



Uma abordagem geral da demência: Doença de Alzheimer e Demência Vascular

An overview of dementia: Alzheimer's Disease and Vascular Dementia

Una visión general de la demencia: Enfermedad de Alzheimer y Demencia Vascular

Maria Eduarda Marini Amante Gomide¹, Carlos Eduardo Reis Souza de Oliveira Pereira², Thiago Mendes dos Santos¹, Luísa Miranda Braga Lopes¹, Clarissa Vasconcellos Soares¹, Maria Clara Neves Wagner¹, Isabelle de Moraes Amorim¹, Ana Clara Gê Pinto Ribeiro², Ana Paula de Oliveira Miranda¹, Hércio Serpa de Figueiredo Júnior¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Demência Vascular (DV) e Doença de Alzheimer (DA). **Revisão bibliográfica:** A demência abrange várias doenças que afetam a memória, habilidades cognitivas e comportamentais que interferem na capacidade de uma pessoa de manter as atividades da vida diária. A DV é um distúrbio neurocognitivo caracterizado por infartos cerebrais, lesões da substância branca, perda de mielina e frequentemente angiopatia amilóide. Assim, o dano vascular é uma causa crítica de perda neuronal e desintegração sináptica. A DA é uma doença neurodegenerativa caracterizada por placas extracelulares contendo β -amilóide (A β) e emaranhados neurofibrilares intracelulares contendo tau. A DA geralmente se apresenta com comprometimento cognitivo amnésico proeminente. **Considerações finais:** A demência é caracterizada pelo declínio progressivo da capacidade cognitiva, levando ao comprometimento da autonomia da função com mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo sofrendo com esse problema que tende a triplicar até 2050. A doença de Alzheimer é a principal causa de demência, seguida pela demência vascular. Nesse contexto, é essencial um cuidado multidisciplinar ao paciente com demência a fim de melhorar sua qualidade de vida.

Palavras-chave: Demência, Demência vascular, Doença de Alzheimer.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Vascular Dementia (VD) and Alzheimer's Disease (AD). **Bibliographic review:** Dementia encompasses several diseases that affect memory, cognitive and behavioral skills that interfere with a person's ability to maintain activities of daily living. VD is a neurocognitive disorder characterized by cerebral infarctions, white matter lesions, loss of myelin, and often amyloid angiopathy. Thus, vascular damage is a critical cause of neuronal loss and synaptic disintegration. AD is a neurodegenerative disease characterized by extracellular plaques containing β -amyloid (A β) and intracellular neurofibrillary

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

² Faculdade de Medicina de Valença (UNIFAA), Valença – RJ.

tangles containing tau. AD often presents with prominent amnesic cognitive impairment. **Final considerations:** Dementia is characterized by a progressive decline in cognitive capacity, leading to impaired autonomy of function, with more than 50 million people worldwide suffering from this problem, which tends to triple by 2050. Alzheimer's disease is the main cause of dementia, followed by vascular dementia. In this context, multidisciplinary care for patients with dementia is essential in order to improve their quality of life.

Key words: Dementia, Vascular dementia, Alzheimer's disease.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Demencia Vascul (DV) y la Enfermedad de Alzheimer (EA). **Revisión bibliográfica:** La demencia abarca varias enfermedades que afectan la memoria, las habilidades cognitivas y conductuales que interfieren con la capacidad de una persona para mantener las actividades de la vida diaria. La VD es un trastorno neurocognitivo caracterizado por infartos cerebrales, lesiones de la sustancia blanca, pérdida de mielina y, a menudo, angiopatía amiloide. Por lo tanto, el daño vascular es una causa crítica de pérdida neuronal y desintegración sináptica. La EA es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por placas extracelulares que contienen β -amiloide ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares intracelulares que contienen tau. AD a menudo se presenta con un deterioro cognitivo amnésico prominente. **Consideraciones finales:** La demencia se caracteriza por una disminución progresiva de la capacidad cognitiva, lo que lleva a una alteración de la autonomía funcional, con más de 50 millones de personas en todo el mundo que padecen este problema, que tiende a triplicarse para 2050. La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia, seguida por demencia vascular. En este contexto, la atención multidisciplinaria de los pacientes con demencia es fundamental para mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: Demencia, Demencia vascular, Enfermedad de Alzheimer.

INTRODUÇÃO

A população mundial está envelhecendo consideravelmente devido ao declínio das taxas de fecundidade e ao aumento da expectativa de vida. Para tanto, espera-se que dois bilhões de pessoas tenham mais de 65 anos até 2050. Nesse contexto, a demência tornou-se um grave problema de saúde pública devido ao seu profundo impacto nos indivíduos, famílias e sociedade em geral. Este problema é significativamente amplificado por uma população cada vez mais envelhecida e pela crescente prevalência de fatores de risco cardiometabólicos (ISMAIL Z, et al., 2020; GRANDE G, et al., 2020; ROMAY MC, et al., 2019).

A demência é caracterizada pelo declínio progressivo da capacidade cognitiva, levando ao comprometimento da autonomia da função. Representa um dos maiores desafios globais para a saúde e assistência social neste século. A demência é o quinto maior contribuinte para a carga global de doenças, com um custo econômico global anual que ultrapassou 1 trilhão de dólares em 2018. Mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de demência, e este número deverá triplicar até 2050 (ROMAY MC, et al., 2019; MOROVIC S, et al., 2019; GRANDE G, et al., 2020). A incidência de demência aumenta com a idade, aproximadamente 5-8% são afetados acima de 65 anos, o número aumenta para 25-50% à medida que a idade aumenta acima de 85 anos (KHAN S, et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde define demência como um termo abrangente para várias doenças que são em sua maioria progressivas, afetando a memória, outras habilidades cognitivas e comportamentos que interferem significativamente na capacidade de uma pessoa de manter as atividades da vida diária. A demência é uma causa significativa de incapacidade e dependência entre os idosos em todo o mundo, tendo um impacto significativo não apenas nos indivíduos, mas também em suas carreiras, famílias, comunidades e sociedades. A demência é responsável por 11,9% dos anos vividos com incapacidade por doença não transmissível. À luz da expectativa de vida melhorada globalmente, espera-se que esse número aumente ainda mais (MOROVIC S, et al., 2019; ARVANITAKIS Z e BENNETT DA, 2019; ISMAIL Z, et al., 2020).

A demência inclui um grupo heterogêneo de distúrbios, sendo os mais comuns a doença de Alzheimer e a demência vascular. O acúmulo de evidências indica uma interação próxima entre corpo e mente no desenvolvimento da demência. As Doenças Cardiovasculares (DCV) e a demência são altamente prevalentes em idosos, tendem a se agregar na mesma pessoa e compartilham fatores de risco comuns, como hipertensão, obesidade, tabagismo e dislipidemia. A conexão coração-cérebro é corroborada pelo fato de o cérebro ser um órgão altamente vascularizado, apesar de compreender menos de 3% do peso corporal. Portanto, o cérebro é particularmente vulnerável ao comprometimento do fluxo sanguíneo e patologia vascular. Isso coloca as pessoas com doenças cardíacas em alto risco de desenvolver demência e com pior prognóstico (MOROVIC S, et al., 2019; GRANDE G, et al., 2020).

A demência é uma síndrome clínica caracterizada por declínio progressivo em dois ou mais domínios cognitivos, incluindo memória, linguagem, funções executivas e visuoespaciais, personalidade e comportamento, que causa perda de habilidades para realizar atividades instrumentais e/ou básicas da vida diária (WELLER J e BUDSON A, 2018; BALL HA, et al., 2020).

Juntamente com o declínio cognitivo, 90% dos pacientes com demência apresentam sintomas comportamentais e psicológicos, como psicose, agressão, agitação e depressão. A psicose relacionada à demência (PRM), que inclui delírios e alucinações, contribui para a institucionalização, declínio cognitivo e sobrecarga do cuidador. Delírios e alucinações tendem a aumentar com a duração e gravidade da doença, mas também existem flutuações individuais (AARSLAND D, 2020).

A sobrevida após o diagnóstico varia de meses a décadas. Independentemente da especificidade da doença, à medida que a demência progride, as funções vegetativas acabam por ser afetadas, com a morte frequentemente decorrente de dificuldades de deglutição, quedas e infecções (ELAHI FM e MILLER BL, 2017).

A detecção oportuna, o diagnóstico preciso e o manejo adequado da demência é imperativo. Os sintomas muitas vezes não são diagnosticados, atribuídos erroneamente ou descartados e ignorados, o que causa atrasos angustiantes, caros e potencialmente prejudiciais no recebimento de cuidados adequados. Dessa forma, torna-se essencial o estudo acerca das demências a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento. O objetivo do estudo foi analisar as características da Demência Vascular e Doença de Alzheimer.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Demência Vascular

A Demência Vascular (DV) é um distúrbio neurocognitivo que representa comprometimento cognitivo clinicamente significativo diretamente relacionado à lesão vascular no cérebro com vários fatores contribuintes potenciais reconhecidos (BIR SC, et al., 2021). É caracterizada por infartos cerebrais, lesões da substância branca, perda de mielina e frequentemente angiopatia amilóide. Assim, o dano vascular é uma causa crítica de perda neuronal e desintegração sináptica. Neuroinflamação anormal, autofagia e apoptose são os fatores pré-requisitos para o dano celular endotelial e neuronal. Isso leva ao aparecimento e progressão de distúrbios cerebrovasculares e disfunção cognitiva (WANG XX, et al., 2020).

A DV é considerada o segundo subtipo mais comum de demência, após a doença de Alzheimer, representando cerca de 15% a 20% das demências casos na América do Norte e Europa, com estimativas mais altas de cerca de 30% na Ásia e países em desenvolvimento (WOLTERS FJ e IKRAM MA, 2019). Estudos realizados na virada e no início do século relataram a incidência de novos casos de DV em 6 a 12 casos por 1.000 pessoas com mais de 70 anos (NGUYEN DH, et al., 2021).

Assim como a doença de Alzheimer, a patologia vascular no cérebro prejudica os processos corticais superiores, incluindo raciocínio, planejamento e memória, pois o fluxo sanguíneo cerebral reduzido leva a lesão neuronal focal secundária com perda irreversível de tecido. Embora tenha sido estimado que a causa vascular de demência constitua até 20% dos casos em idosos, a natureza discreta dos sintomas e a coexistência comum de patologia vascular com outros processos neurodegenerativos sugerem que a

verdadeira contribuição dos mecanismos vasculares para a demência é provável que seja significativamente maior (ROMAY MC, et al., 2019).

Há evidências crescentes de que fatores de risco vasculares, como aterosclerose, oclusão de uma artéria e doença de pequenos vasos, contribuem para a neurodegeneração e demência. Em meados do século XXI, cerca de 40% dos pacientes com demência apresentavam demência causada por isquemia cerebral crônica (LI C, et al., 2021).

Fatores de risco relatados para contribuições vasculares para comprometimento cognitivo e demência que aumentam o risco em mulheres incluem apenas terapia de reposição hormonal tardia, menopausa e pré-eclâmpsia. Os fatores de risco que exclusivos para os homens incluem doenças cardíacas e infarto do miocárdio. Além disso, outros fatores que aumentam o risco de demência incluem diabetes, obesidade na meia-idade e hipertensão sendo maior nas mulheres, enquanto o acidente vascular cerebral e a hiperlipidemia são maiores nos homens (NGUYEN DH, et al., 2021).

As estratégias atuais para a prevenção da DV envolvem a eliminação de fatores de risco (por exemplo, fatores relacionados a doenças cardiovasculares: hipertensão, diabetes, tabagismo, aterosclerose) e aumento do exercício físico. Estratégias adicionais incluem a manutenção da saúde cognitiva e prevenção secundária, como prevenção e tratamento de AVC (por exemplo, diagnóstico precoce e tratamento de AVC, prevenção de recorrência e progressão lenta de lesão cerebral/dano pós-AVC). Embora atualmente não haja tratamentos específicos para a DV, os regimes terapêuticos visam categorias semelhantes às observadas na prevenção: prevenção da progressão da doença cardiovascular (por exemplo, estatinas, anti-hipertensivos, exercícios) e alívio sintomático (por exemplo, *antagonistas de N-metil-D-aspartato*, agentes colinérgicos, agentes redutores de estresse oxidativo) (NGUYEN DH, et al., 2021).

Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por placas extracelulares contendo β -amilóide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares intracelulares contendo tau. A DA geralmente se apresenta com comprometimento cognitivo amnésico proeminente, mas também pode se manifestar menos comumente como comprometimento cognitivo não amnésico. A apresentação da DA com dificuldade de memória de curto prazo é mais comum, mas também ocorre prejuízo na fala expressiva, processamento visuoespacial e funções executivas (agilidade mental). A maioria dos casos de DA não é predominantemente herdada e existe uma relação complexa com a genética em muitas pessoas com DA (KNOPMAN DS, et al., 2021; NASERI NN, et al., 2019).

A Doença de Alzheimer é a principal causa de demência e está rapidamente se tornando uma das doenças mais caras, letais e onerosas deste século. O tipo mais comum de demência é a doença de Alzheimer, que representa 50-70% dos casos de demência neurodegenerativa prevalentes. Somente nos EUA, aproximadamente 5,3 milhões de americanos têm DA, dos quais 5,1 milhões têm 65 anos ou mais e 200.000 têm DA de início mais jovem (SCHELTENS P, et al., 2021; LASHLEY T, et al., 2018; TIWARI S, et al., 2019). Em 2030, o número de americanos com demência aumentará em 35% e potencialmente triplicará até 2050 (ATRI A, 2019).

Os custos totais estimados de saúde para o tratamento da doença de Alzheimer em 2020 são estimados em US\$ 305 bilhões, com o custo previsto para aumentar para mais de US\$ 1 trilhão à medida que a população envelhece. A maioria dos custos diretos dos cuidados para a doença de Alzheimer são atribuídos a cuidados de enfermagem qualificados, cuidados de saúde domiciliares e cuidados paliativos. Os custos indiretos dos cuidados, incluindo qualidade de vida e cuidados informais, são provavelmente subestimados e estão associados a um significativo ônus social e pessoal negativo. Estima-se que 32% dos pacientes com Alzheimer usam serviços de saúde domiciliar, 42% dos pacientes necessitam de instalações de cuidados residenciais e que 48% dos residentes de casas de repouso têm DA (WONG W, 2020).

A genética e a causa da DA são complexas e incompletamente compreendidas. O risco de DA atribuível a fatores genéticos é estimado em 70%. A DA familiar autossômica dominante é rara (<1%), geralmente se manifesta na DA de início precoce (idade de início <65 anos; <4% da DA) e é causada por mutações

na presenilina 1, proteína precursora de amiloide ou presenilina 2. Na forma mais comum de DA, a DA esporádica de início tardio, muitas variações genéticas contribuem para aumentar ou diminuir o risco; mais de 20 foram identificados (ATRI A, 2019; TIWARI S, et al., 2019).

O principal risco ou gene de suscetibilidade na DA esporádica envolve apolipoproteína-E (APOE). Os alelos APOE estão associados à deposição acelerada de A β e início precoce e maior risco de desenvolver sintomas de DA (ATRI A, 2019; TIWARI S, et al., 2019). O alelo ϵ 4 do gene APOE (comparado ao alelo ϵ 3 mais comum) continua a ser o fator de risco genético mais forte associado à doença de Alzheimer. Trabalhos recentes usando dados de genótipos de mais de 70.000 pacientes com DA e controles pareados por idade mostraram que um escore de risco poligênico composto por genótipos de risco associados à DA e status de APOE pode prever o risco específico de desenvolver DA (ELAHI FM e MILLER BL, 2017; SERRANO-POZO A, et al., 2021).

Os fatores de risco para DA são: riscos vasculares (diabetes, hipertensão, dislipidemia, síndrome metabólica e obesidade, tabagismo); baixa atividade física; hipoperfusão cerebral, lesão cerebrovascular ou acidente vascular cerebral; depressão; traumatismo craniano grave ou lesão cerebral traumática e perda auditiva. Além disso, a baixa reserva cognitiva, que é a capacidade do cérebro de manter a função cognitiva apesar do dano ou doença neurológica, podendo ser devido ao baixo nível educacional, profissional ou social, ou baixa inteligência, também representa um fator de risco (ATRI A, 2019).

Um paciente com suspeita de DA deve ser submetido a vários exames, incluindo exame neurológico, Ressonância Magnética (RM) para neurônios, exames laboratoriais como vitamina B12 e outros exames além do histórico médico e familiar dos pacientes. A deficiência de vitamina B12 é conhecida há muito tempo por sua associação com problemas neurológicos e aumento dos riscos de DA, de acordo com alguns estudos. Um marcador especial da deficiência de B12 é a elevação dos níveis de homocisteína, que pode causar danos cerebrais por estresse oxidativo, aumentando o influxo de cálcio e a apoptose. Diagnósticos da deficiência de B12 pode ser feita medindo a vitamina B12 sérica, juntamente com hemograma completo e testes de níveis séricos de homocisteína (BREIJEH Z e KARAMAN R, 2020; ATRI A, 2019; RODRÍGUEZ L, et al., 2018).

Atualmente, o diagnóstico de DA depende principalmente da tomografia Por Emissão de Pósitrons (PET) de moléculas traçadoras e da análise da proteína do Líquido Cefalorraquidiano (LCR). A tau 181 fosforilada (P-tau181) pode ser usada como biomarcador confirmatório e prognóstico para o diagnóstico de DA. Ele é depositado no cérebro e secretado no LCR, que atravessa a barreira hematoencefálica para entrar no sangue, onde pode ser usado como biomarcador para DA (KHAN S, et al., 2020).

Recentemente, a acurácia diagnóstica aumentou com um exame PET especializado, que apresenta 100% de especificidade e 96% de sensibilidade na DA, bem como em pacientes com a condição mais leve. Florbetapir, florbetaben e flutemetamol são usados como ligantes de PET para diagnóstico, mas não amplamente utilizados devido ao seu alto custo. O exame do LCR para p-tau, A β 42 e conteúdo total de proteína tau é menos dispendioso. Este método tem uma acurácia de 85-90% no diagnóstico da DA, mas necessita de longa duração para obtenção dos resultados devido ao método invasivo (punção lombar) e à escassez de meios laboratoriais envolvidos na análise do fluido. No entanto, tanto a imagem PET quanto a análise do LCR apresentam precisão semelhante e sugerem que o teste ideal para o diagnóstico dependerá da preferência do paciente/provedor, custo e disponibilidade de instalações (KHAN S, et al., 2020).

Atualmente, apenas duas classes de terapia farmacológica estão disponíveis para pacientes com DA. Os inibidores da colinesterase Donepezil, Rivastigmina e Galantamina são terapias recomendadas para pacientes com demência leve, moderada ou grave, bem como demência da doença de Parkinson. A Memantina, que tem atividade tanto como antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato quanto como agonista da dopamina, é aprovada para uso em pacientes com DA moderada a grave que apresentam dificuldade de atenção e alerta (WELLER J e BUDSON A, 2018; ELAHI FM e MILLER BL, 2017). Os medicamentos atuais aprovados para DA apenas melhoram os sintomas dos pacientes sem modificar a progressão da doença (SUN BL, et al., 2018).

Além disso, o manejo dos fatores de risco cardiovascular contribui para a saúde geral do cérebro tanto na doença cerebrovascular quanto na doença neurodegenerativa. Revisões sistemáticas recentes descobriram

que as pessoas que aderem à dieta mediterrânea (refeições compostas por produtos frescos, grãos integrais, azeite, legumes e frutos do mar, limitando laticínios e aves e evitando carne vermelha, doces e alimentos processados) têm risco reduzido de desenvolver declínio cognitivo e DA (WELLER J e BUDSON A, 2018).

As medidas de segurança incluem procedimentos para evitar quedas, se perder e outros acidentes. Diretivas antecipadas devem ser implementadas em relação a decisões médicas e financeiras, como as pessoas com demência muitas vezes perdem a capacidade de tomar decisões. Outras recomendações para uma boa saúde cerebral incluem manter-se mentalmente, fisicamente e socialmente ativo, comer refeições nutricionalmente equilibradas, não consumir álcool, além de dormir o suficiente de alta qualidade (ARVANITAKIS Z e BENNETT DA, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A demência é caracterizada pelo declínio progressivo da capacidade cognitiva, levando ao comprometimento da autonomia da função com mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo sofrendo com esse problema que tende a triplicar até 2050. A doença de Alzheimer é a principal causa de demência, seguida pela demência vascular. Nesse contexto, é essencial um cuidado multidisciplinar ao paciente com demência a fim de melhorar sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. AARSLAND D. Epidemiology and Pathophysiology of Dementia-Related Psychosis. *J Clin Psychiatry*, 2020; 81(5): AD19038BR1C.
2. ARVANITAKIS Z, BENNETT DA. What Is Dementia? *JAMA*, 2019; 322(17): 1728. .
3. ATRI A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am*, 2019; 103(2): 263-293.
4. BALL HA, et al. Functional cognitive disorder: dementia's blind spot. *Brain*, 2020; 143(10):2895-2903.
5. BIR SC, et al. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021; 30(8): 105864.
6. BREIJYEH Z, KARAMAN R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 2020; 25(24):5789.
7. ELAHI FM, MILLER BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*, 2017;13(8): 457-476.
8. GRANDE G, et al. Prevention of dementia in an ageing world: Evidence and biological rationale. *Ageing Res Rev*, 2020; 64:101045.
9. ISMAIL Z, et al. Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Alzheimers Dement*, 2020; 16(8): 1182-1195.
10. KHAN S, et al. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*, 2020; 18(11): 1106-1125.
11. KNOPMAN DS, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2021; 7(1): 33.
12. LASHLEY T, et al. Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. *Dis Model Mech*, 2018; 11(5):dmm031781.
13. LI C, et al. Pathological changes in neurovascular units: Lessons from cases of vascular dementia. *CNS Neurosci Ther*, 2021; 27(1): 17-25.
14. MOROVIC S, et al. Possibilities of Dementia Prevention - It is Never Too Early to Start. *J Med Life*, 2019; 12(4): 332-337.
15. NASERI NN, et al. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2019; 705:183-194.
16. NGUYEN DH, et al. Estrogen receptor involvement in vascular cognitive impairment and vascular dementia pathogenesis and treatment. *Geroscience*, 2021; 43(1):159-166.
17. RODRIGUEZ L, et al. Magnetic resonance imaging in dementia. *Radiologia (Engl Ed)*, 2018; 60(6):476-484.
18. ROMAY MC, et al. Emerging molecular mechanisms of vascular dementia. *Curr Opin Hematol*, 2019; 26(3):199-206.
19. SCHELTENS P, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021; 397(10284): 1577-1590.
20. SERRANO-POZO A, et al. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*, 2021; 20(1): 68-80.
21. SUN BL, et al. Clinical Research on Alzheimer's Disease: Progress and Perspectives. *Neurosci Bull*, 2018; 34(6):1111-1118.
22. TIWARI S, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*, 2019; 14: 5541-5554.
23. WANG XX, et al. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020; 24(18): 9601-9614.
24. WELLER J, BUDSON A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*, 2018; 7:F1000
25. WOLTERS FJ, IKRAM MA. Epidemiology of Vascular Dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019; 39(8): 1542-1549.
26. WONG W. Economic burden of Alzheimer disease and managed care considerations. *Am J Manag Care*, 2020; 26(8): 177-183.