



## Demência Vascular: Uma Análise Comparativa entre a Fisiopatologia Humana e os Modelos Animais

### Vascular Dementia: A Comparative Analysis Between Human Pathophysiology and Animal Models

**Marcos Paulo do Carmo Assunção**

*Estudante de Medicina. Instituição de formação: Universidade Federal de Goiás.*

**Vitor Carvalho Lima**

*Estudante de Medicina. Instituição de formação: Universidade Federal de Goiás.*

**Resumo:** A demência vascular (DV) representa a segunda causa mais comum de demência, caracterizada por um declínio cognitivo decorrente de lesões cerebrovasculares. A pesquisa pré-clínica, fundamental para o desenvolvimento de novas terapias, utiliza modelos animais para mimetizar a fisiopatologia humana. Contudo, a transposição dos achados para a clínica tem se mostrado um desafio, em parte devido a limitações nos modelos experimentais. Este trabalho realiza uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de analisar criticamente os modelos animais de DV, comparando-os com a fisiopatologia observada em humanos. Foi realizada uma busca nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e PUBMED, com critérios de inclusão e exclusão definidos para selecionar estudos pré-clínicos em roedores. A análise dos 124 artigos selecionados revelou que o modelo de oclusão de dois vasos (2VO) é o mais utilizado. Uma lacuna significativa identificada foi a baixa incorporação de comorbidades nos modelos animais (apenas 5% dos estudos), apesar de sua alta prevalência e importância na DV humana. Além disso, observou-se um predomínio de modelos de oclusão permanente de grandes vasos, com pouca representatividade de lesões de pequenos vasos e microinfartos. Conclui-se que, embora os modelos animais sejam ferramentas valiosas, é imperativo o desenvolvimento de modelos mais fidedignos, que incorporem a complexidade da DV humana, incluindo a presença de comorbidades e a diversidade de mecanismos vasculares, a fim de aumentar a relevância translacional da pesquisa pré-clínica.

**Palavras-chave:** demência vascular; modelos animais; isquemia cerebral; fisiopatologia; revisão sistemática.

**Abstract:** Vascular dementia (Va) is the second most common cause of dementia, characterized by cognitive decline resulting from cerebrovascular lesions. Preclinical research, crucial for the development of new therapies, uses animal models to mimic human pathophysiology. However, translating findings into clinical practice has proven challenging, in part due to limitations in experimental models. This study conducts a systematic literature review to critically analyze animal models of VaD, comparing them with the pathophysiology observed in humans. A search of the MEDLINE, EMBASE, and PUBMED databases was conducted, with defined inclusion and exclusion criteria to select preclinical studies in rodents. Analysis of the 124 selected articles revealed that the two-vessel occlusion (2VO) model is the most widely used. A significant gap identified was the low incorporation of comorbidities in animal models (only 5% of studies), despite their high prevalence and importance in human VaD. Furthermore, a predominance of models of permanent large vessel occlusion was observed, with little representation of small vessel lesions and microinfarcts. We conclude that, although animal models are valuable tools, the development of more reliable models that incorporate the complexity of human VaD, including the presence of comorbidities and

the diversity of vascular mechanisms, is imperative to increase the translational relevance of preclinical research.

**Keywords:** vascular dementia; animal models; cerebral ischemia; pathophysiology; systematic review.

## INTRODUÇÃO

A demência vascular (DV) se apresenta como uma síndrome de declínio cognitivo persistente que afeta as atividades sociais e profissionais do indivíduo, sem alteração do nível de consciência (Nitrini; Bacheschi, 2015). Sendo a segunda causa mais comum de demência, respondendo por cerca de 20% de todos os casos, a DV é superada apenas pela Doença de Alzheimer (Cruz; Tavares, 2002). Esta condição está intrinsecamente ligada ao envelhecimento e a fatores de risco vascular, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), tabagismo e aterosclerose (Nitrini; Bacheschi, 2015).

A fisiopatologia da demência vascular é complexa e multifacetada, envolvendo desde lesões isquêmicas agudas, como no acidente vascular cerebral (AVC), até processos crônicos de hipoperfusão cerebral e doença de pequenos vasos (O'brien; Thomas, 2015). A apresentação clínica é variada, dependendo da localização e da extensão do dano vascular no sistema nervoso central (SNC) (Cruz; Tavares, 2002).

Para aprofundar o conhecimento sobre a DV e desenvolver novas abordagens terapêuticas, a pesquisa científica recorre ao uso de modelos animais. Estes modelos buscam replicar os mecanismos fisiopatológicos da doença em humanos, permitindo o estudo de suas bases moleculares e a avaliação de potenciais tratamentos. No entanto, existe uma preocupação de que muitos modelos animais atuais não reflitam adequadamente a natureza multifatorial da demência vascular humana, que frequentemente envolve a interação de múltiplos fatores de risco (Bir *et al.*, 2021).

Este trabalho tem como objetivo realizar uma análise crítica e comparativa dos diversos modelos animais de demência vascular, confrontando-os com a fisiopatologia observada em seres humanos. Através de uma revisão sistemática da literatura, busca-se aprofundar o conhecimento sobre a caracterização, epidemiologia, fatores de risco, manifestações clínicas e fisiopatologia da DV. Além disso, serão explorados os principais modelos animais de indução de isquemia cerebral, discutindo sua relevância e limitações. A investigação visa contribuir para o aprimoramento dos modelos experimentais, tornando-os mais fidedignos à condição humana e, conseqüentemente, mais eficazes para o desenvolvimento de futuras intervenções terapêuticas.

## REFERENCIAL TEÓRICO

Este trabalho descreve sete modelos experimentais de indução de isquemia cerebral em roedores para o estudo da demência vascular e lesões isquêmicas

agudas, agrupados em modelos de oclusão vascular e modelos de múltiplos infartos. A metodologia é uma revisão sistemática baseada nas diretrizes do PRISMA (Moher *et al.*, 2009), com buscas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e PUBMED por artigos publicados entre julho de 2018 e julho de 2023, utilizando os termos “vascular dementia”, “rodent”, “mouse” e “rat”. Os critérios de inclusão abrangem estudos originais em inglês, pré-clínicos, com roedores, que abordam modelos de demência vascular e possuem grupos de controle e experimentais. Estudos *in vitro*, revisões, casos clínicos e experimentos com outros animais ou comorbidades não relacionadas à demência vascular foram excluídos. A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores independentes, com o auxílio da plataforma Rayyan (Ouzzani *et al.*, 2016), e os dados extraídos incluíram o modelo de indução, o tipo de roedor, o tempo de oclusão e os tratamentos utilizados. Entre os modelos de oclusão vascular, o de Oclusão de Dois Vasos (2VO) realiza a ligadura bilateral das artérias carótidas para induzir hipoperfusão crônica na substância branca, sendo usado para estudar neuroinflamação e perda de mielina (Farkas *et al.*, 2004; Wakita *et al.*, 1994; Tamaki *et al.*, 2006; Jalal *et al.*, 2012). O modelo de Oclusão de Quatro Vasos (4VO), que oclui carótidas e artérias vertebrais, causa isquemia global transitória e é ideal para estudos de neuroproteção e memória, especialmente com lesões no hipocampo (Pulsinelli; Brierley, 1979; Yamaguchi *et al.*, 2005; Chung *et al.*, 2002; Neumann *et al.*, 2013). Já a Oclusão Unilateral da Artéria Carótida Comum (UCCAo) causa uma redução unilateral do fluxo e é utilizada para investigar danos na substância branca e lateralização de funções cognitivas (Kitamura *et al.*, 2012; Shibata *et al.*, 2004; Moretti; Caruso, 2020). Por fim, o modelo de Estenose Bilateral da Artéria Carótida Comum (BCCAs) utiliza dispositivos para estreitar gradualmente as artérias, simulando hipoperfusão crônica subcortical e demência vascular (Bink *et al.*, 2013; Roberts; Hevener; Barnard, 2013; Yang *et al.*, 2016; Nishio *et al.*, 2010; Hattori *et al.*, 2023). Os modelos de múltiplos infartos incluem o uso de êmbolos trombóticos na artéria carótida interna para provocar isquemias focais e investigar trombólise (Kudo *et al.*, 1982; Schneider *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2013; Venkat; Chopp; Chen, 2015), microesferas para estudos de plasticidade neuronal e ensaios farmacológicos (Miyake; Takagi; Takeo, 1994; Zhang *et al.*, 2013; Venkat; Chopp; Chen, 2015), e cristais de colesterol para simular aterotrombose e avaliar intervenções anti-inflamatórias crônicas (Rapp *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2012).

## METODOLOGIA

A busca nas bases MEDLINE, PubMed e EMBASE produziu 2.178 registros iniciais, submetidos à triagem de títulos e resumos em avaliação duplo-cega. Destas, 144 divergências foram resolvidas por consenso, resultando em 322 estudos para análise de texto completo. Após essa etapa, 192 artigos permaneceram elegíveis, dos quais 124 atenderam aos critérios de inclusão. Foram excluídos 14 por dados incompletos, 13 por não testarem modelos de demência vascular, 5 por envolverem tecidos humanos, 23 por não apresentarem tratamento farmacológico, 8 por corresponderem a pôsteres ou revisões e 5 por não estarem integralmente em

inglês. Entre as 124 publicações finais, 50 foram identificadas via MEDLINE, 21 via PubMed e 53 via EMBASE.

Os autores extraíram em planilha Excel seis parâmetros de cada estudo: modelo de indução da isquemia cerebral, espécie de roedor, duração da oclusão vascular, drogas de pré-tratamento, drogas de pós-tratamento e presença de comorbidades. A análise quantitativa utilizou ferramentas estatísticas do próprio Excel, e os resultados foram apresentados em gráficos e tabelas para responder às três perguntas norteadoras do estudo.

A primeira análise revelou que apenas 5% dos estudos incorporaram algum tipo de comorbidade no protocolo experimental, apesar do reconhecimento de múltiplos fatores de risco na demência vascular (O'Brien; Thomas, 2015). O gráfico de setores mostrou que 95% dos trabalhos não consideraram hipertensão, diabetes ou outras condições prévias nos animais utilizados.

Quanto ao tempo de oclusão, predominou a oclusão permanente dos vasos em quase todos os experimentos, de acordo com o gráfico de setores. Modelos de isquemia transitória (duração controlada) foram raros, limitando a tradução de resultados para cenários clínicos de reperfusão. Em relação ao calibre dos vasos, os grandes vasos – sobretudo as artérias carótidas comuns – foram alvo principal em mais de 80% dos protocolos, conforme a quantificação dos procedimentos utilizados. Modelos de oclusão de vasos menores ou microvasos foram excepcionalmente poucos, reduzindo a representação de lesões subcorticais e microinfartos tipicamente associados à demência vascular.

Na avaliação das estratégias farmacológicas, observou-se que a maioria dos estudos não empregou drogas de pré-tratamento – 88% dos artigos não testaram nenhum composto antes da indução isquêmica. Para o pós-tratamento, identificou-se grande heterogeneidade de fármacos testados isoladamente, com destaque para a donepezila, utilizada em 27% dos estudos como monoterapia ou em combinação terapêutica visando atenuar danos neuronais e inflamação. Outras classes de compostos – anti-inflamatórios, antioxidantes e moduladores de fluxo cerebral – apareceram em percentuais inferiores a 10%.

Esses resultados indicam lacunas significativas na modelagem experimental da demência vascular: falta de realismo ao desconsiderar comorbidades, predomínio de oclusão permanente de grandes vasos e ênfase em intervenções pós-evento, sobretudo com donepezila, em detrimento de abordagens preventivas ou de reperfusão controlada. Tais achados destacam a necessidade de protocolos mais representativos da fisiopatologia humana, incorporando comorbidades relevantes e diversificando alvos vasculares e temporizações de isquemia.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise estatística dos artigos revelou que o modelo animal mais frequentemente empregado para o estudo da demência vascular foi o modelo de oclusão de dois vasos (2VO), sendo utilizado em 59 dos 124 procedimentos

analisados. Em seguida, o segundo modelo animal mais prevalente foi o modelo de estenose bilateral das artérias carótidas (BCCAs), com 50 procedimentos registrados. Os modelos de oclusão unilateral da artéria carótida comum (UCCAO), oclusão de quatro vasos (4VO), microembolia (MM) e colagenase (CC) foram os menos utilizados, totalizando 15 procedimentos no conjunto de análises.

A análise de prevalência estatística evidencia a predominância do modelo 2VO, possibilitando a análise dos resultados da hipóxia neuronal em roedores e uma correlação com a demência vascular gerada por eventos agudos de isquemia. O modelo 2VO, que consiste na oclusão de ambas as artérias carótidas comuns esquerda e direita, demonstra similaridades fisiopatológicas com o fenômeno de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) em humanos, já que, nesses pacientes, ocorre uma oclusão aguda de artérias responsáveis pelo suprimento sanguíneo de regiões cerebrais importantes. Este fenômeno, assim como ocorre no modelo animal, ocasiona isquemia do tecido nervoso e quadros sintomatológicos agudos que podem ser permanentes, resultando em demência vascular. É importante salientar que, em humanos, os quadros de isquemia por infarto único podem afetar diversas artérias, o que torna desafiador reproduzir esse fenômeno em modelos animais.

Outro modelo que apresenta similaridade com quadros de demência vascular aguda é o modelo de oclusão unilateral da artéria carótida comum (UCCAO), que visa a oclusão de apenas uma das artérias carótidas comuns. A análise dos modelos e a comparação com o quadro de demência vascular em humanos evidenciou similaridades fisiopatológicas, uma vez que a oclusão de uma única artéria resulta em isquemia focal em áreas cerebrais específicas, assim como ocorre em pacientes humanos, causando déficits neurológicos localizados.

Entretanto, uma discrepância notável entre os modelos animais de demência vascular analisados e a condição clínica observada em pacientes humanos diz respeito à presença de comorbidades. Enquanto cerca de 95% dos modelos animais não apresentaram comorbidades, nos pacientes humanos, a demência vascular frequentemente está associada a uma variedade de fatores de risco comuns, que desempenham um papel crucial no desenvolvimento da doença.

O modelo de isquemia em animais 4VO baseia-se na oclusão transitória, de cerca de 5 a 20 minutos, das quatro principais artérias responsáveis pelo suprimento sanguíneo cerebral: artérias carótidas comuns esquerda e direita e artérias vertebrais esquerda e direita. A isquemia transitória em animais pode gerar déficits de memória e aprendizado, além disso, há morte de neurônios hipocâmpais (Pulsinelli; Brierley, 1979; Yamaguchi *et al.*, 2005). Esse quadro é semelhante ao quadro de demência vascular gerado por lesão de isquemia-reperusão, em que a restauração do fluxo sanguíneo gera a morte celular dos neurônios em áreas com diminuição do aporte de oxigênio. Isso ocorre por conta da produção de espécies reativas de oxigênio decorrentes do reaporte de oxigênio. Modelos como esse podem ser usados para realizar simulação dos cenários de isquemia-reperusão, intrínsecos a certos casos de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo (AVCI), bem como para aprofundar a compreensão da conexão entre esses cenários e o desenvolvimento subsequente da demência vascular.

O modelo BCCAs é feito com a realização de uma estenose bilateral das artérias carótidas comuns, permitindo a passagem de um pequeno fluxo sanguíneo por elas e mantendo a circulação das artérias vertebrais. Neste modelo, o comprometimento cognitivo exibe características da hipoperfusão vascular, como diminuição da memória de trabalho e gliose. Quadros de demência vascular em humanos podem se desenvolver nesses casos, resultando em perda de memória e apraxia.

Sabe-se que a demência vascular também pode ser gerada pela ocorrência de múltiplos infartos. Nestes pacientes, há a presença de inúmeras áreas de infarto em regiões subcorticais e corticais, causadas por fenômenos tromboembólicos. Este quadro pode ser estudado através da indução de infarto múltiplo tromboembólico em roedores com a injeção de êmbolos com tamanhos variados. Os êmbolos são introduzidos na artéria carótida interna e as principais áreas cerebrais acometidas são o córtex cerebral, o hipocampo, o tálamo e o corpo estriado. Em humanos, o quadro clínico gerado pela ocorrência de múltiplos infartos no encéfalo cursa com alterações piramidais, perda hemissensorial e déficits neuropsicológicos e de memória, que juntos, configuram o quadro de demência nesses pacientes (Cruz; Tavares, 2002).

Outros dois modelos animais que se assemelham à ocorrência de múltiplos infartos são os modelos que utilizam microesferas para a indução de demência vascular e o modelo com administração de cristais de colesterol na artéria carótida interna de animais, podendo ser administrada de forma única, repetida ou bilateral. As regiões encefálicas que são tipicamente afetadas por esses modelos de demência vascular são o córtex cerebral, o corpo estriado e o hipocampo. Além disso, no modelo de injeção de cristais de colesterol ocorre a ativação de microglia e astrogliose.

É amplamente reconhecido que o quadro de demência vascular está intrinsecamente associado a uma série de fatores de risco, tais como idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, alcoolismo, tabagismo, dislipidemia, aterosclerose, doença cardíaca e obesidade. Alguns dos modelos animais analisados apresentaram similaridades quanto ao método de obtenção do modelo e as comorbidades relacionadas ao desenvolvimento da demência vascular (DV). O modelo baseado na injeção de cristais de colesterol possui similaridade com quadros de dislipidemia, diabetes e obesidade, uma vez que, nesses pacientes, os níveis de colesterol sanguíneos se encontram elevados, predispondo-os à ocorrência de eventos cerebrovasculares, como AVC isquêmico e hemorrágico, bem como ao desenvolvimento de demência vascular. Contudo, é importante ressaltar que esses fatores de risco são doenças crônicas, ou seja, no contexto clínico, os indivíduos são expostos cronicamente a níveis elevados de colesterol, podendo gerar efeitos diferentes dos encontrados nos modelos animais.

Outros modelos animais, como o modelo UCCAO, 4VO, 2VO, indução de múltiplos infartos com microesferas e êmbolos, podem se mostrar eficazes no estudo da demência vascular associada a eventos ateroscleróticos e à oclusão de artérias. Essa comparação é viável, uma vez que as alterações encefálicas

observadas nesses modelos animais e em seres humanos apresentam certa similaridade. Ademais, esses modelos podem ser empregados no estudo da demência vascular associada à hipertensão arterial sistêmica (HAS), condição conhecida como encefalopatia subcortical aterosclerótica de Binswanger. Portanto, é crucial considerar a incorporação de fatores de risco relevantes nos modelos animais de demência vascular, como dislipidemia, diabetes e obesidade, para melhor representar o cenário clínico. Além disso, a compreensão das similaridades e diferenças entre os modelos animais e as condições encontradas em pacientes humanos é fundamental para a aplicação adequada dos resultados em pesquisas futuras e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas e eficazes para o tratamento da demência vascular.

As causas de demência vascular diferenciam-se principalmente quanto ao tempo de acometimento e ao mecanismo responsável pelo dano neurológico. A grande maioria dos casos ocorre por fenômenos cerebrovasculares agudos, como AVC e fenômenos tromboembólicos agudos e que geram repercussões clínicas importantes logo no início do quadro (Cruz; Tavares, 2002). Nesses casos, o evento inicial gera dano em uma área específica, causando alterações focais resultantes da perda de função desempenhada pela região cerebral acometida. A análise quantitativa dos artigos evidenciou que a maioria dos modelos animais utilizados contemplavam essas características, como o modelo 2VO, 4VO e UCCAO.

Outras causas importantes de demência vascular são as ligadas à alteração de pequenos vasos, como a aterosclerose, e a doença de Binswanger, que é uma forma de demência associada à HAS. Essa forma de DV caracteriza-se pela presença de processo aterosclerótico pronunciado nos vasos da substância branca subcortical, poupando o córtex. O modelo que mais se aproximou com essas características é o BCCAs, que é baseado na estenose bilateral das artérias carótidas comuns e amplamente utilizado para análise de estruturas subcorticais.

A maioria dos experimentos analisados empregou a estenose ou oclusão permanente do fluxo sanguíneo como método para induzir a isquemia, sendo a oclusão o procedimento mais amplamente adotado, achado esse, que corrobora com a fisiopatologia efetivamente observada em casos de isquemia cerebral em humanos. Atualmente, a janela de tempo para a recanalização do vaso ocluído em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico é estabelecida em até 6 horas, podendo ser estendida para 24 horas em casos específicos, nos quais há circulação colateral suficiente para suprir a área afetada.

Ao observar o gráfico que retrata as drogas utilizadas no tratamento pós-isquemia, percebe-se que a maioria das substâncias é testada de maneira isolada, sugerindo uma busca por uma substância capaz de atenuar os danos cerebrais induzidos. Entre as drogas avaliadas, o donepezil, um inibidor da acetilcolinesterase amplamente utilizado no tratamento da demência vascular, foi a mais frequentemente empregada como tratamento pós-isquemia nos experimentos com animais. Contudo, é importante destacar que diversas terapêuticas propostas para o tratamento em humanos apresentaram resultados promissores em estudos pré-clínicos, mas falharam em ensaios clínicos. Essa discrepância suscita a adequação dos modelos

animais utilizados nos estudos pré-clínicos, visando ampliar a representatividade do cenário clínico e patológico da demência vascular apresentada em humanos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise da literatura, conclui-se que os modelos animais de isquemia cerebral desempenham um papel fundamental no estudo da fisiopatologia da demência vascular e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Os diferentes modelos permitem investigar os mecanismos específicos de cada subtipo de DV, desde a isquemia focal aguda até a hipoperfusão crônica.

No entanto, a presente revisão sistemática evidencia uma importante limitação dos modelos atuais: a falta de incorporação de comorbidades, que são fatores de risco cruciais para o desenvolvimento da demência vascular em humanos. Essa lacuna pode explicar, em parte, a dificuldade de transpor os resultados promissores da pesquisa pré-clínica para a prática clínica.

Portanto, para avançar no campo da demência vascular, é imperativo o desenvolvimento de modelos animais mais complexos e fidedignos, que simulem a interação entre os fatores de risco vasculares e o cérebro em envelhecimento. Aprimorar os modelos experimentais é um passo essencial para aumentar a probabilidade de sucesso no desenvolvimento de tratamentos eficazes e intervenções preventivas para esta condição neurológica devastadora.

## REFERÊNCIAS

- BINK, D. I. *et al.* **Mouse Models to Study the Effect of Cardiovascular Risk Factors on Brain Structure and Cognition.** *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, v. 33, n. 11, p. 1666–1684, 21 ago. 2013.
- BIR, S. C. *et al.* **Animal models of vascular dementia.** *Translational Stroke Research*, v. 12, n. 3, p. 385-403, 2021.
- BLUMENFELD, H. **Neuroanatomy through Clinical Cases.** 2. ed. Sunderland: Sinauer Associates, 2010.
- CHUNG, E. *et al.* **Repeated cerebral ischemia induced hippocampal cell death and impairments of spatial cognition in the rat.** *Life Sciences*, v. 72, n. 4, p. 609–619, 2002.
- CLARKSON, A. N. *et al.* **Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke.** *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 305–309, 3 nov. 2010.
- CRUZ, L. C. V. B.; TAVARES, A. **Aspectos clínicos da demência vascular.** *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 13, n. 2, p. 115–120, 2002.

DEL ZOPPO, G. J. *et al.* **Heterogeneity in the penumbra.** *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, v. 31, n. 9, p. 1836–1851, 6 set. 2011.

EASTON, J. D. *et al.* **Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease.** *Stroke*, v. 40, n. 6, p. 2276–2293, 1 jun. 2009.

EDVINSSON, L. I.; POVLSEN, G. K. **Vascular plasticity in cerebrovascular disorders.** *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, v. 31, n. 7, p. 1554–1571, 11 jul. 2011.

FARKAS, E. *et al.* **Experimental cerebral hypoperfusion induces white matter injury and microglial activation in the rat brain.** *Acta Neuropathologica*, v. 108, n. 1, p. 57–64, 2004.

HARDINGHAM, G. E.; BADING, H. **Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders.** *Nature Reviews Neuroscience*, v. 11, n. 10, p. 682–696, 15 out. 2010.

HATTORI, Y. *et al.* **Gradual Carotid Artery Stenosis in Mice Closely Replicates Hypoperfusive Vascular Dementia in Humans.** *Journal of the American Heart Association*, v. 5, n. 2, p. e002757, 3 ago. 2023.

JALAL, F. Y. *et al.* **Myelin Loss Associated With Neuroinflammation in Hypertensive Rats.** *Stroke*, v. 43, n. 4, p. 1115–1122, 1 abr. 2012.

JIN, K. *et al.* **Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 103, n. 35, p. 13198–13202, 29 ago. 2006.

KITAMURA, A. *et al.* **Selective white matter abnormalities in a novel rat model of vascular dementia.** *Neurobiology of Aging*, v. 33, n. 5, p. 1012.e25-1012.e35, 2012.

KUDO, M. *et al.* **An animal model of cerebral infarction.** *Homologous blood clot emboli in rats.* *Stroke*, v. 13, n. 4, p. 505–508, 1 jul. 1982.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Patologia Básica.** 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

LEE, J. E. *et al.* **Insulin Resistance Is a Risk Factor for Silent Lacunar Infarction.** *Stroke*, v. 47, n. 12, p. 2938–2944, dez. 2016.

LIEBESKIND, D. S. **The currency of collateral circulation in acute ischemic stroke.** *Nature Reviews Neurology*, v. 5, n. 12, p. 645–646, dez. 2009.

MIYAKE, K.; TAKAGI, N.; TAKEO, S. **Effects of naftidrofuryl oxalate on microsphere embolism-induced decrease in regional blood flow of rat brain.** *British Journal of Pharmacology*, v. 112, n. 1, p. 226–230, 1 maio 1994.

- MOHER, D. *et al.* **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement.** PLoS Medicine, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.
- MORETTI, R.; CARUSO, P. **Small vessel disease-related dementia: An invalid neurovascular coupling?** International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 3, p. 1083, 2020.
- NEUMANN, J. T. *et al.* **Global Cerebral Ischemia: Synaptic and Cognitive Dysfunction.** In: Cerebral Ischemia. InTech, 2013.
- NISHIO, K. *et al.* **A Mouse Model Characterizing Features of Vascular Dementia With Hippocampal Atrophy.** Stroke, v. 41, n. 6, p. 1278–1284, 1 jun. 2010.
- NITRINI, R.; BACHESCHI, L. A. **A neurologia que todo médico deve saber.** 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.
- O'BRIEN, J. T.; THOMAS, A. **Vascular dementia.** The Lancet Neurology, v. 14, n. 10, p. 1036–1048, 2015.
- OUZZANI, M. *et al.* **Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews.** Systematic Reviews, v. 5, n. 1, p. 210, 2016.
- PEREIRA, J.; NETO, B.; TAKAYANAGUI, O. M. **Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- PULSINELLI, W. A.; BRIERLEY, J. B. **A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat.** Stroke, v. 10, n. 3, p. 267–272, 1 maio 1979.
- RAPP, J. H. *et al.* **Microemboli Composed of Cholesterol Crystals Disrupt the Blood-Brain Barrier and Reduce Cognition.** Stroke, v. 39, n. 8, p. 2354–2361, 1 ago. 2008.
- ROBERTO MARTINS JR, C. *et al.* **Semiologia Neurológica.** São Paulo: Sarvier, 2017.
- ROBERTS, C. K.; HEVENER, A. L.; BARNARD, R. J. **Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training.** Comprehensive Physiology, v. 3, n. 2, p. 917-942, 2013.
- SCHNEIDER, J. A. *et al.* **Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons.** Neurology, v. 69, n. 24, p. 2197-2204, 11 dez. 2007.
- SEMENZA, G. L. **Oxygen Sensing, Homeostasis, and Disease.** New England Journal of Medicine, v. 365, n. 6, p. 537–547, 11 ago. 2011.
- SHIBATA, M. *et al.* **White Matter Lesions and Glial Activation in a Novel Mouse Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion.** Stroke, v. 35, n. 11, p. 2598–2603, 1 nov. 2004.
- SMID, J. *et al.* **Caracterização clínica da demência vascular: avaliação retrospectiva de uma amostra de pacientes ambulatoriais.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 59, n. 2B, p. 390-393, 2001.

SNELL, R. **Neuroanatomia Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

TAMAKI, M. *et al.* **Carotid Artery Occlusion and Collateral Circulation in C57Black/6J Mice Detected by Synchrotron Radiation Microangiography**. Kobe Journal of Medical Sciences, v. 52, n. 5-6, p. 85-93, 2006.

VENKAT, P.; CHOPP, M.; CHEN, J. **Models and mechanisms of vascular dementia**. Experimental Neurology, v. 272, p. 97–108, 2015.

WAKITA, H. *et al.* **Glial activation and white matter changes in the rat brain induced by chronic cerebral hypoperfusion: an immunohistochemical study**. Acta Neuropathologica, v. 87, n. 5, p. 484–492, 1994.

WANG, M. *et al.* **Cognitive Deficits and Delayed Neuronal Loss in a Mouse Model of Multiple Microinfarcts**. The Journal of Neuroscience, v. 32, n. 50, p. 17948-17960, 12 dez. 2012.

YAMAGUCHI, M. *et al.* **One-Stage Anterior Approach for Four-Vessel Occlusion in Rat**. Stroke, v. 36, n. 10, p. 2212–2214, 1 out. 2005.

YANG, Y. *et al.* **Rodent Models of Vascular Cognitive Impairment**. Translational Stroke Research, v. 7, n. 5, p. 407–414, 2016.

ZHANG, H.-A. *et al.* **Evaluation of Hippocampal Injury and Cognitive Function Induced by Embolization in the Rat Brain**. The Anatomical Record, v. 296, n. 8, p. 1207–1214, 1 ago. 2013.