (Anexo), como a de Hachinski ou a de Loeb e Gandolfo, utilizam dados de anamnese e achados clínicos, eventualmente achados em exames de neuroimagem, e sugerem maior ou menor probabilidade de origem vascular em casos individuais. As escalas parecem particularmente úteis em estudos sobre DA, ajudando na exclusão de pacientes com doença cerebrovascular (DCV) associada. Em quatro estudos prospectivos, que incluíam confirmação neuropatológica, os principais discriminantes entre DVa e DA foram:

História de AVC prévio	4*	Início abrupto	2
Deterioração em degraus	3	Sinais neurológicos focais	2
Evolução flutuante	3	Incontinência emocional	2
Sintomas neurológicos focais	3		

Quatro estudos analisados: Erkinjuntti²⁴; Fischer²⁵; Molsa⁵⁴; Rosen⁶⁵.

*Número de estudos em que o fator estudado mostrou-se discriminante.

Os conjuntos de critérios diagnósticos utilizam elementos das escalas mas constituem modelos diagnósticos mais sofisticados. Na maioria dos casos não se exige uma relação temporal estreita entre o(s) AVC e o início do quadro demencial, exceto quando tratar-se de infartos estrategicamente localizados. Estes critérios correm o risco, portanto, de diagnosticar um número excessivo de casos com lesões vasculares múltiplas como DVa. Nos critérios do NINDS-AIREN, exige-se seja deterioração abrupta ou em escada, seja início da demência dentro de três meses da lesão cerebrovascular. Dadas as diferenças entre os diversos critérios e escalas em uso, é compreensível que a frequência relativa de DVa e DA varie muito em diferentes estudos. Assim, em um estudo avaliando a concordância entre sete conjuntos de critérios⁷⁸, 6 a 32% dos pacientes foram classificados como DVa. Apenas oito de 124 pacientes foram classificados como DVa por todos os critérios. A sensibilidade de vários critérios pode ainda variar em diversas populações^{3,78,83}, sugerindo dificuldades na padronização e aplicação dos testes.

Crítérios de maior sensibilidade (Hachinski, Rosen, ADDTC) podem exibir menor especificidade^{3,83}. Esta parece ser maior utilizando-se os critérios de Erkinjuntti e os do NINDS-AIRES. O percentual de pacientes diagnosticados como DVa cai drasticamente quando se acrescentam critérios neurorradiológicos e o critério da relação temporal entre o AVC e o início da demência⁴⁰ (3 meses no NINDS-AIREN). Apesar da falha eventual em demonstrar lesões isquêmicas em pacientes com DVa⁴², a tomografia computadorizada (TC) antes e após contraste é suficiente, na maioria das situações clínicas, para excluir infartos, hemorragias, neoplasia, hidrocefalia. Na presença de sinais neurológicos como rigidez, assimetria reflexa ou reflexos patológicos, a ressonância magnética (RM) pode ser melhor para identificar infartos ou alterações isquêmicas não detectadas à TC.

As razões para a grande discrepância entre diversos conjuntos de critérios incluem⁸³: a escolha dos itens constituintes, a limitação a certos grupos de pacientes (p.ex. isquêmicos nos critérios ADDTC), ausência de critérios de neuroimagem para diferenciação de subtipos (DSM-IV), e o próprio substrato etiológico e patológico multifatorial da DVa. Sugere-se o uso de critérios estritos, como os de Erkinjuntti, da ADDTC e os do NINDS-AIREN, principalmente quando se pretende estudar potenciais intervenções terapêuticas na DVa.

História natural da DVa

A história natural da DVa é ainda pouco conhecida. O principal determinante da sobrevida destes pacientes tende naturalmente a ser a gravidade da doença vascular e aterosclerótica subjacente, que condiciona o risco de desenvolver novos episódios de AVC. Pacientes com e sem quadro demencial após o AVC exibem taxas de mortalidade bastante diferentes (respectivamente 22 e 6/100 anos-paciente)⁷⁷. O prognóstico parece ser pior em idosos e pacientes com confusão noturna, enquanto adequado ajustamento psicossocial parece indicar melhor evolução⁴³. Após 5 anos de acompanhamento, mais de 40% dos pacientes terão falecido.

Resposta terapêutica: critérios de avaliação

Se há dificuldade em se definir critérios uniformemente úteis para o diagnóstico da doença, é ainda maior a pobreza de critérios para avaliar a resposta terapêutica a diferentes intervenções. Itens de interesse evidente, utilizados em estudos sobre a história natural da DVa, incluem a sobrevida e o tempo de evolução até a institucionalização dos pacientes. Uma lista incompleta dos testes complementares até aqui propostos para ajudar no diagnóstico diferencial entre DA e DVa e no acompanhamento de pacientes é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Métodos complementares utilizados em estudos recentes de tratamento e acompanhamento de pacientes com DVa e DA.

-
- Métodos de neuroimagem (TC, RM - volume lesional, número e topografia das lesões, gravidade de leucoarrose, grau de atrofia e dilatação ventricular)^{7,9,20,76}
 - Eletrofisiológicos (EEG espectral, coerência eletrencefalográfica, eletro-oculografia, análise do ciclo sonovigília, potenciais cognitivos, potenciais motores)^{1,19,23,35,44,45,48,67,72,76}
 - Bioquímicos e hormonais (interleucina-1, histamina, fator de necrose tissular, complexos imunes circulantes, alfa-1-antitripsina e alfa-2-macroglobulina, GH, PRL, androsterona, cortisol urinário; CRH, neuropeptídeos, endotelina-1 e colinesterase no LCR)^{5,11-14,37,47,57,58,71,82}
 - Neuropsicológicos (vários conjuntos de testes, baterias de testes, escalas de gravidade de demência)^{6,8,26,35,53,59,60,67,68,79}
 - Provas funcionais (SPECT, PET, espectroscopia por RM)^{10,20,21,49,50,81}
-

A multiplicidade de testes e critérios corresponde a diferentes níveis estudados de ação farmacológica das drogas. Atesta, porém, a ausência de instrumentos realmente úteis para o conjunto de pacientes. Avaliações de qualidade de vida do paciente e de sua família constituem critérios muitas vezes negligenciados e de interesse óbvio.

Princípios do tratamento

O tratamento do paciente com DVa envolve diversos níveis de cuidado:

- Prevenção de novas lesões cerebrovasculares (prevenção secundária).
- Intervenções farmacológicas: Prevenção secundária, Neuroproteção, Ativação cerebral, Manifestações psiquiátricas, Retirada de drogas.
- Outros: Estruturação do ambiente, Déficits específicos, Cuidados à família.

Prevenção secundária

Em pacientes com infartos, aumentam o risco de desenvolver DVa: o nível educacional, a gravidade do AVC, lesão hemisférica à esquerda³⁰, eletrencefalograma (EEG) precoce (48 horas) revelando lentificação focal ou difusa³².

A instalação da demência em pacientes com IC e sua progressão são consequência direta de AVC recorrentes. Segue-se que a prevenção do AVC recorrente é a base fundamental do paciente com deterioração cognitiva⁸⁰. A prevenção secundária em pacientes sob risco de desenvolver DVa deve incluir não só o controle adequado dos fatores de risco presentes em cada caso, especialmente hipertensão arterial, mas também o uso de medicações antitrombóticas e eventualmente indicação cirúrgica (quase exclusivamente endarterectomia carotídea). Ainda que muitos médicos relutem em indicá-la em casos avançados, não há base sólida para negar o acesso de pacientes com DVa à endarterectomia carotídea, exceto quando há grande redução das chances de sobrevida cardiovascular

Estudo comparando o número de drogas utilizadas por pacientes com diagnóstico de demência (pacientes vivendo na comunidade, maioria > 70 anos) evidenciou que pacientes com DVa recebem em média mais medicações (4,3) que pacientes com DA (2,3)⁷⁰. Seu padrão de uso de drogas é também diferente, com mais pacientes com DVa utilizando drogas cardiovasculares. Entretanto, o número de drogas cardiovasculares utilizadas por pacientes com DVa era menor naqueles que pontuavam pior no “mini-exame” mental de Folstein. Isto sugere, infelizmente, que à medida em que a demência progride, os pacientes recebem menos a medicação cardiovascular que poderia reduzir a progressão do quadro. Esta explicação está de acordo com a constatação de que pacientes demenciados recebem menor número de visitas médicas a partir do diagnóstico de demência, e sugere que uma atitude passiva diante da prevenção secundária é hoje prevalente.

Tratamento medicamentoso da DVa

Existem evidências de que o processo de deterioração cognitiva pode ser interrompido ou revertido em cerca de 10% dos pacientes com DVa. Em estudo de seguimento médio de 5 anos, 6% dos pacientes tiveram seus déficits cognitivos e alterações do humor revertidos⁴³. Cerca de 40% dos pacientes permaneciam independentes ao final do estudo, sugerindo certo grau de estabilização. Uma série de drogas foi utilizada em estudos terapêuticos na DVa (Tabela 2). A maioria destes estudos analisa pacientes com DA e DVa em conjunto, tornando sua interpretação crítica bastante difícil. Além disso, a avaliação habitualmente restringe-se a curto período de observação (geralmente poucas semanas), com pouca atenção ao impacto potencial das intervenções a médio prazo. Um número muito pequeno de pacientes é habitualmente estudado, com divisões em subgrupos que tornam ainda mais difícil a interpretação dos resultados (p.ex. pentoxifilina⁶, citidina²⁹, CDP-colina¹³, bifemelane⁷²). Como mencionado, uma miríade de métodos de avaliação de eficácia é utilizada, tornando difícil a comparação de diversas intervenções. As drogas mais utilizadas são aqui revistas segundo o alvo terapêutico específico - neuroproteção e ativação cerebral (Tabela 2).

Ativação cerebral

Drogas desta categoria exercem efeito inespecífico sobre a atividade cerebral, elevando o nível de alerta (*arousal*) e vigília, provavelmente em relação com efeitos sobre as curvas espectrais do EEG e os potenciais evocados centrais cognitivos. Do ponto de vista clínico, também há indícios de que algumas destas medicações podem afetar o desempenho em uma série de testes cognitivos³⁶. Existem boas evidências de que até dois terços dos pacientes com DCV e alterações psiquiátricas (não cognitivas) podem exibir alguma melhora objetiva quando recebem alguma medicação deste grupo⁷³.

Tabela 2. Resultados de estudos terapêuticos recentes em demência de origem vascular.

Categoria e drogas específicas	Dose diária usual	Eficácia aparente	Separação DVa e DA
Ativação cerebral			
Piritinol ²⁶	600 mg	+	-
Oxiracetam ^{8,79}	1600 mg	+	-
Piracetam ¹⁹	1600 mg	±	-
Fluvoxamina ⁵⁹	150 mg	-	-
Denbufilina ⁶⁷	100 a 200 mg	+	-
Hydergine ⁶⁹	≥ 4 mg	+	±
Neuroproteção			
Nimodipina ²⁷	20 a 240 mg	-	+
Pentoxifilina ⁶	1200 mg	+	+
Propentofilina ^{66,53}	900 mg	-	-

Neuroproteção

À parte a prevenção de novos eventos vasculares, o autor desconhece qualquer estudo que tenha demonstrado atividade neuroprotetora (redução da velocidade de progressão da doença) em pacientes com DVa. Em estudo sobre nimodipina, a droga demonstrou efeitos neuropsicológicos diferenciados em pacientes com DA (+) e DVa (-)²⁷. A divergência de efeitos sugeriria, segundo os autores, que os efeitos aparentes da droga em pacientes com DA não se devem a vasodilatação inespecífica, e sim a uma atividade protetora direta sobre os neurônios despolarizados e submetidos a sobrecarga de cálcio.

Manifestações psiquiátricas

Os principais sintomas neuropsiquiátricos no curso da demência são³⁹:

- Fases iniciais: Alterações do sono, Depressão.
- Fases tardias: Delírio.
- Qualquer fase: Ansiedade e agitação.

O tratamento destas complicações no paciente com demência não difere muito daquele proposto em outros grupos de pacientes. Neurolépticos e tricíclicos podem, entretanto, comprometer ainda mais suas habilidades cognitivas residuais, e hipnóticos devem sempre que possível ser evitados para controle de distúrbios do sono⁷⁵. Problemas de comportamento são muito frequentes, principalmente por perda de memória, inquietude e agitação, alterações do ciclo sono-vigília, ideação delirante, movimentação constante ou violência física². Estes problemas podem romper o frágil sistema de amparo ao paciente, por aumento do nível de estresse familiar. A adequada identificação do problema e dos eventos que o antecedem e sucedem permite com frequência minimizá-lo. Geradores usuais de estresse incluem cansaço, mudanças na rotina, demandas excessivas, estímulo exagerado, doença ou dor aguda.

O ambiente do hospital-dia pode oferecer alternativa para o manejo pacientes com demência vivendo em casa³⁹. Métodos alternativos de tratamento, como programas de integração sensorial⁶³ e terapia de grupo³¹ já foram propostos, sem comprovação de eficácia, porém.

Diversas drogas adicionais foram estudadas no controle de agitação e agressividade do paciente demenciado. A lista inclui buspirona, carbamazepina e neurolépticos de nova geração como a risperidona. Ainda que pacientes individuais possa responder melhor a uma destas novas drogas, seu uso também pode levar a efeitos colaterais significativos, inclusive cognitivos. A doxepina foi utilizada em pacientes internados que produziam barulho excessivo e perturbavam seus pares, as visitas e os profissionais de saúde²⁸. Em uma pequena série de pacientes que não melhoraram com neurolépticos e que tinham comportamento perturbador principalmente ao ser deixados sozinhos, foi detectada alta prevalência de diagnóstico prévio de depressão. O tratamento com doxepina foi capaz de reduzir a quantidade de ruído e a agitação. Ácido 5-metiltetrahydrofólico (50 mg/dia) e trazodona (100 mg/dia) foram comparados como antidepressivos em pacientes demenciados⁶⁰. A semelhança aparente da eficácia antidepressiva das duas drogas levou à sugestão de uma deficiência subjacente de ácido fólico em pacientes demenciados e com depressão.

Retirada de drogas

A principal preocupação aqui é com os efeitos sedativos e o prejuízo ao desempenho cognitivo, que pode ser causado não só por drogas psicoativas (neurolépticos, ansiolíticos, indutores de sono e antidepressivos), como também por uma série de outras que são usadas para tratar problemas específicos (p.ex.: pépticos, urológicos, pulmonares). Deve-se questionar sempre a necessidade do uso ou manutenção de qualquer medicação, com sua utilização sendo restrita ao menor prazo possível. O risco potencial de intervenções farmacológicas não se restringe a sedação e comprometimento do nível de alerta e desempenho cognitivo. Hipotensão induzida por medicamentos também pode comprometer a circulação cerebral e daí a evolução dos pacientes com DVa. Considerando-se, por exemplo, a natureza isquêmica das alterações de substância branca na doença de Binswanger, é de se esperar que medidas que comprometam ainda mais o FSC sejam potencialmente perigosas. Hipoperfusão cerebral secundária a arritmias e outras desordens sistêmicas já foi associada com o início da demência após o AVC⁵⁵. Hipotensão induzida pode influenciar negativamente a cognição, inclusive em pacientes com DVa^{22,51}. Resultados negativos com o uso de drogas como a nimodipina na DVa poderiam ter uma base hemodinâmica.

Outras medidas

Estruturação do ambiente

Esta é uma área de intensa pesquisa. Em ambientes hospitalares e clínicas de repouso (para internação ou permanência por períodos), deve-se eliminar elementos arquitetônicos geradores de estresse ou confusão e a orientação espacial através de múltiplos sinais (não exclusivamente verbais). Vias preferenciais de interesse (áreas de lazer) são criadas, com limitação não agressiva à passagem por áreas de risco (saídas externas, cozinha e áreas de serviço). Neste último caso, a utilização de fechaduras de acionamento múltiplo simultâneo (p.ex.: apertar botão e rodar maçaneta) se mostra particularmente eficaz. Todos estes princípios podem ser aplicados também no ambiente domiciliar. Mais recentemente, medidas curiosas vêm sendo propostas após avaliação em pequenos estudos. Assim, a exposição regular, em países com baixa insolação natural, de pacientes demenciados à luz forte da manhã parece capaz de reduzir quadros de agitação psicomotora e melhorar o ciclo sono-vigília⁵². A exposição a música ambiental também pode ter efeito positivo¹⁵. Música clássica ou as músicas preferidas do paciente podem reduzir o comportamento ruidoso e a agitação.

Abordagem neuropsicológica

O fracasso aparente de certas intervenções neuropsicológicas pode dever-se muito mais a uma inadequação de medidas que a um conceito teórico errôneo. Estas intervenções não terão sucesso se não forem adaptadas às necessidades individuais do paciente. É o conhecimento dos déficits específicos do paciente que está sendo tratado e, principalmente, a análise de suas capacidades cognitivas e sensoriais residuais, que permitirá a determinação das medidas potencialmente úteis de reabilitação cognitiva, as chamadas *rotas terapêuticas*. O conceito de rotas terapêuticas baseia-se na análise neuropsicológica detalhada de cada novo paciente. É evidente que um paciente com déficit de compreensão da linguagem será melhor orientado quanto à higiene pessoal através de estímulos pictóricos e *inputs* não verbais de diversos tipos. Pode não ser tão evidente, por outro lado, a necessidade de repetir frequentemente certos comandos para um paciente com lesão frontal dominante, que exiba perda de resistência (*endurance*) mental e a dificuldade de planejar e seguir uma estratégia de resolução de problemas.

As principais áreas de comprometimento a serem analisadas na avaliação neuropsicológica dos pacientes com DVa incluem: Atenção, Memória, Habilidades visuo-espaciais, Função executiva, Velocidade e coordenação motora, Linguagem e fala, Distúrbios neuropsiquiátricos.

A análise do perfil de alterações psiquiátricas, neuropsicológicas e de fluxo sanguíneo cerebral (FSC por SPECT) revela diferenças significativas entre pacientes com DTA e DVa⁷⁴. Estes últimos exibem anosognosia mais grave, maior labilidade emocional; déficits mais graves em testes de planejamento, sucessão ("sequenciação") e mudança de atenção (*shifting*); julgamento deficiente e menor fluência verbal (geração de listas de palavras); e maior redução do FSC em núcleos de base e nos lobos frontais. Em conjunto, estes achados sugerem maior comprometimento das funções dos lobos frontais. Em contraste com pacientes com DA, aqueles com DVa costumam ter menor acometimento da linguagem, porém exibem com maior frequência disartria, déficits de função executiva e dificuldade de evocação. Em função do substrato patológico específico, pode haver predomínio de alterações do tipo cortical ou subcortical¹⁸. No que respeita a memória, p.ex., se estruturas límbicas ou o tálamo forem afetadas por lesões focais, a evocação e reconhecimento podem estar igualmente afetados. Em pacientes com lesões subcorticais difusa, por outro lado, pode haver maior comprometimento da capacidade de recuperação dos conteúdos, com relativa preservação do reconhecimento (p.ex. múltipla escolha).

Suporte familiar

Existem hoje indicadores objetivos (escalas) para análise do nível de stress dos “cuidadores” (*caregivers*)⁶². A aplicação destas escalas em entrevistas específicas pode-se tornar inclusive a ponte para uma discussão mais aprofundada das dificuldades, frustrações e fantasias destes indivíduos (mais freqüentemente esposas ou filhas). A análise de estratégias para lidar com o paciente revela que parentes cuja atitude dominante seja a de estímulo ao paciente na superação e adaptação às suas dificuldades exibem menor grau de estresse que aqueles com atitude crítica ou grande envolvimento direto na resolução dos problemas³⁸. Pacientes cuidados por indivíduos do primeiro grupo tendem a ser hospitalizados mais tardiamente, sugerindo que os benefícios de uma atitude de estímulo não se restringem ao próprio cuidador.

CONCLUSÃO

A melhoria dos cuidados terapêuticos ao paciente com DVa dependerá de uma série de fatores: otimização e uniformização dos critérios diagnósticos e instrumentos de avaliação, maiores esforços na prevenção a novos eventos isquêmicos, intervenção neuropsicológica adaptada às necessidades individuais de cada paciente, uso racional de drogas psiquiátricas e talvez de ativadores do metabolismo cerebral, e, principalmente em casos avançados, adequada estruturação do ambiente e suporte à família. O autor terá atingido seu objetivo se, ao final desta breve revisão, o leitor mostrar-se perplexo com as dificuldades de se fazer o diagnóstico e traçar uma estratégia adequada para o tratamento da demência vascular.

Anexo. Escalas e critérios diagnósticos para o diagnóstico de demência vascular.

a. O Escore Isquêmico de Hachinski - 1975³³

(Pontuação total máxima=18. ≥ 7 : Demência vascular; 5-6: Etiologia mista; ≤ 4 : Doença de Alzheimer).

Item	Pontuação	Item	Pontuação
Início súbito	2	Incontinência emocional	1
Deterioração em escada	1	História de hipertensão arterial	1
Curso flutuante	2	História de AVC	2
Confusão noturna	1	Evidência de aterosclerose associada	1
Preservação relativa da personalidade	1	Sintomas neurológicos focais	2
Depressão	1	Sinais neurológicos focais	2
Queixas somáticas	1		

b. O Escore Isquêmico de Rosen - 1979⁶⁵

(Pontuação total máxima=12. ≥ 4 : Demência vascular; 3: Etiologia mista; ≤ 2 : Doença de Alzheimer).

Item	Pontuação	Item	Pontuação
Início súbito	2	História de hipertensão arterial	1
Deterioração em escada	1	História de AVC	2
Queixas somáticas	1	Sintomas neurológicos focais	2
Incontinência emocional	1	Sinais neurológicos focais	2

c. O Escore Isquêmico de Portera-Sanchez - 1982⁶¹

(Pontuação total máxima=12. ≥ 6 : Demência vascular; 4-5: Etiologia mista; ≤ 3 : Doença de Alzheimer).

Item	Pontuação	Item	Pontuação
Início súbito	1	Sinais neurológicos focais - incluindo	
História de hipertensão arterial	1	distúrbios motores (2) e sinais piramidais (1)	3
História de AVC	4	Lentificação focal ao EEG	1
Infarto ou atrofia focal à TC	2		

d. O Escore Isquêmico de Loeb e Gandolfo - 1983⁴⁶

(Pontuação total máxima=9 ou 10. ≥ 5 : Demência vascular; 3-4: Etiologia mista; ≤ 2 : Doença de Alzheimer).

Item	Pontuação	Item	Pontuação
Início súbito	2	Sinais neurológicos focais	2
História de AVC	1	Áreas de hipodensidade à TC (1 ou > 1)	2 ou 3
Sintomas neurológicos focais	2		

e. O Escore Isquêmico de Katzman e Kawas - 1986⁴¹

(Pontuação total máxima=12. ≥ 6 : Demência vascular; 4-5: Etiologia mista; ≤ 3 : Doença de Alzheimer).

Item	Pontuação	Item	Pontuação
Início súbito	2	Sinais neurológicos focais	2
Deterioração em escada	1	Infarto ou atrofia focal à TC	2
História de AVC	2	Alterações de substância branca	1
Sintomas neurológicos focais	2		

f. O Escore Isquêmico de Fischer - 1991²⁵

(Pontuação total máxima=18. > 7 : Demência vascular).

Item	Pontuação	Item	Pontuação
Início súbito	2	Incontinência emocional	1
Deterioração em escada	1	História de hipertensão arterial	1
Curso flutuante	2	História de AVC	2
Confusão noturna	1	Evidência de aterosclerose associada	1
Preservação relativa da personalidade	1	Sinais e Sintomas neurológicos focais	2
Depressão	1	Infarto ou atrofia focal à TC	2
Queixas somáticas	1		

g. Critérios Diagnósticos - ADDTC: Centros de Diagnóstico e Tratamento da Doença de Alzheimer do Estado da Califórnia - 1992¹⁶**I. Demência****II. Provável demência vascular isquêmica (DVAIsq)**

A. Critérios para o diagnóstico clínico de provável DVAIsq - todos os seguintes:

1. Demência
2. Evidência de dois ou mais AVC isquêmicos pela história, sinais neurológicos, e/ou estudos de neuroimagem (TC ou RM em T1), ou ocorrência de um único AVC em relação temporal estreita e documentada com o início da demência
3. Evidência de pelo menos um infarto fora do cerebelo por TC ou RM em T1

B. O diagnóstico de DVAIsq provável é sustentado por:

1. Evidência de múltiplos infartos em regiões conhecidas por afetar a cognição
2. História de múltiplos AIT
3. História de fatores de risco vascular (p.ex. hipertensão arterial, cardiopatia, diabetes)
4. Pontuação elevada no Escore de Hachinski (original ou versão modificada)

C. Achados clínicos que parecem associados com DVAIsq, mas que aguardam maior estudo, incluem:

1. Aparecimento relativamente precoce de distúrbio da marcha e incontinência urinária
2. Alterações da substância branca periventricular e profunda em RM em T2 que são excessivas para a idade
3. Alterações focais em estudos eletrofisiológicos (p.ex. EEG, potenciais evocados) ou em estudos fisiológicos de neuroimagem (p.ex. SPECT, PET, espectroscopia por RM)

D. Outros achados clínicos que não constituem forte evidência a favor ou contra o diagnóstico de DVAIsq provável incluem:

1. Períodos de sintomas lentamente progressivos
 2. Ilusões, psicose, alucinações, ideação delirante (*delusions*)
 3. Convulsões
- E. Achados clínicos que lançam dúvida sobre o diagnóstico de DVaIsq provável incluem:
1. Afasia transcortical sensorial na ausência de lesões focais correspondentes em estudos de neuroimagem
 2. Ausência de sintomas / sinais neurológicos centrais, além da alteração cognitiva

III. DVaIsq Possível

1. Demência, e um ou mais dos seguintes:
- 2A. História ou evidência de um único AVC (mas não múltiplos AVC) sem relação claramente documentada com o início da demência; ou
- 2B. Incontinência urinária precoce e por doença urológica, ou alteração da marcha (p.ex. parkinsoniana, magnética, apráxica, ou “senil”) não explicada por causa periférica,
 - ii. Fatores de risco vascular, e
 - iii. Alterações extensas da substância branca em estudos de neuroimagem

IV. DVaIsq Definida

Um diagnóstico de DVaIsq definida exige exame histopatológico do cérebro, além de:

1. Evidência clínica de demência
2. Confirmação patológica de múltiplos, alguns fora do cerebelo

Nota: Se existe evidência de doença de Alzheimer ou alguma outra condição patológica que se acredita tenha contribuído para a demência, um diagnóstico de demência mista deveria ser feito.

V. Demência Mista

Um diagnóstico de demência mista deve ser feito na presença de um ou mais desordens sistêmicas ou cerebrais que se pensa serem relacionadas etiologicamente à demência.

O grau de confiança no diagnóstico de DVa deve ser especificado como possível, provável, ou definido, e a outra desordem (s) contribuindo para a demência deve ser listada. Por exemplo: demência mista por provável DVa e possível doença de Alzheimer ou demência mista por DVa definida e hipotireoidismo.

VI. Classificação para pesquisa

Classificação da DVa para efeito de pesquisa deve especificar achados de infartos que podem diferenciar subtipos da desordem:

- Localização: cortical, substância branca, periventricular, núcleos de base, tálamo
- Tamanho: volume
- Distribuição: grande, pequeno, microvaso
- Gravidade: isquemia crônica versus infarto
- Etiologia: embolia, aterosclerose, angiopatia amilóide cerebral, hipoperfusão

h. Critérios para o diagnóstico de DVa - NINDS-AIREN - 1993⁶⁴

- I. Os critérios para diagnóstico clínico de DVa provável incluem todos os seguintes:
 1. Demência definida por declínio cognitivo a partir de um nível previamente maior de funcionamento e manifestada por comprometimento da memória e dois ou mais domínios cognitivos, de preferência estabelecida por testagem neuropsicológica; déficits devem ser graves o suficiente para interferir com as atividades da vida diária não devidas aos efeitos físicos do AVC por si. Critérios de exclusão: casos com distúrbio da consciência, delírio, psicose, afasia grave, ou comprometimento sensoriomotor maior que impedem a testagem neuropsicológica. Também excluídas são desordens sistêmicas ou outras doenças cerebrais (como doença de Alzheimer) que em si próprias poderiam responsabilizar-se pelos déficits de memória e cognição.
 2. Doença cerebral (DCV), definida pela presença de sinais focais no exame neurológico, como hemiparesia, fraqueza facial central, sinal de Babinski, déficit sensitivo, hemianopia, e disartria consistente com AVC (com ou sem história de AVC), e evidência de DCV relevante por neuroimagem (TC ou RM) incluindo *infartos múltiplos de grandes vasos* ou um *infarto único estrategicamente localizado* (giro angular, tálamo, região órbito-frontal [*basal forebrain*], ou territórios da ACA ou ACP), assim como *lacunas múltiplas de núcleos de base* ou *da substância branca* ou *lesões periventriculares extensas de substância branca*, ou combinações a partir daí.

3. Uma relação entre as duas desordens, manifestada ou inferida pela presença de um ou mais dos seguintes:
 - a) início da demência nos três primeiros meses que se seguem AVC reconhecido; b) deterioração abrupta das funções cognitivas; ou progressão flutuante, em escada dos déficits cognitivos.
- II. Achados clínicos consistentes com o diagnóstico de DVa provável incluem os seguintes:
 1. Presença precoce de alteração da marcha (marcha de pequenos passos, ou magnética, apráxico-atáxica ou parkinsoniana);
 2. História de instabilidade e quedas freqüentes e não provocadas; freqüência, urgência, e outros sintomas urinários precoces não explicadas por doença urológica;
 3. Paralisia pseudobulbar;
 4. Alterações da personalidade e humor, abulia, depressão, incontinência emocional, ou outros déficits subcorticais incluindo retardo psicomotor e função executiva anormal.
- III. Achados que fazem o diagnóstico de DVa incerto ou improvável incluem:
 1. Início precoce de déficit de memória e piora progressiva e outras funções cognitivas como linguagem (afasia sensorial transcortical), habilidades motoras (apraxia), e percepção (agnosia), na presença de lesões focais correspondentes na neuroimagem;
 2. Ausência de sinais neurológicos focais, além da perturbação cognitiva;
 3. Ausência de lesões cerebrovasculares na TC ou RM;
- IV. Diagnóstico clínico de DVa possível:
 1. Presença de demência (I.1);
 2. Sinais neurológicos em pacientes cujo exame de neuroimagem para confirmar DCV definida estão faltando; ou na ausência de uma relação temporal clara entre demência e AVC; ou em pacientes com início insidioso e evolução variável (*plateau* ou melhora) dos déficits cognitivos e evidência de DVC relevante;
- V. Critérios para diagnóstico de DVa definida são:
 1. Critérios clínicos para DVa provável;
 2. Evidência histopatológica de DVC obtida por biópsia ou necropsia;
 3. Ausência de emaranhados neurofibrilares e placas neuríticas excedendo aqueles esperados para a idade;
 4. Ausência de outra desordem clínica ou patológica capaz de produzir demência;
- VI. Classificação de DVa para fins de pesquisa podem ser feitos na base de aspectos clínicos, radiológicos e neuropatológicos, por subcategorias de condições definidas como DVa cortical, DVa subcortical, e demência talâmica.

O termo "DA com DVa" deve ser reservado para classificar pacientes preenchendo os critérios clínicos para possível DA e que também apresentam evidência clínica ou de neuroimagem de DCV relevante. Tradicionalmente, estes pacientes foram incluídos com DVa em estudos epidemiológicos. O termo "demência mista", usado até aqui, deve ser evitado.

i. Critérios do DSM-IV para Demência Vascular - 1994 (código 290.4x)⁴

- A. O desenvolvimento de déficits cognitivos múltiplos, manifestados por ambos:
 1. Alteração de memória (capacidade reduzida de aprender nova informação ou relembrar informação previamente aprendida)
 2. Um (ou mais) dos seguintes distúrbios cognitivos:
 - a. Afasia (distúrbio de linguagem)
 - b. Apraxia (capacidade diminuída de executar atividades apesar da função motora intacta)
 - c. Agnosia (falha em reconhecer ou identificar objetos apesar de função sensitiva intacta)
 - d. Distúrbio do Funcionamento Executivo (i.e., planejamento, organização, seqüenciamento, abstração)
- B. Os déficits cognitivos nos critérios A1 e A2 causam *ambos* comprometimento significativo no desempenho social e ou ocupacional e representam um declínio significativo a partir de um nível prévio de desempenho.
- C. Sinais e sintomas neurológicos focais (p.ex. exagero de reflexos profundos, resposta plantar extensora, paralisia pseudobulbar, alterações da marcha, fraqueza de uma extremidade) ou evidência em exames complementares indicativa de doença cerebrovascular (p.ex. múltiplos infartos envolvendo córtex e substância branca subjacente) que se considera estarem etiologicamente ligados ao distúrbio.
- D. Os déficits não ocorrem exclusivamente durante o curso de delírio.

Código baseado nos aspectos predominantes:

- 290.41 Com delírio: se há delírio sobreposto à demência
- 290.42 Com ideação delirante (*Delusions*): se ideação delirante é o aspecto predominante
- 290.43 Com humor deprimido: se humor deprimido (inclusive apresentações que preenchem critérios par Episódio Depressivo Maior) é o aspecto predominante
- 290.40 Não complicado: se nenhum dos acima predomina na apresentação clínica atual

Especificar se: com distúrbio do comportamento

REFERÊNCIAS

1. Aharon-Peretz J, Masiah A, Pillar T, Epstein R, Tzischinsky O, Lavie P. Sleep-wake cycles in multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1991;41:1616-1619.
2. Alessi CA. Managing the behavioral problems of dementia in the home. *Clin Geriat Med* 1991;7:787-801.
3. Amar K, Wilcock GK, Scott M. The diagnosis of vascular dementia in the light of the new criteria. *Age Ageing* 1996;25:51-55.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4.Ed. Washington: RR Donnelly & Sons, 1994:133-155.
5. Banki CM, Karmacs L, Bissette G, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid neuropeptides in mood disorder and dementia. *J Affect Dis* 1992;25:39-45.
6. Black RS, Barclay LL, Nolan KA, Thaler HT, Hardiman ST, Blass JP. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia. *J Am Geriat Soc* 1992;40:237-244.
7. Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar entities? A hypothesis. *Stroke* 1993;24:652-656.
8. Bottini G, Vallar G, Cappa S, et al. Oxiracetan in dementia: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 1992;86:237-241.
9. Broderick JP, Narayan S, Gaskill M, Dhawan AP, Khoury J. Volumetric measurement of multifocal brain lesions: implications for treatment trials of vascular dementia and multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 1996;6:36-43.
10. Brooks WM, Wesley MH, Koditwakku PW, Garry PJ, Rosenberg GA. 1H-MRS differentiates white matter hyperintensities in subcortical arteriosclerotic encephalopathy from those in normal elderly. *Stroke* 1997;28:1940-1943.
11. Cacabelos R, Franco-Maside A, Alvarez XA. Interleukin-1 in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia: neuropsychological correlations. *Meth Find Experim Clin Pharmacol* 1991;13:703-708.
12. Cacabelos R, Fernandez-Novoa L, Perez-Trullen JM, Franco-Maside A, Alvarez XA. Serum histamine in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Meth Find Experim Clin Pharmacol* 1992;14:711-715.
13. Cacabelos R, Alvarez XA, Franco-Maside A, Fernandez-Novoa L, Caamano J. Effect of CDP-Choline on cognition and immune function in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Ann N Y Acad Sci* 1993;695:321-323.
14. Cacabelos R, Alvarez XA, Franco-Maside A, Fernandez-Novoa L, Caamano J. Serum tumor necrosis factor (TNF) in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Met Find Experim Clin Pharmacol* 1994;16:29-35.
15. Casby JA, Holm MB. The effect of music on repetitive disruptive vocalizations of persons with dementia. *Am J Occupat Ther* 1994;48:883-889.
16. Chui HC, Victoroff JJ, 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.
17. Corso EA, Campo G, Triglio A, Napoli A, Lanaia F. Prevalence of moderate and severe Alzheimer dementia and multi-infarct dementia in the population of southeastern Sicily. *Ital J Neurol Sci* 1992;13:215-219.
18. Cummings JL. Subcortical dementia as a manifestation of cerebrovascular disease. *New Issues Neurosci* 1992;4:151-158.
19. Dabic-Jeftic M, Mikula I. Auditory end visual event-related potentials in patients suffering from Alzheimer's dementia and multi-infarct dementia, before and after treatment with piracetam. *Funct Neurol* 1993;8:335-345.
20. DeReuck J, Decoo D, Strijckmans K, Lemahieu I. Does the severity of leukoaraiosis contribute to senile dementia? A comparative computerized and positron emission tomographic study. *Eur Neurol* 1992;32:199-205.
21. Dierckx RA, Vandewoude M, Saerens J, et al. Sensitivity and specificity of 99Tcm-HMPAO single-headed SPECT in dementia. *Nucl Med Communic* 1993;14:792-797.
22. Dunbabin DW, Sandercock PAG. Preventing stroke by the modification of risk factors. *Stroke* 1990;21(Suppl IV):36-39.
23. Dunkin JJ, Leuchter AF, Newton TF, Cook IA. Reduced EEG coherence in dementia: state or trait marker? *Biol Psychiatry* 1994;35:870-879.
24. 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 Psychiatr* 1988; 51:1037-1044.
25. Fischer P, Jellinger K, Gatterer G, Danielczyk W. Prospective neuropathological validation of Hachinski's ischaemic score in dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991;54:580-583.
26. Fischhof PK, Saletu B, Ruther E, Litschauer G, Moslinger-Gehmayr R, Herrmann WM. Therapeutic efficacy of pyritinol in patients with senile dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Neuropsychobiology* 1992;26:65-70.
27. Fischhof PK. Divergent neuroprotective effects of nimodipine in PDD and MID provide indirect evidence of disturbances in Ca²⁺ homeostasis in dementia. *Meth Find Experim Clin Pharmacol* 1993;15:549-555.
28. Friedman R, Gryfe CI, Tal DT, Freedman M. The noisy elderly patient: prevalence, assessment, and response to the antidepressant doxepin. *J Geriat Psychiatr Neurol* 1992;5:187-191.
29. Gallai V, Mazzotta G, Firenze C, Montesi S, DelGatto F. Study of the P300 and cerebral maps in subjects with multi-infarct dementia treated with cytidine. *Psychopharmacology* 1991;103:1-5

30. Gorelick PB, Chatterjee A, Patel D, et al. Cranial computed tomographic observations in multi-infarct dementia: a controlled study. *Stroke* 1992;23:804-811.
31. Greene JA, Ingram TA, Johnson W. Group psychotherapy for patients with dementia. *Southern Med J* 1993;86:1033-1035.
32. Gur AY, Neufeld MY, Treves TA, Aranovich BD, Bornstein NM, Korczyn AD. EEG as predictor of dementia following first stroke. *Acta Neurol Scand* 1994;90:263-265.
33. Hachinski VC, Iliff LD, Ailhka E. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.
34. Hagnell O, Ojesjo L, Rorsman B. Incidence of dementia in the Lundby study. *Neuroepidemiology* 1992;11(Suppl 1):61-66.
35. Hanafusa H, Motomura N, Fukai M. Event-related potentials in senile dementia of Alzheimer's type, multiinfarct dementia and Parkinson's disease. *Japanese J Psychiatry Neurol* 1991;45:667-670 (Summary).
36. Herrmann WM, Stephan K. Efficacy and clinical relevance of cognition enhancers. *Alz Dis Assoc Dis* 1991;5(Suppl 1):S7-S12.
37. Higashi S, Fujita M, Nishimoto Y, Asaba H, Sakai T. Neuroendocrine studies in dementia patients: responses of plasma GH and PRL following bromocriptine administration. *Acta Neurol Scand* 1994;90:39-44.
38. Hinrichsen GA, Niederecke G. Dementia management strategies and adjustment of family members of older patients. *Gerontologist* 1994;34:95-102.
39. Johansson A, Gustafson L. Psychiatric symptoms in patients with dementia treated in a psychogeriatric day hospital. *Int Psychogeriatr* 1996;8:645-658.
40. Kase CS. Epidemiology of multi-infarct dementia. *Alzh Dis Assoc Dis* 1991;5:71-76.
41. Katzman R, Kawas C. The evolution of the diagnosis of dementia: past, present and future. In: Poeck K, Freund H-J, Ganshirt H (eds). *Neurology. Proceedings of the XIIIth World Congress of Neurology, Hamburg, September 1-6, 1985*. New York: Springer-Verlag, 1986:43-49.
42. Kurita A, Black ARS, Blass JP, Deck MD, Nolan KA. Failure of CT to detect ischemic lesions in patients with dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1993;6:245-250.
43. Lechner H, Schmidt R, Goetz B. Long-term experience of a trial in multi-infarct dementia. *Neuroepidemiology* 1990;9:228-232.
44. Leuchter AF, Newton TF, Cook IA, Walter DO, Rosenberg-Thompson S, Lachenbruch PA. Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Brain* 1992;115:1543-1561.
45. Leuchter AF, Dunkin JJ, Lufkin RB, Anzai Y, Cook IA, Newton TF. Effect of white matter disease on functional connections in the aging brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1347-1354.
46. Loeb C, Gandolfo C. Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. *Stroke* 1983;14:399-401.
47. Maeda K, Tanimoto K, Terada T, Shintani T, Kakigi T. Elevated urinary free cortisol in patients with dementia. *Neurobiol Aging* 1991;12:161-163.
48. Martin-Loeches M, Gil P, Jimenez F, Exposito FJ, Miguel F, Cacabelos R, Rubia FJ. Topographic maps of brain electrical activity in primary degenerative dementia of the Alzheimer's type and multiinfarct dementia. *Biol Psychiatry* 1991;29:211-223.
49. McKeith IG, Bartholomew PH, Irvine EM, Cook J, Adams R, Simpson AE. Single-photon emission computed tomography in elderly patients with Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Regional uptake of technetium-labelled HMPAO related to clinical measurements. *Br J Psychiatry* 1993;163:597-603.
50. Meguro K, Doi C, Ueda M, et al. Decreased cerebral glucose metabolism associated with mental deterioration in multi-infarct dementia. *Neuroradiology* 1991;33:305-309.
51. Meyer JS, Judd BW, Tawakina T, Rogers RL, Mortel KF. Improved cognition after control of risk factors for multi-infarct dementia. *JAMA* 1986;256:2203-2209.
52. Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:1-7.
53. Moller HJ, Maurer I, Saletu B. Placebo-controlled trial of the xanthine derivative propentofylline in dementia. *Pharmacopsychiatry* 1994;27:159-165.
54. Molsa PK, Paljarvi L, Rinne JD. Validity of clinical diagnosis in vascular dementia: a prospective clinico-pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1085-1090.
55. Moroney JT, Bagiella, Desmond DW, Paik MC, Stern Y, Tatemichi TK. Risk factors for incident dementia after stroke: role of hypoxic and ischemic disorders. *Stroke* 1996;27:1283-1289.
56. Moroney JT, Bagiella E, Tatemichi TK, Paik MC, Stern Y, Desmond DW. Dementia after stroke increases the risk of long-term stroke recurrence. *Neurology* 1997;48:1317-1325.
57. Nakajima M, Morimoto S, Takamoto S, et al. Endothelin-1 in cerebrospinal fluid in elderly patients with hypertension and dementia. *Hypertension* 1999;24:97-100.
58. Nasman B, Olsson T, Backstrom T, et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in Alzheimer's disease and in multi-infarct dementia. *Biol Psychiatry* 1991;30:684-690.
59. Olafsson K, Jorgensen S, Jensen HV, Bille A, Arup P, Andersen J. Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:453-456.
60. Passeri M, Cucinotta D, Abate G, et al. Oral 5'-methyltetrahydrofolic acid in senile organic mental disorders with depression: results of a double-blind multicenter study. *Aging* 1993;5:63-71.
61. Portera-Sanchez A, DelSer T, Bermejo F, Arredondo JM. Clinical diagnosis of senile dementia of Alzheimer type and vascular dementia. In Terry RD, Bills CL, Toffano G (eds.). *Neural aging and its implications in human neurological pathology (Aging, vol. 18)*. New York: Raven Press, 1982:169-188.
62. Rankin ED, Haut MW, Keefover RW. Clinical assessment of family caregivers in dementia. *Gerontologist* 1992;32:813-821.
63. Robichaud L, Hebert R, Desrosiers J. Efficacy of a sensory integration program on behaviors of inpatients with dementia. *Am J Occup Ther* 1994;48:355-360.
64. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.

65. Rosen WG, Terry RD, Fuld P, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1979;7:486-488.
66. Rotter M, Kittner B, Rudolph K, Rossner M, Labs KH. HWA 285 (propentofylline): a new compound for the treatment of both vascular dementia and dementia of the Alzheimer type. *Ann N Y Acad Sci* 1996;777:404-409.
67. Saletu B, Anderer P, Fischhof PK, Lorenz H, Barousch R, Bohmer F. EEG mapping and psychopharmacological studies with denbufylline in SDAT and MID. *Biol Psychiatry* 1992;32:668-681.
68. Schmage N, Bergener M. Global rating, symptoms, behavior, and cognitive performance as indicators of efficacy in clinical studies with nimodipine in elderly patients with cognitive impairment syndromes. *Internat Psychoger* 1992;4(Suppl 1):89-99.
69. Schneider LS, Olin JT. Overview of clinical trials of hydergine in dementia. *Arch Neurol* 1994;51:787-798.
70. Semia TP, Cohen D, Paveza G, et al. Drug use patterns of persons with Alzheimer's disease and related disorders living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:408-413.
71. Shen ZX, Ding Q, Wei CZ, Ding MC, Meng JM. CSF cholinesterase in early-onset and late-onset Alzheimer's disease and multi-infarct dementia of Chinese patients. *Acta Neurol Scand* 1993;87:19-24.
72. Shigeta M, Nishikawa Y, Shimizu M, Usui M, Hyoki K, Kawamuro Y. Horizontal component of electro-oculogram as a parameter of arousal in dementia: relationship between intellectual improvement and increasing arousal under pharmacotherapy. *J Clin Pharmacol* 1993;33:741-746.
73. Shimizu M. Current clinical trials of cognitive enhancers in Japan. *Alzh Dis Assoc Dis* 1991;55(Suppl 1):S13-24.
74. Starkstein SE, Sabe L, Vazquez S, et al. *Stroke* 1996;27:408-414.
75. Stewart JT. Managing the care of patients with dementia: how to maximize level of functioning and minimize behavior problems. *Postgrad Med* 1991;90:45-49.
76. Tachibana H, Toda K, Sugita M, Konishi K, Matsunaga I. Computed tomographic findings in relation to event-related potentials during visual discrimination tasks in patients with multiple cerebral infarcts. *Internat J Neurosci* 1991;59:281-289.
77. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond D. Dementia after stroke is a determinant of longterm survival (Abstract). *Ann Neurol* 1993;34:289.
78. Verhey FR, Lodder J, Rozendaal N, Jolles J. Comparison of seven sets of criteria used for the diagnosis of vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1996;15:166-172.
79. Villardita C, Grioli S, Lomeo C, Cattaneo C, Parini J. Clinical studies with oxiracetam in patients with dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia of mild to moderate degree. *Neuropsychobiology* 1992;25:24-28.
80. Wade JP. Multi-infarct dementia: prevention and treatment. *Alz Dis Assoc Dis* 1991;5:144-148.
81. Weinstein HC, Haan J, van Royen EO, et al. SPECT in the diagnosis of Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Clin Neurol Neurosurg* 1991;93:39-43.
82. Wetterling T, Tegtmeier KF. Serum alpha 1-antitrypsin and alpha 2-macroglobulin in Alzheimer's and Binswanger's disease. *Clin Invest* 1994;72:196-199.
83. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 1996;27:30-36.