

**ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA
RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO**

Joana Inês Carvalho dos Santos Figueiredo Martins

Orientador:

Professor Doutor António Freire Gonçalves

Faculdade de Medicina

Universidade de Coimbra

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	5
1.1. Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento.....	5
1.2. Taxas de Incidência e de Prevalência.....	6
2. FACTORES DE RISCO.....	7
3. ETIOPATOGENIA.....	11
3.1. Isquémia Arterial Crónica e Hipoperfusão Celular.....	11
3.1.1. Vascularização Cerebral Normal e Fenómeno de Auto-regulação.....	11
3.1.2. Doença de Pequenos Vasos.....	13
3.1.3. Hipoperfusão Crónica Ligeira e Desfosforilação da Proteína tau.....	15
3.1.4. Disfunção da Barreira Hemato-Encefálica e Disfunção Endotelial.....	16
3.2. Isquémia Venosa e o Refluxo Venoso Jugular.....	17
3.2.1. Sistema de Drenagem Venosa Cerebral e Refluxo Venoso Jugular.....	17
3.2.2. Colagenose Venular Periventricular.....	19
3.3. Distúrbio da Circulação do LCR.....	19
4. ANATOMIA PATOLÓGICA.....	21

4.1. Achados Patológicos.....	21
4.2. Localização das Lesões.....	23
5. CARACTERIZAÇÃO IMAGIOLÓGICA.....	24
6. MARCADORES BIOLÓGICOS.....	27
6.1. Marcadores Plasmáticos.....	27
6.1.1. Marcadores de Hipóxia Hemodinâmica.....	27
6.1.2. Marcadores de Disfunção Endotelial e Biomarcadores Inflamatórios.....	27
6.1.3. Isoforma Solúvel do Receptor dos Produtos Finais da Glicosilação Avançada.....	29
6.1.4. Outros.....	29
6.2. Marcadores no Líquido Cefalo-Raquidiano.....	30
7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	32
7.1. Disfunção Cognitiva.....	33
7.2. Alterações do Humor e Diminuição da Motivação.....	34
7.3. Perturbações Motoras.....	35
7.4. Disfunção Urinária.....	36

8. PROGNÓSTICO.....	37
8.1. Prognóstico e Grau de Severidade das ASBRE.....	37
8.2. ASBRE e Acidente Vascular Cerebral.....	38
8.3. Mortalidade das ASBRE.....	40
9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	41
10. TRATAMENTO.....	44
10.1. Prevenção de Factores de Risco e Influência no Curso Natural da Doença.....	44
10.2. Tratamento Sintomático.....	44
11. CONCLUSÃO.....	47
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
I. ABREVIATURAS.....	61
II. RESUMO.....	62
III. AGRADECIMENTOS.....	63

1. INTRODUÇÃO

1.1. Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento

As Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento (ASBRE), ou Leucoaraiosis, assim designadas pela primeira vez por Hachinski em 1987 (1), traduzem a ocorrência de um fenómeno comum do envelhecimento, observado na imagiologia cerebral. De origem grega, *Leuko*, que significa branco, e *Araiosis*, rarefeito, esta denominação da atenuação da substância branca como achado em tomografia axial computadorizada (TAC) era meramente descritiva.

Actualmente, são caracterizadas como áreas de hipodensidade na TAC e de hiperintensidade nas sequências de ressonância magnética nuclear (RMN) ponderadas em T2 e na sequência FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*), com ausência de lesões correspondentes nas imagens ponderadas em T1 (2, 3). A RMN representa o método de diagnóstico mais sensível, uma vez que permite detectar lesões mais pequenas não identificadas na TAC.

Tendo como base a escala de Fazekas de 1987, estas alterações são classificadas em lesões ligeiras, moderadas ou graves (4). Estes graus correspondem a estadios de severidade das lesões e poderão reflectir-se no quadro clínico e no prognóstico da doença.

Apesar da imensa investigação em torno desta patologia, a etiopatogenia das ASBRE não é ainda compreendida na totalidade. Uma origem vascular, relacionada com a doença de pequenos vasos cerebrais, é sugerida como a explicação mais provável (5). No entanto, outras hipóteses explicativas têm sido formuladas, constituindo a sua etiologia um tema ainda hoje controverso.

A sua crescente importância no mundo científico é justificada essencialmente pelo reconhecimento das ASBRE como um marcador biológico do processo de envelhecimento cerebral, assim como pelo seu impacto na dependência funcional do idoso e no prognóstico em termos de mortalidade, doença cerebrovascular e cardiovascular.

1.2. Taxas de Incidência e de Prevalência

Tanto a prevalência como a gravidade das ASBRE aumentam com a idade. De facto, a incidência aproxima-se de 100% aos 85 anos (6). Estima-se que áreas de desmielinização focais, em placas ou difusas, unilaterais ou bilaterais, de ASBRE periventriculares estão presentes em cerca de 30% dos doentes com idade superior a 60 anos (2). Num estudo de base populacional, apenas 5% dos idosos na faixa etária compreendida entre os 60 e os 90 anos não apresentavam qualquer indício de lesão da substância branca (8). Segundo Ventura et al. (2007), a taxa de prevalência das ASBRE numa população não demente ou sem doença vascular cerebral é de 20,5% (2). A sua prevalência em doentes com patologia cerebrovascular sintomática varia entre 15% a 20% (9).

2. FACTORES DE RISCO

A idade representa o factor de risco mais importante no desenvolvimento das ASBRE. De facto, a relação entre as lesões e esta variável antropométrica está comprovada em diversos estudos como fortemente significativa (2, 5, 10, 11).

As ASBRE estão também associadas a outros factores, nomeadamente hipertensão arterial (HTA) e doença de Alzheimer (DA). Áreas de hiperintensidade nas imagens de RMN ponderadas em T2 são detectadas em 30-80% dos idosos (dependendo de quão idosa é a população), em 40-87% dos doentes portadores de DA e em 75% dos doentes hipertensos (12). A severidade progressiva das ASBRE surge associada a uma maior gravidade da hipertensão arterial, a uma idade mais avançada e uma maior frequência de enfartes lacunares (10). Aparentemente, tal como os enfartes lacunares, as ASBRE são uma forma de doença vascular subcortical isquémica, podendo estas duas entidades surgir em associação.

A HTA é um factor de risco de elevada importância. Esta doença representa uma das principais causas de aterosclerose, que por sua vez é responsável pela oclusão vascular, no caso de enfarte lacunar completo, ou pela hipoperfusão nas ASBRE (13). A relação entre estas lesões e variações diárias da pressão arterial sanguínea não é consensual, existindo autores que apoiam esta associação (14, 15) e outros que a contrariam (16).

Os factores de risco vascular são importantes na etiopatogenia da doença de pequenos vasos (17). Apesar da sua etiologia multifactorial, a maioria das ASBRE são consequência de fenómenos de isquémia da substância branca da região periventricular cerebral. Estas lesões surgem em doentes portadores de alterações dos pequenos vasos, que tornam estas áreas cerebrais particularmente susceptíveis à isquémia (18).

As ASBRE são frequentemente encontradas em doentes que apresentam antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) e de deterioração cognitiva de presumida origem vascular (5). As lesões são mais graves em doentes com AVC isquémico ou com hemorragia intracerebral (18). Por outro lado, doentes que apresentam formas graves de ASBRE estão sujeitos a um risco superior de desenvolver AVC e enfarte agudo do miocárdio (5). Estes factos sugerem que as ASBRE partilham os factores de risco vascular com aquela doença e correspondem a uma manifestação de doença dos pequenos vasos, também ela responsável por alguns casos de AVC.

Diversos factores, nomeadamente a idade, a HTA e a diabetes *mellitus*, induzem um padrão de alterações semelhante nas pequenas artérias perfurantes e arteríolas que se traduz por fenómenos de lipohialinose/arteriosclerose (5). A reforçar esta hipótese, um estudo publicado recentemente sugere que o espessamento da parede dos vasos está associado a ASBRE e corrobora a importância das alterações estruturais vasculares e consequente isquémia na patogenia destas lesões (19).

O mesmo estudo mostrou uma relação entre as ASBRE e a presença de Doença de Parkinson. Esta relação poderá ser explicada por uma hipotética acção da isquémia de causa vascular nos circuitos dos gânglios da base e suas ligações corticais (19).

Há, por outro lado, estudos que, contrariamente ao que foi sugerido por estes trabalhos (20, 21), defendem a ausência de relação entre as ASBRE e os factores de risco vasculares tradicionais, como a HTA, a diabetes *mellitus*, o tabagismo, a hiperlipidémia ou achados arterioscleróticos (lipohialinose) (19). A aparente inconsistência destes resultados poderá ser explicada pelo facto de as ASBRE, como processos de natureza crónica e progressiva, requererem estudos longitudinais e prospectivos. Infelizmente, devido a questões metodológicas e financeiras, a maioria dos estudos realizados são

transversais e retrospectivos, não sendo desta forma os mais adequados ao esclarecimento destas questões.

O papel da estenose da artéria carótida na etiopatogenia das ASBRE é ainda hoje um tema controverso. Alguns estudos (11, 22) comprovam a existência de uma relação importante entre a idade avançada e a severidade da estenose carotídea, assim como entre a presença e severidade das ASBRE e o grau dessa estenose. Estas associações favorecem a hipótese levantada por Inizitari (2003) que defende que as ASBRE são factores de risco independentes de AVC (23). Este estudo sugere ainda que as placas ateromatosas são o tipo de lesão mais favorável ao desenvolvimento das ASBRE e que a instabilidade das placas é igualmente um factor decisivo. Assim, as ASBRE surgem associadas a um estadio avançado de aterosclerose. O estudo de Streifler et al. (2003) mostrou que 21% dos doentes com doença carotídea sintomática desenvolvem ASBRE em 6.1 anos e que 31,5% das ASBRE progrediram de formas restritas para difusas (9). Apesar destas evidências, alguns estudos não encontraram relação significativa entre estas duas patologias (19, 24, 25).

Outros factores foram também relacionados com as ASBRE, embora a sua importância seja controversa em alguns estudos (26).

A síndrome metabólica está significativamente associada às ASBRE, assim como a hiperglicémia e a hipertrigliceridémia, de modo independente em relação à HTA (27).

A hiperhomocisteinémia parece ser um factor importante de lesão vascular através do efeito neurotóxico mediado pela produção de radicais livres de oxigénio a nível do endotélio, pelo efeito vascular mediado pelos radicais de oxigénio e pela oxidação das lipoproteínas que induzem a aterogénese. Adicionalmente, promove a agregação plaquetar, contribuindo assim para a ocorrência de eventos isquémicos

cerebrovasculares (28). De acordo com estes achados, um estudo demonstrou a existência de uma relação entre a hiperhomocisteinemia e a doença isquêmica de pequenos vasos (29).

A prevalência elevada de ASBRE em doentes relativamente jovens, submetidos a diálise peritoneal, sem evidência de doença cerebrovascular ou nefropatia diabética, sugere a influência da doença renal terminal no desenvolvimento destas lesões (30).

Um risco adicional parece ser promovido pelo tabagismo, pelo alcoolismo e pela hipercolesterolemia, embora a interpretação da sua importância não seja consensual.

Finalmente, alguns factores genéticos têm sido apontados como intervenientes no desenvolvimento das ASBRE.

Polimorfismos genéticos relacionados com a presença da disfunção endotelial ou os diferentes haplotipos de genes codificantes de metaloproteases de matriz (MMP) parecem ser importantes. As MMP, cujos valores estão aumentados no AVC, medeiam a reciclagem da matriz extracelular e influenciam deste modo a permeabilidade vascular (31).

3. ETIOPATOGENIA

As ASBRE correspondem a um processo de desmielinização da substância branca de provável origem vascular. No entanto, os mecanismos patológicos não são ainda compreendidos na totalidade. Existem diversas teorias e a hipótese da isquémia crónica e consequente hipoperfusão celular é a mais consensual.

3.1. Isquémia Arterial Crónica e Hipoperfusão Celular

A hipoperfusão desempenha um papel fundamental na patogénese das ASBRE. Esta importância é demonstrada pela redução do fluxo sanguíneo cerebral na substância branca periventricular dos doentes com estas lesões, assim como nos indivíduos aparentemente normais nos estudos imagiológicos. A substância cinzenta cerebral permanece intacta. Este facto parece sustentar um presumível papel directo da hipoperfusão no desenvolvimento das ASBRE (32). A associação entre falência cardíaca e as ASBRE sugere que o défice hemodinâmico e a consequente hipoperfusão cerebral contribuam para a patogénese destas lesões.

3.1.1. Vascularização Cerebral Normal e Fenómeno de Auto-regulação

A substância branca recebe o seu aporte sanguíneo a partir de um sistema de microvascularização, formado por artérias medulares de pequeno calibre com origem em ângulo recto nos ramos corticais das principais artérias cerebrais. São artérias terminais de grande longitude (40-50 mm), de pequeno diâmetro (entre 100 e 400 μm) e que carecem de anastomoses e de ramos colaterais. Devido a este sistema, a substância branca periventricular é uma zona de vascularização limítrofe e por isso de maior

susceptibilidade a lesões por isquémia (33). As fibras em U, que correspondem a uma banda de substância branca localizada imediatamente abaixo do córtex cerebral, são irrigadas não apenas por estes vasos medulares, mas também por pequenos vasos que irrigam esta faixa e o córtex cerebral. Por este motivo, estas fibras são sistematicamente poupadas nas ASBRE, o que representa um achado consistente com aquela hipótese (5).

A tensão arterial exerce um efeito em U no fluxo sanguíneo cerebral, de modo que quer valores aumentados quer diminuídos da tensão arterial estão associados a maior gravidade das ASBRE (34). O fluxo sanguíneo cerebral está sujeito a um mecanismo de auto-regulação que mantém o valor da tensão arterial média óptimo, de forma a garantir o aporte metabólico cerebral adequado em situações de hipotensão ou hipertensão arterial. Este mecanismo de auto-regulação depende da integridade das arteríolas cerebrais, que possuem a capacidade de modificar o seu calibre em resposta a alterações da tensão arterial. No que respeita ao sistema de microcirculação, este mecanismo de compensação é assegurado pela comunicação dos vasos leptomeníngeos, que perfundem zonas menos irrigadas mediante comunicações entre a artéria cerebral anterior e a artéria cerebral média, e entre esta e a artéria cerebral posterior.

A vulnerabilidade hemodinâmica é caracterizada pela susceptibilidade à lesão por isquémia nas zonas de fronteira entre territórios vasculares diferentes. Estas áreas de maior propensão a lesão isquémica correspondem às áreas de localização das ASBRE, isto é, a substância branca profunda do centro semioval, a substância branca profunda da coroa radiada e a substância branca periventricular.

De acordo com os fenómenos fisiológicos referidos anteriormente, estas zonas de fronteira apresentam uma pressão de perfusão diminuída, facto que lhes confere maior vulnerabilidade em situações de pressão arterial baixa. Nos doentes com hipertensão

crónica, os mecanismos de auto-regulação estão alterados, pelo que se instalam as lesões por isquémia nas áreas menos perfundidas. Por outro lado, as alterações estruturais destas arteríolas (doença de pequenos vasos), caracterizadas pelo estreitamento e diminuição do lúmen vascular, conduzem a uma diminuição do aporte sanguíneo e, de forma crónica, às ASBRE (35).

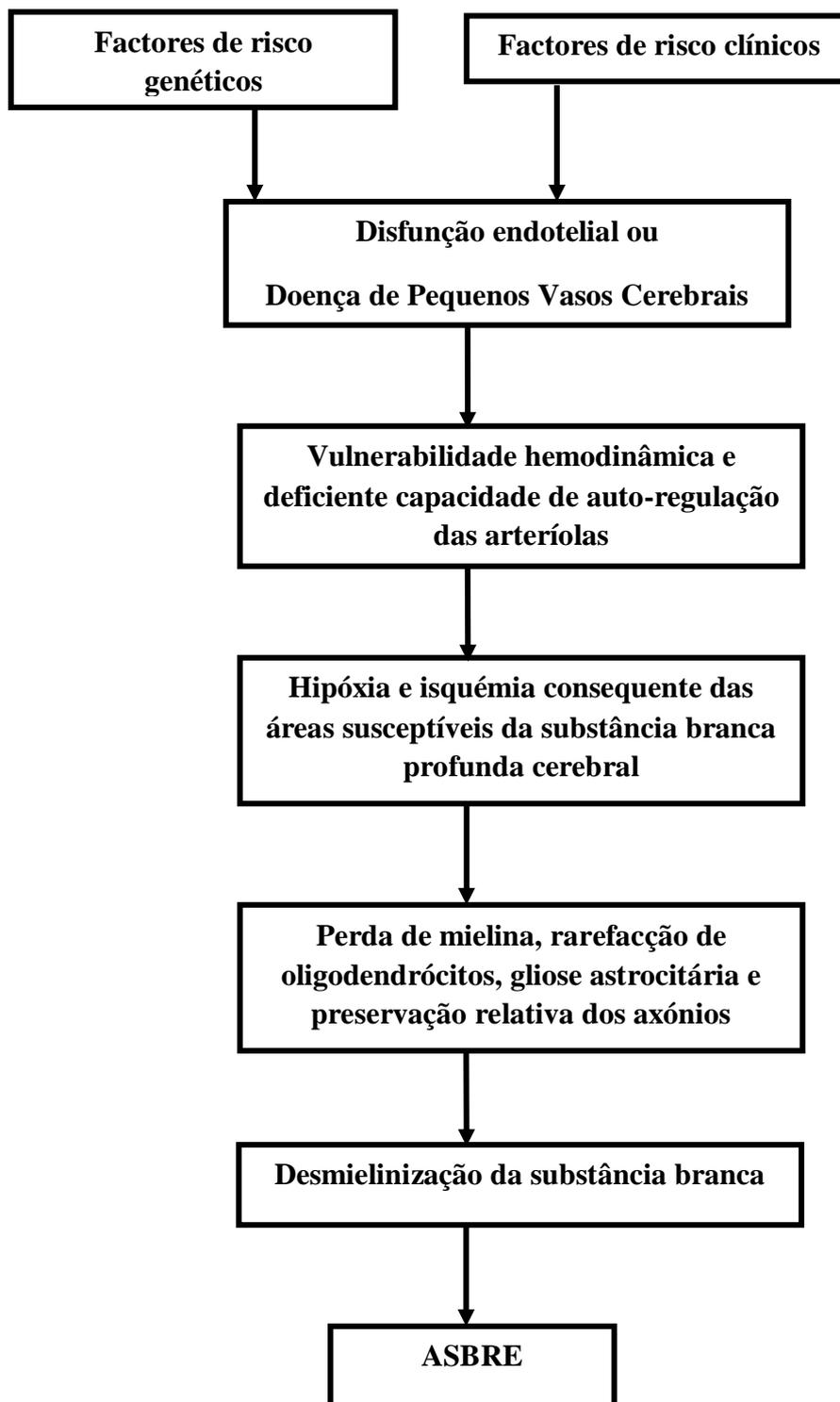
3.1.2. Doença de Pequenos Vasos

A isquémia ocorre secundariamente a alterações estruturais das pequenas arteríolas que suprem a substância branca. A doença de pequenos vasos é caracterizada por rigidez das arteríolas.

A parede das artérias perfurantes está espessada e hialinizada, as arteríolas apresentam tortuosidades, alongamento e estreitamento aterosclerótico (36). Estas alterações são responsáveis pela redução da capacidade de auto-regulação destas estruturas vasculares, o que torna o cérebro vulnerável às variações da pressão arterial. Na presença de ASBRE, a densidade vascular cerebral diminui para cerca de 4/5 da densidade vascular normal (37).

O efeito cumulativo destes factores conduz a uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral de base nas ASBRE, facto que resulta numa menor resposta e numa evolução mais negativa em situações de isquémia cerebral aguda (Quadro 1).

O estudo de Mandel et al. (2008) mostrou que a resposta cerebrovascular à hipercapnia secundária à hipopressão conduz à redução do fluxo sanguíneo nas zonas de maior vulnerabilidade hemodinâmica, numa tentativa de manter o fluxo em outras áreas cerebrais (35). Estes achados são frequentes nas zonas do cérebro nas quais são



Quadro 1 – Mecanismos etiopatogénicos das ASBRE, segundo a teoria da isquémia arterial crónica e hipoperfusão celular.

encontradas as ASBRE nos idosos, reforçando a ideia de que episódios repetidos de hipercapnia moderada ou hipotensão desempenham um papel importante na patogénese das ASBRE. De igual forma, o risco superior de ASBRE em pessoas de meia-idade com disfunção respiratória, hipotensão pós-prandial, hipotensão ortostática e queda nocturna da pressão arterial, ou ainda portadores de doença pulmonar obstrutiva crónica, parece apontar neste sentido.

A doença dos pequenos vasos é a principal causa de disfunção cognitiva vascular e de demência vascular e é representada, principalmente, por 2 entidades: as ASBRE e os enfartes lacunares. Ambos estão associados a factores de risco vascular, como a hipertensão arterial e a doença cardiovascular, assim como a um risco aumentado de AVC. A ocorrência simultânea das ASBRE e do enfarte lacunar é relativamente frequente (38). Uma alteração vascular súbita, aguda e localizada, como consequência da oclusão de um vaso cerebral de pequeno calibre, está associada a enfarte lacunar; enquanto o sofrimento isquémico prolongado, por estreitamento do lúmen vascular, contribui para as ASBRE (31).

3.1.3. Hipoperfusão Crónica Ligeira e Desfosforilação da Proteína tau

A hipoperfusão crónica ligeira induz a desfosforilação da proteína tau, uma proteína envolvida na estabilização dos microtúbulos, e seria responsável por fenómenos de desmielinização por alterações do sistema cinesina/dineína (31). Este sistema, presente em actividade nos túbulos, é responsável pelo transporte do ácido ribonucleico codificante das proteínas básicas da mielina e dos ribossomas, os quais uma vez localizados na periferia dos prolongamentos dos oligodendrócitos sintetizam a mielina. Numa primeira fase a desmielinização acontece por défice na síntese de mielina. À

medida que a hipóxia se intensifica, as células da glia morrem, acentuando-se a desmielinização da substância branca.

No entanto, a inexistência de associação entre a proteína tau desfosforilada e as ASBRE é inconsistente com esta teoria.

3.1.4. Disfunção da Barreira Hemato-Encefálica e Disfunção Endotelial

A perda de plasma através de alterações da barreira hemato-encefálica (BHE) conduz a uma desorganização da parede arterial, a formação de lipohialinose ou, directamente, a ASBRE. Este fenómeno pode ser secundário à presença de substâncias a nível plasmático, como proteases, agentes infecciosos, ou à exposição crónica das células da glia a valores de electrólitos alterados. A falência da BHE, com extravasamento de componentes séricos através da parede dos vasos cerebrais pequenos provoca lesão neuronal e glial (39).

A disfunção endotelial é apontada como a origem da lesão da BHE (31). Um estudo recente mostra que os vasos respondem de forma inadequada aos estímulos metabólicos dos tecidos circundantes, o que conduz a isquémia crónica em algumas áreas do cérebro. Desta forma, as células da glia utilizam a via anaeróbia para a produção de energia, com alteração do pH do plasma das áreas afectadas, o que leva a um efeito Fahraeus-Lindqvist ineficaz. A velocidade dos eritrócitos nestas áreas diminui, levando a uma diminuição crónica do aporte de oxigénio. A par da disfunção endotelial, a actividade do factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), cuja acção autócrina e parácrina estimula a angiogénese e a regeneração da mielina após a lesão cerebral, e do seu receptor (VEGFR2) está alterada, o que inviabiliza a regeneração das lâminas de mielina após a desmielinização.

Em conclusão, as condições isquémicas crónicas resultantes de doença dos pequenos vasos e/ou hipoperfusão crónica de áreas distintas do cérebro, assim como o edema crónico tóxico, levam, presumidamente, a um lento processo de desmielinização da substância branca cerebral (40).

3.2. Isquémia Venosa e o Refluxo Venoso Jugular

Em artigo publicado em 2010, Chung e Hu sugerem, contrariamente ao que foi defendido até então, que a isquémia venosa é a base dos mecanismos etiológicos das ASBRE e que o refluxo venoso jugular (RVJ) representa um papel preponderante neste mecanismo (41). A espongirose, a rotura da BHE e a hemorragia subcortical são achados patológicos típicos das ASBRE e consistentes com uma etiologia venosa. A evolução crónica e o curso insidioso típico da doença em estudo, são compatíveis com esta teoria.

3.2.1. Sistema de Drenagem Venosa Cerebral e Refluxo Venoso Jugular

As regiões periventriculares e subcorticais afectadas pelas ASBRE são territórios cuja drenagem venosa é realizada pelo sistema venoso cerebral profundo. Os sistemas de drenagem venosa cerebral do pescoço são predominantemente as veias jugulares internas, o sistema venoso vertebral e as veias cervicais profundas. Enquanto a veia jugular interna direita drena directamente para a veia cava superior, a drenagem da veia jugular interna esquerda é efectuada pela veia braquicefálica esquerda.

As veias jugulares internas são providas de uma válvula que previne o refluxo de sangue e a pressão venosa retrógrada no sistema venoso cerebral, em situações de pressão intratorácica aumentada. O RVJ resulta de um gradiente de pressão anómalo

que se instala e que ultrapassa a capacidade desta válvula. Este fenómeno é essencialmente observado na veia jugular interna esquerda, devido às características anatómicas da veia braquicefálica esquerda. O menor tamanho e o ângulo menos obtuso desta veia relativamente à veia cava superior, assim como a sua localização num espaço estreito compreendido entre o esterno e as veias torácicas que eventualmente provoca compressão da veia com estenose ou oclusão e RVJ, são as principais razões desta tendência.

O RVJ é uma causa importante de hipertensão venosa cerebral transmitida via retrógrada, de forma intermitente ou constante, e insuficiência venosa de refluxo. A hipertensão venosa cerebral, por sua vez, apresenta como consequências: diminuição do fluxo sanguíneo cerebral; alteração das estruturas microvasculares, i.e., disfunção endotelial cerebral, com maior susceptibilidade do parênquima cerebral à isquémia e rotura da BHE, que origina edema vasogénico e em maior extensão, hemorragias; e auto-regulação cerebral inadequada. Estas alterações seriam responsáveis pela ocorrência de isquémia cerebral crónica e deste modo, pela patologia das ASBRE.

A frequência do RVJ aumenta com a idade. A hipertensão ao reduzir a *compliance* venosa, agrava a pressão venosa cerebral transmitida retrogradamente, devido à menor distensibilidade venosa e, conseqüentemente, inadequada compensação do excesso de pressão venosa.

Relacionada com a severidade das ASBRE, a dilatação venular da retina, cujos vasos partilham a mesma origem embriológica com os pequenos vasos cerebrais, parece resultar também do aumento de pressão venosa cerebral transmitida retrogradamente, por RVJ.

3.2.2. Colagenose Venular Periventricular

A colagenose venular periventricular detectada em estudos histopatológicos e por RMN *post-mortem* de indivíduos com ASBRE, parece ser uma reacção patológica secundária ao aumento crónico e mantido da pressão intravenular cerebral provocado pelo RVJ, relacionada com a severidade das ASBRE.

Este fenómeno de natureza não inflamatória resulta da deposição anormal de colagénio concêntrico que, conseqüentemente, leva ao estreitamento, estenose e oclusão das vénulas periventriculares, com isquémia por pressão de perfusão baixa e edema vasogénico por aumento da pressão microvascular e lesão da BHE (12, 42, 43).

3.3. Distúrbio da Circulação do Líquido Cefalo-Raquidiano

Uma outra teoria que procura explicar a etiopatogenia das ASBRE assenta na alteração da circulação do Líquido Cefalo-Raquidiano (LCR). A acumulação de LCR nos ventrículos cerebrais aumenta a pressão intersticial do parênquima periventricular e causa isquémia da substância branca. O extravasamento de LCR para o parênquima por lesão das células endoteliais é, igualmente, uma explicação plausível para as ASBRE. A diminuição do fluxo do líquido intersticial cerebral contribui para o aumento do conteúdo do líquido na substância branca, levando à formação de hiperintensidades. Adicionalmente, a deposição de amiloide nas vias do líquido intersticial, característica do envelhecimento, impede a sua normal circulação e drenagem, com a conseqüente acumulação na substância branca.

Num *case report* publicado em 2009, Oshi et al. relataram a atenuação da hiperintensidade da substância branca em idosos pela compressão do hemisfério

cerebral causada por um hematoma subdural crônico (44). Estes achados são consistentes com a teoria do aumento do líquido intersticial como explicação parcial das ASBRE, que dois mecanismos distintos e conjugáveis parecem explicar. Por um lado, a acumulação do LCR nos ventrículos eleva a pressão intersticial no parênquima periventricular e causa isquemia da substância branca. Por outro, as alterações estruturais das células endimárias conduzem ao extravasamento secundário de LCR para o parênquima cerebral adjacente. Adicionalmente, as alterações secundárias ao envelhecimento ou da BHE impedem a reabsorção deste excesso de LCR (5).

4. ANATOMIA PATOLÓGICA

4.1. Achados Patológicos

As alterações patológicas encontradas nas ASBRE são áreas de enfarte incompleto, de edema e de gliose, associadas a desmielinização e palidez da substância branca, com perda axonal associada (45, 46, 47, 48). A rarefacção da mielina acompanha-se de diminuição do número dos oligodendrócitos.

A apoptose, isto é, a morte programada das células, é significativamente superior nas áreas de lesão do que nas áreas vizinhas (43, 50). A perda celular atinge essencialmente os oligodendrócitos.

Há, no entanto, alguns estudos que não encontram associação relevante entre ASBRE e a perda da mielina (19, 45), sugerindo que esta perda não é, ao contrário do previamente pensado, o correspondente patológico directo de ASBRE e que a desmielinização isolada não fundamenta as hiperintensidades nas imagens obtidas por RMN ponderada em T2.

Os achados *major* observados nas áreas de ASBRE, como as lesões não-necróticas, palidez da mielina, perda axonal, diminuição de oligodendrócitos e espongiose são achados patológicos isquémicos inespecíficos, o que sustenta a etiologia vascular das ASBRE (41). Em favor desta hipótese, há estudos que não mostram relação entre as ASBRE e a densidade astrocitária e microglial (19, 49), o que sugere a ausência de papel importante de inflamação e gliose na patogénese das ASBRE.

É igualmente característica a presença dispersa e diminuta de astrócitos reactivos, assim como uma reacção macrofágica discreta apontando as características regressivas do processo (48).

Os fenómenos de arteriosclerose identificados nas ASBRE apresentam um espectro de alterações que vai desde o espessamento e hialinização da parede vascular até à lipohialinose e necrose fibrinóide (43). A íntima pode sofrer processos de hiperplasia ou mesmo de aterosclerose. A camada média está sujeita a necrose fibrinóide, degenerescência hialina, arteriosclerose, lipohialinose, amiloidose e dissecação. A calcificação da adventícia, a siderose e os microaneurismas de Charcot-Bouchard são relativamente frequentes. Estas alterações estruturais da parede dos pequenos vasos cerebrais são responsáveis pela restrição do fluxo sanguíneo e pela deficiência dos fenómenos de auto-regulação.

Outros achados típicos são o *état criblé*, isto é, a dilatação dos espaços perivasculares ou de Virchow-Robin, a gliose isomórfica, enfartes coalescentes, a rarefacção perivascular e o enfarte lacunar (12, 42).

Dixon et al. (1995) mostraram que as ASBRE de maior severidade surgem associadas a espongirose, desmielinização e gliose, resultante de lesão isquémica (12). O envolvimento perivascular parece ser um achado tardio. A perda da integridade microvascular é um factor preditivo de ASBRE e a sua importância parece ser superior ao da diminuição da densidade vascular relacionada com a idade previamente apontada.

O extravasamento de proteínas do plasma, assim como a presença e frequência de micro-hemorragias está relacionado com o grau de severidade das ASBRE (41).

4.2. Localização das lesões

As ASBRE localizam-se essencialmente a nível da substância branca profunda do centro semioval, substância periventricular dos cornos occipital e frontal do ventrículo lateral, joelho e esplénio do corpo caloso e braço posterior da cápsula interna (35).

A apoptose observada nas áreas de substância branca adjacente às áreas de lesão identificadas na RMN como hiperintensas, sugere a perda progressiva de células e expansão das ASBRE para além destas lesões. A maioria das lesões apresenta uma progressão lenta, com uma frente difusa a partir dos ventrículos laterais em direcção ao córtex (50).

Brown et al. (2007), à semelhança de outros estudos (51), mostraram a existência de diminuição da densidade vascular nas áreas de ASBRE, assim como na substância branca aparentemente normal e no córtex (40). Estes resultados sugerem que a perda de vasos precede qualquer lesão visível do parênquima. Por outro lado, e de acordo com o postulado anteriormente, o estudo sugere que as áreas mais afectadas são as mais susceptíveis à isquémia. No entanto, apesar de a lesão do parênquima surgir primariamente no centro semioval, existe o envolvimento global do cérebro pelas ASBRE, com perda de capilares.

Embora de distribuição difusa, as ASBRE são mais frequentes nos lobos frontais do que nas restantes áreas cerebrais (13, 52, 53, 54, 55), estando também comprovada a sua influência a nível do metabolismo frontal, independentemente da sua localização (54).

5. CARACTERIZAÇÃO IMAGIOLÓGICA

O diagnóstico das ASBRE assenta, essencialmente, na imagem obtida pelos exames complementares de diagnóstico, como a TAC e a RMN (1). Em termos imagiológicos, as ASBRE são caracterizadas como áreas de hipodensidade na TAC e de hiperintensidade nas sequências de RMN ponderadas em T2 e na sequência FLAIR, com ausência de lesões correspondentes nas imagens ponderadas em T1 (2, 3). Estas hiperintensidades surgem associadas ao alargamento difuso dos ventrículos laterais, apresentam uma pobre demarcação relativamente ao restante parênquima e o território vascular específico não é perceptível.

Dada a maior sensibilidade para o estudo da substância branca e identificação de lesões de menor tamanho, e apesar da maior acessibilidade, disponibilidade e facilidade da TAC, a RMN é o exame imagiológico mais adequado na identificação e avaliação destas lesões (3). Inclusivamente, a sequência T2 *Fast* FLAIR, que resulta da combinação das sequências T2, FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) e FSE (*fast spin echo*), tem a capacidade de detectar hiperintensidade sob um padrão de fundo mais homogéneo, ao diminuir o contraste entre a substância cinzenta e branca (6). O desenvolvimento de outros métodos de RMN tem mostrado vantagens no estudo das ASBRE, particularmente as sequências de difusão (6). Através destas, é possível avaliar os coeficientes de difusão aparente, pela quantificação da difusão da água nos tecidos, e o tensor de difusão, que informa também acerca da magnitude e direccionalidade da difusão. A lesão das membranas e da mielina aumenta a difusão de água e conseqüente redução da anisotropia fraccional, que é a medida de direccionalidade. Esta sequência possibilita a realização de tractografia, isto é, a avaliação da integridade da microestrutura tecidual, sendo possível detectar o compromisso específico de

determinadas fibras. Apesar de ser uma técnica promissora, a relação com o contexto clínico das ASBRE não está ainda esclarecida.

A classificação da severidade das ASBRE assenta na existência de duas escalas visuais. Segundo a escala de Fazekas, estas alterações são classificadas em lesões ligeiras, moderadas ou graves (4, 56). As ASBRE ligeiras correspondem a lesões punctiformes. As moderadas reflectem o início da confluência destas lesões, enquanto o estadió de maior gravidade traduz a identificação de lesões confluentes com envolvimento difuso da substância branca cerebral (Imagem 1).

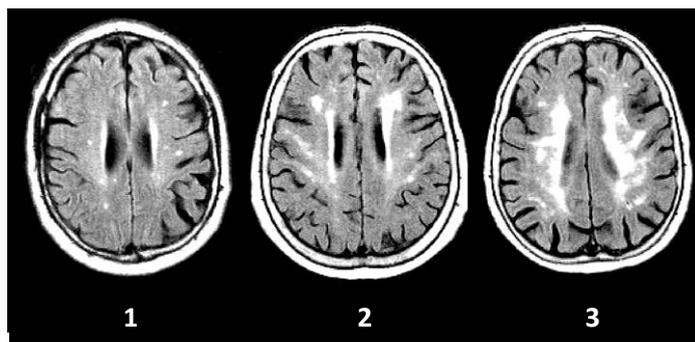


Imagem 1 – Escala de Fazekas. 1: Ligeiro; 2: Moderado; 3: Grave.

A escala *Age-Related White Matter Changes* é mais complexa do que a anterior e permite avaliar o envolvimento preferencial de cada região cerebral ou a distribuição menos difusa das lesões (57). A substância branca é dividida em regiões frontal, parieto-occipital, temporal e infra-tentorial, às quais é atribuída uma pontuação de 0 a 3. Segundo esta escala o 0 corresponde a ausência de lesões, o 1 a existência de lesões focais, o 2 traduz o início de confluência, enquanto o 3 representa o envolvimento difuso da região. Esta escala contempla ainda o envolvimento dos núcleos da base e a

substância branca limítrofe, para o qual existe igualmente um sistema de pontuações de 0 a 3. O 0 corresponde a ausência de lesões, o 1 à identificação de uma lesão focal (\geq 5mm), o 2 a mais do que uma lesão focal e o 3 traduz a existência de lesões confluentes. O score final varia num intervalo de 0 a 30 pontos e corresponde à soma da pontuação atribuída a cada região.

6. MARCADORES BIOLÓGICOS

6.1. Marcadores Plasmáticos

6.1.1. Marcadores de Hipóxia Hemodinâmica

As ASBRE são, provavelmente, resultado de hipóxia hemodinâmica prolongada, secundária ao espessamento da parede vascular das artérias terminais que irrigam a substância branca subcortical profunda. Esta hipóxia não é suficientemente intensa para provocar isquémia da substância cinzenta (córtex). Fernando et al. (58) mostraram a existência de imunoreactividade para antigénios induzidos indicativos de hipóxia (HIF1alfa e HIF2alfa) nas áreas de ASBRE. Outras proteínas reguladas pela hipóxia, como MMP-7 (metaloproteinase da matriz 7) e células neuroglobina-positivas parecem estar igualmente aumentadas. Este estudo suporta a teoria do papel do ambiente hipóxico na patogénese das ASBRE.

6.1.2. Marcadores de Disfunção Endotelial e Biomarcadores Inflamatórios

Nos doentes com ASBRE foi observada uma elevação dos níveis circulantes de marcadores de disfunção endotelial e de lesão e activação endoteliais, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), a trombomodulina, o factor tecidular e o inibidor da via do factor tecidular (31, 59, 60). Foi encontrada uma associação entre os níveis do factor tecidular e o ratio entre factor tecidular e inibidor da via do factor tecidular com o aumento das ASBRE, e entre os níveis de trombomodulina e o número de enfartes lacunares (31, 59).

No mesmo sentido, o estudo de Hassan et al. (2003) evidencia a disfunção endotelial crónica presente na doença de pequenos vasos cerebrais, assim como a importância das alterações pró-trombóticas endoteliais no desenvolvimento das ASBRE (59).

Nos doentes com ASBRE graves, os valores plasmáticos da homocisteína encontram-se significativamente elevados (29), o que sugere um papel desta substância na sua etiopatogenia. É conhecida a importância da hiperhomocisteinémia na ocorrência de eventos isquémicos cerebrovasculares, em consequência das suas propriedades neurotóxicas a nível do endotélio, da capacidade de indução da aterogénese e da promoção da agregação plaquetar (28). Inclusivamente, foi encontrada uma relação positiva entre a hiperhomocisteinémia e a doença isquémica de pequenos vasos (28, 29).

Um outro estudo publicado em 2002 mostrou uma relação significativa entre valores plasmáticos de fibrinogénio e a severidade de ASBRE, em doentes com doença cerebral de pequenos vasos sintomática (61). A hiperfibrinogénemia parece estar fortemente associada a doença cerebrovascular isquémica e representa um factor de risco independente para AVC. Desta forma, pode estar igualmente envolvida na patogénese das ASBRE.

A actividade inflamatória endotelial desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de doença vascular. Os biomarcadores inflamatórios de risco vascular estão associados ao volume de hiperintensidades da substância branca, particularmente a fosfolipase A2 associada a lipoproteína (Lp-PLA2) e a mieloperoxidase (MPO). A associação com a proteína C reactiva de alta sensibilidade (hsPCR) parece ser menos significativa, tendo desaparecido após ajustamento com outros marcadores (62).

Estes achados, ainda que alguns sem importância significativa comprovada, sugerem a existência de um processo inflamatório vascular na patogénese das ASBRE.

6.1.3. Isoforma Solúvel do Receptor dos Produtos Finais da Glicosilação Avançada

Uma isoforma solúvel do receptor dos produtos finais da glicosilação avançada de proteínas e lípidos que se acumulam na circulação (AGE), o sRAGE, neutraliza os efeitos deletérios do receptor original (RAGE) (63). O RAGE, um membro da superfamília de imunoglobulinas de superfície celular, está implicado na patogénese da doença vascular da diabetes *mellitus*, através da sua expressão, com produção secundária de citocinas inflamatórias e indução de stress oxidativo.

O estudo deste receptor permitiu concluir que as ASBRE graves, os scores altos na escala de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), o tabagismo e taxas de filtração glomerular anormais estão significativamente associadas a níveis plasmáticos de sRAGE baixos. Estes valores reflectem a presença a longo prazo de angiopatia hipertensiva.

Desta forma é possível concluir que a expressão do RAGE contribui para a deterioração e lesão neuronal nas ASBRE.

6.1.4. Outros

Os valores plasmáticos do anticorpo contra a proteína 60 do choque de calor (anticorpo anti-Hsp60) parecem estar relacionados com a severidade das lesões da substância branca (64). Este anticorpo, também presente em níveis elevados na doença coronária e em casos de aterosclerose, pode ser um factor de risco para doença de pequenos vasos.

6.2. Marcadores no Líquido Cefalo-raquidiano

O estudo de Jonsson et al. (2010), baseado na análise do LCR de doentes com ASBRE, sugere que a proteína leve de neurofilamento (PLN) presente é um marcador de ASBRE e confirma a sua associação com a severidade destas lesões em indivíduos dementes e não-dementes (65). A PLN é encontrada preferencialmente nos axónios mielinizados grossos subcorticais, pelo que os seus valores surgem aumentados no LCR nas doenças da substância branca, como esclerose múltipla ou demência subcortical vascular, e após lesão cerebral traumática. Tal acontece também nas vias piramidais, pelo que surge aumentada após traumatismo espinhal e na esclerose lateral amiotrófica.

A associação entre a gravidade das ASBRE e a PLN foi encontrada quer comparando os grupos de severidade das ASBRE, quer comparando os volumes de ASBRE. A PLN é, portanto, um marcador de lesão axonal secundária a doença de pequenos vasos no cérebro.

Por outro lado, não foi identificada associação significativa entre as ASBRE e a proteína tau total (T-tau). Este facto não é consistente com a teoria da hipoperfusão crónica ligeira e desfosforilação da proteína tau, referida anteriormente. A proteína tau é encontrada essencialmente nos axónios corticais, pelo que os seus valores estão aumentados em situações de lesão cortical ou de degenerescência, como acontece na DA. Também a inexistência de associação entre ASBRE e os marcadores específicos da DA, isto é, a proteína tau desfosforilada (P-tau181) e A β 42, exclui a hipótese de ligação patológica primária entre ASBRE e a DA.

Por outro lado, a co-relação negativa entre o volume de ASBRE e os níveis de proteína precursora amilóide solúvel clivada em α e β (s-APP α e s-APP β) sugere que a doença de pequenos vasos no cérebro resulta de uma reduzida expressão ou processamento da

proteína precursora amilóide (APP), que por sua vez pode levar a uma menor deposição de amilóide no cérebro.

O mesmo estudo encontrou uma relação, ainda que pouco significativa, entre o sulfatido, um marcador de lesão da mielina, e as ASBRE moderadas e graves.

Finalmente, a cisteína-C, uma substância produzida pelos astrócitos estimulados por citocinas inflamatórias e proteases, apresenta valores bastante diminuídos no LCR (66). Esta diminuição, detectada em situações de lesão da substância branca, é secundária à diminuição do número de astrócitos.

7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O significado clínico das ASBRE permanece incerto (2). Embora sejam consideradas como um processo normal do envelhecimento associado a factores de risco vascular cerebral, podem contribuir para défices cognitivos da população geral ou mesmo agravar défices em doentes com demência vascular ou DA (2, 35).

As ASBRE podem permanecer assintomáticas durante longos períodos de tempo. Noutros casos, surgem associadas a um contexto clínico de defeito cognitivo selectivo, disfunção motora, perturbações do humor e alterações dos esfíncteres (67). Todas estas manifestações estão implicadas na perda de independência funcional do idoso (Quadro 2).

A extensão das lesões tem um impacto distinto no quadro clínico (68).

Déficé Cognitivo (processamento mental, atenção e funções executivas)
Distúrbio da Motilidade, Marcha e Equilíbrio
Quedas
Distúrbio do Humor e Sintomas Depressivos
Incontinência Urinária
Perda de Independência Funcional Diária

Quadro 2 - Manifestações Clínicas das ASBRE.

7.1. Disfunção Cognitiva

O desenvolvimento de ASBRE pode conduzir a um declínio funcional global, independentemente da idade e dos vários factores previamente associados a incapacidade do idoso. Este efeito não parece estar relacionado com a atrofia cerebral de base ou a enfartes, ambos associados a ASBRE, nem é consequência de enfartes incidentais, apesar de as ASBRE serem consideradas marcadores de enfarte. O efeito é parcialmente explicado por demência incidental (69).

A prevalência das ASBRE é superior em doentes com compromisso cognitivo do que em indivíduos saudáveis. O espectro do declínio cognitivo, relativamente à progressão das ASBRE, é caracterizado pela presença de défices, desde lentificação do raciocínio até quadros explícitos de demência subcortical (6, 70, 71).

A severidade das ASBRE está associada a um pior desempenho cognitivo global (31, 72). Estudos transversais demonstram um compromisso preferencial das funções executivas, com compromisso da atenção, da concentração, da capacidade para mudar de tarefa, da velocidade de processamento da informação, da memória de trabalho, do pensamento abstracto, e também da capacidade visuo-espacial (31). A maior vulnerabilidade hemodinâmica da substância branca do lobo frontal e a sua riqueza de ligações com outras áreas cerebrais são responsáveis pela disfunção executiva observada nestes doentes (72). Estas alterações reflectem-se na adaptação a situações mais complexas do dia-a-dia.

Relativamente à memória, o seu compromisso não é tão precoce nem tão proeminente como na DA (31). As ASBRE interferem de forma mais significativa com a memória de trabalho do que com a memória recente (73). Este estudo sugere o envolvimento dos

feixes de substância branca anteriores (fronto-estriatais) e mais posteriores (parietais inferiores) nos défices da memória na demência associada a ASBRE.

Este compromisso cognitivo localiza as ASBRE na área frontal subcortical (31). A desconexão entre o lobo frontal e as estruturas subcorticais é uma explicação plausível para este quadro (31, 70). A principal manifestação das lesões periventriculares é a diminuição da velocidade de processamento e assim da memória de trabalho (31). De forma distinta, as manifestações associadas a lesões profundas não estão esclarecidas, havendo estudos que negam a existência de alterações a este nível.

O impacto da disfunção cognitiva associada às ASBRE é influenciado por diversos factores, como o número de lesões, o grau de atrofia cortical e, principalmente, o volume lesional. Parece existir uma relação entre o volume de substância branca periventricular afectada e o grau de declínio global, de memória, de capacidade cognitiva e executiva (31). Adicionalmente, é possível concluir que o volume das ASBRE aumenta com a idade e é superior nas regiões frontais.

O risco de declínio funcional nos 3 anos seguintes é significativamente superior nos idosos que apresentam ASBRE graves (69).

7.2. Alterações do Humor e Diminuição da Motivação

O envolvimento significativo das ASBRE na patogénese da depressão do idoso é frequente na evolução natural desta doença. Nas fases mais avançadas, a relação entre ASBRE e a depressão pode ser parcialmente explicada pela perda da actividade funcional do idoso. Teodorczuck et al. (2010) concluíram que a severidade de base das ASBRE numa população não incapacitada prevê, de forma independente e significativa,

episódios depressivos e sintomas depressivos em 2 a 3 anos (74). Igualmente, mostrou que a influência independente das ASBRE no humor diminui à medida que a população se torna mais incapacitada.

A perda da capacidade funcional e a transição para a incapacidade, através da activação de um circuito amplificador nos doentes com ASBRE, conduz a sintomas depressivos, que, reciprocamente, vão agravar este declínio (74).

A diminuição da motivação nas ASBRE é caracterizada por apatia, abulia e letargia. No entanto, a sua avaliação é dificultada pela existência concomitante de depressão e lentificação cognitiva.

7.3. Perturbações Motoras

A disfunção motora, paralelamente à deterioração cognitiva, é um dos principais factores de perda da independência funcional do idoso. A incapacidade motora traduz-se na limitação funcional em 14% dos indivíduos na faixa etária compreendida entre os 65 e os 75 anos e em 50% aos 85 anos (6).

As alterações da marcha são a manifestação mais comum de disfunção motora. A marcha típica das ASBRE é do tipo apráxico, lentificada e hesitante, constituída por pequenos passos e de base alargada. Os bloqueios da marcha, a hesitação em iniciar o movimento e em mudar de direcção, assim como a presença de retropulsão são comuns (6, 19).

As alterações mais perceptíveis são as da postura e as dificuldades nas mudanças de direcção, com perturbação do equilíbrio e maior risco de quedas. A associação de ASBRE de localização frontal e periventricular com a ocorrência de quedas é

consistente com a interrupção dos circuitos motores subcorticais frontais responsáveis pelos distúrbios do equilíbrio e um risco acrescido de quedas (75). Posteriormente, o envolvimento dos mecanismos de controlo do início do movimento leva à imobilidade.

A diminuição da força muscular e destreza, a disartria, a disfagia, o tremor e a rigidez são igualmente características motoras das ASBRE.

7.4. Disfunção Urinária

As principais manifestações clínicas de disfunção urinária são a urgência, a incontinência e a nictúria (6). Estas manifestações parecem estar relacionadas com a lesão dos circuitos frontais subcorticais presentes nas ASBRE.

Segundo Poggesi et al. (2008), apenas a urgência urinária está relacionada com a progressão das ASBRE (76). Na verdade as queixas de urgência urinária estão associadas à gravidade das ASBRE, independentemente da idade, do sexo, do antecedente de AVC ou de diabetes *mellitus* ou da prescrição de diuréticos. Este estudo mostrou que a volumes superiores de ASBRE correspondem queixas mais acentuadas de urgência urinária.

A hiperreflexia do detrusor foi identificada como a disfunção específica mais frequente nos doentes com ASBRE. A lesão dos tractos nervosos de substância branca reduz o *input* inibitório da via do reflexo miccional e promove a hiperreflexia do detrusor.

A disfunção urinária assume, assim, uma elevada importância do ponto de vista clínico, dada a sua elevada prevalência nos idosos independentes. Desta forma, deverá ser interpretada como um factor de suspeição de existência de ASBRE.

8. PROGNÓSTICO

As ASBRE representam um processo de isquemia crônica da substância branca, de evolução lenta, que conduz invariavelmente a disfunção cerebral, com interferência nas funções motoras e executivas e, eventualmente, progressão para demência.

Genericamente, as ASBRE progridem ao longo do tempo. Esta progressão é mais acentuada nos doentes que apresentam maior severidade na altura do diagnóstico das ASBRE. Os antecedentes de diabetes *mellitus*, de hiperglicémia e de AVC são preditivos da progressão das ASBRE, ao contrário do que acontece com a HTA (38).

As ASBRE são responsáveis pelo aumento de morbidade física, traduzida em quedas e pneumonias, e de mortalidade. A sua associação a alterações da marcha preconiza um prognóstico mais reservado, uma vez que as perturbações da marcha são factores prognósticos importantes (77).

8.1. Prognóstico e Gravidade das ASBRE

As ASBRE graves estão associadas a um prognóstico mais desfavorável, isto é, a uma maior morbidade e mortalidade, independentemente da existência prévia de défices neurológicos. No estudo de Inzitari et al. (2009), 60% dos doentes portadores de ASBRE graves evoluíram para incapacidade ou morte (69).

Estas formas apresentam um risco de transição para incapacidade moderada ou grave e de morte duas vezes superior às ASBRE moderadas. Entre as ASBRE moderadas e as ligeiras, a diferença não é significativa após ajustamento de dados (83). Outros factores que, de modo independente, contribuem para a transição ou morte são a idade, a

presença de fibrilhação auricular, as alterações da marcha e um score de actividades de vida diária baixo.

Tendo em consideração o volume das lesões, em que a base de comparação são os quintos de volume, o quinto mais alto apresenta um risco de transição ou de morte 5 vezes superior ao quinto mais baixo (69). O volume das ASBRE e os factores de risco cardiovasculares como a idade, a hipertensão crónica, a diabetes, o tabagismo, a hipercolesterolemia e a doença coronária surgem significativamente associados (79, 80).

A idade avançada, os antecedentes de HTA, de AVC e de quedas no último ano, bem como os distúrbios da marcha e visuais, são os aspectos clínicos mais frequentes em doentes com ASBRE graves.

Resumidamente, a probabilidade de sobrevivência livre de incapacidade diminui com o aumento do grau de severidade das ASBRE (83).

8.2. ASBRE e Acidente Vascular Cerebral

As ASBRE estão associadas a uma maior mortalidade e morbilidade cardio e cerebrovascular e a uma evolução funcional desfavorável de doentes com AVC (78, 79, 80). Acompanham-se, por outro lado, de uma maior frequência de AVC, essencialmente de enfartes lacunares (9). Estas lesões partilham com o AVC lacunar os mesmos mecanismos patofisiológicos uma vez que correspondem a expressões da mesma doença, a doença dos pequenos vasos cerebrais, devendo ser consideradas como um factor de risco de AVC (23).

O volume das ASBRE no momento do AVC é um factor preditivo de crescimento da área enfartada. É um sinal imagiológico que reflecte a incapacidade de resposta a uma

agressão isquêmica do tecido cerebral, devido à sua associação a numerosas alterações vasculares funcionais e estruturais (78, 79). Deste modo, as ASBRE influenciam negativamente a evolução do AVC isquémico, uma vez que são um marcador de pobreza de rede vascular colateral e é conhecida a importância de uma rede íntegra no mecanismo de compensação de AVC. Adicionalmente, inviabilizam mecanismos cerebrais de recuperação e estão associadas a uma menor capacidade de reserva cerebral à lesão (18). São sobretudo as ASBRE periventriculares que estão relacionadas com a evolução funcional pós-AVC (80). Da mesma forma, as ASBRE localizadas na substância branca profunda são factores de risco independentes de hemorragia intracerebral sintomática, em doentes com AVC agudo tratado com trombolíticos (82). Além disso, as ASBRE são um factor de risco independente e importante de recorrência de novos eventos vasculares nos 3 anos posteriores ao AVC (81).

O Quadro 3 sistematiza os aspectos mais relevantes em termos de risco e prognóstico.

Enfarte de pequenos vasos
Mortalidade vascular
Hemorragia cerebral em doentes anticoagulados
Hemorragia pós-trombólise cerebral
Risco cirúrgico da endarterectomia
Evolução desfavorável no AVC infratentorial
Demência, na população geral e pós-AVC
Transição para incapacidade

Quadro 3: Risco associado às ASBRE com valor prognóstico.

8.3. Mortalidade das ASBRE

As ASBRE representam um importante factor de risco para morte de causa vascular nos idosos, independentemente da idade e de outros factores de risco e co-morbilidades. A taxa anual de morte ou incapacidade é de 10,5% para as ASBRE ligeiras, de 15,1% para as ASBRE moderadas e de 29,5 % para as ASBRE graves (83). A morte cardiovascular é mais frequente do que morte de causa cerebrovascular, apresentando esta última maior associação com o enfarte lacunar (83, 84). Assim, para além de marcador de disfunção cerebrovascular, como referido anteriormente, estas lesões constituem igualmente um marcador de doença cardiovascular.

9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As lesões cerebrais difusas apresentam uma morfologia indefinida e são, geralmente, de grandes dimensões. A RMN é a modalidade imagiológica mais apropriada para a avaliação deste tipo de lesões, mas os achados são muitas vezes inespecíficos. É necessário ter em consideração a informação adicional sobre a história do doente, como a idade e as características clínicas, na formulação e na exclusão de hipóteses de diagnóstico.

Embora apresentem características clínicas diferentes, a semelhança de fenótipo imagiológico implica a necessidade de exclusão de algumas patologias no decorrer da avaliação de lesões da substância branca (Quadro 4), como tumores (gliomas e linfomas), vasculites (doença de Behçet), lesão encefálica traumática, doenças degenerativas, infecções, processos secundários a condições sistémicas (mielinólise centro-pôntica ou encefalopatia hipertensiva ou hepática) e patologias geneticamente determinadas, como o CADASIL (85). O CADASIL, ou *Cerebral Autosomic Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*, é uma causa rara de demência, de transmissão autossómica dominante, que se caracteriza por enfartes de localização subcortical associados a leucoencefalopatia. A mutação de gene NOTCH3 localizada no cromossoma 19q12 é responsável por alterações estruturais dos pequenos vasos cerebrais que conduzem a uma diminuição do fluxo sanguíneo e consequente hipóxia dos tecidos (86).

Outras entidades cuja exclusão é importante em termos de diagnóstico diferencial são a esclerose múltipla, a encefalite aguda disseminada, a angeíte primária do SNC, a leucoencefalopatia multifocal progressiva, a hidrocefalia de pressão normal, a leucoencefalopatia de origem tóxica ou radiogénica e as leucodistrofias.

MECANISMO PATOLÓGICO	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS
HIPÓXIA e ISQUÊMIA CEREBRAIS	HEREDITÁRIOS
	Doenças do metabolismo lipídico
	Doenças do metabolismo proteico
	Doenças mitocondriais
	Angiopatas amilóides familiares
	Idiopático p.e. CADASIL
	ADQUIRIDOS
	HTA
	Hipotensão arterial cerebral
	Aterosclerose p.e. Diabetes <i>mellitus</i>
	Doenças embólicas
	Hidrocéfalo de pressão normal
Doenças degenerativas p.e. DA	
INFLAMAÇÃO CEREBRAL	Esclerose múltipla
	Doença inflamatórias desmielinizantes
	Vasculite p.e. LES, doença de Behçet
	Sarcoidose
	Doenças inflamatórias intestinais
	Doenças infecciosas p.e. VIH, Herpes simples, doença de Lyme, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
	Doenças pós-infecciosas
TÓXICO-METABÓLICO	Mielinólise centro-pôntica
	Intoxicação por monóxido de carbono
TRAUMATISMO	Contusão, radiação
NEOPLÁSICO	Glioma, linfoma
IDIOPÁTICO	

Quadro 4 - Diagnóstico diferencial imagiológico (RMN) das ASBRE, baseado no mecanismo patológico das lesões.

(Adaptado de Baptista, MJC (2009) (6))

Em termos clínicos, o defeito cognitivo e a demência observados nas ASBRE implicam a ponderação de outras patologias como diagnóstico possível, seja a DA, a demência com Corpos de Lewy, demências fronto-temporais ou outras causas de demência

vascular (como os enfartes lacunares). Outras patologias menos frequentemente associadas a demência são algumas doenças do movimento (a doença de Parkinson e a doença de Huntington), a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e a doença de Priões (86). Os estudos imagiológicos auxiliam na exclusão destas patologias, embora estas doenças possam coexistir com as ASBRE.

10. TRATAMENTO

Actualmente, a inexistência de estudos prospectivos que demonstrem a eficácia dos fármacos ensaiados impossibilita o desenvolvimento de uma abordagem terapêutica padrão nos doentes com ASBRE.

As medidas a adoptar podem ser dirigidas a três aspectos principais: a prevenção dos factores de risco de ASBRE, a influência a nível da evolução das alterações já existentes e o alívio sintomático das manifestações clínicas.

10.1. Prevenção dos Factores de Risco e Influência no Curso Natural da Doença

O Quadro 5 representa, de forma sistemática, as medidas terapêuticas adequadas para o tratamento ou controlo de patologias associadas à génese e evolução das ASBRE (31, 87, 88).

10.2. Tratamento Sintomático

Apesar da existência de poucos trabalhos que comprovem a eficácia de fármacos directamente nas ASBRE, alguns trabalhos analisaram o impacto de algumas classes farmacológicas, utilizadas na demência vascular, na deterioração cognitiva secundária a doença de pequenos vasos (31, 88, 89).

Factores de Risco	Abordagem Terapêutica
DIETA E ESTILO DE VIDA	Exercício aeróbio regular Perda de peso ($18,5 < \text{IMC} < 24,9 \text{ kg/m}^2$) Dieta hipolipídica e rica em fruta e vegetais Restrição salina ($< 2,4 \text{ g sódio/dia}$) Cessaçãõ tabágica Consumo moderado de álcool
HIPERTENSÃO	Objectivo terapêutico $< 130/80 \text{ mmHg}$ Dieta e estilo de vida saudável Terapêutica farmacológica Atençãõ: diminuiçãõ brusca da TA e hipotensãõ ortostática pioram ASBRE
DIABETES <i>MELLITUS</i>	Objectivo Terapêutico: - glicémia pré-prandial $90-130 \text{ mg/dL}$ - glicémia pós-prandial $< 180 \text{ mg/dL}$ - HbA1c $< 7,0\%$
HIPERLIPIDÉMIA	Dieta e estilo de vida Terapêutica farmacológica p.e. Estatinas Objectivos terapêuticos: - LDL $< 100\text{mg/dL}$ (ou $< 70 \text{ mg/dL}$ em doentes de alto risco) - HDL $> 40 \text{ mg/dL}$ (homem) ou 50 mg/dl (mulheres)
HIPERHOMOCISTEINÉMIA	Objectivos terapêuticos: $< 15 \mu\text{mol/L}$ Ácido fólico oral ($1-5 \text{ mg/dia}$) Vitamina B6 e B12
ESTENOSE CAROTÍDEA	Enderterectomia CONTROVERSO
EVENTOS VASCULARES VARIADOS	Antitrombóticos Ácido acetilsalicílico (+/- Clopidogrel) Estabilizadores do endotélio
OUTROS	Prevençãõ de quedas

Quadro 5 – Medidas terapêuticas de prevençãõ dos factores de risco das ASBRE.

Os estudos do inibidor das colinesterases Donepezilo mostraram eficácia na melhoria da capacidade cognitiva e global (31, 89). Segundo um estudo multicêntrico, a Galantamina é eficaz a nível das escalas globais e cognitivas, assim como das avaliações funcionais e de comportamento (90). No entanto, um outro estudo concluiu que a eficácia deste fármaco na demência vascular é duvidosa e que surge associada a múltiplos efeitos adversos e a elevadas taxas de abandono do tratamento (31, 89). A eficácia da Rivastigmina foi sugerida em alguns estudos, não sendo no entanto consensual, pelo que necessita de novos ensaios (89).

Relativamente à memantina, apesar de bem tolerada e de aparentemente apresentar maior eficácia na doença de pequenos vasos, os estudos realizados são de pequena dimensão (89).

Outros fármacos têm sido testados, como os bloqueadores dos canais de cálcio (Nimodipina), sem apresentarem no entanto melhoria clínica evidente no contexto de ASBRE (31, 88).

11. CONCLUSÃO

Do ponto de vista clínico, as ASBRE constituem uma entidade patológica com impacto profundo na qualidade de vida no contexto de uma sociedade envelhecida. Deste modo, a interpretação destas alterações como achados clinicamente significativos por parte da comunidade médica é fundamental.

As ASBRE descrevem o fenómeno de desmielinização difusa da substância branca subcortical observado na imagiologia cerebral dos idosos. A incidência destas lesões aproxima-se de 100% na oitava década de vida.

O diagnóstico das ASBRE assenta, essencialmente, na imagem obtida pela TAC e pela RMN, apresentando a última maior sensibilidade para estas lesões. As lesões caracterizam-se por áreas de hipodensidade na TAC e de hiperintensidade nas sequências de RMN ponderadas em T2 e na sequência FLAIR, com ausência de lesões correspondentes nas imagens ponderadas em T1.

Para além da incontestável relação com a idade, as ASBRE parecem estar associadas aos factores de risco vascular mais importantes, como a HTA, antecedentes de AVC e a diabetes *mellitus*. O impacto de outras patologias, como a estenose carotídea, não é ainda consensual.

Apesar de controversa, a etiopatogenia destas lesões parece ser explicada por um mecanismo de isquémia crónica cerebral, por doença de pequenos vasos das artérias perforantes cerebrais, o que leva, presumidamente, a um lento processo de desmielinização da substância branca cerebral. Outras teorias têm sido elaboradas, como o impacto do refluxo venoso jugular e conseqüente isquémia venosa. A inexistência de um marcador biológico específico reflecte a falta de esclarecimento em torno da sua génese.

Em termos anatomo-patológicos, as ASBRE correspondem a áreas de enfarte incompleto, de edema e de gliose, associadas a desmielinização e palidez da substância branca, com perda axonal associada. Os achados patológicos *major* correspondem ao resultado de fenómenos isquémicos inespecíficos, o que sustenta a etiologia vascular destas lesões.

As ASBRE podem permanecer assintomáticas ou assumir um contexto clínico de defeito cognitivo, disfunção motora, perturbações do humor e alterações dos esfíncteres. A disfunção cognitiva pode abranger desde défices subtis até quadros explícitos de demência subcortical. A disfunção motora caracteriza-se por alterações da marcha, da postura e as dificuldades nas mudanças de direcção, com perturbação do equilíbrio e maior risco de quedas. As alterações urinárias mais comuns são a urgência, a nictúria e a incontinência, estando apenas a primeira relacionada com a progressão das ASBRE. Todas estas manifestações estão implicadas na perda de independência funcional do idoso.

A presença destas lesões implica um prognóstico reservado em termos de mortalidade, doença cerebrovascular e cardiovascular. A probabilidade de sobrevivência livre de incapacidade diminui com o aumento do grau de severidade das ASBRE.

Actualmente, a abordagem das ASBRE está restringida a medidas de carácter preventivo a nível dos factores de risco.

Surgindo como um marcador de envelhecimento e desmielinização cerebrais, torna-se imperativo esclarecer os mecanismos explicativos e factores precipitantes do desenvolvimento e evolução destas lesões, no sentido de desenvolver um acompanhamento adequado dos doentes e uma abordagem terapêutica e preventiva eficaz.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hachinsky VC, Potter P, Merskey H (1987) Leuko-Araiosis. Archives of Neurology 44: 21-3.
2. Ventura MM, Melo ACP, Jr HC, Botelho VR (2007) Study of the positivity of spontaneous and direct diagnosis of leukoaraiosis in the elderly by cranial computerized tomography, and its correlation with cognitive deficit and cardiovascular risk factors. Arquivos de Neurology 65: 1134-1138.
3. Fazekas F, Barkhof F, Wahlund L, Pantoni L, Erkinjuntti T, Scheltens P, Schmidt R (2002) CT and MRI rating of white matter lesions. Cerebrovascular diseases 13 (suppl2): 31-36.
4. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman RA (1987) MR Signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. American Journal of Neuroradiology 8:421-6.
5. Pantoni L, Garcia JH (1997) Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. Stroke 28(3): 652-9.
6. Baptista, MJC (2009) Alterações da Substância Branca Cerebral. Universidade Nova de Lisboa. Faculdade de Ciências Médicas.
7. Calli C, Kitis O, Yuntun N (2003) DWI findings of periventricular ischemic changes in patients with leukoaraiosis. Computerized Medical Imaging and Graphics 27: 381-6.
8. De Leeuw FE, De Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, Van Gijn j, Breteler MM (2001) Prevalence of white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan study. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 70: 9-14.
9. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski V, Barnett HJM; for the North American Symptomatic carotid Endarterectomy Trial Group (2003)

- Development and progression of leukoaraiosis in patients with brain ischemia and carotid artery disease. *Stroke* 34(8): 1913-6.
10. Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat h, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, O'Brian J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D; on the behalf of the LADIS study group (2006) Age, hypertension and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. *Cerebrovascular diseases* 21: 315-322.
 11. Saba L, Sanfilippo R, Pascalis L, Montisci R, Mallarini G (2009) Carotid artery abnormalities and leukoaraiosis in elderly patients: evaluation with MDCT. *AJR* 192, 63-70.
 12. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Anderson RL (1995) Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology* 194: 469-476.
 13. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, Flier WM, Scheltens P, Barkhof F, Visser MC, Fazekas F, Schmidt R, O'Brien J, Waldemar G, Wallin A, Chabriat H, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T; on behalf of the LADIS group (2009) Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease – the LADIS Study. *Cerebrovascular Diseases* 27(4): 384-91.
 14. De Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, Witterman JC, Hofman A, Van Gijn J, Breteler MMB (2002) Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 125: 765-772.
 15. Sander D, Winbek K, Klingelhofer J, Conrad B (2000) Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity. *Archives of Neurology* 57: 1302-1307.
 16. Martí-Fàbregas J, Valencia C, Pujol j, García-Sánchez C, Roca-Cusachs A, López-Contreras j, Solé MJ, Martí-Vilalta JL (2001) Blood pressure variability and

- leukoaraiosis amount in cerebral small-vessel disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 104: 358-63.
17. Jokinen H, Kalska h, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, Gouw A, Scheltens P, Barkhof F, Visser MC, Fazekas F, O'Brien J, Hennerici M, Baezner H, Waldemar G, Wallin A, Chabriat H, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T (2009) MRI-Defined Subcortical Ischemic Vascular Disease: Baseline Clinical and Neuropsychological Findings – the LADIS Study. *Cerebrovascular Diseases* 27(4): 336-44.
 18. Smith EE (2010) Leukoaraiosis and Stroke. *Stroke* 41 [suppl 1]: S139-S143.
 19. Auriel E, Bornstien NM, Nerenyi E, Varkonyi I, Gabor M, Majtenyi K, Szepesi R, Goldberg I, Lampe R, Csiba L (2010) Clinical, radiological and pathological correlates of leukoaraiosis. *Acta Neurologica Scandinavica* DOI: 10.1111.
 20. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS (1995) Leukoaraiosis in stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 26:588-92.
 21. Weinger K, Jacobson AM, Musen G, Lyoo IK, Ryan CM, Jimerson DC, Renshaw PF (2008) The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter. *Diabetologia* 51(3): 417-25.
 22. Shrestha I, Takahashi T, Nomura E, Ohtsuki T, Ohshita T, Ueno H, Kohriyama T, Matsumoto M (2009) Association between central systolic blood pressure, white matter lesions in cerebral MRI and carotid atherosclerosis. *Hypertens Res* 32(10):869-74.
 23. Inzitari D (2003) Leukoaraiosis: an independent risk factor for stroke? *Stroke* 34: 2067-71.
 24. Schultz U, Meagher T, Rothwell PM, Briley D, Gruter B, Chandratheva A (2010) Leukoaraiosis is unrelated to carotid stenosis or risk factors for atherosclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 81(11): e18.

25. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Hachinski VC, Fox AJ, Barnett HJ (1995) Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Archives of Neurology* 52: 21-4.
26. Longstreth WJ, Arnold A, Beauchamp NJ, Manolio T, Lefkowitz D, Jungreis C, Hirsch C, O'Leary D, Furberg C (2005) Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter lesions on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly. *Stroke* 36: 56-61.
27. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Yamada SM, Nakabayashi H, Nakasato M, Nakagomi T, Tsubosaki E, Shimizu K (2007) Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology* 69(10): 974-8.
28. Sacco S, Carolei A (2007) Homocysteine and leukoaraiosis: time for a clinical trial? *Neurologic Sciences* 28(5):235-7.
29. Naka H, Nomura E, Takahashi T, Wakabayashi S, Kajikawa H, Kohriyama T, Mimori Y, Matsumoto M (2006) Plasma total homocysteine levels are associated with advanced leukoaraiosis but not with asymptomatic microbleeds on T2-weighted MRI in patients with stroke. *European Journal of Neurology* 13: 261-5.
30. Him CD, Lee HJ, Kim DJ, Kim BS, Shin SK, Do JY, Jang MY, Park SH, Kim SY, Kim YL (2007) High prevalence of leukoaraiosis in cerebral magnetic resonance images of patients on peritoneal dialysis. *American Journal of Kidney Diseases* 50:98-107.
31. Jiménez I, Agulla J, Pouso m, Sabucedo M, Rodríguez-Yáñez M, Sobrino T, Brea D, Blanco M, Leira R, Castillo J (2008) Deterioro cognitivo asociado a la leucoaraiosis: fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Revista de Neurología* 47(10): 536-44.

32. O'Sullivan M, Lythgoe DJ, Pereira AC, Summers PE, Jarosz JM, Williams SC, Markus HS (2002) Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. *Neurology* 59(3): 321-6.
33. Nonaka H, Akima M, Hatori T, Nagayama T, Zhang Z, Ihara F (2003) Microvasculature of human cerebral white matter: arteries of deep white matter. *Neuropathology* 23:111-18.
34. Moody DM, Bell MA, Challa VR (1990) Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxidation deficiency: an anatomic study. *American Journal of Neuroradiology* 11:431-9.
35. Mandell DM, Han JS, Poublanc J, Crawley AP, Kassner A, Fisher JA, Mikulis DJ (2008) Selective reduction of blood flow to white matter during hypercapnia corresponds with leukoaraiosis. *Stroke* 39: 1993-98.
36. Ay H, Arsava EM, Rosand J, Furie KL, Singhal AB, Schaefer PW, Wu O, Gonzalez RG, Koroshetz WJ, Sorensen AG (2008) Severity of leukoaraiosis and susceptibility to infarct growth in acute stroke. *Stroke* 39(5): 1409-13.
37. Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, Challa VR, Langefeld CD, Brown WR (2004) Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis. *Radiology* 233:883-90.
38. Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G, Schmidt R, Scheltens P, Barkhof F; LADIS study group (2008) Progression of white matter hiperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and disability study. *Stroke* 39: 1414-20.

39. Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J (2003) Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis and dementia? *Stroke* 34(3): 806-12.
40. Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR, Anstrom JA (2007) Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. *Journal of the Neurological Sciences* 257:806-12.
41. Chung CP, Hu HH (2010) Pathogenesis of leukoaraiosis: Role of jugular venous reflux. *Medical Hypotheses*.
42. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Ghazi-Birry HS, Reboussin DM (1997) Cerebral microvascular alterations in aging, leukoaraiosis and Alzheimer's disease. . *Annals of the New York Academy of Sciences* 826:103-16.
43. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Thore CR, Anstrom JA (2002) Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis. *Journal of the Neurological Sciences* 203-204:159-63.
44. Ochi M, Furuyama M, Satoh H, Satoh A, Seto M, Tsujihata M (2009) Age-related White Matter Hyperintensities Attenuated by Compression from a Chronic Subdural Hematoma: Possible Contribution of Brain Interstitial Fluid to the Formation of Leukoaraiosis. *Magnetic Resonance in medical Sciences* 8: 139-42.
45. Young VG, Halliday GM, Krill JJ (2008) Neuropathologic correlates of white matter hiperintensities. *Neurology* 71:804-11.
46. Munoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC (1993) Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology* 50: 592-597.

47. Chimowitz MI, Esther ML, Furlan AJ, Awad IA (1992) Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging. *Neurology* 49: 747-752.
48. Englund E (2002) Neuropathology of white matter lesions in vascular cognitive impairment. *Cerebrovascular Diseases* 13 (suppl2):11-15.
49. Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR (2000) Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and leukoaraiosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 903: 39-45.
50. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Thore CR, Anstrom JA (2002) Apoptosis in leukoaraiosis lesions. *Journal of the Neurological Sciences* 203-204: 169-71.
51. Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, Challa VR, Langefeld CD, Brown WR (2004) Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis. *Radiology* 233(3): 883-90.
52. Barkhof F, Scheltens P (2002) Imaging of white matter lesions. *Cerebrovascular diseases* 13 (suppl2): 21-30.
53. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, Weiner MW, Chui WC, Jagust WJ (2004) White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 63: 246-53.
54. Brickman AM, Zimmerman ME, Paul RH, Grieve SM, Tate DF, Cohen RA, Williams LM, Clark CR, Gordon E (2006) Regional white matter and neuropsychological functioning across the adult lifespan. *Biological Psychiatry* 18: 284-302.
55. Koga H, Takashima Y, Murakawa R, Uchino A, Yuzuriha T, Yao H (2009) Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoaraiosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 18 (1): 32-7.

56. Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, Del Ser T, Pasquier F, Barkhof F, Mantyla R, Bowler J, Wallin A, Ghika J, Fazekas F, Pantoni L (1998) White matter changes on CT and MRI: An overview of visual rating scales. *European Neurology* 39: 80-9.
57. Wahlund L, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Agustin M, Sjogren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P: European Task Force on Age Related White matter Changes (2001) A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 32: 1318-1322.
58. Fernando MS, Simpson JE, Matthews; MRC cognitive function and ageing neuropathology study group (2006) White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 37:1391-8.
59. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Parmar K, Bamford JM, Briley D, Brown MM, Thomas DJ, Markus HS (2003) Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain* 126: 424-32.
60. Han JH, Wong KS, Wang YY, Fu JH, Ding D, Hong Z (2009) Plasma level of sICAM1 associated with the extent of white matter lesion among asymptomatic elderly subjects. *Clin Neurol Neurosurg* 111(10):847-51.
61. Martí-Fàbregas J, Valencia C, Pujol J, García-Sánchez C, Martí-Vilalta JL (2002) Fibrinogen and the amount of leukoaraiosis in patients with symptomatic small-vessel disease. *European Neurology* 48(4): 185-90.
62. Wright CB, Moon Y, Paik MC, Brown TR, Rabbani L, Yoshita M, DeCarli C, Sacco R, Elkind MS (2009) Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoaraiosis. *Stroke* 40: 3466-71.

63. Yokota C, Minematsu K, Tomii Y, Naganuma M, Ito A, Nagasawa H, Yamaguchi T (2009) Low levels of plasma soluble receptor for advanced glycation end products are associated with severe leukoaraiosis in acute stroke patients. *Journal of Neurological Sciences* 287: 41-4.
64. Kimura A, Sakurai T, Yamada M, Koumura A, Hayashi Y, Tanaka Y, Hozumi I, Takemura M, Seishima M, Inuzuka T (2010) Elevated anti-heat shock protein 60 antibody titer is related to white matter hyperintensities. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.
65. Jonsson M, Zetterberg H, van Straaten E, Lind K, Syversen S, Edman A, Blennow K, Rosengren L, Pantoni L, Inzitari D, Wallin A (2010) Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions – cross-sectional results from the LADIS study. *European Journal of Neurology* 17: 377-82.
66. Umegae N, Nagai A, Terashima M, Watanabe T, Shimode K, Kobayashi S, Masuda J, Kim SU, Yamaguchi S (2008) Cystatin C expression in ischemic white matter lesions. *Acta Neurologica Scandinavica* 118(1):60-7.
67. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky j, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D (2005) Impact of age-related cerebral white-matter changes on the transition to disability – The LADIS study: Rationale, Design and Methodology. *Neuroepidemiology* 24(1-2): 51-62.
68. Alves GS, Alves CE, Lanna ME, Ericeira-Valente L, Sudo FK, Moreira D, Engelhardt E, Laks J (2009) Clinical characteristics in subcortical ischemic white matter disease. *Arquives of Neuropsiquiatria* 67(2A):173-78.
69. Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, Carlucci G, Barkhof F, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC,

- Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Pantoni L; on behalf of the LADIS Study Group (2009) Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ* 339:b2477.
70. Pantoni L, Poggesi A, Basile AM, Pracucci G, Barkhof F, Chabriat H, Erkinjuntti T, Ferro JM, Hennereci M, O'Brien J, Schmidt R, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D (2006) Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in nondisabled older people: the LADIS Study. *J Am Geriatr Soc* 54: 1095-01.
71. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, Pantoni L, Fazekas F, Visser M, Waldemar G, Wallin A, Hennereci M, Inzitari D (2010) White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology* 75(2): 160-7.
72. Viana-Baptista M, Bugalho P, Jordão C, Ferreira N, Ferreira A, Forjaz Secca M, Esperança-Pina JA, Ferro JM (2008) Cognitive function correlates with frontal white matter apparent diffusion coefficients in patients with leukoaraiosis. *Journal of Neurology* 255:360-66.
73. Lamar M, Catani M, Price CC, Heilman KM, Libon DJ (2008) The impact of region-specific leukoaraiosis on working memory deficits in dementia. *Neuropsychology* 46, 2597-01.
74. Teodorczuck A, Firbank MJ, Pantoni L, Poggesi A, Erkinjuntti T, Wallin A, Wahlund LO, Scheltens P, Waldemar G, Schrotter G, Ferro JM, Chabriat H, Bazner H, Visser M, Inzitari D, O'Brien JT, on behalf of the LADIS group (2010) Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychological Medicine* 40, 603-10.

75. Blahak C, Baezner H, Pantoni L, Poggesi A, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Langhorne P, O'Brien J, Visser MC, Whalund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari, Hennereci M (2009) Deep frontal and periventricular age related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross sectional results from the LADIS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 80: 608-13.
76. Poggesi A, Pracucci G, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Verdelho A, Hennereci M, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Crisby M, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D, Pantoni L on behalf of the LADIS Study Group (2008) Urinary Complaints in Nondisabled Elderly People with Age-Related White Matter Changes: The Leukoaraiosis and Disability (LADIS) Study. *Journal of American Geriatric Society* 56(9): 1638-43.
77. Briley DP, Haroon S, Sergent SM, Thomas S (2000) Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? *Neurology* 54(1): 90-4.
78. Ay H, Arsava EM, Rosand J, Furie KL, Singhal AB, Schaefer PW, Wu O, Gonzalez RG, Koroshetz WJ, Sorensen AG (2008) Severity of leukoaraiosis and susceptibility to infarct growth in acute stroke. *Stroke* 39(5): 1409-13.
79. Arsava EM, Rahman R, Rosand J, Lu J, Smith EE, Rost NS, Singhal AB, Lev MH, Furie KL, Koroshetz WJ, Sorensen AG, Ay H (2009) Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology* 72(16):1403-10.
80. Liou LM, Chen CF, Guo YC, Cheng HL, Lee HL, Hsu JS, Lin RT, Lin HF (2010) Cerebral white matter hyperintensities predict functional stroke outcome. *Cerebrovascular Diseases* 29(1):22-7.
81. Hénon H, Vrolyand P, Durieu I, Pasquier F, Leys D (2003) Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence. *Stroke* 34(12): 2935-40.

82. Neumann-Haefelin T, Hoeling S, Berkefeld J, Fisehler J, Gass A, Humpich M, Kastrup A, Kucinski T, Lecei O, Liebeskind DS, Rother J, Rosso C, Samson Y, Saver JL, Yan B; MR stroke group (2008) Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke* 37(10): 2463-66.
83. Inzitari D, Cadelo M, Marranci ML, Pracucci G, Pantoni L (1997) Vascular deaths in elderly neurological patients with leukoaraiosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 62: 177-81.
84. Tarvonen-Schröder S, Kurki T, Rähä I, Sourander L (1995) Leukoaraiosis and cause of death: a five year follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 58(5): 586-9.
85. Guzmán-De-Villoria JÁ, Ferreiro-Argüelles C, Fernández-García P (2010) Differential diagnosis of T2 hyperintense brainstem lesions: Part 2. Diffuse lesions. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 31: 260-74.
86. Santana I, Cunha L (2004). *Demência (s) Manual para Médicos*.
87. Schwartz GL, Fornage M, Mosley T, Turner ST (2005) Treatment of Leukoaraiosis. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 7: 173-7.
88. Helenius J, Tatlısmak (2007) Treatment of Leukoaraiosis: A Futuristic View. *Current Drugs Targets* 8: 839-45.
89. Cunha L et al (2009) *Recomendações terapêuticas para o tratamento da demência*. Novartis 37-39.
90. Erkinjuntti T, Román G, Gauthier S, et al. (2004) Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke* 35:1010-17.

I. ABREVIATURAS

ASBRE – Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento

TAC – Tomografia Axial Computadorizada

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

AVC – Acidente Vascular Cerebral

HTA – Hipertensão Arterial

DA – Doença de Alzheimer

RVJ – Refluxo Venoso Jugular

LCR – Líquido Cefalo-Raquidiano

II. RESUMO

Introdução - As Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento traduzem um fenómeno imagiológico cerebral da população idosa e são apontadas como causa importante de defeito cognitivo e demência vascular. Têm uma localização subcortical e são evidenciadas como áreas de hipodensidade na Tomografia Axial Computadorizada e de hiperintensidade nas imagens da Ressonância Magnética Nuclear ponderada em T2.

Objectivos – Com este trabalho, pretendemos realizar uma revisão da literatura sobre as Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento, em particular os factores de risco, os mecanismos etiopatogénicos, as manifestações clínicas, o diagnóstico e o prognóstico, procurando avaliar a sua importância. Nesse sentido, fizemos uma pesquisa em bases de dados bibliográficas, nomeadamente a Pubmed e a Medline, sublinhando os trabalhos que nos pareceram mais importantes.

Desenvolvimento – A sua incidência e prevalência estão relacionadas com a idade, aproximando-se dos 100% na oitava década da vida. Apesar de ser conhecida a sua relação com a doença vascular, a etiopatogenia destas lesões não está claramente esclarecida, sendo a isquémia crónica cerebral, por doença de pequenos vasos das artérias perfurantes cerebrais, a hipótese mais aceite. Recentemente, o refluxo venoso jugular e conseqüente isquémia de origem venosa têm sido apontados como outra causa possível deste fenómeno. Os factores de risco vascular parecem estar implicados no desenvolvimento e evolução das lesões e a hipertensão arterial, a diabetes *mellitus* e antecedente de acidente vascular cerebral assumem o papel mais importante. Em termos anatomo-patológicos, estes achados imagiológicos correspondem a áreas de enfarte incompleto, de edema e de gliose, associadas a desmielinização e palidez da substância

branca, com perda axonal associada. Apesar da investigação intensa em torno de marcadores biológicos capazes de auxiliar o diagnóstico desta entidade, a inexistência de um biomarcador específico reflecte a falta de esclarecimento em torno da sua génese. O significado clínico desta entidade permanece incerto. O defeito cognitivo, as perturbações motoras e da motivação, a depressão e a disfunção urinária são as principais manifestações clínicas associadas e são, também, os principais factores que contribuem para a perda da independência funcional e menor qualidade de vida do idoso.

Conclusão – Do ponto de vista clínico, estas alterações constituem uma entidade patológica com impacto profundo na qualidade de vida no contexto de uma sociedade envelhecida. Por este motivo, a interpretação destas alterações como achados clinicamente significativos por parte da comunidade médica é fundamental e o esclarecimento dos mecanismos e precipitantes é imperativo, no sentido do desenvolvimento de uma abordagem preventiva e terapêutica eficaz.

Palavras-chave: Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento; leucoaraiosis; hiperintensidade da substância branca; doença de pequenos vasos; isquémia cerebral.

ABSTRACT

Introduction - Age-Related White Matter Changes reflect a cerebral imaging finding in the elderly and are referred to as an important cause of cognitive decline and vascular dementia. Corresponding to subcortical lesions, these changes are revealed as areas of hipodensity in the computerized axial tomography and of hiperintensity in T2-weighted magnetic resonance imaging.

Objectives - Through this study, we aim to accomplish a literature review about Age-Related White Matter Changes, particularly risk factors, etiopathogenic mechanisms, clinical characteristics, diagnosis and prognosis, in order to assess their relevance. Thus, a research based on bibliographic database, namely Pubmed and Medline, has been performed, identifying the most relevant studies.

Development – Both incidence and prevalence are related to age, reaching 100% from the age of 80. Although the known relationship with vascular diseases, the etiopathogenesis of these lesions is not yet entirely understood, being chronic cerebral ischemia, due to small-vessel disease of the perforating cerebral arteries, the most generally accepted cause. Recently, jugular venous reflux and consequent ischemia for venous origin have been identified as another possible cause. Vascular risk factors seem to have implications for the development and evolution of these lesions, of which high blood pressure, diabetes mellitus and previous stroke assume an important role. In pathological terms, these imaging findings correspond to areas of incomplete infarction, edema and gliosis, related to demyelination and white matter paleness, with associated axonal loss. Although strong research on biomarkers capable of supporting this entity diagnosis has been carried out, the absence of a specific biomarker reflects the lack of knowledge about its cause. The clinical meaning of this entity remains uncertain.

Cognitive deficit, motor and motivational changes, depression and urinary dysfunctions are the main clinical characteristics and also the main factors for functional disability and lower standard of living.

Conclusion – From a clinical point of view, these changes constitute a pathologic entity with a deep impact on the standard of living in the context of an ageing society. For this reason, understanding these changes as significant clinical findings by the medical community is crucial and knowing the mechanisms and exacerbators is imperative, towards the development of an efficient preventive and therapeutic approach.

Keywords: age-related white matter changes; leukoaraiosis; white matter hiperintensity; small-vessel disease; cerebral ischemia.

III. AGRADECIMENTOS

Ao terminar esta Tese de Mestrado, resta-me apenas agradecer a todos os que contribuíram para este trabalho.

Em primeiro lugar, quero manifestar o meu sincero agradecimento ao Professor Doutor António Freire Gonçalves pelo seu contributo para este trabalho, pelo seu conhecimento e experiência, e em particular pela sua disponibilidade e dedicação. Quero também deixar o meu agradecimento à Doutora Cristina Januário, pela sua orientação na fase inicial do projecto.

Agradeço também aos meus pais, à minha irmã e ao meu avô, assim como a todos os meus amigos, pelo apoio neste trabalho, tal como em todos os outros momentos importantes.