



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Relação entre a hipoperfusão cerebral crónica global e os défices cognitivos

Pedro Jorge de Sousa Castro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Álvarez Pérez

Covilhã, Maio de 2014

Dedicatória

Aos meus pais e meus irmãos por me apoiarem incondicionalmente neste meu percurso.

Agradecimentos

Na conclusão deste trabalho não posso deixar de agradecer às pessoas que me ajudaram e foram essenciais na sua elaboração.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Francisco Álvarez, pela disponibilidade demonstrada e aceitar dar-me orientação neste trabalho.

Agradeço aos meus amigos pela sua solidariedade e ajuda nos momentos mais complicados, que me motivaram a concluir o trabalho.

Por fim tenho de agradecer à minha família, em especial aos meus pais que me deram a oportunidade de estudar longe de casa e cumprir os meus objectivos. Sem vocês nada disto seria possível.

Resumo

A hipoperfusão cerebral crónica é uma condição que tem vindo a ganhar cada vez mais interesse da comunidade médica internacional devido ao reconhecimento cada vez maior de que é uma patologia capaz de causar défices cognitivos ligeiros vasculares, que podem por fim evoluir para demência vascular. Normalmente a unidade neurovascular impede que a perfusão cerebral seja reduzida abaixo de valores críticos, no entanto há um conjunto de factores de risco que em conjunto podem ultrapassar os mecanismos de defesa e reduzir o fluxo sanguíneo cerebral para valores insuficientes ao normal funcionamento cerebral. O mais importante factor que provoca a redução do fluxo sanguíneo cerebral é o envelhecimento, o que faz prever que com uma população envelhecida aumente a sua incidência e prevalência.

A hipoperfusão cerebral crónica global parece provocar défices cognitivos dos vários domínios cognitivos, apresentando uma preferência pelas funções cognitivas executivas. A hipoperfusão de um hemisfério é capaz de provocar défices cognitivos pelos quais esse hemisfério é responsável. As perdas cognitivas parecem ser reversíveis quando a hipoperfusão cerebral é revertida.

As alterações que a hipoperfusão cerebral crónica provoca no cérebro ainda não são completamente compreendidas, sendo no entanto possível perceber que elas passam pela alteração da barreira hematoencefálica, dano neuronal, reacção astrocitária, activação microglial, stress oxidativo e lesões da matéria branca. Serão essas alterações que vão provocar os défices cognitivos observados nos pacientes com hipoperfusão cerebral crónica.

Para o diagnóstico desta patologia é importante a história clínica para avaliar se a pessoa tem os factores de risco capazes de provocar hipoperfusão cerebral crónica, sendo possível complementar essa informação com a avaliação da condição hemodinâmica cerebral, existindo vários métodos de imagem com esse fim, tendo cada um vantagens e desvantagens.

Actualmente não existe um tratamento aprovado para o tratamento da hipoperfusão cerebral crónica, sendo por isso importante apostar nos métodos preventivos, incidindo nos factores de risco reversíveis capazes de a provocar.

Por fim, combinando estes conhecimentos existentes sobre a hipoperfusão cerebral crónica, eu tentei elaborar um conjunto de orientações que podem ser utilizados pelos profissionais de saúde com o objectivo de reduzir o impacto desta patologia na sociedade.

Apesar das informações que ainda faltam esclarecer nesta área, já é possível perceber que este é um tema relevante na medicina actual, com perspectivas de aumentar ainda mais a sua

importância no futuro, sendo indispensável já no presente desenvolver estratégias para o seu controlo.

Palavras-chave

Hipoperfusão cerebral crónica; défices cognitivos vasculares; défices cognitivos ligeiros; demência vascular; prevenção.

Abstract

Chronic cerebral hypoperfusion is a condition that has been gaining increasing interest of the international medical community due to the growing recognition that it is a disease that can cause vascular mild cognitive impairment, which may eventually evolve into vascular dementia. Normally the neurovascular unit prevents that the cerebral perfusion is reduced below critical values, however there are a number of risk factors that together can overcome the defense mechanisms and reduce the cerebral blood flow to insufficient values off the brain normal functioning. The most important factor that causes the reduction of cerebral blood flow is aging, which anticipates that with an aging population it will increase its incidence and prevalence.

The global chronic cerebral hypoperfusion appears to induce cognitive deficits in multiple cognitive domains, with a preference for executive cognitive functions. The hypoperfusion of one hemisphere is capable of causing cognitive deficits by which this hemisphere is responsible. Cognitive losses appear to be reversible when cerebral hypoperfusion is reversed.

Changes that the chronic cerebral hypoperfusion causes in the brain are not yet fully understood, it is however possible to see that they pass by altering the blood-brain barrier, neuronal damage, astrocytic reaction, microglial activation, oxidative stress and white matter lesions. Are these changes that will cause the cognitive deficits observed in patients with chronic cerebral hypoperfusion.

For the diagnosis of this condition it is important to take the clinical history to assess whether the person has risk factors that can cause chronic cerebral hypoperfusion, which can be supplemented with the evaluation of the cerebral hemodynamics, and there are several imaging methods for this purpose, each having advantages and disadvantages.

There is currently no approved treatment for the treatment of chronic cerebral hypoperfusion and is therefore important to invest in preventive methods, focusing on reversible risk factors capable of causing it.

Finally, combining these existing knowledge on chronic cerebral hypoperfusion, I tried to develop a set of guidelines that can be used by health professionals with the aim of reducing the impact of this disease on society.

Despite the information still left to clarify in this area, it is already possible to see that this is an important issue in modern medicine, with prospects of further increase in its importance in the future, being essential in the present to develop strategies for their control.

Keywords

Chronic cerebral hypoperfusion; vascular cognitive impairment; mild cognitive impairment; vascular dementia; prevention.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	viii
Abstract.....	ix
Keywords	x
Índice	xi
Lista de Acrónimos.....	xiii
1. Introdução	1
1.1. Objectivos.....	2
2. Métodos	3
3. Regulação da perfusão cerebral	5
4. A função cognitiva.....	7
4.1. A anatomia da função cognitiva.....	7
4.2. O défice cognitivo ligeiro (DCL)	7
4.3. A demência	8
5. A hipoperfusão cerebral crónica e os défices cognitivos	11
5.1. Factores de risco.....	11
5.1.1. Factores de risco não modificáveis	11
5.1.2. Factores de risco modificáveis	11
5.1.2.1. Factores relacionados com o estilo de vida	11
5.1.2.2. Factores de risco fisiológicos	12
5.1.2.3. Doença vascular clínica concomitante	13
5.2. Modelos animais de HCC.....	14
5.3. Perfil cognitivo dos pacientes com HCC	15
6. Fisiopatologia	19
6.1. A barreira hematoencefálica (BHE).....	19
6.2. Dano neuronal	20
6.3. Reacção astrocitária	20
6.4. Activação microglial.....	21
6.5. O stress oxidativo.....	21
6.6. Lesão da matéria branca (LMB)	22
7. Diagnóstico	23
8. Prevenção e tratamento	25
9. Conclusão	29
10. Bibliografia	31

Lista de Acrónimos

2VO	Ligação cirúrgica de ambas as artérias carótidas comuns
AB	Péptidos beta-amilóides
ApoE	Apolipoproteína E
ASL	Arterial Spin Labeling
ATP	Adenosina Trifosfato
AVDs	Actividades de Vida Diárias
BHE	Barreira Hematoencefálica
DA	Demência de Alzheimer
DCL	Défices Cognitivos Ligeiros
DCLVa	Défices Cognitivos Ligeiros Vasculares
DCV	Défices Cognitivos Vasculares
DVa	Demência Vascolar
EAC	Estenose da Artéria Carótida
EEG	Electroencefalografia
FIH	Factor Indutor de Hipóxia
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral
HCC	Hipoperfusão Cerebral Crónica
HTA	Hipertensão Arterial
IRM-DC	Imagem por Ressonância Magnética Dinâmica com Contraste
LMB	Lesão da Matéria Branca
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MPM-2	Metaloproteinase da Matriz-2
PGFA	Proteína Glial Fibrilar Ácida
TC-DC	Tomografia Computadorizada Dinâmica com Contraste
TCEFU	Tomografia Computadorizada com Emissão de Fóton Único
TEP	Tomografia de Emissão de Positrões
VSC	Volume Sanguíneo Cerebral

1. Introdução

Há registos nos papiros de Ebers, em 1552 AC, que já propunham que o coração e o cérebro estavam relacionados. No entanto na antiga Grécia era proposto que a função do cérebro seria “arrefecer” o sangue, enquanto as memórias eram criadas no coração. Foi já entre os séculos 16 e 17 que o anatomista belga Andreas Vesalius e o médico inglês William Harvey começaram a descrever a circulação do cérebro e a função cardíaca com mais precisão. Já no fim dos anos 70 do século XX, vários investigadores começaram a ligar os problemas cardíacos com o desenvolvimento de deterioração cognitiva, que frequentemente evoluía para demência vascular. Esses estudos apontavam então para a possibilidade de um baixo fluxo sanguíneo cerebral (FSC) levar a uma deterioração cognitiva progressiva. (1) Actualmente, com base nos estudos realizados, é um conceito geralmente aceite que a hipoperfusão cerebral crónica (HCC) provoca défices cognitivos, que ultimamente podem evoluir para demência, seja vascular (DVA) ou de Alzheimer (DA), sendo que nesta última foi relacionada principalmente com a redução da perfusão cerebral nos córtices temporal e parietal. (2)

As funções cognitivas do ser humano são uma responsabilidade do encéfalo, onde se inclui a consciência, o pensamento, a memória e as emoções. Para isso o encéfalo tem uma complexa formação de várias células, que se organizam de forma a realizar essas funções, sendo a sua célula essencial o neurónio, que recebe o suporte e protecção das células gliais. O tecido nervoso está organizado de tal forma que cria uma substância branca, que é constituída por axónios mielinizados, e uma substância cinzenta, que é formada por conjuntos de corpos celulares ou axónios não mielinizados. A substância branca forma os feixes nervosos do sistema nervoso central e nervos do sistema nervoso periférico. A substância cinzenta forma o córtex e núcleos no sistema nervoso central e os gânglios do sistema nervoso periférico. (3)

O encéfalo precisa de uma grande quantidade de sangue para manter as suas funções normais, porque tem uma taxa metabólica muito elevada e as suas células não têm a capacidade de armazenar moléculas de alta energia. O encéfalo necessita que lhe sejam fornecidos glicose e oxigénio, e que seja eliminado o subproduto da sua actividade através do sistema vascular. A sua importância é demonstrada pelo facto de apesar de o encéfalo representar apenas 2% do peso corporal, recebe aproximadamente 15% a 20% do sangue bombeado pelo coração. (3)

O cérebro tem um sistema complexo que permite regular o FSC. Como o cérebro desempenha funções essenciais para a vida humana, o corpo tem vários mecanismos para permitir que mantenha uma perfusão adequada apesar das variações na função cardiovascular. (4) No entanto, pode haver condições que diminuam o FSC de uma maneira crónica, como por exemplo insuficiência cardíaca, aterosclerose das artérias que irrigam o cérebro ou o envelhecimento normal das artérias. (1)

Com o aumento da esperança média de vida e o envelhecimento da população no mundo, torna-se mais prevalentes as perdas cognitivas por causa da HCC. Essa situação causa baixa qualidade de vida das pessoas afectadas, um aumento de carga e dificuldades para a família e para a sociedade.

Em um estudo feito em Itália, entre 1992 e 1996, estimou-se que a incidência dos défices cognitivos ligeiros (DCL), em pessoas com 65-84 anos, era de 21.5 por 1000 pessoas/ano. Desses casos foi observado uma progressão para demência de 3.8/100 pessoas/ano. (5).

Estima-se que a prevalência da demência em geral no mundo seja de 44,35 milhões, prevendo-se que esse número suba para 75,62 milhões de pessoas em 2030 e ainda um aumento para 135,46 milhões em 2050. Em 2010 foi estimado que o custo económico para a sociedade relacionado com a demência foi de 604 biliões de dólares anualmente. Estes dados reforçam a importância deste problema a nível mundial. (6)

Como o FSC é importante para manter as funções cognitivas normais, conhecer o mecanismo pelo qual a HCC provoca as alterações cognitivas é determinante para podermos desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas para estes casos. Temos assim uma possível área de actuação, para prevenir as alterações cognitivas ligeiras e a sua evolução para demência.

1.1. Objectivos

Com esta monografia pretendi abordar os conhecimentos mais recentes desta área, em relação às características dos pacientes com HCC, sua fisiopatologia, métodos de diagnóstico e formas de prevenção e tratamento.

2. Métodos

A metodologia utilizada foi uma pesquisa bibliográfica exaustiva das informações mais actuais existentes nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Stroke. A pesquisa foi realizada em inglês com os seguintes termos: chronic cerebral hypoperfusion, brain imaging, epidemiology, management. As restrições colocadas foram os termos estarem presentes no título do artigo. Foram ainda utilizados livros de referência e lidos artigos listados na bibliografia dos artigos obtidos, quando o conhecimento mais aprofundado sobre um tema se tornou necessário. As referências utilizadas na elaboração deste trabalho foram publicadas entre o ano de 2000 e Março de 2014. Foi feito o esforço de utilizar os artigos mais relevantes e recentes da área em pesquisa.

3. Regulação da perfusão cerebral

Os neurónios, a glia, as células perivasculares e vasculares são chamados colectivamente de unidade neurovascular, e têm a responsabilidade de manter a homeostase do microambiente cerebral. (7)

Em uma pessoa normal, o FSC é mantido num nível constante. O fluxo de sangue do tecido cerebral num adulto normal varia entre 50 a 65 mililitros por 100 gramas de cérebro por minuto. Para todo o cérebro, totaliza 750 a 900 ml/min, que representa cerca de 15% do sangue bombeado pelo coração. No entanto, quando uma pessoa executa alguma tarefa mental, o fluxo sanguíneo aumenta nas regiões em actividade, normalmente chamado de hiperémia funcional. Os astrócitos recebem a informação dos neurónios sobre se é necessário aumentar ou diminuir o fluxo sanguíneo, actuando de acordo com as necessidades. Não se sabe ao certo como eles controlam a vasodilatação ou a vasoconstrição, mas acredita-se que actuem pela secreção de várias substâncias vasoactivas, como óxido nítrico, ácidos epoxieicosatrienoicos, glutamato, adenosina, adenosina trifosfato (ATP), prostaglandinas e radicais livres. (8, 9)

Uma parte importante da regulação do FSC é a barreira hematoencefálica (BHE), que é constituída por células endoteliais, pericitos que recobrem as células endoteliais, e por astrócitos que contactam com os anteriores, controlando a função das outras células, promovendo a vasoconstrição ou a vasodilatação das arteríolas cerebrais. A BHE, para além de controlar o FSC, também funciona como uma barreira entre o espaço intravascular e o parênquima cerebral. (8)

Outra característica importante do FSC é que com o envelhecimento normal, há uma diminuição da circulação sanguínea para os tecidos, o que inclui o cérebro. Estima-se que aos 65 anos o cérebro perde 20% do fluxo sanguíneo que tinha aos 20 anos. Para além disso, durante o envelhecimento normal, temos ainda que contar com a redução do débito cardíaco e com o aumento da incidência de doenças como a aterosclerose, hipertensão e outros percursos de doença cardíaca, o que prejudica ainda mais o FSC adequado. (10)

4. A função cognitiva

4.1. A anatomia da função cognitiva

A área sensorial primária e a área motora constituem 10% do córtex cerebral. O restante forma o chamado córtex associativo, que integra e controla a cognição, emoção e o comportamento. Actualmente acredita-se que não há centros especializados em certas funções, como a memória, ouvir palavras ou percepção do espaço. Em vez disso essas funções são coordenadas por redes neuronais de larga escala, que se interconectam entre os componentes cortical e subcortical do cérebro. Isto implica que (11):

- a. A lesão em diferentes áreas cerebrais pode afectar o mesmo domínio como a linguagem ou a memória
- b. A lesão de uma área específica do cérebro pode afectar múltiplas funções cognitivas
- c. O dano de uma parte da rede neuronal responsável por uma determinada função cognitiva pode ser compensado pela reorganização da rede neuronal
- d. Sítios anatómicos individuais dentro de uma rede neuronal podem mostrar uma relativa (mas não absoluta) especialização por diferentes aspectos da função cognitiva

Ainda assim há 5 redes neuronais de larga escala definidas anatomicamente e que são importantes na prática clínica (11):

- a. A rede perisilviana para a linguagem
- b. A rede parietofrontal para a cognição espacial
- c. A rede occipitotemporal para o reconhecimento de faces e objectos
- d. A rede límbica para a retenção de memória
- e. A rede pré-frontal para o controlo cognitivo e do comportamento

Uma área em particular muito estudada nesta área é o hipocampo, visto que é altamente implicado na aprendizagem espacial e memória. (2)

4.2. O défice cognitivo ligeiro (DCL)

As pessoas afectadas pela HCC podem ser classificadas com uma entidade clínica chamada de DCL, que representa uma forma de transição entre o normal envelhecimento cognitivo e o aparecimento da demência, tendo sido alvo de um crescente interesse, com vista à sua prevenção. (12)

O DCL antes era visto como uma fase pré-demencial e sinónimo de demência incipiente, no entanto o DCL deve ser visto como uma entidade clínica particular. Embora se espere que todos

os pacientes demenciais passem por uma fase que pode ser definida como DCL na fase inicial da doença, nem todas as pessoas com DCL evoluem para demência. (12)

No final dos anos 90, um grupo liderado por Ronald Petersen na clínica Mayo, propôs 5 critérios operacionais para o diagnóstico de DCL, que são aceites até hoje (12):

- a. Queixas consistentes de défices de memória, preferencialmente com a confirmação de alguém próximo do paciente.
- b. Caracterização objectiva de défices na memória e/ou em outros domínios cognitivos, corroborado por teste de avaliação cognitiva e/ou neuropsicológica devidamente validados para o efeito.
- c. Capacidade preservada de executar as Actividades de Vida Diárias (AVDs) ou défice mínimo a executar AVDs instrumentais.
- d. Função cognitiva global normal.
- e. Ausência de demência.

O DCL pode afectar as várias funções cognitivas, não se restringindo apenas à função de memória. Sendo assim criou-se quatro subtipos para incluir os indivíduos com características diferentes (13):

- a. DCL amnésico de domínio único: há afectação objectiva da memória mas preservação das restantes funções cognitivas.
- b. DCL amnésico de múltiplo domínio: há afectação objectiva da memória e de pelo menos mais 1 outro domínio cognitivo.
- c. Único domínio não-amnésico: há afectação objectiva de um único domínio cognitivo, sem ser a memória.
- d. Múltiplos domínios não-amnésicos: há afectação objectiva de pelo menos dois domínios cognitivos, sem ser a memória.

4.3. A demência

A diferenciação do DCL da demência, seja de que tipo for, baseia-se na determinação de se os défices cognitivos interferem nas AVDs ou não. A demência é assim diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou do comportamento que (14):

- a. Interferem com o trabalho ou com a realização das actividades diárias usuais; e
- b. Verifica-se um declínio da cognição em relação a períodos anteriores; e
- c. Não são explicados por delírio ou distúrbios psiquiátricos;

- d. O défice cognitivo é detectado e diagnosticado através da combinação da história clínica feita ao paciente e a uma fonte confiável próxima do paciente; e usando um método de avaliação da função cognitiva objectivo

Os défices cognitivos associados ou causados por factores vasculares, independentemente da etiologia, são denominados globalmente de défices cognitivos vasculares (DCV). Esta categoria engloba uma extensa variação de défices cognitivos, desde os défices cognitivos ligeiros vasculares (DCLVa) até à DVa. A HCC apresenta-se assim como uma categoria diagnóstica de DCV, constituindo uma causa potencialmente reversível de DCLVa e de DVa. (7, 15)

5. A hipoperfusão cerebral crônica e os défices cognitivos

O FSC tem uma tendência para decrescer com a idade, assim como a memória, embora em condições normais isto não represente um problema. No entanto quando a pessoa apresenta factores de risco ou doença cardiovascular que diminuem o FSC, essa redução pode chegar a um nível crítico e iniciar alterações cognitivas, que podem começar na quinta década de vida ou ainda antes. Neste sentido temos o estudo de Roterdão que, complementado por vários estudos dentro desta área, notou uma diminuição nos resultados dos testes cognitivos na população com doença vascular, principalmente na população envelhecida. (16)

5.1. Factores de risco

5.1.1. Factores de risco não modificáveis

A idade é provavelmente o factor de risco mais importante para a HCC já que há uma redução contínua da perfusão cerebral com a idade. Com o aumento da idade há também o aumento da prevalência de outras doenças e factores de risco para a diminuição da perfusão cerebral, tendo menos capacidade também para se adaptar e compensar essa deficiência. (7, 16, 17) Mesmo diferentes estudos em modelos de ratos mostraram uma dependência da idade para o desenvolvimento de défices cognitivos na HCC, já que num protocolo modificado para produzir diminuição moderada do FSC não provocou défices cognitivos em ratos jovens mas sim em ratos de meia-idade. (18, 19)

O alelo da apolipoproteína E (ApoE) $\epsilon 4$, que para além de ser um factor de risco individual no desenvolvimento de demência de Alzheimer mostrou também estar associado ao desenvolvimento de aterosclerose, sendo que a sua associação com HCC na mesma pessoa aumentou 20 vezes o risco de progredir para demência de Alzheimer. (17)

5.1.2. Factores de risco modificáveis

5.1.2.1. Factores relacionados com o estilo de vida

O nível de escolaridade foi relacionado com aumento da incidência, tanto de demência vascular, como de doença de Alzheimer, no entanto os testes cognitivos têm um componente educativo que pode confundir os resultados. Também as pessoas com alta escolaridade podem ter um estilo de vida mais saudável, melhor apoio clínico nas doenças crónicas e outros factores que influenciam estes resultados. (7)

No que concerne à alimentação, vários antioxidantes como a vitamina E, C, ou betacaroteno, consumidos como parte da dieta ou como suplementos, foram sugeridos como redutores do risco de declínio cognitivo, no entanto estudos prospectivos e intervencionais não demonstraram benefício no seu consumo. (7)

Apesar de não se ter estabelecido uma relação entre os níveis de colesterol e risco de demência em 2 anos, observou-se que a dieta com altos níveis de gordura total, gordura saturada e colesterol aumentou o risco de demência, tendo o contrário sido observado nos indivíduos com alimentação rica em peixe, provavelmente por serem ricos em ácidos gordos polinsaturados n-3. (7, 17)

O ácido fólico, vitamina B12 e B6 são essenciais na produção e metabolismo da homocisteína, um reconhecido factor de risco cardiovascular. Os sujeitos com níveis aumentados de homocisteína mostraram ter um risco aumentado de 40% de desenvolver declínio cognitivo. No entanto num estudo randomizado de 6 anos não mostrou haver benefícios na função cognitiva com a suplementação com vitamina B para se baixar os níveis de homocisteína. (7, 17)

Há evidências de que a dieta mediterrânea pode diminuir o declínio cognitivo, no entanto, e apesar da demonstração da sua importância na redução da doença cardiovascular, a sua importância nas funções cognitivas não foi tão bem demonstrada. (7)

O estilo de vida sedentário também foi demonstrado como factor de aumento do risco cardiovascular e aumento do declínio cognitivo. O exercício físico mostrou melhorar o funcionamento cerebrovascular, melhorando a função cognitiva e diminuindo o declínio cognitivo. No entanto só o exercício físico de longo termo e regular demonstrou esses benefícios. (7)

Em relação ao consumo de álcool os resultados têm sido díspares. Apenas o consumo em grandes quantidades demonstrou ter efeitos deletérios na função cognitiva. Em sentido contrário há estudos que sugerem que o consumo moderado pode ter efeitos benéficos na função cognitiva, que no entanto variam bastante entre si nos resultados, sobre que quantidade será benéfica e qual a sua influência na memória e outros domínios da cognição. (7)

O fumo de tabaco também foi analisado como factor de risco cardiovascular, e mostrou que os fumadores têm o risco dobrado de desenvolver doença de Alzheimer. (17)

5.1.2.2. Factores de risco fisiológicos

A hipertensão arterial (HTA) já foi relacionada com as lesões da matéria branca (LMB) subcortical e periventricular. A HTA na meia-idade apresenta-se como um factor de risco

importante no declínio cognitivo nos idosos. No entanto certos estudos de coorte prospectivos para a pressão sanguínea diastólica e sua relação com o declínio cognitivo foram menos consistentes, sendo mais relevante a pressão sistólica, mostrando uma relação com onda em forma de J ou U, prevendo assim uma menor importância da HTA encontrada nos idosos no desenvolvimento de défices cognitivos. Por outro lado a HTA, depois de estabelecida a HCC, prejudica a reposta adaptativa do cérebro, potenciando os défices cognitivos. (7, 17, 20) No outro extremo temos a hipotensão essencial definida como uma pressão arterial sistólica mantida abaixo de 110 mmHg nos homens e de 100 mmHg nas mulheres. Essa baixa tensão está relacionada com o desenvolvimento de défices cognitivos e mesmo o aparecimento de demência. Observou-se que estes pacientes têm um FSC reduzido bilateralmente e o seu aumento em resposta à actividade cerebral também se mostrou prejudicado, especialmente nos indivíduos idosos com HTA a fazer tratamento anti-hipertensor. (21-23)

A diabetes mellitus é um factor de risco das doenças cardiovasculares e os indivíduos deste grupo demonstraram ter risco superior de desenvolver demência, particularmente aqueles tratados com insulina. (17)

A inflamação é um processo ligado ao dano vascular e neuronal. Os níveis de proteínas inflamatórias como a α 1-antiquimotripsina e a proteína C reactiva mostraram estar elevadas até 8 anos antes do desenvolvimento da demência vascular, tendo-se ainda verificado o aumento da proteína C reactiva 25 anos antes do desenvolvimento da DVa. (7)

5.1.2.3. Doença vascular clínica concomitante

A prevalência da fibrilação auricular é maior nos indivíduos com demência em relação à população sem demência. (17)

A aterosclerose é outro factor que se verificou aumentar o risco de desenvolver défices cognitivos, nomeadamente a DA, muito provavelmente pela redução do FSC. (17)

Um estudo que observou o índice tornozelo-braço, usado para avaliar a doença arterial periférica, verificou que o seu baixo nível aumentou o risco de desenvolver demência vascular. (16)

Em pacientes com insuficiência cardíaca foi observada uma redução do FSC e essa redução foi relacionada com um aumento da prevalência, de até 25%, de défices cognitivos. Mesmo uma redução subclínica do débito cardíaco mostrou prejudicar a cognição, enquanto a recuperação da função cardíaca através do transplante cardíaco ou ressincronização mostrou melhorar a função cognitiva. (4)

Em pacientes com bloqueio das artérias carótidas internas foi observado que também reduziam as capacidades cognitivas em metade dos pacientes, que não podiam ser explicadas por dano estrutural prévio do cérebro. (4)

A presença dos diversos factores de risco cardiovascular, que são conhecidos por diminuir o FSC, não foi só verificada nas fases iniciais do desenvolvimento dos défices cognitivos, como foi verificada com frequência décadas antes de eles se desenvolverem. (16) Para além disso observou-se existir uma correlação entre a redução do FSC e a gravidade dos défices cognitivos nos pacientes com DVa e DA. (24) Assim se estabelece uma relação entre as condições que podem levar a uma redução crónica do FSC e o desenvolvimento de DCL, podendo evoluir para DVa posteriormente, já que o FSC cronicamente diminuído leva a isquémia cerebral e múltiplos episódios de isquémia resultam em progressiva neurodegeneração e défices cognitivos. (25) No entanto também se propõe que a HCC pode evoluir para doença de Alzheimer. As evidências actualmente têm vindo a indicar, com base na epidemiologia, farmacologia, neuroimagem, medicina clínica, histopatologia e biologia molecular, que a doença de Alzheimer esporádica é uma desordem do sistema vascular, propondo-se assim que a HCC preceda o hipometabolismo e o estado neurodegenerativo da doença de Alzheimer. Para reforçar este facto basta observar que os factores de risco para a DVa são os mesmos da doença de Alzheimer, sendo muito difícil distinguir as duas doenças com base apenas na clínica, havendo vários casos em que ambas as doenças são reconhecidas no mesmo paciente. Além disso foi verificado que praticamente todos os cérebros com doença de Alzheimer revelam LMB periventricular, degeneração da microvasculatura, angiopatia amilóide cerebral ou a combinação destas lesões. (16) Curiosamente em um estudo com ratos geneticamente modificados para apresentarem a doença de Alzheimer, verificou-se que a patologia amiloide sozinha não afectava a aprendizagem espacial. A patologia amiloide e a redução moderada do FSC mostraram ainda ter um efeito sinérgico no desenvolvimento de défices cognitivos. (26, 27)

5.2. Modelos animais de HCC

Para mostrar a relação entre a HCC e o desenvolvimento de défices cognitivos também se procedeu à experimentação com modelos animais usando a ligação cirúrgica de ambas as artérias carótidas comuns (2VO) em ratos, provocando uma HCC, apresentando muitas características semelhantes às encontradas em Humanos com doença de Alzheimer e DVa. Também foram realizados estudos recorrendo à ligação de apenas 1 artéria carótida comum de modo a criar uma hipoperfusão cerebral crónica ligeira. (28) Vários estudos em modelos de ratos com HCC demonstraram causar défices cognitivos, especialmente na memória espacial e aprendizagem, ao demorarem mais tempo a escapar do labirinto de água de Morris e ao

cometerem mais erros no labirinto radial de 8 braços em comparação com o grupo de controlo. (24, 25, 28-31) A memória não espacial também foi testada nestes modelos utilizando um teste de reconhecimento de objectos, verificando-se uma diminuição do índice de discriminação nos ratos sujeitos a 2VO. (31)

Foram também feitos estudos em que se testavam as capacidades dos ratos em diferentes alturas, para além do momento imediatamente a seguir à cirurgia, resultando daí que os ratos iam agravando os défices ao longo do tempo. Apesar de não podermos excluir que a fase aguda de diminuição da perfusão sanguínea cerebral contribua para as alterações cognitivas, o factor cronicidade é um componente importante. (2)

5.3. Perfil cognitivo dos pacientes com HCC

Para caracterizar os défices cognitivos que ocorrem nos pacientes com HCC temos de recorrer a investigações feitas em patologias conhecidas por causar diminuição do FSC. Uma dessas patologias é a hipotensão essencial. No estudo de Duschek et al. comparou-se indivíduos com hipotensão essencial com pessoas normotensas, na realização de testes que se focavam no estado de alerta tónico e fásico, na atenção mantida, dividida e selectiva assim como na memória de trabalho, tendo os pacientes com hipotensão essencial, sem outras doenças neurológicas identificadas, performance reduzida em todos os testes. Os resultados mantiveram-se mesmo quando a função motora e o humor foram levados em conta e controlados. Este grupo de estudo tinha uma idade média de 26,6 anos. (21)

O estudo longitudinal de Baltimore também analisou este tipo de doentes, mas com idade mais avançada, e verificou que os pacientes com hipotensão demonstraram ter défices cognitivos nos testes efectuados, embora em menor grau quando comparados com os doentes com HTA, sendo que a hipertensão também é conhecida por prejudicar a perfusão cerebral de uma maneira crónica. Estes pacientes mostraram assim, tendo a HCC um papel importante, um declínio na memória verbal e não-verbal, atenção, velocidade perceptivo-motora, função executiva e nomeação por confrontação visual. Os resultados indicaram ainda que a relação entre a pressão sanguínea e os défices cognitivos eram predominantemente não-lineares e influenciados por diversos factores como a idade, educação e medicação anti-hipertensiva. (23)

Indivíduos com hipotensão moderada (pressão arterial sistólica média de 108.8) também foram comparados com indivíduos normotensos num estudo de Duschek et al. tendo-se mostrado que tinham a atenção diminuída e os tempos de reacção prolongados. (32)

Outro estudo de Weisz et al. em doentes do sexo feminino, com idades entre 19 e 44 anos e com hipotensão essencial mostraram piores resultados nos testes que avaliavam a flexibilidade de atenção. (33)

Estudos com electroencefalografia (EEG) nestes doentes mostraram ainda que a performance cognitiva prejudicada estava relacionada com uma actividade cortical diminuída. (34)

Outra patologia conhecida por causar HCC é a aterosclerose, tendo sido efectuados estudos em doentes com estenose das artérias carótidas para verificar se havia alterações na função cognitiva. No estudo de Tromsø observaram-se sujeitos de meia-idade, relacionando o número e área das placas nas artérias carótidas com os resultados em diferentes testes cognitivos. Este estudo demonstrou uma relação entre os scores atribuídos às placas identificadas com piores resultados nos testes cognitivos. Esses testes analisavam a memória verbal de curto-prazo, a velocidade psicomotora, a atenção e a flexibilidade mental. A progressão na área e número das placas ateroscleróticas também causou declínio nos resultados de todos os testes excepto o teste que avaliava a memória verbal. (35)

Por outro lado também há evidências que a HCC causada pela estenose da artéria carótida (EAC) vai causar diferentes défices cognitivos, conforme seja a artéria carótida direita ou a esquerda afectada. Para comprovar isso foram utilizados testes neuropsicológicos que avaliavam cada hemisfério cerebral já que o hemisfério esquerdo mostra-se mais activo durante as tarefas verbais e o hemisfério direito durante tarefas não-verbais e visuo-espaciais. A EAC bilateral mostrou afectar as funções de ambos os hemisférios pois estes doentes tinham pior performance em todos os testes que avaliavam a função cognitiva. No entanto os doentes com EAC direita ou esquerda mostraram pior performance selectiva para os testes que analisavam o hemisfério ipsilateral. A análise do estado hemodinâmico apoiou esta descoberta porque a medição da reactividade vasomotora cerebral mostrou haver relação entre o hemisfério em que ela se mostrava diminuída com piores resultados nos testes cognitivos que avaliavam esse mesmo hemisfério, com função preservada no contralateral. (36, 37)

O perfil de défices cognitivos na HCC parecem assim incluir vários domínios cognitivos, entre eles o estado de alerta, a atenção, memória de trabalho, memória verbal e não-verbal, velocidade perceptivo-motora e função executiva. No entanto parece haver uma preponderância da disfunção executiva, que se pode reflectir por processamento de informação mais lento, dificuldades em passar de uma tarefa para outra e défices na capacidade de manter e manipular informação. (15) A HCC selectiva de um hemisfério cerebral parece também prejudicar especificamente as funções cognitivas dependentes desse hemisfério, manifestando défices verbais na HCC selectiva do hemisfério esquerdo e défices nas tarefas não-verbais e visuo-espaciais na HCC selectiva do hemisfério direito. A redução do FSC parece então caracterizar-se por provocar DCLVa amnésico de múltiplo domínio numa fase inicial, com potencial de evoluir para DVa.

As evidências também sugerem que os défices cognitivos provocados pela HCC são reversíveis quando a perfusão cerebral é restabelecida. Entre as investigações a apontar nessa direcção temos a investigação realizada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, com fracção de ejeção reduzida, tendo sido observado que esses pacientes melhoraram os resultados nos testes que avaliavam a atenção, a memória de trabalho e a velocidade de processamento 3 meses após a cirurgia de ressincronização cardíaca com dispositivo de pacemaker biventricular, que restabelecia o débito cardíaco e perfusão cerebral. (38, 39)

6. Fisiopatologia

Na procura de encontrar o mecanismo através do qual se processa a evolução do défice cognitivo na HCC, foram realizados vários estudos nesta área. Para podermos desenvolver possíveis tratamentos curativos ou preventivos para estes casos, é importante tentar compreender as alterações metabólicas e fisiológicas que ocorrem no cérebro cronicamente hipoperfundido, e perceber como essas alterações influenciam o processo neurodegenerativo.

As zonas mais afectadas pela HCC costumam ser o hipocampo e as zonas da fronteira arterial cortical, onde se inclui a matéria branca profunda e a zona cortical. O hipocampo, que representa um papel importante na retenção de memória e no processo de aprendizagem, apesar de ter tido redução em menor extensão comparando com outras áreas (60% do grupo de controlo em alguns estudos), é altamente sensível aos danos isquémicos. (2, 28)

A HCC tem um efeito global no cérebro, tendo-se identificado nos estudos realizados várias alterações provocadas pela redução do FSC.

6.1. A barreira hematoencefálica (BHE)

A BHE é sensível à isquemia, verificada nas lesões agudas como o acidente vascular cerebral. A HCC também mostrou provocar o desregulamento da BHE através do aumento da metaloproteinases da matriz-2 (MPM-2), que através da sua actividade de colagenase tipo IV, pode provocar dano nas ligações entre as células da BHE. (40)

Ainda nesta área, segundo o estudo de Ayman ElAli et al, a HCC provoca uma desregulação funcional da unidade neurovascular, mas não da sua integridade física, observado pela diminuição dos níveis da proteína ABCB1 (marcador da actividade funcional) nos capilares cerebrais apesar da manutenção dos níveis da proteína ocludina (marcador da integridade física). Esse facto será consequência da diminuição da translocação nuclear da proteína β -catenina (promove a expressão do gene do ABCB1), como resultado do aumento na activação da enzima GSK3B (degrada a β -catenina) nos capilares hipoperfundidos. Os resultados demonstraram que a activação da GSK3B será muito provavelmente devido à desregulação do metabolismo da glicose nos capilares hipoperfundidos. Essa desregulação da função dos capilares cerebrais foi proposta como causa direta do desenvolvimento da doença de Alzheimer, por provocar o depósito de péptidos beta-amilóides (AB) no cérebro, por falta de clearance, contribuindo para a angiopatia amilóide cerebral. (41)

Por outro lado há também a evidência de que nos Humanos envelhecidos e com demência, verifica-se um aumento da espessura da membrana basal e depósitos de fibras de colagénio,

que podem prejudicar o transporte de nutrientes importantes e desregular o controlo do FSC. A HCC é sugerida como um causador e acelerador dessas alterações verificadas. (2)

6.2. Dano neuronal

Uma evidência de que há neurodegeneração é a perda dos corpos celulares e contactos sinápticos dos neurónios. A evidência mostra que não há perda aparente de neurónios após a primeira semana da cirurgia 2VO nos ratos. No entanto a partir da segunda semana começa a ser observado dano no hipocampo, que continua a aumentar com o tempo da HCC. Em um estudo, observou-se que 12 semanas após a cirurgia 2VO havia dano nas células neuronais e redução da densidade celular no córtex cerebral e na região CA1 do hipocampo. Mas não só há dano e perda dos neurónios como há alteração das ramificações dendríticas e dos contactos sinápticos. Esse facto foi sugerido pela constatação de haver redução da proteína associada a microtúbulo-2, que é uma fosfoproteína do citoesqueleto envolvida na ramificação dendrítica, remodelação e plasticidade. A sinaptofisina, que se encontra nas vesículas sinápticas, também diminuiu na HCC. No entanto a morte neuronal será dependente da intensidade da redução do FSC, já que num estudo com ratos sujeitos a cirurgia 1VO não se verificou haver morte neuronal significativa. (2, 24, 26, 42, 43)

Um possível mediador desse dano celular neuronal é o factor indutor de hipóxia (FIH), que medeia a resposta protectora e adaptativa desencadeada pela hipóxia, isquémia e outras condições patofisiológicas. A expressão do gene FIH-1 α aumentou logo nas primeiras 12 horas após a 2VO, observando-se um aumento consistente da sua actividade até 56 dias depois. No entanto verificou-se que os níveis de mRNA de tanto genes pró-apoptóticos como de genes pró-sobrevivência sofreram um declínio constante após o seu aumento inicial logo após a cirurgia. Esta assimetria pode explicar porque o FIH-1 α não exerce os seus efeitos protectores na HCC, desconhecendo-se no entanto a razão por que isto acontece. (44, 45) A acumulação de glutamato extracelular, com conseqüente excitotoxicidade pode também estar envolvida no dano neuronal. (46)

6.3. Reacção astrocitária

Aos 12 meses após a cirurgia 2VO em ratos, observou-se que houve um aumento da proteína glial fibrilar ácida (PGFA), subunidade dos filamentos intermediários do citoesqueleto celular, que se caracteriza por acumular nos astrócitos reactivos. (24) Também foi observado às 10 semanas um aumento da PGFA num estudo de Évelin Vicente et al. Para além disso, este estudo observou o aumento de outros marcadores de disfunção astrocitária, como a proteína S100B e o metabolismo do glutamato, que se mostraram ambos alterados, demonstrando que a HCC tem

como possível mecanismo de acção a disfunção astrocitária no desenvolvimento da disfunção cognitiva. (42)

6.4. Activação microglial

A micróglia são células envolvidas na defesa do sistema nervoso central, fagocitando os elementos que reconhecem como estranhos. No entanto essas células também se podem transformar em células citotóxicas, provocando dano aos neurónios. A evidência mostrou através da medição da micróglia marcada com CD11b, e micróglia Iba1 imunopositiva, que esta estava significativamente elevada em relação ao grupo de controlo a partir das 7 semanas e 12 semanas respectivamente após a 2VO, aumentando a sua concentração constantemente até aos 30 dias após a cirurgia. A análise morfológica do cérebro dos ratos sujeitos a 2VO também mostrou estarem presentes as características de micróglia activada. Essas alterações sugerem que a micróglia pode estar envolvida, pelo menos em parte, na neurodegeneração presente na HCC. (24, 47, 48)

6.5. O stress oxidativo

O stress oxidativo, que se define como um desequilíbrio entre os oxidantes (representados principalmente pelos radicais livres) e os antioxidantes (representados principalmente pelo tiol, superóxido dismutase e glutathione reduzida) a favor da actividade oxidativa, pode ser causado pela HCC, levando potencialmente ao dano do tecido cerebral. (28, 49) Foi observado em ratos 2VO um desequilíbrio que favorecia o stress oxidativo através do aumento do malondialdeído (indicando oxidação lipídica) e da proteína carbonil (indicando oxidação proteica). (24, 50) O ferro, que é um radical livre altamente reativo, já tinha sido descrito como exacerbador do stress oxidativo e morte celular em várias doenças neurodegenerativas. No caso da HCC foi demonstrado um aumento na deposição de ferro no hipocampo e no córtex cerebral, que se correlacionou com um aumento localizado de morte celular e peroxidação lipídica. (25)

O factor de transcrição nuclear Nrf2, que medeia a expressão do gene relacionado com a resposta antioxidativa, também estará envolvido no dano oxidativo, pois apesar de se verificar o seu aumento nos ratos com HCC, a sua actividade estava reduzida, o que pode representar um aumento de produção compensatória. (51) Ainda nesta área foi observado que a oxidase NADPH provoca stress oxidativo, causando dano cerebral. O sistema renina-angiotensina foi particularmente descrita como factor que potenciava este dano oxidativo ao aumentar a actividade da oxidase NADPH no tecido cardiovascular e cerebral, através da angiotensina II. (52)

6.6. Lesão da matéria branca (LMB)

As LMB têm sido identificadas com técnicas de imagem na clínica de doentes com doença cognitiva e psiquiátrica assim como nos idosos e doentes com Alzheimer. Nos indivíduos com mais de 65 anos, cerca de 94% das pessoas apresentam LMB na ressonância magnética. A hipótese proposta é que essas lesões serão causadas pela isquemia cerebral, como a que acontece na HCC. Em modelos 2VO foram observadas alterações consistentes com o identificado na prática clínica, ao se observarem diversas manifestações indicadoras de LMB em diferentes alturas, após a 2VO. Entre as alterações observadas e relacionadas com a LMB, verificou-se haver rarefacção e vacuolização da matéria branca, proliferação e degeneração astrocitária, activação da micróglia (53) e activação da reacção inflamatória através do complemento C5. (54) Apesar de estudos anteriores demonstrarem alta susceptibilidade dos oligodendrócitos à redução de 70% do FSC, o estudo de Jamie McQueen et al mostra que apesar de haver diminuição do seu nível numa fase inicial, o cérebro dos ratos têm capacidade regenerativa suficiente para compensar essa perda, com uma redução moderada do FSC. Eles verificaram ainda não haver alterações na mielinização dos neurónios, o que indica que apesar da origem destas lesões ser a isquémia cerebral, esta depende da sua intensidade nas alterações verificadas. (55) A proteína C reactiva poderá ser um marcador para as LMB, pois verificou-se haver uma relação entre a sua expressão no tecido cerebral dos modelos de ratos e o desenvolvimento de LMB. (53)

7. Diagnóstico

Para avaliar se uma pessoa tem HCC deve-se começar pela história clínica. Será importante recolher a informação em relação ao estilo de vida, hábitos e doenças cardiovasculares prévias, pesquisando os factores de risco para o desenvolvimento de HCC referidos anteriormente, assim como pesquisar os antecedentes familiares de doença cardiovascular. Também é importante saber a medicação que os pacientes estão a fazer. Ainda na história clínica podemos fazer uma avaliação da função cognitiva, que se tiver as características dos défices cognitivos mencionados anteriormente para a HCC, sem outra explicação, pode aumentar o nível de suspeita. Se possível devemos recorrer a alguém próximo do paciente para obter a informação se o paciente não for capaz de a fornecer. Os dados vitais também podem dar informações valiosas devendo recolher a altura, peso, pressão arterial, circunferência abdominal, índice tornozelo-braço e frequência cardíaca.

Para avaliar a função cognitiva existem várias ferramentas, mas a mais utilizada na prática clínica é o mini exame do estado mental (MEEM). O MEEM é um teste simples de 30 pontos que contem testes de orientação, memória de trabalho, memória episódica, compreensão da linguagem, nomeação e cópia de figuras. No entanto o MEEM pode ser pouco sensível às alterações do DCLVa, podendo ser necessário recorrer a testes neuropsicológicos mais rigorosos. Como na HCC a primeira manifestação será o DCLVa, manifestados pelos défices cognitivos referidos anteriormente, é importante ter uma ferramenta para a poder identificar. Uma dessas ferramentas será a avaliação cognitiva de Montreal, que é acessível e rápida de usar, com uma sensibilidade maior para as alterações cognitivas mais ligeiras. Este também é um teste de 30 pontos que se aplica em cerca de 10 minutos. Nele avalia-se a memória de curto prazo, a habilidade visuo-espacial, a função executiva, atenção, concentração, memória de trabalho, linguagem e por fim a orientação temporal e espacial. Uma avaliação funcional também deve ser feita, determinando o impacto no dia-a-dia dos défices cognitivos. (11, 56, 57)

Para avaliar a condição hemodinâmica cerebral podemos recorrer a exames complementares de diagnóstico. Entre eles temos a tomografia de emissão de positrões (TEP), a tomografia computadorizada com emissão de fóton único (TCEFU), tomografia computadorizada dinâmica com contraste (TC-DC), imagem por ressonância magnética dinâmica com contraste (IRM-DC) e IRM sem recurso a contraste com análise por arterial spin labeling (ASL). Todos estes métodos dão informação sobre o FSC e o volume sanguíneo cerebral (VSC), recorrendo a diferentes métodos e com vantagens e desvantagens no seu uso. (58, 59)

Actualmente o método de imagem de referência para avaliar o défice hemodinâmico cerebral e suas desordens metabólicas tem sido a TEP que permite avaliar o FSC, o VSC, a fracção de extracção de oxigénio e a taxa metabólica cerebral de oxigénio; e ainda a TCEFU que permite avaliar o FSC e o VSC. Estes são métodos com alta sensibilidade, no entanto estes exames não

costumam ser realizados na prática clínica devido ao seu elevado custo e baixa disponibilidade. (60, 61)

A IRM normalmente é um exame de mais fácil acesso. A IRM-DC pode fornecer informação adicional em relação ao compromisso hemodinâmico, avaliando o FSC e o VSC, recorrendo-se habitualmente ao contraste com gadolínio. Não há exposição a radiação ionizante, no entanto o uso de contraste pode ser prejudicial para o paciente por causa da sua associação com a fibrose sistémica nefrogénica, sendo contraindicado em pacientes com doença renal. (60, 61)

Recentemente tem-se desenvolvido um método para avaliar o FSC por IRM sem o recurso a contraste, usando a técnica ASL, havendo vários estudos que validam este método quando comparado com o TEP, TCEFU e IRM-DC. A avaliação do VSC está menos desenvolvida recorrendo a IRM sem contraste, estando ainda em desenvolvimento métodos para fazer essa quantificação, com resultados promissores. A avaliação metabólica com métodos não invasivos é mais desafiante, havendo também nesta área investigações de métodos para aplicar na prática clínica em desenvolvimento. Esta técnica pode ser feita em qualquer pessoa, tendo especial interesse nas crianças visto que não usa radiação nem acessos intravenosos. (60-63)

A TC-DC permite obter imagens funcionais do cérebro, com uma medição quantitativa precisa do FSC ou VSC, expondo o doente a uma quantidade de radiação aceitável. Este também é um método acessível na maioria dos hospitais. No entanto a necessidade de recorrer a contraste e a exposição à radiação são limitações deste método, assim como o facto de não permitirem uma avaliação completa do tecido cerebral. (59)

Por fim é importante também referenciar a ultrassonografia com doppler transcraniana que é uma técnica não-invasiva, de baixo custo e portátil, permitindo dar informação rápida sobre a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral através das artérias major cerebrais. Esta técnica permite ainda avaliar a reactividade cerebrovascular. A informação sobre o fluxo da rede cerebrovascular pode ser assim obtida de forma rápida e sem efeitos adversos. (64)

8. Prevenção e tratamento

Como em qualquer doença o ideal na HCC será prevenir o seu aparecimento e desenvolvimento, assim como dos défices cognitivos. Assim numa perspectiva de prevenção primária deve-se incidir nos factores de risco modificáveis referidos anteriormente como predisponentes para o desenvolvimento de HCC, promovendo hábitos de vida saudáveis. Para isso devemos promover uma dieta mediterrânea, rica em peixe, com alimentos com propriedades antioxidantes, pouca gordura saturada e consumo moderado de bebidas alcoólicas. O fumo de tabaco deve ser desencorajado e promovidas as consultas de cessação tabágica para os fumadores. Por outro lado também é importante controlar as doenças cardiovasculares preexistentes e que podem prejudicar o FSC. A HTA deve ser mantida nos valores recomendados, os diabéticos devem ser acompanhados de perto para correcto controlo dos valores glicémicos e outras doenças cardíacas que limitem a fracção de ejeção devem ser correcta e atempadamente tratadas.

Ainda sobre a perspectiva da prevenção primária deve ser proporcionado, principalmente aos grupos de risco como a população idosa, estimulação ambiental, que envolve a combinação de aumento da interação social, exercício físico e exposição contínua a tarefas de aprendizagem, pois mostraram ter um efeito protector, em modelos animais de HCC, em relação aos défices cognitivos ao prevenir o desenvolvimento ou mesmo revertendo os défices cognitivos. O mecanismo pelo qual isso acontece não foi esclarecido embora se proponha que possa ser devido ao facto de reduzir o stress oxidativo e a lipoperoxidação no hipocampo, ou ao recuperar a plasticidade sináptica. (28, 50, 65, 66)

Se a perfusão sanguínea cerebral já se encontrar diminuída deve-se tentar identificar a causa, para se possível restabelecer o FSC normal. Assim nas condições em que há diminuição do FSC, como são os casos da hipotensão essencial, estenose da artéria carótida ou insuficiência cardíaca entre outras, a função cognitiva do paciente deve ser levada em conta na escolha do tratamento dessas patologias, pois o restabelecimento da perfusão sanguínea cerebral vai evitar o desenvolvimento de défices cognitivos associados à HCC, ou mesmo reverte-los como referido anteriormente para a insuficiência cardíaca congestiva. Nesse estudo em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, os indivíduos seleccionados tinham critérios para terapia de ressincronização cardíaca com pacemaker biventricular, apresentando fracção de ejeção <35%, duração de QRS \geq 130 ms e uma classificação NYHA de classe III-IV, observando-se que a função cognitiva melhorou significativamente 3 meses após a terapêutica instituída, que foi capaz de melhorar a fracção de ejeção e conseqüentemente a perfusão sanguínea cerebral. Também o restabelecimento da perfusão sanguínea cerebral após a endarterectomia da artéria carótida, em pacientes sintomáticos com estenose \geq 70% e assintomáticos com estenose \geq 80%, mostrou melhorar a função cognitiva. (57) Embora na pesquisa bibliográfica efectuada não tenha encontrado estudos similares para outras patologias, também é de prever que o

tratamento que consiga restabelecer o FSC nesses casos vai ter efeitos similares na função cognitiva.

Actualmente não há tratamento aprovado para os doentes com HCC estabelecida e sem possibilidade de a reverter. No entanto há possíveis alternativas terapêuticas que têm sido estudadas em modelos animais com HCC e que mostraram resultados promissores como alternativas para estes casos no futuro, revelando capacidade de evitar ou reverter os défices cognitivos, como se pode ver na tabela 1. (67)

Tabela 1: Estudos de terapêuticas na HCC

Substância	Modo de administração	Mecanismo de acção provável
<i>Extrato de Fructus mume (fruta fumada da Prunus mume)</i>	<i>Administração diária, com início 20 dias após a 2VO. Duração de tratamento de 40 dias.</i>	<i>Diminuição da actividade da micróglia. (68)</i>
<i>Renexina (extrato de ginko biloba + cilostazol)</i>	<i>Administração diária, com início 1 dia após a 2VO. Duração de tratamento de 21 dias.</i>	<i>O ginko biloba aumenta o fluxo sanguíneo através da redução da viscosidade sanguínea e elasticidade dos vasos sanguíneos, além de ter propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. O cilostazol aumenta o AMP cíclico intracelular. (69)</i>
<i>DL-3-n-butil-ftalimida (DL- NBP)</i>	<i>Administração diária, com início 10 dias após a 2VO. Duração de tratamento de 60 dias.</i>	<i>Reduz os níveis de AB40 e MPM-2, mas o mecanismo de acção exato é desconhecido. (70)</i>
<i>Rosiglitazona</i>	<i>Administração diária, com início 7 dias após a 2VO. Duração de tratamento de 30 dias.</i>	<i>Actividade anti-inflamatória e antioxidante, actuando através dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma presentes nos neurónios e micróglia. (49)</i>
<i>Crisina (flavonoide natural extraído de várias plantas, mel e papoilas)</i>	<i>Administração diária, com início 26 dias após a 2VO. Duração de tratamento de 26 dias.</i>	<i>Inibição do dano oxidativo, propriedades anti-inflamatórias e de relaxamento vascular. (30)</i>
<i>Ligustilide (componente da planta Danggui)</i>	<i>Administração diária, com início 8 dias após a 2VO. Duração de tratamento de 7 dias.</i>	<i>Inibição da activação e proliferação astrocitária. (71)</i>
<i>Aliscireno</i>	<i>Administração diária, com início 5 dias antes da 2VO, prolongando-se o tratamento até 3 semanas após a cirurgia.</i>	<i>Atenuação do stress oxidativo através da inibição directa da renina. (52)</i>
<i>Crócina (químico hidrossolúvel presente no açafrão)</i>	<i>Administração diária, com início logo após a 2VO. Duração de tratamento de 5 dias.</i>	<i>Acção antioxidante. (72)</i>

Tabela 1: Estudos de terapêuticas na HCC (continuação)

Substância	Modo de administração	Mecanismo de acção provável
<i>Donepezilo</i>	<i>Administração diária, com início 14 dias após a 2VO. Duração de tratamento de 2, 4 ou 6 semanas.</i>	<i>Inibição da acetilcolinesterase. (73)</i>
<i>Extracto da raiz da planta Scutellaria baicalensis</i>	<i>Administração diária, com início 20 dias após a 2VO. Duração de tratamento de 40 dias.</i>	<i>Acção anti-inflamatória. (74)</i>
<i>Catalpol (glicosídeo iridóide)</i>	<i>Administração diária, com início 10 dias após a 2VO. Duração de tratamento de 13 dias.</i>	<i>Inibição da morte dos oligodendrócitos e do desmantelamento da mielina através de actividade anti-apoptótica. (75)</i>
<i>Telmisartan</i>	<i>Administração diária de dose baixa (não-hipotensiva), com início 7 dias antes da 2VO e término 30 dias após a cirurgia.</i>	<i>O medicamento que é um bloqueador da angiotensina II tipo 1, em doses baixas não afecta a tensão arterial, mantendo actividade anti-inflamatória e antioxidante. (76)</i>

9. Conclusão

Eu pretendo que este trabalho possa servir como auxílio para profissionais da saúde, de maneira a desenvolver estratégias de prevenção e orientação para a população. Também espero que este trabalho sirva como transmissor de conhecimento sobre o tema para os profissionais da saúde, estudantes ou pessoas com interesse no tema. Por fim espero que o trabalho deixe a ideia que há forma de reduzir o impacto desta doença na população e incentive o desenvolvimento de programas de prevenção.

Neste trabalho foi possível perceber que a HCC pode se desenvolver por vários mecanismos, sendo que a progressão da idade é um dos factores de risco mais importantes. Os diversos factores de risco mencionados anteriormente vão em conjunto reduzir o FSC que sem a resposta de compensação adequada da unidade neurovascular cria uma perfusão inadequada do tecido cerebral que se não revertida vai perdurar no tempo, resultando daí que o tecido cerebral não vai receber a oxigenação e nutrientes necessários, assim como a eliminação dos subprodutos tóxicos, criando um ambiente propício para a neurodegeneração. Isto vai criar mudanças na unidade neurovascular, que vai produzir défices generalizados das funções cognitivas superiores referidas anteriormente, desenvolvendo DCLVa amnésico de múltiplo domínio. Também se sabe que esses défices cognitivos podem evoluir finalmente para DVa, tendo a HCC uma contribuição importante para a incidência de demência no mundo. A demência é uma doença que limita muito a qualidade de vida dos pacientes e da sua família, assim como traz enormes custos para a sociedade, prevendo-se que a sua incidência vá aumentar bastante devido ao envelhecimento da população.

Numa perspectiva de diminuir o impacto da HCC na população devemos desenvolver estratégias de prevenção, porque apesar dos resultados promissores de terapêuticas nesta área, não são ainda aprovadas em Humanos e falta por isso ainda comprovar a sua eficácia para além dos modelos animais, porque apesar de os modelos de ratos 2VO aproximarem-se das características da fisiopatologia humana, os modelos não conseguem refletir a variação do fluxo sanguíneo cerebral existente nos Humanos. Para além disso se houver morte neuronal, mesmo que no futuro se desenvolva alguma tecnologia capaz de substituir esses neurónios, dificilmente será possível a pessoa recuperar memórias, emoções ou outras capacidades cognitivas perdidas que definem os indivíduos.

Portanto torna-se assim fundamental a prevenção dirigida aos indivíduos assintomáticos, de forma a evitar o desenvolvimento de défices cognitivos ou pelo menos atrasar o seu aparecimento. Os factores de risco cardiovasculares costumam estar presentes vários anos antes de se desenvolver os défices cognitivos, por isso é importante começar a prevenção na meia-idade ou o mais cedo possível.

Uma possível abordagem deste problema pode ser feita da seguinte forma. A nível de saúde pública deve ser desenvolvido programas de promoção de estilos de vida saudáveis. Um plano alimentar mediterrâneo com alto conteúdo de peixe e substâncias antioxidantes, baixo conteúdo em colesterol, gordura total e gordura saturada, e baixo teor de sal deve ser promovido. O consumo de álcool deve ser moderado e o incentivo à cessação tabágica deve ser feito. O exercício físico regular, idealmente com 30 minutos diários, deve ser incentivado em todas as pessoas. Na população de meia-idade e mais envelhecida, principalmente após a reforma, deve ser alvo de programas de envelhecimento activo, promovendo actividade física, contacto social e actividades de desafio mental e de aprendizagem.

A nível dos cuidados de saúde primários deve ser dada atenção à identificação de pessoas em particular risco de desenvolver HCC, para proporcionar tratamento médico ideal para a situação do paciente de forma a prevenir ou atrasar o desenvolvimento de défices cognitivos. A avaliação deve ser feita em todas as pessoas, com particular atenção aos indivíduos de meia-idade, onde é previsível que seja mais eficiente a identificação precoce das pessoas em risco de desenvolver HCC. Em primeiro lugar deve ser feita a história clínica completa, recorrendo a um informante próximo do paciente se necessário, prestando particular atenção à história de doenças prévias, a história familiar, o estilo de vida, a função cognitiva (usando a avaliação cognitiva de Montreal) e um exame físico completo com particular atenção à pressão arterial. As análises sanguíneas que devem ser pedidas são a glicose em jejum, o perfil lipídico, a proteína C reactiva e a homocisteína. Se o médico suspeitar que o paciente tem HCC deve-se fazer uma ecocardiografia, ultrassom da artéria carótida e calcular o índice tornozelo-braço. Estes exames complementares de diagnóstico permitem avaliar a função e estrutura cardíaca, grau de estenose da artéria carótida e a aterosclerose e estado dos vasos periféricos, recorrendo a métodos de baixo custo, de fácil aplicação e não invasivos. Com esses dados o médico assistente será capaz de perceber se o indivíduo está em risco de apresentar HCC. Se tiver dúvidas e quiser esclarecer, pode recorrer aos exames de imagem cerebral para avaliar o FSC e o VSC, devendo ser decidido caso a caso. (10)

Estas medidas poderiam reduzir a incidência e impacto da HCC na sociedade, reduzindo os DCLVa e a demência na população.

Apesar do conhecimento actual, há ainda algumas questões que não estão completamente esclarecidas. Uma dessas questões é qual será o valor de redução do FSC que irá provocar défices cognitivos e a duração necessária. Ainda falta perceber também se a redução dos factores de risco cardiovascular conseguem evitar os défices cognitivos ou se apenas adiam o seu desenvolvimento. A fisiopatologia apesar de muito investigada ainda não conseguiu esclarecer claramente quais as alterações estruturais causadas pela HCC. O tratamento também ainda precisa de ser desenvolvido porque não existe um tratamento aceite e aprovado para utilizar nas pessoas com HCC.

10. Bibliografia

1. de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 2012:367516.
2. Farkas E, Luiten PG, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev* 2007; 54:162-80.
3. Seeley R, Stephens T, Tate P. *Anatomia & Fisiologia*. 8ª ed. Loures: Lusociência; 2008.
4. Ritz K, van Buchem MA, Daemen MJ. The heart-brain connection: mechanistic insights and models. *Neth Heart J* 2013; 21:55-7.
5. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology* 2004; 63:1882-91.
6. Prince M, Guerchet M, Prina M. Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 2013-2050. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2013.
7. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:2672-713.
8. Tamayo-Orrego L, Duque-Parra JE. [The metabolic regulation of cerebral microcirculation]. *Rev Neurol* 2007; 44:415-25.
9. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 10th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000.
10. de la Torre JC. Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2010; 9:218-25.
11. Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
12. Forlenza OV, Diniz BS, Stella F, Teixeira AL, Gattaz WF. Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and predictors of dementia. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 35:178-85.
13. Luck T, Luppá M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 29:164-75.
14. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : Alzheimers Dement* 2011; 7:263-9.
15. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006; 37:2220-41.
16. de la Torre JC. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977:196-215.
17. Breteler MM. Vascular involvement in cognitive decline and dementia. Epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903:457-65.
18. Thong-asa K, Chompoonong S, Tantisira MH, Tilokskulchai K. Reversible short-term and delayed long-term cognitive impairment induced by chronic mild cerebral hypoperfusion in rats. *J Neural Transm* 2013; 120:1225-35.
19. Ferreira ED, Romanini CV, Mori MA, de Oliveira RM, Milani H. Middle-aged, but not young, rats develop cognitive impairment and cortical neurodegeneration following the four-vessel occlusion/internal carotid artery model of chronic cerebral hypoperfusion. *Eur J Neurosci* 2011; 34:1131-40.
20. Valerio Romanini C, Dias Fiuza Ferreira E, Correia Bacarin C, Verussa MH, Weffort de Oliveira RM, Milani H. Neurohistological and behavioral changes following the four-vessel occlusion/internal carotid artery model of chronic cerebral hypoperfusion: comparison between normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Behav Brain Res* 2013; 252:214-21.
21. Duschek S, Matthias E, Schandry R. Essential hypotension is accompanied by deficits in attention and working memory. *Behav Med* 2005; 30:149-58.
22. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2003; 60:223-8.

23. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2005; 45:374-9.
24. Xi Y, Wang M, Zhang W, Bai M, Du Y, Zhang Z, et al. Neuronal damage, central cholinergic dysfunction and oxidative damage correlate with cognitive deficits in rats with chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Learn Mem* 2014;109:7-19.
25. Li Y, He Y, Guan Q, Liu W, Han H, Nie Z. Disrupted iron metabolism and ensuing oxidative stress may mediate cognitive dysfunction induced by chronic cerebral hypoperfusion. *Biol Trace Elem Res* 2012; 150:242-8.
26. Pimentel-Coelho PM, Michaud JP, Rivest S. Effects of mild chronic cerebral hypoperfusion and early amyloid pathology on spatial learning and the cellular innate immune response in mice. *Neurobiol Aging* 2013; 34:679-93.
27. Choi BR, Lee SR, Han JS, Woo SK, Kim KM, Choi DH, et al. Synergistic memory impairment through the interaction of chronic cerebral hypoperfusion and amyloid toxicity in a rat model. *Stroke* 2011; 42:2595-604.
28. Cechetti F, Worm PV, Lovatel G, Moyses F, Siqueira IR, Netto CA. Environmental enrichment prevents behavioral deficits and oxidative stress caused by chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Life Sci* 2012; 91:29-36.
29. Cechetti F, Worm PV, Pereira LO, Siqueira IR, Netto C. The modified 2VO ischemia protocol causes cognitive impairment similar to that induced by the standard method, but with a better survival rate. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43:1178-83.
30. He XL, Wang YH, Bi MG, Du GH. Chrysin improves cognitive deficits and brain damage induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Eur J Pharmacol* 2012; 680:41-8.
31. Shu Y, Zhang H, Kang T, Zhang JJ, Yang Y, Liu H, et al. PI3K/Akt signal pathway involved in the cognitive impairment caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *PloS one* 2013; 8:e81901.
32. Duschek S, Weisz N, Schandry R. Reduced cognitive performance and prolonged reaction time accompany moderate hypotension. *Clin Auton Res* 2003; 13:427-32.
33. Weisz N, Schandry R, Jacobs AM, Mialet JP, Duschek S. Early contingent negative variation of the EEG and attentional flexibility are reduced in hypotension. *Int J Psychophysiol* 2002; 45:253-60.
34. Duschek S, Schandry R. Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension. *Clin Auton Res* 2007; 17:69-76.
35. Arntzen KA, Schirmer H, Johnsen SH, Wilsgaard T, Mathiesen EB. Carotid artery plaque progression and cognitive decline: the Tromso Study 1994-2008. *Eur J Neurol* 2012; 19:1318-24.
36. Balucani C, Viticchi G, Falsetti L, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in bilateral asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2012; 79:1788-95.
37. Landgraff NC, Whitney SL, Rubinstein EN, Yonas H. Cognitive and physical performance in patients with asymptomatic carotid artery disease. *J Neurol* 2010; 257:982-91.
38. Dixit NK, Vazquez LD, Cross NJ, Kuhl EA, Serber ER, Kovacs A, et al. Cardiac resynchronization therapy: a pilot study examining cognitive change in patients before and after treatment. *Clin Cardiol* 2010; 33:84-8.
39. Conti JB, Sears SF. Cardiac resynchronization therapy: can we make our heart failure patients smarter? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2007; 118:153-64.
40. Ihara M, Tomimoto H, Kinoshita M, Oh J, Noda M, Wakita H, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces MMP-2 but not MMP-9 expression in the microglia and vascular endothelium of white matter. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21:828-34.
41. Elali A, Theriault P, Prefontaine P, Rivest S. Mild chronic cerebral hypoperfusion induces neurovascular dysfunction, triggering peripheral beta-amyloid brain entry and aggregation. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1:75.
42. Vicente E, Degerone D, Bohn L, Scornavaca F, Pimentel A, Leite MC, et al. Astroglial and cognitive effects of chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Brain Res* 2009; 1251:204-12.
43. Hai J, Yu F, Lin Q, Su SH. The changes of signal transduction pathways in hippocampal regions and postsynaptic densities after chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Brain Res* 2012; 1429:9-17.
44. Yang Y, Zhang J, Liu H, Wang J, Xin J, Deng M. Changes in levels of hypoxia-induced mediators in rat hippocampus during chronic cerebral hypoperfusion. *Neurochem Res* 2013; 38:2433-9.

45. Marquez-Martin A, Jimenez-Altayo F, Dantas AP, Caracuel L, Planas AM, Vila E. Middle cerebral artery alterations in a rat chronic hypoperfusion model. *J Appl Physiol* 2012; 112:511-8.
46. Ganzella M, de Oliveira ED, Comassetto DD, Cechetti F, Cereser VH, Jr., Moreira JD, et al. Effects of chronic guanosine treatment on hippocampal damage and cognitive impairment of rats submitted to chronic cerebral hypoperfusion. *Neurol Sci* 2012; 33:985-97.
47. Duan W, Gui L, Zhou Z, Liu Y, Tian H, Chen JF, et al. Adenosine A2A receptor deficiency exacerbates white matter lesions and cognitive deficits induced by chronic cerebral hypoperfusion in mice. *J Neurol Sci* 2009; 285:39-45.
48. Choi BR, Kwon KJ, Park SH, Jeon WK, Han SH, Kim HY, et al. Alternations of Septal-hippocampal System in the Adult Wistar Rat with Spatial Memory Impairments Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion. *Exp Neurobiol* 2011; 20:92-9.
49. Sayan-Ozacmak H, Ozacmak VH, Barut F, Jakubowska-Dogru E. Rosiglitazone treatment reduces hippocampal neuronal damage possibly through alleviating oxidative stress in chronic cerebral hypoperfusion. *Neurochem Int* 2012 ;61:287-90.
50. Cechetti F, Worm PV, Elsner VR, Bertoldi K, Sanches E, Ben J, et al. Forced treadmill exercise prevents oxidative stress and memory deficits following chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 2012; 97:90-6.
51. Yang Y, Zhang J, Liu H, Zhang L. Change of Nrf2 expression in rat hippocampus in a model of chronic cerebral hypoperfusion. *Int J Neurosci* 2013.
52. Dong YF, Kataoka K, Toyama K, Sueta D, Koibuchi N, Yamamoto E, et al. Attenuation of brain damage and cognitive impairment by direct renin inhibition in mice with chronic cerebral hypoperfusion. *Hypertension* 2011; 58:635-42.
53. Juma WM, Lira A, Marzuk A, Marzuk Z, Hakim AM, Thompson CS. C-reactive protein expression in a rodent model of chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res* 2011; 1414:85-93.
54. Liu Q, He S, Groysman L, Shaked D, Russin J, Cen S, et al. White matter injury due to experimental chronic cerebral hypoperfusion is associated with C5 deposition. *PLoS one* 2013; 8:e84802.
55. McQueen J, Reimer MM, Holland PR, Manso Y, McLaughlin M, Fowler JH, et al. Restoration of oligodendrocyte pools in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *PLoS one* 2014; 9:e87227.
56. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:695-9.
57. Watanabe J, Ogata T, Hamada O, Nonaka M, Abe H, Higashi T, et al. Improvement of Cognitive Function after Carotid Endarterectomy-A New Strategy for the Evaluation of Cognitive Function. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014.
58. Bisdas S, Donnerstag F, Berding G, Vogl TJ, Thng CH, Koh TS. Computed tomography assessment of cerebral perfusion using a distributed parameter tracer kinetics model: validation with H(2)((15))O positron emission tomography measurements and initial clinical experience in patients with acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28:402-11.
59. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbely K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke* 2005; 36:e83-99.
60. Matsumoto Y, Ogasawara K, Saito H, Terasaki K, Takahashi Y, Ogasawara Y, et al. Detection of misery perfusion in the cerebral hemisphere with chronic unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease using crossed cerebellar hypoperfusion: comparison of brain SPECT and PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40:1573-81.
61. Donahue MJ, Strother MK, Hendrikse J. Novel MRI approaches for assessing cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 2012; 43:903-15.
62. Amemiya S, Kunimatsu A, Saito N, Ohtomo K. Cerebral hemodynamic impairment: assessment with resting-state functional MR imaging. *Radiology* 2014; 270:548-55.
63. Hartkamp NS, van Osch MJ, Kappelle J, Bokkers RP. Arterial spin labeling magnetic resonance perfusion imaging in cerebral ischemia. *Curr Opin Neurol* 2014; 27:42-53.
64. Keage HA, Churches OF, Kohler M, Pomeroy D, Luppino R, Bartolo ML, et al. Cerebrovascular function in aging and dementia: a systematic review of transcranial Doppler studies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2012; 2:258-70.
65. Zhu H, Zhang J, Sun H, Zhang L, Liu H, Zeng X, et al. An enriched environment reverses the synaptic plasticity deficit induced by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurosci Lett* 2011; 502:71-5.

66. Zhang L, Zhang J, Sun H, Zhu H, Liu H, Yang Y. An enriched environment elevates corticosteroid receptor levels in the hippocampus and restores cognitive function in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 103:693-700.
67. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, Feldman H, Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004; 35:1010-7.
68. Jeon WK, Ma J, Choi BR, Han SH, Jin Q, Hwang BY, et al. Effects of Fructus mume Extract on MAPK and NF-kappaB Signaling and the Resultant Improvement in the Cognitive Deficits Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012:450838.
69. Kwak PA, Lim SC, Han SR, Shon YM, Kim YI. Supra-additive neuroprotection by renexin, a mixed compound of ginkgo biloba extract and cilostazol, against apoptotic white matter changes in rat after chronic cerebral hypoperfusion. *J Clin Neurol* 2012; 8:284-92.
70. Wei W, Zhang W, Huang Y, Li Y, Zhu G, Chen F, et al. The Therapeutic Effect of DL-3-n-Butylphthalide in Rats with Chronic Cerebral Hypoperfusion through Downregulation of Amyloid Precursor Protein and Matrix Metalloproteinase-2. *J Int Med Res* 2012; 40:967-75.
71. Feng Z, Lu Y, Wu X, Zhao P, Li J, Peng B, et al. Ligustilide alleviates brain damage and improves cognitive function in rats of chronic cerebral hypoperfusion. *J Ethnopharmacol* 2012; 144:313-21.
72. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ghaeni FA, Motamedshariaty VS, Mohajeri SA. Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) and its active constituent, crocin, on recognition and spatial memory after chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Phytother Res* 2012; 26:381-6.
73. Duan W, Chun-Qing Z, Zheng J, Gui L, Huang HQ, Chen KN. Relief of carotid stenosis improves impaired cognition in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2011; 71:233-43.
74. Hwang YK, Jinhua M, Choi BR, Cui CA, Jeon WK, Kim H, et al. Effects of *Scutellaria baicalensis* on chronic cerebral hypoperfusion-induced memory impairments and chronic lipopolysaccharide infusion-induced memory impairments. *J Ethnopharmacol* 2011; 137:681-9.
75. Cai QY, Chen XS, Zhan XL, Yao ZX. Protective effects of catalpol on oligodendrocyte death and myelin breakdown in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Neurosci Lett* 2011; 497:22-6.
76. Washida K, Ihara M, Nishio K, Fujita Y, Maki T, Yamada M, et al. Nonhypotensive dose of telmisartan attenuates cognitive impairment partially due to peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation in mice with chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 2010; 41:1798-806.