

Miguel José de Carvalho Viana Baptista

Alterações da Substância Branca Cerebral Relacionadas com o Envelhecimento

Dissertação de Doutoramento em Medicina

Especialidade de Neurologia

Universidade Nova de Lisboa

Faculdade de Ciências Médicas

2009

Alterações da Substância Branca Cerebral
Relacionadas com o Envelhecimento

Orientadores:

Professor Doutor José António Esperança Pina
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

Professor Doutor José Manuel Ferro
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

À memória das minhas Avós,
Maria Ana (1903-2005) e Maria José (1904-1999)

“Felizmente não se pode assistir ao
vagaroso envelhecimento de uma pessoa.
Vê-se tudo de uma só vez.”

Herberto Helder
in “Os Passos Em Volta”, 1963

AGRADECIMENTOS

Entendo que expressar a minha gratidão em circunstâncias públicas, cuja impressão empresta aqui um carácter definitivo, demonstra sobretudo uma atitude de respeito e reconhecimento. No verbo agradecer não encontro diferentes gradações. Estou, ou não estou, agradecido. Os superlativos parecem-me inconsequentes.

Acredito que nesta breve nota possa ser injusto. Contudo, sublinho que, caso isso aconteça, saberei reconhecer se tal me for presente, ainda que neste momento possa por qualquer motivo insondável, não evocar nomes que aqui deveriam constar.

Nestas circunstâncias e reportando-me à concretização deste projecto, penso que é inteiramente justo começar por agradecer aos doentes e respectivos familiares que participaram neste projecto e que, pacientemente, cumpriram os diferentes passos do moroso protocolo. A eles fica não só o meu agradecimento, mas a minha homenagem.

Ao Professor Doutor Esperança Pina, cuja lucidez e tenacidade continuam a servir de estímulo para novos desafios, agradeço o seu constante e insubstituível apoio.

Ao Professor Doutor José Ferro, mentor deste trabalho, ao qual emprestou o seu inquestionável cunho científico, agradeço a sua imprescindível orientação.

Ao Dr. Orlando Leitão, figura incontornável, agradeço o incentivo na prossecução do trabalho e a ajuda para ultrapassar os obstáculos iniciais.

Aos colegas do Hospital Egas Moniz, Dr. João Guimarães por ter permitido que o projecto fosse realizado no Serviço de Neurologia daquele hospital, Dra. Isabel Carmo, Dra. Sofia Calado, Dr. Nuno Canas e Dr. Júlio Barreto por me terem referenciado doentes para o trabalho e ainda, Dr. José Vale e Dra. Iria Palma, pela sua leal colaboração profissional, o meu agradecimento. Também uma palavra de apreço para os restantes elementos do Serviço, não esquecendo Enfermeiros, Auxiliares e Secretária de Unidade, cúmplices de tantas horas de trabalho com os doentes.

O meu agradecimento à Dra. Constança Jordão, do Serviço de Neurorradiologia do Hospital Egas Moniz e do Centro de Ressonância Magnética de Caselas, pela forma incondicional como aderiu ao projecto. O meu reconhecimento também pelo trabalho de aquisição e avaliação da imagem.

Ao Dr. Paulo Bugalho do Serviço de Neurologia do Hospital Egas Moniz expresse o meu agradecimento pelo seu trabalho na análise das sequências de difusão e presto a

minha homenagem ao seu espírito científico.

Ao Professor Doutor Mário Secca, do Departamento de Física da Universidade Nova de Lisboa, agradeço a colaboração na metodologia de análise da imagem.

À equipa de psicólogos do Hospital Egas Moniz, Dra. Naide Ferreira, Dr. Álvaro Ferreira, Dra. Olga Ribeiro e Dr. Góis Horácio, expresso o meu agradecimento pela avaliação dos doentes. À Dra. Sofia Madureira, do Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria agradeço o apoio prestado na metodologia neuropsicológica.

Aos colegas do Serviço de Cardiologia do Hospital Egas Moniz, Dra. Isabel Arroja e Professor Doutor José Azevedo, agradeço a colaboração e facilidades concedidas no Laboratório de Ecocardiografia, onde realizei os exames Neurossonológicos.

Aos Professores Doutores Maria da Graça Morais e José Cortez, do Departamento de Bioquímica da Faculdade de Ciências Médicas, agradeço a colaboração na avaliação laboratorial dos doentes.

Ao Professor Doutor José Pimentel, do Laboratório de Neuropatologia do Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, agradeço as imagens gentilmente cedidas.

A título institucional o meu agradecimento ao Hospital Egas Moniz, onde decorreu o trabalho, ao Centro de Ressonância Magnética de Caselas onde foram realizados os exames de imagem e à Bristol-Myers Squibb, Portugal, que suportou o projecto mediante atribuição de uma bolsa de investigação.

Refira-se por fim o apoio na versão impressa da Multislide e do Francisco Miranda, na composição da imagem e tratamento de texto, e da Lúcia Pinho e Melo, na edição.

Nesta altura, penso que são devidos, igualmente, agradecimentos a muitas outras pessoas que não tendo contribuído directamente para este trabalho, são merecedoras do meu empenhado esforço neste projecto como forma de homenagem ao seu contributo na minha formação.

No que respeita à família e aos amigos, não me pronunciar será o melhor agradecimento. A intimidade tem as suas regras. Eles sabem o que eu sinto.

Não me é possível evocar todos os nomes de muitos professores e alguns mestres, desde o ensino primário nos Franciscanos, ao Liceu D. Pedro V. Fica o nome da Dra. Teresa Dutra, do Externato da Luz, como representante dos restantes olvidados.

Na Faculdade de Ciências Médicas o meu agradecimento ao Dr. Jorge Rodrigues, à data Assistente Convidado de Anatomia, que muito cedo apostou em mim.

No Internato Geral, agradeço ao Dr. Passos de Almeida do Serviço de Cirurgia IV do Hospital de Curry Cabral, pelos conselhos avisados e pela empatia demonstrada em múltiplas ocasiões.

No Internato Complementar, volto a evocar os colegas do Serviço de Neurologia, em especial o Dr. Orlando Leitão, a quem agradeço o contributo decisivo na formação e lembro ainda o Dr. Manuel Martins e o Dr. José Cabral, do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Egas Moniz. A todos agradeço os sábios ensinamentos.

Ao Professor Doutor Jaime Cruz Maurício do Serviço de Neurorradiologia, do Hospital Egas Moniz, o meu reconhecimento pelo contributo na formação, e o meu agradecimento pelas palavras na sombra.

Uma palavra de agradecimento também ao Dr. Nuno Riso, do Serviço de Medicina II do Hospital Curry Cabral, pelo seu empenho na formação ministrada.

Ao Professor Julien Bogousslavsky do Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, (Suíça), agradeço a oportunidade que me deu para conhecer uma dimensão diferente da Neurologia e os ensinamentos de rigor e metodologia científica.

Lembro ainda no meu trajecto profissional no Hospital Egas Moniz, outros colegas com quem privei e a quem expressei o meu reconhecimento: Dr. Leopoldo Matos, Dr. Hélder Monteiro, Dr. Sena Lino, Dr. Pedro Escada e Dr. João Campagnolo.

Fica uma palavra de apreço também para os colegas do Serviço de Neurologia, para o Professor Doutor Augusto Goulão, Director do Serviço de Neurorradiologia e para o Dr. Manuel Cunha e Sá, Director do Serviço de Neurocirurgia, do Hospital Garcia de Orta, pela forma como me receberam e aceitaram a minha proposta de dar continuidade a um projecto por eles iniciado.

Não quero terminar sem deixar uma palavra de gratidão àqueles que num registo extra hospitalar, têm mantido comigo uma relação profissional de grande qualidade, onde não posso deixar de referir o Professor Doutor Sousa Guerreiro, o Dr. Trigo Pereira e o Dr. Diogo Torres. A todos o meu obrigado.

ABREVIATURAS

ADAS – *Alzheimer’s Disease Assessment Scale*

AIT – Acidente isquêmico transitório

ARWMC – *Age-Related White Matter Changes*

ASBRE – Alterações da substância branca relacionadas com o envelhecimento

ASBRE1 – Grupo de doentes com atingimento ligeiro na escala de Fazekas

ASBRE2 – Grupo de doentes com atingimento moderado e grave na escala de Fazekas

ASBREP – Grupo de doentes com atingimento preferencial posterior de lesão da substância branca

ASBREnP – Grupo de doentes sem atingimento preferencial posterior de lesão da substância branca

AVC – Acidente vascular cerebral

CADASIL – *Cerebral Autosomic Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*

CDA – Coeficiente de Difusão Aparente

CSD – Escala Cornell de Depressão (*Cornell Scale for Depression*)

DA – Doença de Alzheimer

DCL – Defeito Cognitivo Ligeiro

DCV – Defeito Cognitivo de causa Vascolar, sem demência

DP – Desvio Padrão

DSM IV – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th Ed.*

DV – Demência Vascolar

DWI – Imagem ponderada em difusão (*Diffusion Weighted Image*)

EEASBRE – Estudo Evolutivo das Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento

EQ-5D – EURO-QOL-5D

FLAIR - *Fluid attenuation inversion recovery*

FSE – *Fast Spin Echo*

GDS – Escala de depressão geriátrica (*Geriatric Depression Scale*)

IADL – Atividades Instrumentais da vida diária (*Instrumental Activities of Daily Living*)

LCR – Líquido cefalorraquidiano

MMS – *Mini Mental Status Test*

NS – Não Significativo

OCSP – *Oxfordshire Community Stroke Project*

RM – Ressonância Magnética

RDI – Região de Interesse (*Region of Interest*)

SBAN – Substância Branca Aparentemente Normal

SBFL – Substância Branca Frontal Lesada

SNC – Sistema Nervoso Central

SPPB – *Short Physical Performance Battery*

t0 – Momento da avaliação na inclusão no estudo

t1 – Momento da avaliação um ano após a inclusão

TC – Tomografia computadorizada

TAD – Tensão Arterial Diastólica

TAS – Tensão Arterial Sistólica

TOAST- *Trial of Organon in Acute Stroke Treatment*

UPDRS – *Unified Parkinson's Disease rating scale*

vADAS – *Vascular Dementia Assessment Scale*

VDRL – *Venereal Disease Research Laboratory*

WCST – *Wisconsin Card Sorting Test*

Índice

1. INTRODUÇÃO.....	5
1.1 CONSIDERAÇÕES MORFOLÓGICAS E FUNCIONAIS SOBRE A SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL.....	9
1.1.1 GENERALIDADES.....	9
1.1.2 CONSTITUIÇÃO MORFOLÓGICA	9
1.1.3 PADRÃO DE VASCULARIZAÇÃO	11
1.1.4 CORRELAÇÕES CLINICO-LESIONAIS	11
1.2 ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO.....	13
1.2.1 GENERALIDADES.....	13
1.2.2 INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA.....	13
1.2.3 FACTORES DE RISCO	15
1.2.4 ETIOPATOGENIA	17
1.2.5 PATOLOGIA	18
1.2.6 PROGNÓSTICO	21
1.2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	23
1.2.8 CARACTERIZAÇÃO IMAGIOLÓGICA.....	24
1.2.9 FENÓTIPOS CLÍNICOS.....	32
2. HIPÓTESE E OBJECTIVOS.....	39
2.1 HIPÓTESE	41
2.2 OBJECTIVOS	43
2.2.1 OBJECTIVO 1	43
2.2.2 OBJECTIVO 2	43
2.2.3 OBJECTIVO 3	43

3. METODOLOGIA.....	45
3.1 DESENHO DO ESTUDO	47
3.2 ELABORAÇÃO DA AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	49
3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA E AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR, DEFINIÇÕES E TESTES UTILIZADOS.....	51
3.3.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	51
3.3.2 PARÂMETROS AVALIADOS NO MOMENTO DA INCLUSÃO E A UM ANO	52
3.4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO	63
4. RESULTADOS.....	65
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	69
4.1.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIO-DEMOGRÁFICA.....	70
4.1.2 HISTÓRIA PREGRESSA E HISTÓRIA FAMILIAR	70
4.2 RESULTADOS OBTIDOS NA AVALIAÇÃO INICIAL E NA AVALIAÇÃO A UM ANO....	73
4.2.1 AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA	74
4.2.2 QUEIXAS APRESENTADAS	78
4.2.3 EXAME FÍSICO E EXAME NEUROLÓGICO	78
4.2.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL	80
4.2.5 AVALIAÇÃO NEUROSSONOLÓGICA	81
4.2.6 AVALIAÇÃO FUNCIONAL.....	82
4.2.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA.....	83
4.2.8 AVALIAÇÃO DO HUMOR.....	84
4.2.9 AVALIAÇÃO MOTORA	85
4.2.10 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	87
4.2.11 FACTORES PREDITIVOS DE PROGRESSÃO DAS ASBRE.....	88
4.3 ANÁLISE DE ACORDO COM O GRAU DE SEVERIDADE DAS ASBRE	89

4.3.1 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS ASBRE1 E ASBRE2 NA INCLUSÃO E A UM ANO	89
4.3.2 COMPARAÇÃO DOS PERFIS EVOLUTIVOS DOS GRUPOS ASBRE1 E ASBRE2	94
4.4 ANÁLISE DE ACORDO COM O PADRÃO DE DISTRIBUIÇÃO DAS ASBRE	99
4.4.1 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS ASBREP E ASBREnP NA INCLUSÃO E A UM ANO	99
4.4.2 COMPARAÇÃO DOS PERFIS EVOLUTIVOS DOS GRUPOS ASBREP E ASBREnP	104
4.5 ANÁLISE DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO APARENTE NA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL.....	111
4.5.1 ANÁLISE IMAGIOLÓGICA	111
4.5.2 ANÁLISE MOTORA	114
4.5.3 ANÁLISE COGNITIVA	117
4.6 ANÁLISE DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO APARENTE NA SUBSTÂNCIA BRANCA DO CEREBELO	121
5. DISCUSSÃO.....	125
6. CONCLUSÃO.....	137
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	141
8. RESUMO.....	171
9. ANEXOS.....	185

1. INTRODUÇÃO

A qualidade de vida da população idosa é uma questão que se coloca cada vez com mais premência. As estimativas apontam um envelhecimento significativo da população e o conseqüente incremento do número de indivíduos dependentes. O presente trabalho pretende contribuir para a compreensão dos determinantes de incapacidade no idoso. Nesse sentido, debruça-se sobre as alterações motoras e cognitivas do envelhecimento, e explora as suas potenciais relações com a substância branca cerebral.

Neste capítulo, procede-se a uma breve revisão narrativa das características morfológicas e funcionais da substância branca cerebral e descreve-se o estado da arte no que respeita às alterações da substância branca relacionadas com o envelhecimento (ASBRE), sublinhando os aspectos mais pertinentes para o presente trabalho.

1.1 CONSIDERAÇÕES MORFOLÓGICAS E FUNCIONAIS SOBRE A SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL

1.1.1 GENERALIDADES

A maior parte dos sistemas neuronais é constituída por diferentes regiões anatómicas, e possui uma organização arquitectónica individualizada. Genericamente, apresentam distribuições topográficas que incluem áreas corticais e subcorticais, com ligações anatómicas e funcionais que lhes são específicas. Estas vias de conexão constituem a substância branca cerebral, revestindo-se o seu estudo de particular importância para a compreensão das diferentes funções cerebrais e das manifestações clínicas resultantes de lesões focais ou difusas do sistema nervoso central (SNC). Dos trabalhos pioneiros de Déjerine em 1895 (1), baseados em estudos *post-mortem*, aos recentes métodos de exploração imagiológica e funcional *in-vivo* (2), passando por trabalhos experimentais em primatas não humanos (3; 4), a substância branca cerebral tem vindo a ser objecto da atenção de inúmeros investigadores. Contudo, as funções específicas das diferentes regiões da substância branca continuam a não ser completamente compreendidas.

1.1.2 CONSTITUIÇÃO MORFOLÓGICA

Nos hemisférios cerebrais, a substância branca ocupa todo o espaço compreendido entre o córtex cerebral e as estruturas profundas, onde se encontra a substância cinzenta central, representada pelos núcleos da base, e o sistema ventricular, representado pelos ventrículos laterais. A porção mais superficial, a qual se pode observar nas regiões adjacentes à substância cinzenta cortical, é constituída pelas chamadas fibras em U, e a porção mais profunda, pela geralmente designada, substância branca periventricular. Compreendidos entre estas últimas, os centros semi-ovais compõem a maior parte da substância branca hemisférica, encontrando-se unidos pela comissura do corpo caloso, formando assim o centro oval de Vieussens (5). Para efeitos práticos, no presente trabalho, o termo substância branca cerebral refere-se à substância branca que se estende desde as regiões periventriculares por

toda a extensão dos centros semi-ovais e que constitui a zona de predileção das ASBRE.

As fibras que compõem a substância branca são geralmente agrupadas em fibras de associação (intra e inter-hemisféricas) e fibras de projecção. As primeiras unem diferentes pontos do córtex cerebral, enquanto as últimas se destinam à ligação do córtex com os núcleos cinzentos subcorticais e as restantes estruturas do SNC. As fibras de associação intra-hemisféricas ligam zonas corticais dentro de um mesmo hemisfério, englobando: fibras curtas, ou locais, que ligam circunvoluções vizinhas e formam as fibras em U, e fibras longas que se estendem em feixes bem delimitados pela substância branca profunda, para regiões corticais ditas distantes. As fibras de associação inter-hemisféricas, ou fibras comissurais, permitem a conexão inter-hemisférica de zonas corticais similares, sendo que o corpo caloso ocupa posição de destaque entre estas, não só pela sua extensão, mas sobretudo pelo seu papel enquanto comissura neo-cortical. As fibras de projecção, ou de passagem, destinam-se à ligação dos centros corticais com os núcleos subcorticais, o tronco cerebral, o cerebelo e a medula espinhal. Agrupam-se em geral nas cápsulas, encontrando-se largamente representadas na cápsula interna. Na substância branca profunda do cérebro encontram-se todos os diferentes tipos de fibras descritos, exceptuando as fibras de associação curta.

Do ponto de vista estrutural, a substância branca é constituída por aglomerados de fibras mielinizadas dispostas paralelamente formando feixes de substância branca, e por espaços extra celulares, geralmente de dimensões maiores do que se verifica no córtex cerebral (6). Axónios e bainhas de mielina, astrócitos e oligodendrócitos constituem os principais componentes celulares que aqui se encontram. As células da microglia, responsáveis pela activação do sistema imunitário no sistema nervoso central, representam menos de um quinto da população celular glial. A transmissão sináptica não ocorre na substância branca e as especializações pré e pós-sinápticas não estão presentes. Estas características deixam antever que os mecanismos que determinam a morte celular por isquémia na substância branca não serão idênticos aos que se encontram na substância cinzenta, possivelmente com um menor papel, se é que algum, dos processos de excitotoxicidade (7). A mielina, responsável pela cor esbranquiçada, é constituída maioritariamente por lípidos (e.g. colesterol) e proteínas

(e.g. proteína básica da mielina) (8). No indivíduo adulto, 70% da substância branca é composta por água. A interacção destes diferentes elementos é determinante na imagiologia da substância branca (9).

1.1.3 PADRÃO DE VASCULARIZAÇÃO

O tipo de vascularização dominante é constituído por artérias terminais que provêm do sistema superficial, ou leptomeníngeo, penetram o córtex aproximadamente em ângulo recto e atravessam a substância branca em direcção aos ventrículos laterais, formando as chamadas artérias medulares. Os primeiros colaterais das artérias medulares, as quais percorrem um trajecto relativamente longo até chegar à substância branca profunda, contribuem igualmente para a vascularização do córtex e das fibras em U (10; 11; 12; 13). A substância branca periventricular é considerada uma zona de fronteira (entre perfurantes provenientes do sistema profundo e medulares do sistema superficial), parecendo particularmente susceptível aos processos de arterioesclerose e alargamento dos espaços perivasculares (14; 15; 16). Admite-se que estes processos tenham um papel preponderante nas artérias medulares, face ao seu comprimento e tortuosidade, levando a uma perda da energia cinética hemodinâmica considerada crucial nos processos de hipoperfusão (11; 16). A drenagem venosa faz-se a partir das veias periventriculares e tálamo-estriadas que drenam para as veias transmedulares e para o sistema galénico (5; 6).

1.1.4 CORRELAÇÕES CLINICO-LESIONAIS

O estudo das diferentes ligações anatómicas tem vindo a permitir, perante situações de compromisso selectivo de fibras de associação longas, bem como de fibras comissurais, em particular do corpo caloso, uma melhor compreensão das funções mentais superiores e dos processos de lateralização e dominância de diferentes competências. No entanto, as correlações entre estrutura e função da substância branca parecem nem sempre ser fáceis de interpretar. Embora se possam citar síndromas motores e sensitivos mais conhecidos que resultam de lesões do ramo posterior da cápsula interna, ou do centro semi-oval (17), outros existem que,

ilustrando a complexidade dos sistemas neuronais, sublinham a participação da substância branca nas mais diversas funções e geralmente reflectem as especificidades hemisféricas homolaterais: distúrbios da organização visuo-espacial e da linguagem em lesões do ramo anterior e do joelho da cápsula interna; síndromas comportamentais (com alterações da atenção, memória, vigília, ou motivação), em lesões do ramo anterior da cápsula interna; síndromas frontais comportamentais em lesões do corpo caloso; síndrome pseudotalamico por lesão da substância branca parietal; défices visuais elementares ou complexos por lesão dos feixes genículo-calcarinos e respectivas vias de associação (18; 19; 20; 21; 22; 23). A lista poderia continuar, mas o anteriormente referido destina-se apenas a uma melhor compreensão da complexidade da abordagem clínica da substância branca cerebral. Se as dificuldades são patentes no estudo das lesões focais, não será difícil imaginar que, no que diz respeito às lesões difusas da substância branca, a identificação de um estereótipo não seja uma tarefa fácil. Acresce que, para lá da maior ou menor extensão e localização específica do processo patológico, a sua eventual predilecção por determinados sistemas neuronais levanta outros obstáculos.

1.2 ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO

1.2.1 GENERALIDADES

O primeiro termo utilizado para designar as ASBRE foi introduzido por Hachinski em 1987 (24). *Leukoaraiosis*, do grego, *leuko* (branco) e *araiosis* (rarefeito), tinha um significado puramente descritivo, referindo-se a áreas de atenuação da substância branca observadas em tomografia computadorizada (TC) de indivíduos idosos (Figura 1). Admite-se que esta primeira tentativa de atribuir um nome teria como objectivo último compreender e não apenas rotular um achado imagiológico. Tal seria, no entanto, uma empresa que, reflectindo uma percepção inovadora, isto é, a da eventual importância dessas mesmas alterações enquanto marcador biológico do processo de envelhecimento cerebral, se revestiria de particulares dificuldades, como se veio a verificar nos anos seguintes. Evitar confusões entre aquilo que não é mais do que um aspecto imagiológico e uma patologia específica, terá sido, porventura, o seu maior mérito. Mesmo antecipando o contributo vascular na génese destas alterações, a definição proposta, ainda que pareça um pouco vaga (permitindo incluir diferentes alterações desde que não existisse um enfarte evidente), servia esse mesmo propósito. Posteriormente reconhecidas como áreas de aumento de sinal nas sequências de ressonância magnética (RM) ponderadas em T2 (Figura 2), múltiplos outros termos foram utilizados para designar estas alterações, sendo que alguns destes ultrapassavam o aspecto descritivo e implicavam mesmo um substrato fisiopatológico isquémico (25). No entanto, o facto de não ter sido possível fazer uma caracterização histológica em definitivo destas lesões, levou a que a maior parte dos investigadores optasse pelo termo ASBRE, visto que reflectia apenas a sua relação com a idade (26). Desde então, múltiplos estudos se têm debruçado sobre as ASBRE, não obstante, aspectos como frequência, factores de risco, fenótipos clínicos e patológicos, ou significado prognóstico, continuam a carecer de uma explicação em definitivo.

1.2.2 INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

Relativamente à incidência e prevalência das ASBRE, o facto de ser um dado

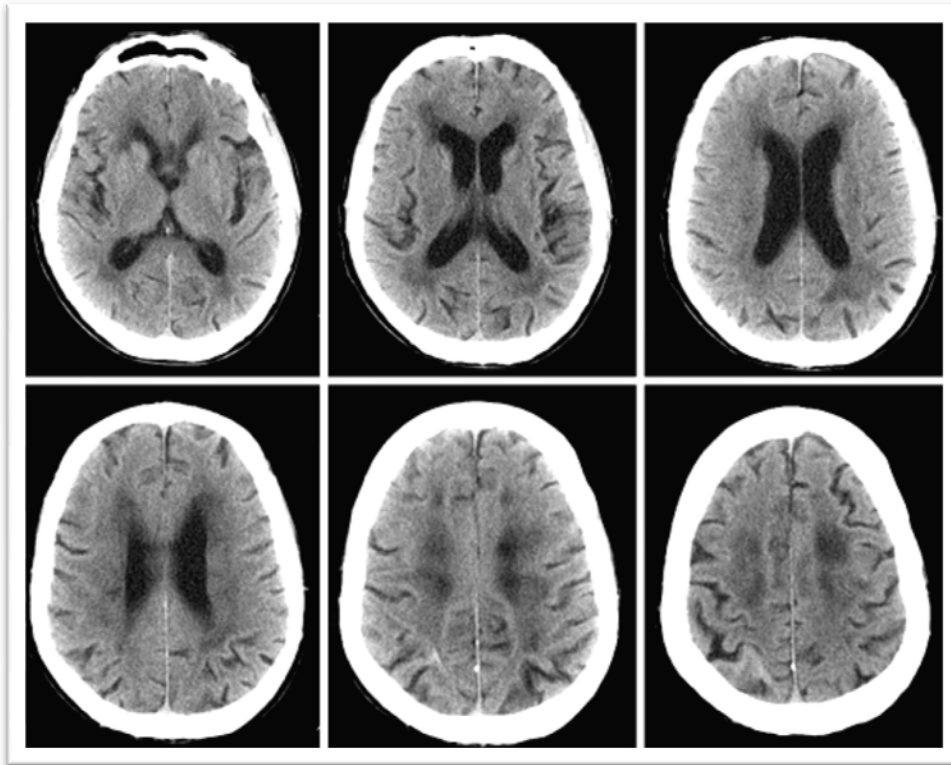


Figura 1 – *Leukoaraiosis* – Áreas hipodensas na substância branca profunda. Da esquerda para a direita, cortes axiais em TC passando pelos ventrículos laterais, desde o pavimento até ao tecto.

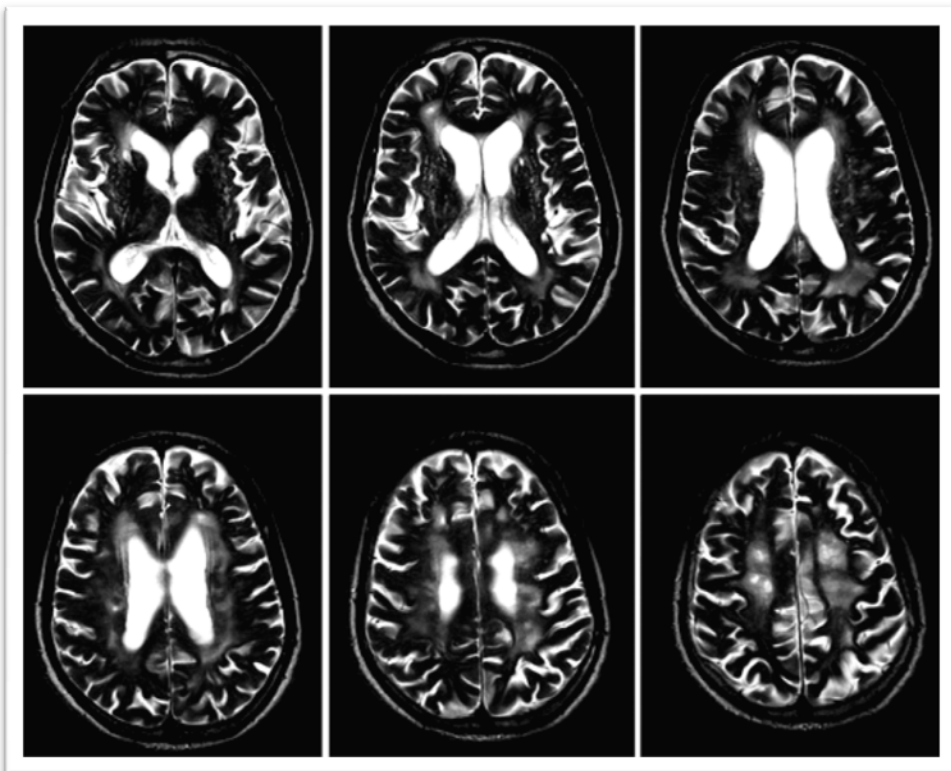


Figura 2 – *Leukoaraiosis* – Áreas hiper-intensas na substância branca profunda em RM numa ponderação T2. Da esquerda para a direita, cortes axiais passando pelos ventrículos laterais, desde o pavimento até ao tecto. (Nota: as imagens são do mesmo doente apresentado na Figura 1).

imagiológico condiciona à partida uma estimativa precisa do seu real valor. Admite-se no entanto que uma percentagem significativa de indivíduos idosos com factores de risco vasculares apresente este tipo de alterações (27; 28; 29).

À medida que a TC se foi tornando um instrumento de acesso generalizado, rapidamente se percebeu que as ASBRE poderiam ser mais frequentes do que inicialmente se supunha. Em séries não seleccionadas constatou-se que seria um achado raro antes dos 60 anos, mas a prevalência parecia aumentar nas décadas seguintes, tanto em indivíduos com compromisso cognitivo, quanto em indivíduos saudáveis. Steingart e colaboradores observaram que 9% de um total de 105 voluntários saudáveis, com idades compreendidas entre os 59 e os 91 anos, apresentavam estas alterações em TC (28). Com a introdução da RM os números aumentaram. Um dos primeiros trabalhos revelou que lesões da substância branca, que não poderiam ser explicadas pelo diagnóstico clínico ou imagiológico, estavam presentes em 22% de doentes antes dos 40 anos, 57% entre os 41 e os 60 anos, e 90% acima dos 60 anos (27). Nesse trabalho, alterações que pareciam corresponder às ASBRE, detectadas em TC, não foram encontradas em nenhum doente antes dos 40 anos, encontrando-se presentes em 10% e 30% dos doentes, entre os 41 e os 60 anos e acima dos 60 anos, respectivamente. Num trabalho mais recente, de base populacional, De Leeuw e colaboradores encontraram apenas 5% de doentes entre os 60 e os 90 anos completamente livres de lesões da substância branca (periventriculares ou subcorticais), tendo consubstanciado que a prevalência das mesmas aumenta com a idade (30). Curiosamente, numa análise de estudos populacionais efectuados em diferentes países europeus, mesmo depois de ajustados os factores de risco vasculares, foi encontrada uma prevalência mais alta de ASBRE nos países do Sul da Europa (31). No que respeita ao género, os dados são controversos existindo alguns estudos que sugerem uma maior gravidade das ASBRE no sexo feminino (32; 33), enquanto que outros não encontram diferenças entre sexos (34).

1.2.3 FACTORES DE RISCO

Diversos factores de risco vasculares têm sido relacionados com as ASBRE. Além da idade, a qual constitui o principal, a hipertensão arterial é o mais consistentemente

documentado (27; 35; 36; 37). A hipertensão foi relacionada com a severidade e progressão das ASBRE, sendo que a duração desta condição parece determinar um risco acrescido das mesmas (38). Contudo, esta relação poderá ser mais complexa do que seria de imaginar à partida, como ilustram os estudos que procuraram avaliar o efeito da terapêutica anti-hipertensiva (38; 39). Paralelamente, o efeito da hipertensão não parece ser uniforme em todos os grupos, verificando-se que, possivelmente, será mais marcado nos chamados idosos jovens (entre os 60 e os 70 anos) (39). Por outro lado, foi sugerido que também a hipotensão, a hipotensão ortostática e as alterações da variação circadiana da tensão arterial, possam estar associadas às ASBRE (39; 40; 41). Doença cardíaca, doença carotídea, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e tabagismo, enquanto factores de risco para doença vascular, foram todos associados às ASBRE, embora de forma menos consistente e possivelmente com menor peso, surgindo preferencialmente associados aos enfartes lacunares isolados (42; 43; 44). Esta eventual diferença de perfil de factores de risco entre ASBRE e enfartes lacunares, achados que frequentemente se associam, sugere um mecanismo não aterosclerótico para as primeiras (45). Relativamente ao consumo de álcool, os dados disponíveis nesta altura não são consensuais (46; 47; 48). O risco associado a um consumo abusivo e o efeito protector conferido pelo consumo moderado, frequentemente apontados na doença aterosclerótica, não foram até à data estabelecidos em definitivo (48). A hiper-homocisteinemia parece por sua vez ter um papel mais modesto nos enfartes lacunares isolados do que nas ASBRE, tendo sido sugerido que o seu papel preferencial na génese destas últimas é mediado pela disfunção endotelial (43; 49). O exercício físico, frequentemente apontado como factor protector para doença cardiovascular, não foi até à data associado a um menor risco de ASBRE. Um primeiro estudo com gémeos monozigóticos não mostrou qualquer associação entre exercício físico e ASBRE (50), e um estudo longitudinal mais recente, com seguimento a 5 anos, não conseguiu demonstrar que a prática de exercício físico regular fosse um factor protector de progressão das ASBRE (51).

Se a existência de um episódio prévio de acidente vascular cerebral (AVC) parece ser igualmente um dos factores de risco importantes para as ASBRE (35; 37; 52), a presença destas parece aumentar o risco de AVC (53). Também aqui a hipertensão surge como elemento chave, tendo sido demonstrado que dentro do grupo de doentes

com AVC agudo, aqueles que apresentam ASBRE têm maior probabilidade de serem hipertensos e de apresentarem enfartes lacunares (sublinhando o papel da doença de pequenos vasos), do que os que não apresentam estas alterações (54).

1.2.4 ETIOPATOGENIA

Apesar da sua relação com a doença vascular, a patogênese das ASBRE não está completamente elucidada. A hipótese mais frequentemente avançada sustenta que estas alterações são provocadas pela isquemia crônica ou por hipoperfusão, em áreas vascularizadas por vasos de pequenas dimensões, sendo a vulnerabilidade da substância branca habitualmente justificada pela sua vascularização de tipo terminal (55; 56; 57). As alterações morfológicas da microcirculação associadas ao envelhecimento incluem alongamento e ectasia, com tortuosidade marcada dos vasos, contribuindo para o alargamento dos espaços de Virchow-Robin, em particular nos núcleos da base e na comissura branca anterior, levando ao chamado *état-criblé*, inicialmente descrito por Maxime Durand-Fardel (58). A tortuosidade parece ser um fenómeno particularmente importante nas artérias medulares longas que vascularizam a substância branca profunda, tendo sido sugerido que o maior comprimento das artérias aumenta o limiar de pressão arterial mínima requerido para uma perfusão adequada – o que se torna especialmente evidente nas regiões periventriculares (11). Se estas alterações parecem explicar, pelo menos em parte, a vulnerabilidade à hipoperfusão, a arteriolesclerose acompanha inevitavelmente o processo de envelhecimento, sendo que a hipertensão e a diabetes mellitus determinam o agravamento da lesão vascular, e aumentam o risco de isquemia associado a flutuações da pressão de perfusão (16; 59). A lesão do parênquima poderá ocorrer secundariamente a diversos mecanismos: isquemia aguda (focal), isquemia crônica, lesão da barreira hemato-encefálica ou auto-regulação deficiente (60). Situações como síncope, paragem cardíaca, arritmias ou crises hipotensivas poderão, não sendo o *primum movens*, ter um papel precipitante (57; 61). A um nível celular, mesmo assumindo que alguns dados neuropatológicos e laboratoriais sustentam o mecanismo isquémico, a complexidade dos mecanismos que determinam a lesão da substância branca representa mais um desafio no estudo desta entidade (62; 63). Admite-se que

os axónios são particularmente susceptíveis aos influxos anómalos de cálcio através de diferentes vias. Oligodendrócitos e bainhas de mielina parecem ser susceptíveis à lesão desencadeada pelo glutamato, sendo que alguns destes processos destrutivos parecem estar sujeitos a modulação por neurotransmissores como o ácido gama aminobutírico e neuromoduladores como a adenosina (7). A inexistência de um biomarcador das ASBRE reflecte, entre outras, as dificuldades na compreensão da sua etiopatogenia. Apesar de terem sido avançados alguns candidatos, nenhum parece ser suficientemente específico. A disrupção da barreira hemato-encefálica foi documentada pela captação de contraste em RM de doentes com ASBRE, tendo sido sugerido que poderia contribuir para a génese das lesões (60). A presença de níveis aumentados de diferentes substâncias no LCR foi igualmente relatada, mas parece ser apenas consequência da desmielinização associada e não específica das ASBRE. Entre estas encontram-se: sulfatídeo, um glicosíngolípido que se acumula na mielina (64); metaloproteínases, frequentemente implicadas nos processos de inflamação do SNC, incluindo disrupção da barreira hemato-encefálica e destruição da mielina (65); sub-unidade leve dos neurofilamentos, componentes do citoesqueleto concentrado nos axónios mielinizados (66).

1.2.5 PATOLOGIA

A atrofia da substância branca terá sido inicialmente descrita por Otto Binswanger em 1893, cujo nome muitas vezes, ainda hoje, é conotado com “encefalopatia arteriosclerótica subcortical”, designando um quadro de demência progressiva associado a este achado (67). A distinção desta entidade da “degeneração arteriosclerótica com envolvimento cortical”, aquilo que é por vezes designado como encefalopatia multienfartes, terá sido feita logo nesta altura. A título de curiosidade, registre-se que nesta descrição inicial parecia não existir um envolvimento evidente da substância branca frontal, como se descreve actualmente. Ainda olhando para as descrições iniciais, constata-se que, pouco depois da descrição de Binswanger, em 1901, Pierre Marie viria a relatar os achados patológicos do que ele próprio denominou *état lacunaire*, no qual um quadro de demência associado à presença de múltiplas lacunas era descrito (68). Desde essa altura e até aos dias de hoje, os

conceitos de interpenetração e separação destas duas entidades, ASBRE e enfartes lacunares, permanecem presentes no espírito da maior parte dos investigadores (69). Ao longo do tempo, esta associação foi documentada em múltiplos trabalhos, surgindo a hipertensão, invariavelmente apontada como responsável por ambos os achados (36; 37; 38; 55). Em qualquer caso, a apreciação das alterações patológicas das ASBRE deverá ser feita preferencialmente nas zonas isentas de enfartes lacunares (70).

A caracterização detalhada das alterações patológicas subjacentes às ASBRE é limitada pela escassez de estudos existentes (26; 62; 70; 71; 72; 73; 74; 75). Os substratos patológicos incluem diferentes aspectos e os trabalhos publicados, maioritariamente descritivos, parecem nem sempre ser concordantes. Admite-se que os critérios de selecção utilizados nos diferentes estudos possam contribuir para a heterogeneidade dos achados (62). Nos casos em que as lesões são menos exuberantes, existe frequentemente dificuldade em demonstrar alterações no exame macroscópico e por vezes, até mesmo em individualizar as lesões no exame microscópico (76). À medida que a severidade das lesões aumenta, a heterogeneidade dos achados diminui, pelo que existirá porventura um enviesamento no sentido da descrição dos casos mais graves, bem como das regiões mais afectadas (70; 76). Os achados patológicos descritos incluem: áreas de enfarte incompleto, de edema e gliose, associadas a desmielinização e palidez da substância branca, por vezes com aspectos de espongiose difusa (vacuolização), frequentemente com perda axonal (Figura 3) (26; 70; 74; 77; 78). Estas alterações envolvem a substância branca profunda, poupando as fibras em U (79). A rarefacção da mielina, o achado mais frequentemente descrito nas ASBRE, é acompanhada invariavelmente pela diminuição do número de células oligodendrogliais (72; 71). Os axónios poupados encontram-se afilados e fragmentados. O tecido encontra-se alterado pela presença dispersa, ainda que pouco exuberante, de astrócitos reactivos. Uma reacção macrofágica ténue sublinha as características regressivas do processo (74; 80).

De forma distinta, nos enfartes lacunares, os quais resultam em geral da oclusão total ou subtotal de uma arteríola, existe na fase aguda uma intensa reacção astrocitária, e, na fase crónica, um contínuo de alterações perifocais que se estendem desde a cavidade necrótica à substância branca normal, incluindo zonas de atingimento intermédio do parênquima (77; 80). Paralelamente, achados típicos de

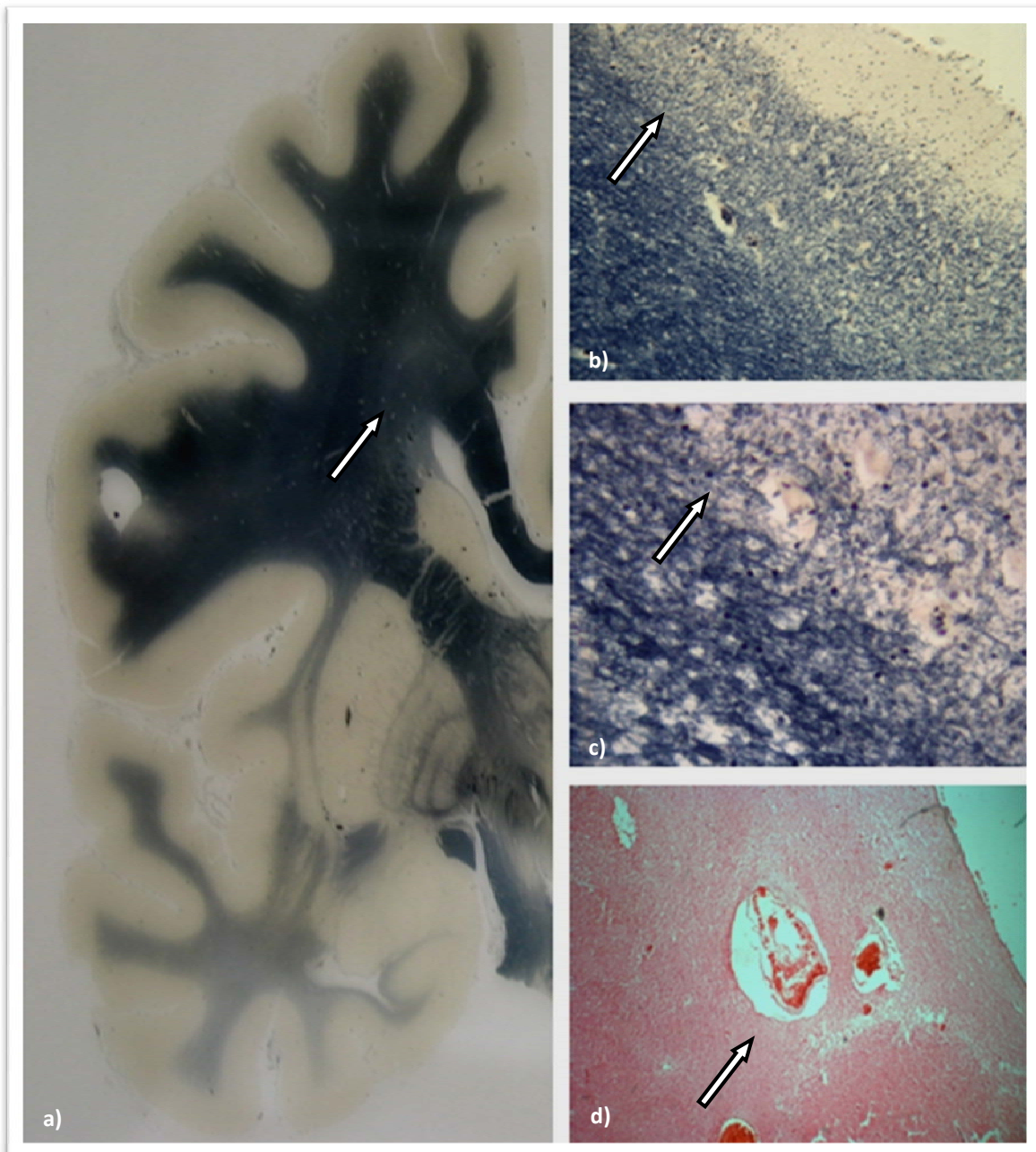


Figura 3 - Patologia das ASBRE. a) Corte coronal do hemisfério cerebral esquerdo. A seta indica a substância branca lesada (Woelke - coloração para a mielina); b) Maior ampliação da zona lesada (seta), evidenciando a transição com a sã (Woelke x4); c) Mesma região, com palidez e rarefação miélinica e perda axonal (Woelke x10); d) Idêntica região - arteriosclerose de duas arteríolas perfurantes com espessamento da respectiva parede e retração do parênquima circunvizinho (HE x4)

arteriosclerose e espaços perivasculares de Virchow-Robin dilatados são frequentemente registrados em associação quer às ASBRE, quer aos enfartes lacunares (78). O espectro de alterações vasculares estende-se desde o espessamento e hialinização da parede vascular associada a arteriosclerose, até à lipohialinose (um termo que se refere a uma maior desorganização estrutural da parede arterial com

macrófagos esponjosos) e necrose fibrinóide (81). Embora existam poucos trabalhos patológicos recentes, parece consolidar-se a convicção de que a menor frequência deste achado pode estar relacionada com um melhor controlo da tensão arterial (82). Os dados patológicos disponíveis sustentam a etiologia isquémica das ASBRE, mesmo sem esclarecerem em definitivo o mecanismo de produção das lesões. Um estudo recente sugere que, mais do que a previamente apontada diminuição da densidade vascular, a qual poderá estar relacionada apenas com a idade, a perda da integridade microvascular é um factor preditivo de severidade das ASBRE (75). Esta alteração estrutural do endotélio vascular parece relacionar-se com um aumento da permeabilidade, como sugerem os resultados deste trabalho, que documentam o compromisso da barreira hemato-encefálica nas zonas com lesão da substância branca. Adicionalmente, outros mecanismos poderão concorrer na génese das ASBRE, como é o caso da angiopatia amilóide – admite-se que a deposição de amilóide nos vasos que vascularizam a substância branca profunda, em associação com os fenómenos escleróticos anteriormente descritos, possa contribuir para reduzir a perfusão (62). Habitualmente considerada característica da doença de Alzheimer (DA), a angiopatia amilóide tem vindo a ser discutida de forma cada vez mais frequente em associação com as ASBRE (83; 84). Nomeadamente, alguns casos de angiopatia amilóide familiar, nos quais surgem alterações da substância branca de características sobreponíveis às ASBRE, suportam a ideia de que esta entidade, por si só, é suficiente para as produzir.

1.2.6 PROGNÓSTICO

Em relação ao significado prognóstico das ASBRE, existem diversos estudos que ilustram maior susceptibilidade à doença cerebrovascular, à doença cardiovascular e à morte de causa vascular (85; 86; 87). Nomeadamente no que respeita ao AVC parece existir um risco aumentado de ocorrência e de recorrência (53; 87; 88). Particularmente importante no que respeita ao enfarte lacunar, o risco parece no entanto estender-se também aos enfartes corticais (89). Um estudo recente documentou um risco acrescido de maior extensão de lesão isquémica na fase aguda, o qual poderá contribuir para um risco acrescido de maior severidade (90). Mais do

que um marcador de doença vascular, existe actualmente evidência suficiente para afirmar que as ASBRE são um factor de risco independente de AVC.

Um maior risco de compromisso funcional global associado às ASBRE reflecte provavelmente os riscos acrescidos de outras complicações: motoras, com aumento do risco de quedas; cognitivas, com maior risco de desenvolver demência; do humor, com risco aumentado de sintomas depressivos; das funções esfincterianas; de outras complicações médicas, como maior risco de pneumonia, ainda que por mecanismos não completamente esclarecidos (87; 91; 92).

Convém ainda lembrar que a presença das ASBRE poderá ter implicações na terapêutica dos doentes com AVC. Mesmo sem uma explicação evidente, possivelmente porque diferentes mecanismos estão em jogo, foi documentado um maior risco cirúrgico no tratamento da estenose carotídea sintomática nos doentes com ASBRE (93). A incidência aumentada de hemorragia cerebral relacionada com iatrogenia, seja na anticoagulação, seja na trombolise, ilustra possivelmente a fragilidade vascular associada às ASBRE (94; 95; 96). Paralelamente, as sequências de

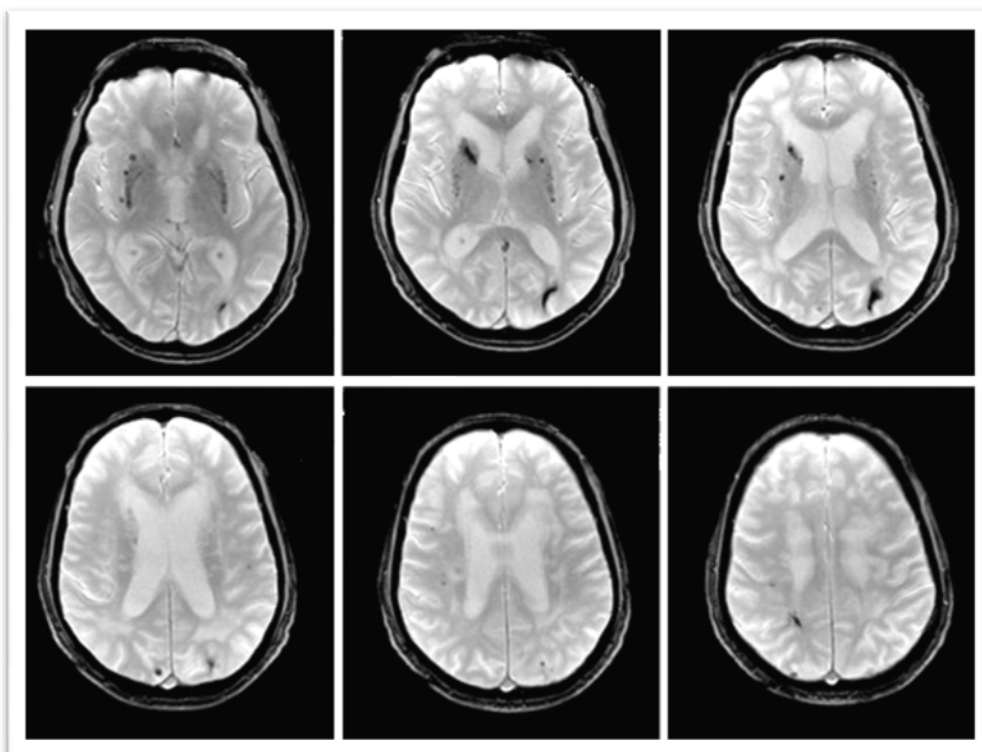


Figura 4 – Micro-hemorragias – Sequência RM ponderada em T2 eco de gradiente (T2*), mostrando pequenos depósitos de hemossiderina, correspondendo a micro-hemorragias, num doente com ASBRE. Da esquerda para a direita, cortes axiais passando pelos ventrículos laterais, desde o pavimento até ao tecto. (Nota: o doente é o mesmo apresentado nas figuras 1 e 2)

RM de Eco de Gradiente têm vindo a documentar a presença de micro-hemorragias associadas às ASBRE, ainda que as implicações prognósticas das mesmas não estejam definitivamente esclarecidas (Figura 4) (97; 98).

1.2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Embora a etiologia vascular pareça estar na base destas alterações, é necessário fazer o diagnóstico diferencial com outras entidades, incluindo alterações genéticas que podem por si só ser responsáveis pelo aparecimento de alterações imagiológicas de características semelhantes (ou eventualmente contribuir para o aparecimento ou agravamento das ASBRE) (25; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105). Se algumas destas entidades são mais frequentemente detectadas em crianças e adultos jovens, por vezes, as próprias características imagiológicas podem ajudar no diagnóstico diferencial, (alterações disseminadas, bem delimitadas, simétricas, ou interessando regiões específicas). Mas na generalidade, a exclusão de uma etiologia diferente assenta numa cuidadosa avaliação clínica. Entre as entidades geneticamente determinadas, o CADASIL (*cerebral autosomic dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) merece porventura um destaque especial, visto ser frequentemente apontado como modelo de estudo de demência vascular subcortical (106). Trata-se de uma doença monogénica na qual a leucoencefalopatia surge geralmente em idades mais jovens, permitindo por isso mesmo apreciar a sua expressão sem a presença de outras alterações que ocorrem na senescência, nomeadamente, sem achados patológicos de DA. Contudo, o mecanismo pelo qual leva ao aparecimento de lesões da substância branca permanece por esclarecer. Apresenta características imagiológicas típicas que incluem não só, alterações da substância branca em localizações que podem apontar o diagnóstico desta entidade, como é o caso do pólo temporal ou da cápsula externa, mas também, zonas que são frequentemente interessadas pelas ASBRE (Figura 5).

Outras entidades, cujo fenótipo imagiológico deve igualmente ser contemplado no diagnóstico diferencial, ainda que clinicamente apresentem características que geralmente as permitem distinguir das ASBRE, incluem: esclerose múltipla, encefalite aguda disseminada, angeíte primária do SNC, desmielinização pós traumática,

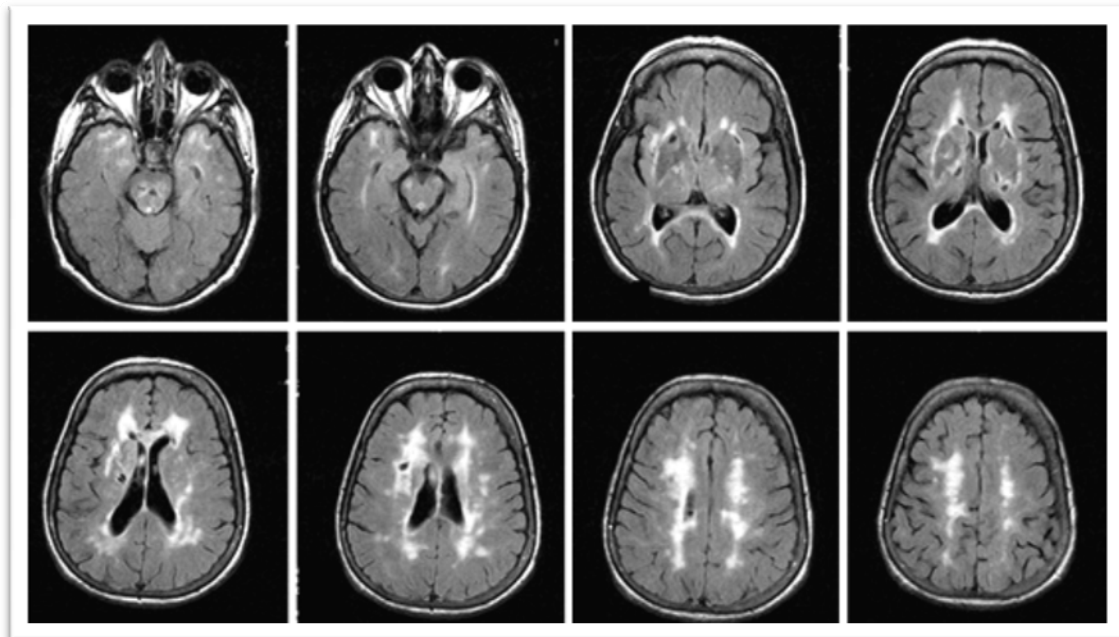


Figura 5 – CADASIL – Sequência RM ponderada em T2 Fast FLAIR, mostrando as localizações características das lesões da substância branca nesta entidade, no pólo temporal e na cápsula externa, e o aspecto sobreponível às ASBRE no centro semi-oval. Da esquerda para a direita, cortes axiais passando desde o nível do pólo temporal até ao nível do centro semi-oval.

leucoencefalopatia multifocal progressiva, linfoma primário do SNC, hidrocefalia de pressão normal, leucoencefalopatia de origem tóxica ou radiógena e algumas leucodistrofias (e.g. leucodistrofia metacromática, doença de Krabbe, *Vanishing White Matter*) (25; 107; 108; 109; 110). Na Tabela 1 apresenta-se uma abordagem imagiológica do diagnóstico diferencial das ASBRE, com base no mecanismo fisiopatológico (9).

1.2.8 CARACTERIZAÇÃO IMAGIOLÓGICA

O advento das novas tecnologias de imagem veio trazer novos pontos de vista relativamente às alterações do SNC, tanto nos processos patológicos, quanto no envelhecimento normal. Inicialmente a TC e posteriormente a RM deram um contributo decisivo na apreciação imagiológica do SNC. Devido à sua alta sensibilidade para estudar a substância branca, a RM tornou-se a ferramenta de escolha para esta estrutura, tendo permitido reconhecer um número elevado de lesões, algumas delas aparentemente imprevistas, mesmo na população considerada normal. A utilização de

Tabela 1 – Diagnóstico Diferencial das ASBRE em RM

Fisiopatologia	Entidades
Hipóxia / Isquémia	Hereditárias
	D metabolismo lípidos (eg. Hiperlipidemia familiar, D Fabry)
	D metabolismo aminoácidos (eg. Fenilcetonúria, Hiperhomocisteinemia)
	D mitocondriais (e.g. MELAS, Síndrome de Kearns-Sayre)
	Angiopatas Amilóides Familiares (e.g. HCHWA-D, HCHWA-I)
	Etiologia desconhecida (e.g. CADASIL, Moya-Moya, Rendu-Osler-Weber)
	Adquiridas
	Hipertensão (Macroangiopatia e microangiopatia)
	Hipotensão (Enfartes em territórios fronteira)
	Aterosclerose (e.g. Idiopática, Diabetes Mellitus)
Inflamação	Embolismo (e.g. cardíaco, arterial)
	Etiologia desconhecida: (e.g. D Alzheimer, HPN)
	Degeneração Walleriana
	Esclerose múltipla e suas variantes
	D Inflamatórias desmielinizantes periféricas (e.g. CIDP)
	Vasculite (e.g. LES, D Behcet)
	Sarcoidose
Outra	D Inflamatórias intestinais
	D Infecciosas (e.g. D Lyme, VIH, Herpes Simplex, LEMP)
	D Post-Infecciosas (e.g. EAD)
	Toxico-Metabólicas (e.g. Mielinólise centro-pontica, intoxicação CO)
	Traumáticas (e.g. Contusão, Radiação)
	Etiologia desconhecida (e.g. D Erdheim Chester, Histiocitose Sistêmica)

D: Doença; MELAS: Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes; HCHWA-D: Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis Dutch type; HCHWA-I: Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis Icelandic type; CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy; HPN: Hidrocefalia de Pressão Normal; CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana; LEMP: Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva; EAD: Encefalite aguda disseminada; CO: Monóxido de carbono.

outras modalidades imagiológicas, ainda que revelando informações hemodinâmicas e metabólicas importantes, como os ultrassons (111), o PET (112), ou o SPECT (113), tem sido preterida em favor da RM na apreciação morfológica da substância branca, face à melhor resolução desta última.

As sequências RM ponderadas em T2 parecem ser particularmente úteis para o estudo da substância branca. Entre estas, incluem-se: densidade protônica, T2 convencional e

as posteriormente desenvolvidas, *fast spin echo* (FSE) e *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR). A combinação destas últimas, (T2 Fast FLAIR), parece apresentar algumas vantagens, na medida em que a redução do contraste entre substância cinzenta e branca proporciona um padrão de fundo homogêneo com sinal reduzido, no qual sobressaem as lesões da substância branca (9).

As ASBRE, observadas como áreas hipodensas em TC, surgem em RM como áreas hiperintensas nas sequências ponderadas em T2, não sendo detectáveis nas sequências ponderadas em T1 (25). Têm características morfológicas próprias, aparecendo em geral no indivíduo idoso, como o seu próprio nome indica, e surgem com frequência associadas a outros achados sugestivos de doença vascular, dos quais devem ser distinguidas (Tabela 2).

Tabela 2 – Diagnóstico diferencial imagiológico das lesões vasculares da substância branca

	Enfarte Lacunar	EP Virchow-Robin	ASBRE
TC	Hipo- Densidade	Hipo - Densidade	Hipo – Densidade
RM – T1	Hipo - Intensidade	Hipo - Intensidade	Iso – Intensidade
RM – T2	Hiper – Intensidade	Hiper – Intensidade	Hiper – Intensidade
RM – FLAIR / D PROT	Hipo - Intensidade	Iso – Intensidade	Hiper – Intensidade

EP: Espaços Perivasculares; D PROT: Densidade protônica

Existe em geral uma má demarcação das ASBRE nos exames de imagem, não sendo aparente um território vascular específico e frequentemente associando-se um alargamento difuso dos ventrículos laterais. Estas características podem ser usadas para as diferenciar dos enfartes isquêmicos, os quais se apresentam bem delimitados, seguindo um território vascular específico e se encontram habitualmente associados a um alargamento focal do ventrículo lateral homolateral (25; 114). Mais especificamente, os enfartes lacunares constituem áreas de destruição tissular focal no território de uma artéria perfurante, com hipodensidade central em TC, aparecendo com hipossinal nas sequências ponderadas em T1 e em FLAIR (i.e. comportam-se como o LCR), por vezes apresentando uma discreta hiperintensidade à periferia em FLAIR (Figura 6). A separação dos enfartes lacunares dos espaços alargados de Virchow-Robin parece muitas vezes difícil, pelo que é necessário observar o

comportamento das lesões em diferentes ponderações e ter em mente as suas localizações preferenciais (115). Nos indivíduos idosos, os espaços perivascularares de Virchow-Robin aparecem muitas vezes dilatados na base do cérebro. Encontram-se dispostos à volta das artérias, apresentando uma predilecção pela região da comissura branca anterior (Figura 7) (116).

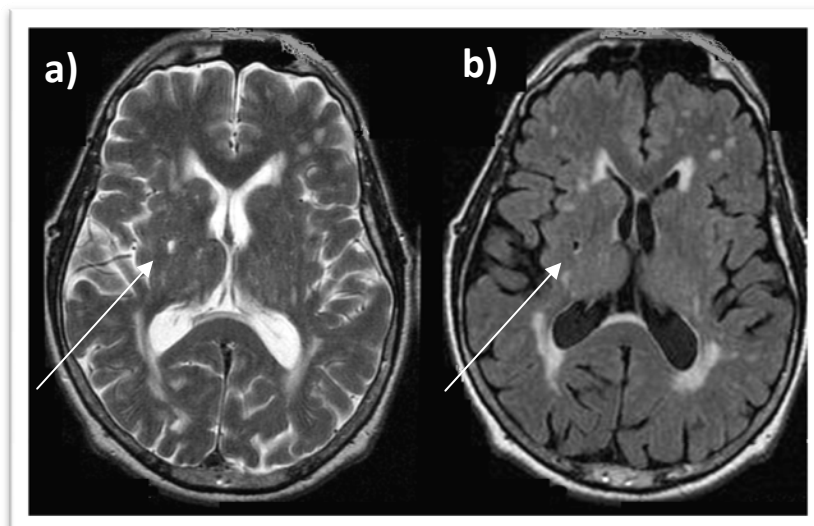


Figura 6 - Enfarte lacunar em RM - a) Corte axial, sequência ponderada em T2 FSE; b) Corte axial, sequência ponderada em T2 Fast FLAIR.

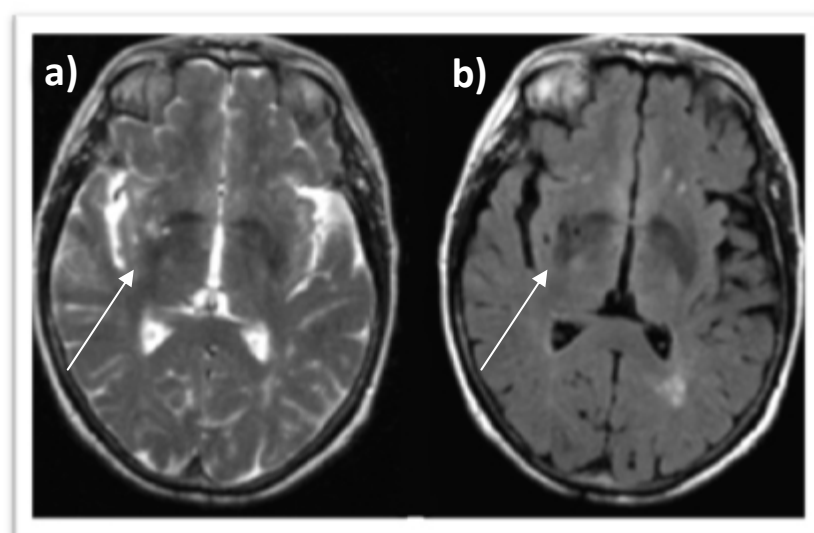


Figura 7 - Espaços perivascularares de Virchow-Robin dilatados - a) Corte axial, sequência ponderada em T2 FSE; b) Corte axial, sequência ponderada em T2 Fast FLAIR.

A extensão das ASBRE parece ser altamente variável, englobando um espectro que se estende desde lesões confinadas às regiões periventriculares, até ao envolvimento difuso de todo o centro semi-oval. No entanto, é necessário sublinhar a noção, possivelmente consensual, de que as alterações adjacentes aos ventrículos, incluindo focos de hiper-sinal nas sequências T2, realçando os contornos dos cornos ventriculares (*caps*), ou dispostos em finas linhas paralelas ao limite lateral (*bands*), são um fenómeno dito normal em indivíduos idosos, correspondendo provavelmente a alterações não isquémicas, como gliose subependimária e descontinuidade do limite endimário (Figura 8) (16; 117; 118).

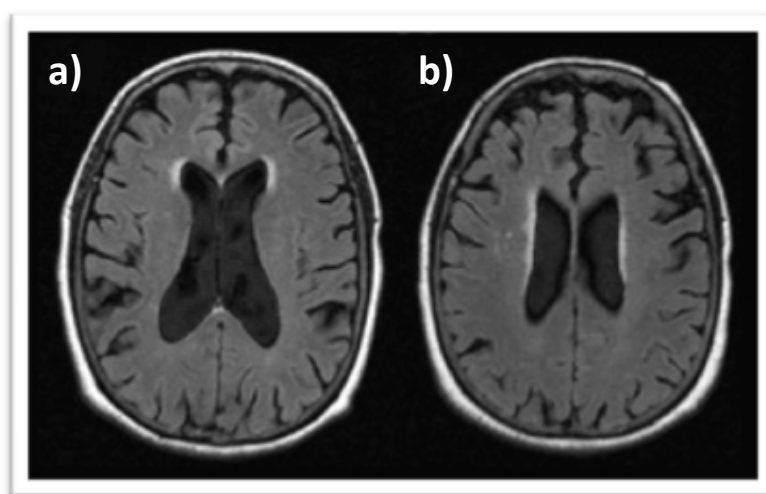


Figura 8 – Cortes axiais, sequência ponderada em T2 Fast FLAIR – a) Focos de hiper-sinal realçando os contornos dos cornos ventriculares (*caps*); b) Focos de hiper-sinal dispostos em linhas paralelas ao limite lateral (*bands*).

Topograficamente, as zonas de predilecção das ASBRE são relativamente bem conhecidas, atribuindo-se habitualmente a susceptibilidade regional ao tipo de vascularização dominante. A predilecção das ASBRE pela substância branca profunda frontal e parieto-occipital parece ser um dado bem documentado (Figura 9) (9). Frequentemente observa-se um padrão de distribuição com predominância de uma destas regiões (com envolvimento preferencial anterior, ou posterior), não obstante, na maior parte dos estudos efectuados, as correlações clínicas são frequentemente atribuídas a um achado designado por ASBRE e não a uma localização cerebral precisa desse mesmo achado, não existindo uma exploração detalhada do paradigma topográfico lesional.

A quantificação da lesão, a sensibilidade da técnica utilizada na detecção da lesão, o

padrão de distribuição lesional e a documentação da sua progressão constituem problemas metodológicos importantes no estudo das ASBRE. As várias escalas desenvolvidas para estudar as ASBRE apresentam limitações relacionadas com as dificuldades na reprodutibilidade e com os chamados efeitos de “chão” e de “tecto”, levantando questões na caracterização de uma entidade nosológica, que tem sido definida com base na sua expressão imagiológica genérica e não no substrato fisiopatológico (114; 119). Não surpreende pois que estas mesmas escalas, enquanto instrumentos de medida, apresentem resultados distintos no que respeita às correlações com as variáveis clínicas e demográficas (120; 121; 122; 123; 124; 125). Em relação à progressão das ASBRE, embora se admita que existe um contínuo que se estende desde lesões puntiformes até alterações confluentes, a possibilidade de que, pelo menos em alguns casos, as primeiras possam corresponder a uma entidade etiologicamente distinta, não pode ser descartada (126; 127; 128). Acontece que a eventual elucidação deste problema por estudos histopatológicos é limitada pela escassez de material disponível (26; 70; 74). Independentemente da verificação ou não desta hipótese, os estudos longitudinais publicados até à data sugerem que, para além da hipertensão e da idade, a extensão da lesão no momento da inclusão, parece ser um factor preditivo de progressão das ASBRE (36; 126; 129).

Face ao exposto, tem vindo a ser defendida a utilização de métodos quantitativos automatizados para quantificação do volume total das ASBRE (130; 131). Adicionalmente, a utilização deste tipo de métodos permite igualmente quantificar outras alterações imagiológicas concorrentes: atrofia cortical (cerebral e cerebelosa), atrofia do hipocampo (ou do complexo hipocampo-amígdala), alargamento do sistema ventricular e diminuição do volume do corpo caloso (132). No entanto, estes métodos requerem acesso a uma tecnologia sofisticada, são morosos e necessitam de protocolos uniformizados para que possam ser usados de forma sistemática, o que limita a sua utilização na prática clínica. Além disso, a quantificação do volume lesional não tem em conta o eventual impacto de diferentes tipos de lesão, não sendo possível inferir a existência ou não de lesão axonal, o que será, possivelmente, o mais importante do ponto de vista clínico. Posto de outra forma, o eventual desfasamento entre alterações visualmente sobreponíveis e diferentes gradações de compromisso funcional na transmissão neuronal não pode ser ignorado (61; 131).

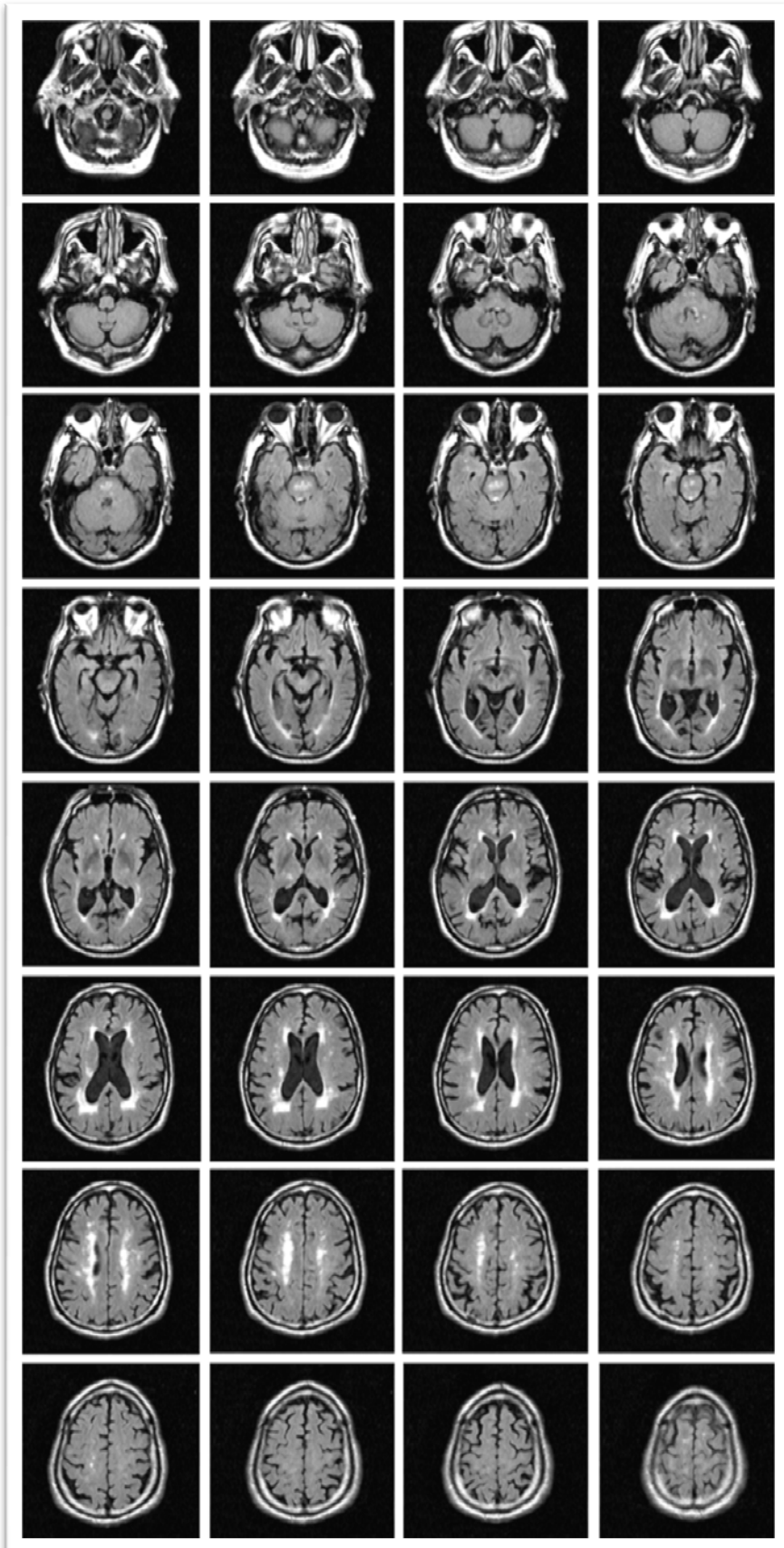


Figura 9 - Distribuição topográfica das ASBRE em RM, imagens ponderadas em T2 Fast-FLAIR. Cortes axiais desde o buraco magno até à convexidade, permitindo observar as áreas de predileção das ASBRE.

Paralelamente, o desenvolvimento de métodos mais sensíveis de RM para detecção das ASBRE tem vindo a ser conhecido recentemente, incluindo métodos que utilizam espectroscopia, perfusão, transferência de magnetização e difusão (DWI) (57; 133; 134; 135). Estes métodos têm-se revelado úteis para avaliar alterações subtis, podendo por vezes detectar alterações na substância branca que visualmente parecia normal, conseqüentemente sugerindo que a destruição da mielina possa existir, antes mesmo da visualização morfológica do processo (136).

As sequências de difusão parecem ser particularmente interessantes para o estudo das ASBRE. A imagem gerada pelos mapas DWI permite o estudo dos chamados coeficientes de difusão aparente (CDA), uma técnica que quantifica a difusão da água nos tecidos e que parece ter uma particular sensibilidade para o estudo da isquémia. O tensor de difusão (DTI) constitui um método mais sofisticado que se baseia no mesmo princípio, mas que proporciona informação sobre a magnitude e direccionalidade da difusão. As membranas axonais e a mielina comportam-se como barreiras à difusibilidade da água, pelo que a lesão destas estruturas leva ao aumento da difusão e à redução da anisotropia fraccional, a medida de direccionalidade utilizada em DTI (137; 138; 139). Este parâmetro varia assim de forma inversa ao CDA, admitindo-se que permita investigar a integridade microestrutural dos tecidos, apontando o compromisso específico de determinadas fibras (tractografia). Contudo, a forma como estas alterações se relacionam com os fenótipos clínicos continua por esclarecer em definitivo (140).

Foi demonstrado um aumento do CDA nas ASBRE, possivelmente, causado pela lesão vascular, a qual determinaria a disrupção das barreiras anatómicas. Adicionalmente, este aumento foi documentado não apenas nas lesões, mas também na substância branca aparentemente normal (SBAN) das regiões adjacentes, sendo que em ambas as localizações este aumento parece progredir ao longo do tempo (133). A maior sensibilidade desta técnica para as lesões estruturais da substância branca permite correlações mais precisas com as funções cognitivas e motoras, tendo sido efectuados diversos estudos em voluntários idosos saudáveis (137; 138; 141; 142; 143; 144). No entanto, existem muito poucos trabalhos com esta técnica que se tenham debruçado sobre doentes com ASBRE (139; 145). No que respeita à avaliação do CDA na substância branca de regiões ditas distantes, (ainda que englobando fibras de

projecção potencialmente lesadas pelas ASBRE), não existem dados publicados na literatura. O caso dos circuitos entre o cérebro e o cerebelo merecerá porventura particular interesse, na medida em que a influência nos comportamentos motores poderá ser determinante, existindo trabalhos que ilustram o aumento do CDA no cerebelo na sequência de AVC hemisférico contralateral (146).

1.2.9 FENÓTIPOS CLÍNICOS

O significado clínico das ASBRE não está completamente esclarecido e o estado funcional dos seus portadores não parece ser obrigatoriamente idêntico. Não obstante, tem vindo a ser documentada a sua relação com o declínio de algumas áreas específicas: funções cognitivas, desempenho motor, humor, motivação e continência de esfíncteres (28; 147; 148). Nos últimos anos, diferentes estudos longitudinais debruçaram-se sobre estas áreas, contudo a aderência dos doentes que neles participa constitui um problema, face ao elevado risco de abandono nas avaliações de seguimento, com números de doentes perdidos da ordem dos 20% a 40% na maior parte dos estudos. O impacto real das ASBRE poderá assim estar subestimado, visto que os doentes que completam os estudos parecem ser não só os mais jovens, mas também os menos dependentes, os que têm menos factores de risco vasculares e os que possuem maiores níveis de escolaridade (149).

Diversos estudos mostraram, por um lado, que a prevalência das ASBRE é maior em doentes com compromisso cognitivo do que em indivíduos aparentemente normais e, por outro, que a presença destas alterações aumenta o risco de desenvolver demência (27; 91; 150). Diversos estudos longitudinais mostraram existir uma relação entre a progressão das ASBRE e o declínio cognitivo (44; 151; 152; 153). Contudo, o espectro das alterações cognitivas associadas às ASBRE estende-se desde a presença de défices subtis, revelando apenas uma lentificação do raciocínio, até quadros explícitos de demência subcortical (147). Estudos transversais documentaram o compromisso preferencial das funções executivas, ilustrado pelo compromisso de diversos elementos chave directamente implicados como a atenção, concentração, capacidade para mudar de tarefa, velocidade de processamento da informação, memória de trabalho, pensamento abstracto e capacidades visuo-espaciais, sugerindo como

possível explicação a desconexão entre o lobo frontal e as estruturas subcorticais (91; 139; 154; 155; 156; 157; 158). Estas funções seriam posteriormente testadas em estudos longitudinais, com grandes números de doentes, os quais parecem confirmar esta especificidade cognitiva das ASBRE (44; 159; 160). O compromisso da memória (imediate e remota), ainda que relatado em associação às ASBRE, não é nem tão precoce, nem tão proeminente quanto na DA (161). Existe ainda alguma evidência de que a severidade das ASBRE está associada a um pior desempenho cognitivo global, sendo que a velocidade de processamento da informação parece ser uma das componentes afectadas em quase todos os domínios cognitivos (91; 159; 161). Possivelmente, estas alterações reflectem-se na adaptação a situações mais complexas do dia-a-dia, em especial sempre que está implicado mais do que um processo cognitivo em simultâneo.

Nem sempre é fácil demonstrar uma relação entre as ASBRE e os resultados dos diferentes testes cognitivos (27; 119; 162; 163; 164; 165). Uma explicação possível tem a ver com a adequação dos mesmos. No passado, existiu alguma controvérsia relativamente ao compromisso cognitivo associado às ASBRE gerada pela avaliação dos doentes com o *Mini Mental Status Test* (MMS), uma prova mais dirigida para a avaliação da memória, relativamente insensível à disfunção executiva e sem cotação do factor tempo (166). Acontece que, à semelhança do MMS, a maior parte das provas previamente utilizadas foram desenvolvidas tendo como referência a DA, na qual o perfil neuropsicológico é distinto. Só muito recentemente, o *National Institute for Neurological Disorders and Stroke* e o *Canadian Stroke Network* recomendaram uma bateria específica para avaliar o compromisso cognitivo de origem vascular, (cobrindo 4 domínios cognitivos distintos: funções executivas, linguagem, organização visuo-espacial e memória) (167). Paralelamente, refira-se que também os critérios de diagnóstico utilizados na demência vascular se centraram inicialmente no compromisso da memória (168). Só posteriormente, com a definição de demência vascular subcortical, o enfoque seria colocado no compromisso das funções executivas, sendo as ASBRE e os enfartes lacunares apontados como o seu substrato patológico (169). A presunção de que, pelo menos em alguns casos, o quadro de compromisso cognitivo subcortical surgia de forma insidiosa e evoluía para um quadro de demência, e o reconhecimento crescente de fenótipos de compromisso cognitivo

sem demência (170; 171), levaria ao conceito de Défice Cognitivo de Causa Vascular sem Demência, interpretado como estágio inicial do compromisso cognitivo de causa vascular e possível janela terapêutica no sentido de prevenir estádios mais avançados, ou seja a demência (172).

Outros problemas metodológicos na avaliação cognitiva prendem-se, por um lado, com o facto da maior parte dos estudos se centrarem na gravidade das lesões, sendo que poucos se terão dedicado a investigar as localizações específicas das mesmas, e por outro, com a eventual influência de achados como espaços de Virchow-Robin dilatados e enfartes lacunares, frequentemente descritos em associação às ASBRE e por vezes mascarados pelo envolvimento difuso da substância branca (173; 174; 175). Um estudo longitudinal recente chamou mesmo a atenção para a importância de quantificar os enfartes lacunares, uma vez que tanto estes quanto as ASBRE, de forma independente, e por sua vez independentemente dos factores de risco vasculares, se correlacionarem com a deterioração cognitiva (147). A existência concomitante de outras doenças neurológicas, tais como a DA, ou a Demência de Corpos de Lewy, poderá também influenciar de forma significativa a avaliação cognitiva destes doentes (176). O reverso também é verdade, na medida em que as ASBRE poderão ter um papel amplificador dos défices cognitivos e adicionar o compromisso das funções executivas, no espectro de demência cortical que se encontra nessas entidades (177; 178). A presença de atrofia do lobo temporal, em particular do hipocampo, um marcador muito sensível de DA, bem como de atrofia cortical (frontal, temporal, parietal), deve igualmente ser tida em conta (132). Ainda que, possivelmente, contribuam de forma isolada para o compromisso cognitivo, um efeito sinérgico com as ASBRE não pode ser descartado (176; 179; 180).

As alterações do humor também têm sido apontadas como um potencial equivalente clínico das ASBRE. A hipótese da “depressão vascular” terá sido sugerida inicialmente com base em casos de indivíduos idosos, sem história prévia de compromisso do humor, que desenvolviam depressão, e em dados de base hospitalar que indicavam que as ASBRE eram particularmente prevalentes nestes indivíduos (181; 182). Estudos de base populacional documentaram esta relação entre as ASBRE e a depressão no idoso, tendo sido sugerido que a relação entre ambas poderia estar de alguma forma ligada ao compromisso cognitivo, quer como potencial explicação deste último, quer

como consequência do mesmo (183; 184). Os resultados do estudo LADIS sustentam que existe uma relação entre as ASBRE, a depressão e a incapacidade funcional no idoso, apontando-lhe ainda responsabilidades na génese de alguma incapacidade “escondida” em indivíduos não dependentes (92; 185). Contrariando esta tese, um estudo longitudinal publicado em 2006, com uma amostra de 527 doentes com mais de 70 anos, não encontrou relação entre a progressão das ASBRE e o desenvolvimento de sintomas depressivos (186). A hipótese de que as ASBRE precedem o aparecimento dos sintomas depressivos, poderá ser aventada como potencial explicação, mas, independentemente disso, a duração e tratamento destes sintomas não parecem alterar a evolução das ASBRE (187; 188).

A diminuição da motivação, com apatia, abulia e asponteineidade, foi igualmente descrita em associação às ASBRE, sendo que a sua apreciação nem sempre é fácil na presença de sintomas depressivos e de lentificação cognitiva que frequentemente surgem nos doentes com ASBRE (189; 190; 191).

As alterações motoras constituem, a par da deterioração cognitiva, um dos principais factores determinantes de incapacidade no idoso. Disfunção motora significando alguma limitação funcional, foi identificada em 14% dos indivíduos entre os 65 e os 75 anos, subindo este valor para 50% por volta dos 85 anos (192). Múltiplos factores podem contribuir para o compromisso motor no idoso, não obstante, diversos estudos chamaram a atenção para o potencial papel das ASBRE como factor preditivo independente (34; 148; 193; 194; 195). As alterações da marcha parecem ser as mais frequentemente associadas às ASBRE. Mesmo tendo em conta que anatomia funcional da marcha é mal conhecida, a substância branca profunda parece fundamental na integração dos diversos circuitos que contribuem para este comportamento motor complexo, englobando diferentes regiões anatómicas. O envolvimento estratégico de algumas destas regiões poderá justificar o compromisso da marcha mas a identificação das mesmas está longe de ser conhecida (196). Os conceitos actuais apontam para um compromisso inicial subtil e um curso progressivo das dificuldades na marcha associadas às ASBRE. A marcha descrita é de tipo apráxico, de pequenos passos, com base alargada, lentificada e hesitante (197). Numa primeira fase o encurtamento do passo e a diminuição da cadência necessitarão, provavelmente, de uma análise computadorizada para serem evidenciadas (198; 199). As alterações da postura e as

dificuldades nas mudanças de direção serão então as alterações mais facilmente percebidas, com perturbação do equilíbrio e aumento do risco de queda (200; 201; 202). Mais tarde surge o envolvimento dos mecanismos de controlo do início do movimento, com fenómenos de bloqueio (*freezing*) da marcha e finalmente a ocorrência de quedas, levando, em última análise, à imobilidade (193; 203). Outras alterações motoras descritas em associação às ASBRE incluem diminuição da força muscular e da destreza (documentada por provas de função interessando também os membros superiores), disartria, disfagia, tremor e rigidez (40; 204). Importa lembrar, no entanto, que existem alguns problemas de nomenclatura e dificuldades de classificação relacionados, entre outros, com os métodos utilizados para estudar o compromisso motor (205). A maior parte dos estudos que se debruçaram sobre a relação entre o compromisso motor e o impacto funcional das ASBRE utilizaram testes de função dos membros inferiores, tais como o *Short Physical Performance Battery* (SPPB) (206). Este parece ser um instrumento fiável, podendo ser um preditor de institucionalização e mortalidade. Idosos com dificuldades de mobilização, identificados por este teste, têm uma progressão acelerada das ASBRE, sugerindo que estas mesmas dificuldades possam ser um bom marcador da gravidade destas alterações (202; 206). Por outro lado, doentes com ASBRE com compromisso da mobilidade parecem ter um risco acrescido de eventos vasculares e mortalidade, pelo que a avaliação imagiológica deverá ser sempre complementada pela investigação funcional, com particular atenção para as funções motoras (207).

A disfunção urinária poderá representar igualmente um equivalente clínico das ASBRE. Queixas como urgência, incontinência e nictúria têm vindo a ser apontadas em associação às ASBRE, tendo sido sugerido que podem mesmo anteceder o surgimento das queixas cognitivas e motoras (208). Contudo, num estudo longitudinal recentemente apresentado, de entre estas, apenas a urgência urinária foi relacionada com a progressão das ASBRE, tendo sido encontrada uma relação com o envolvimento da substância branca periventricular e parieto-occipital, contrariamente ao envolvimento da região frontal, como tinha vindo a ser sugerido pela maior parte dos estudos publicados até à data (209).

A coexistência de diferentes síndromes em associação às ASBRE (compromisso cognitivo, do humor, da marcha e da função urinária) tem sido relacionada com a

disfunção de uma intrincada e complexa rede de conexões entre diferentes áreas cerebrais, maioritariamente localizadas no córtex frontal e em algumas zonas subcorticais. O chamado modelo fronto-subcortical tem vindo a ser consubstanciado em múltiplos estudos, sendo que parece difícil determinar se isto representa o distúrbio de um único circuito neuronal, ou antes o envolvimento simultâneo de múltiplos circuitos adjacentes (210). Por outro lado, os trabalhos realizados até à data, sugerem que a hipertensão poderá ser um determinante major da maior parte destes mesmos síndromes, mas que o seu efeito será de alguma forma mediado pelas ASBRE (202). Só a realização de novos estudos, nomeadamente longitudinais, poderá vir a elucidar o significado clínico das ASBRE e a esclarecer os mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

2. HIPÓTESE E OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESE

O perfil evolutivo das ASBRE pode ser observado em RM e avaliado mediante determinação dos coeficientes de difusão aparente. A progressão das ASBRE associa-se a uma menor independência funcional do idoso. Os fenótipos clínicos são influenciados não só pelo grau de severidade, mas também pela localização preferencial das ASBRE.

2.2 OBJECTIVOS

2.2.1 OBJECTIVO 1

Descrever a evolução imagiológica das ASBRE no intervalo de um ano e analisar a sua expressão clínica e impacto funcional; identificar factores preditivos de progressão das ASBRE e de declínio funcional associado.

2.2.2 OBJECTIVO 2

Descrever a expressão clínica e perfil evolutivo dos doentes com ASBRE com envolvimento preferencial da região parieto-occipital; comparar este grupo de doentes com os doentes com ASBRE, sem envolvimento preferencial desta região.

2.2.3 OBJECTIVO 3

Medir os coeficientes de difusão aparente em doentes com ASBRE, em diferentes localizações da substância branca, incluindo substância branca lesada e substância branca aparentemente normal. Descrever sua evolução temporal no intervalo de um ano e determinar suas correlações clínicas e imagiológicas.

3. METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Mediante observação de um grupo de idosos (>65 anos) com ASBRE documentadas em TC, efectuou-se um estudo com amostra de conveniência, no qual os indivíduos se submeteram a uma avaliação clínica e a uma avaliação complementar, num primeiro tempo (t0) e um ano mais tarde (t1).

Foram compilados dados demográficos e registados dados da história pregressa, história familiar, queixas actuais (motivo de consulta, queixas cognitivas, do humor, motoras e urinárias), co-morbilidades, tratamento em curso, exame físico e exame neurológico. A avaliação complementar incluiu: avaliação do humor, da qualidade de vida, funcional, motora, neuropsicológica, laboratorial, neurosonológica e imagiológica. A investigação imagiológica teve por base a Ressonância Magnética (RM), com particular destaque para a avaliação das sequências ponderadas em difusão. O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do hospital em que foi realizado o estudo (cópia da respectiva aprovação em anexo, identificada com o número 1). Todos os doentes foram observados no Serviço de Neurologia do hospital em que foi realizado o estudo e deram o Consentimento Informado para participar no estudo (cópias em anexo da folha de informação e de consentimento informado identificadas com os números 2 e 3, respectivamente), sendo o seu Médico de Família informado por escrito (cópia em anexo identificada com o número 4).

O trabalho recebeu o patrocínio da Bristol-Myers Squibb, Portugal, (Bolsa de Investigação em Doenças Cérebro-vasculares, cópia do certificado de atribuição em anexo identificada com o número 5).

3.2 ELABORAÇÃO DA AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Entre Outubro de 2001 e Dezembro de 2003, todos os doentes com mais de 65 anos, portadores de ASBRE (documentadas por TC), enviados à Consulta Externa de Neurologia de um hospital universitário central, foram convidados a participar no estudo. Sempre que manifestaram interesse em participar, os doentes foram observados para verificação dos critérios de inclusão / exclusão e os exames de TC foram observados por um Neurorradiologista para confirmar a presença das ASBRE. Os doentes seleccionados, após assinatura do consentimento informado, foram incluídos consecutivamente. Constituiu-se assim uma amostra de conveniência em que todos os doentes provinham da área de referência do hospital. Os motivos de referência à consulta encontram-se descritos na caracterização da amostra. O motivo da realização dos exames de TC crânio-encefálica, utilizados para inclusão, não teve, em nenhum dos casos, qualquer relação com o estudo, tendo estes sido realizados a pedido do Médico de Família que enviou o doente à Consulta de Neurologia.

Para serem incluídos no estudo os doentes deviam preencher os seguintes critérios de inclusão:

1. Idade \geq 65 anos;
2. Independência funcional no momento da inclusão no estudo definida segundo a Escala de Actividades Instrumentais da Vida Diária IADL (pontuação igual a 1 em todos os itens desta escala, ou em todos excepto dois nos quais seria permitida uma pontuação igual a 2, sendo a escala aplicável em pelo menos 4 dos itens contemplados) (211);
3. Ausência de enfermidades que pudessem, à partida, deteriorar o estado de saúde de forma passível de condicionar o seguimento;
4. Existência de um acompanhante contactável;
5. Presença de ASBRE em TC, validada por Neurorradiologista e obedecendo à seguinte definição: alterações da substância branca profunda caracterizadas por diminuição da densidade (densidade intermédia entre a substância branca normal e o LCR), não restritas à substância branca periventricular, em áreas de limites mal definidos, sem uma etiologia plausível identificada (114).
6. Consentimento informado.

Os critérios que determinaram a exclusão dos doentes foram os seguintes:

1. Doença crónica incapacitante, doença neurológica não relacionada com as ASBRE, demência, ou doença psiquiátrica grave;
2. Episódio prévio de AVC menos de 3 meses antes da data de inclusão;
3. Episódio prévio de AVC Major (*Modified Rankin Scale* ≥ 3) (212; 213);
4. Analfabetismo ou compromisso prévio da linguagem;
5. Leucoencefalopatia de origem diversa (imunológica, desmielinizante, tóxica ou infecciosa);
6. Contra-indicações gerais para realização de um exame de RM (marca passo artificial, ou próteses metálicas).

3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA E AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR, DEFINIÇÕES E TESTES UTILIZADOS

As observações clínicas, avaliações laboratoriais, neuropsicológicas e imagiológicas foram realizadas, por diferentes observadores a quem foram ocultados os resultados das restantes avaliações (isto é, foram efectuadas de forma cega). No cômputo geral, as diferentes avaliações, tanto no momento da inclusão (t0), como na avaliação a um ano (t1), foram completadas, para cada doente, num prazo máximo de três semanas (instrumento de notação em anexo, identificado com o número 6).

Relativamente aos doentes que abandonaram o estudo, isto é, não completaram a segunda avaliação, obtiveram-se por via telefónica, através de questionário efectuado ao acompanhante, elementos relativos a alterações do estado civil, ou condições de vida, situação profissional, alterações no tratamento e hábitos, hospitalizações e avaliação funcional (questionário telefónico em anexo identificado com o número 7).

A colheita de dados demográficos e a avaliação clínica (bem como a avaliação motora, funcional, da qualidade de vida e do humor), foram efectuadas numa única sessão por um Neurologista.

As definições dos diferentes parâmetros registados encontram-se nos artigos referenciados no texto, sendo descritas, aquelas que foram julgadas mais relevantes para o presente trabalho e remetidas para anexo as restantes (anexo identificado com o número 8). Os parâmetros para os quais não existe uma referência nem uma definição foram estabelecidos de acordo com o julgamento clínico do observador.

3.3.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

3.3.1.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIO-DEMOGRÁFICA

As características sócio-demográficas registadas foram as seguintes: idade, sexo, estado civil, condições de vida (em casa sozinho; em casa com o cônjuge; em casa com outros; institucionalizado), número de anos de escolaridade (≤ 4 , 5-9, 10-12, >12), profissão (gestão / direcção; encarregado / técnico diferenciado; empregado de escritório / técnico não diferenciado; empregado de serviços; vendedor; agricultor;

dona de casa; outros) e situação profissional (no activo; reformado) (214).

3.3.1.2 HISTÓRIA PREGRESSA E HISTÓRIA FAMILIAR

Na história pregressa foram registados os seguintes parâmetros (obtidos mediante interrogatório do doente e consulta de registos clínicos): enfarte agudo do miocárdio (215), angina (216), valvulopatia cardíaca (217), insuficiência cardíaca (218), arritmia cardíaca, fibrilhação auricular (219), hipertensão arterial (incluindo anos de duração) (220), doença arterial periférica (221), diabetes mellitus (222), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia (223), enxaqueca, enxaqueca com aura (224), uso de tabaco (nunca fumou; fumou no passado: fumou regularmente em qualquer período da vida, mas deixou de o fazer há mais de 12 meses, aquando da inclusão no estudo; fumador actual: fumava à data de inclusão no estudo), consumo de álcool e respectiva quantificação (uma garrafa de cerveja 330 ml, um copo de vinho 115 ml, ou uma bebida destilada 45 ml, contêm aproximadamente 10 g de álcool cada) depressão (225), doença da glândula tiroideia, crises epiléticas (226), episódios sincopais e traumatismos cranianos. Na história familiar foram registados os seguintes parâmetros, obtidos mediante interrogatório do doente e do seu acompanhante: AVC, hipertensão, diabetes mellitus, hiperlipidemia, enxaqueca, epilepsia, doença psiquiátrica e demência. Foi registada a utilização dos seguintes fármacos: antagonistas do Cálcio, beta-bloqueantes, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas dos receptores da angiotensina II, agonistas alfa-2, diuréticos, nitratos, inotrópicos cardíacos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetares, estatinas, antidiabéticos orais, insulina, antidepressivos, sedativos, inibidores da acetilcolinesterase, glutamatérgicos, anticolinérgicos e levodopa.

3.3.2 PARÂMETROS AVALIADOS NO MOMENTO DA INCLUSÃO E A UM ANO

3.3.2.1 AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA

Os exames de RM foram efectuados num centro de Ressonância Magnética, na proximidade do hospital em que foi realizado o estudo, sempre pelo mesmo

Neurorradiologista que realizou ainda a análise das imagens e aplicou as escalas para quantificação das ASBRE. A análise das sequências de difusão foi delineada em conjunto com um Físico Médico, sendo o desenho das regiões de interesse (RDI) e medição dos coeficientes de difusão aparente (CDA) realizados sempre pelo mesmo observador, no caso um Neurologista. As avaliações imagiológicas foram feitas de forma cega: o Neurorradiologista que aplicou as escalas e o Neurologista que mediu os CDA, desconheciam os resultados das avaliações um do outro; foram ocultadas as datas de realização dos exames, não havendo forma de identificar se o exame em causa tinha sido efectuado na avaliação inicial (t0), ou na avaliação a um ano (t1); foram ocultados os resultados das restantes avaliações efectuadas para o estudo.

A aquisição de imagem foi feita num equipamento General Electric Sigma CV/i 1,5 T. A cabeça foi examinada desde o buraco magno até à convexidade. O protocolo utilizado obedeceu aos seguintes parâmetros: Sagital T1 (FOV de 24 cm, espessura de 5mm, gap de 1,5mm, matriz 256x224, nex 2); Densidade protónica (DP) e T2 fast spin echo (T2 FSE) (ET = 4, TR 4000, TE 102, FOV de 22 cm, espessura de 4mm, gap de 0, matriz

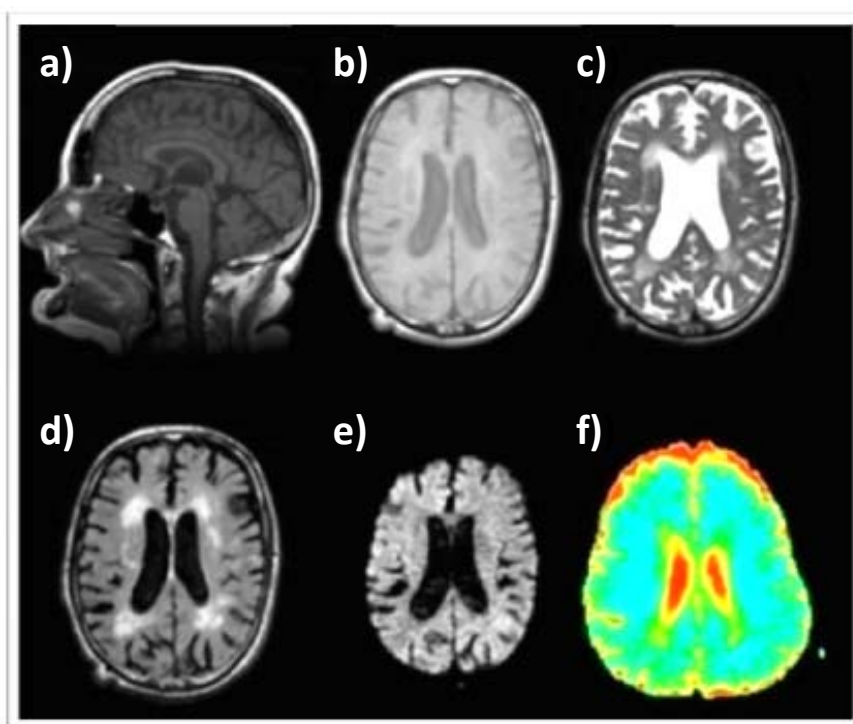


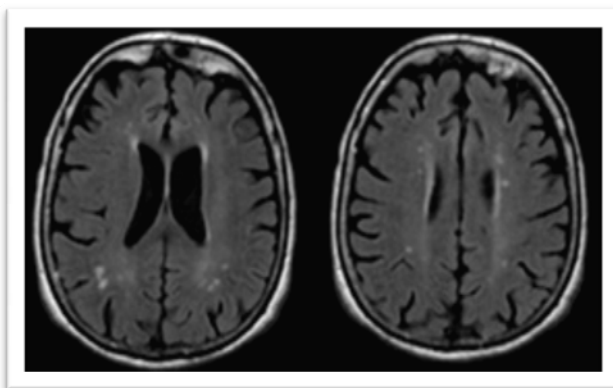
Figura 10 - Protocolo de imagem: a) Sequência localizadora - Corte sagital sequência ponderada em T1; b) Corte axial sequência ponderada em densidade protónica; c) Corte axial sequência ponderada em T2 FSE; d) Corte axial sequência ponderada em T2 Fast FLAIR; e) Corte axial sequência de difusão; f) Corte axial mapa CDA.

320x256, nex 2 e ET = 16, TR 4000, TE 102, FOV de 22 cm, espessura de 4mm, gap de 0, matriz 320x256, nex 2); T2 Fast FLAIR (TR 10000, TE 130, FOV de 24 cm, espessura de 4mm, gap 0 - aquisição dupla, matriz 256x192, nex 2); DWI (TR 10000, TE 120ms, FOV de 32 cm, espessura de 5mm, gap 0, matriz 128x128, nex 1, b=0 e b=1000 s/mm², os gradientes de difusão foram aplicados ao longo dos 3 eixos principais, x, y, z) (Figura 10).

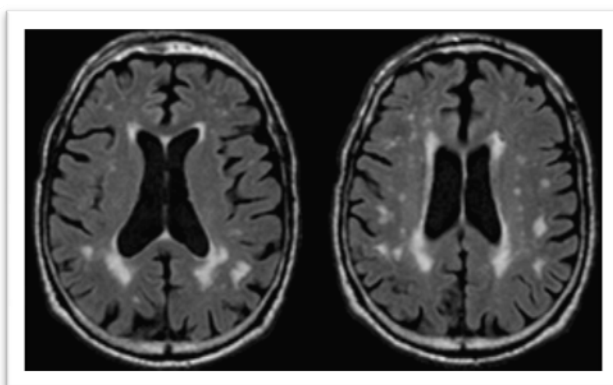
A definição utilizada para as ASBRE foi a seguinte: áreas mal definidas de hipodensidade em TC, hiperintensidade nas sequências DP, T2 e FLAIR, não visualizáveis em T1, ou apresentando no máximo hipointensidade ténue, interessando a substância branca, de limites mal definidos e sem uma etiologia plausível identificada (114). Para a quantificação das ASBRE foram utilizadas duas escalas visuais que foram aplicadas na sequência FLAIR (sempre que necessário com revisão da sequência T2): escala de Fazekas e escala Age-Related White Matter Changes (ARWMC) (121; 125). Na primeira existem apenas três gradações: ligeira, moderada e grave (Figura 11). À primeira, corresponde a existência de lesões puntiformes, à segunda, a de lesões em início de confluência e à terceira, a de lesões confluentes com envolvimento difuso.

A escala ARWMC divide a substância branca em regiões e atribui uma pontuação para cada uma das regiões: frontal (correspondendo à substância branca do lobo frontal, tendo como referência o sulco central), parieto-occipital (correspondendo à substância branca do lobo parietal e occipital), temporal (correspondendo à substância branca do lobo temporal) e infra-tentorial (correspondendo à substância branca do tronco cerebral e cerebelo). Em cada uma destas as ASBRE são pontuadas de 0 a 3, em que 0 corresponde a ausência de lesões, 1 a lesões focais, 2 a lesões em início de confluência e 3 a envolvimento difuso da região (com ou sem envolvimento das fibras em U). Para o envolvimento dos núcleos da base (correspondendo ao estriado, globo pálido, tálamo, cápsula interna, cápsula externa, cápsula extrema e ínsula) é também aplicada uma pontuação de 0 a 3, em que 0 corresponde a ausência de lesões, 1, a uma lesão focal (≥ 5 mm), 2, a mais do que uma lesão focal e 3, a lesões confluentes. Da soma das diferentes pontuações registadas em cada região bilateralmente obtém-se o valor final que pode ir de 0 a 30.

Grau 1 (Ligeiro) da escala de Fazekas – Lesões puntiformes. Cortes axiais passando pelos ventrículos laterais. Sequência ponderada em T2 Fast FLAIR.



Grau 2 (Moderado) da escala de Fazekas - Lesões em início de confluência. Cortes axiais passando pelos ventrículos laterais. Sequência ponderada em T2 Fast FLAIR.



Grau 3 (Grave) da escala de Fazekas – Lesões confluentes. Cortes axiais passando pelos ventrículos laterais. Sequência ponderada em T2 Fast FLAIR.

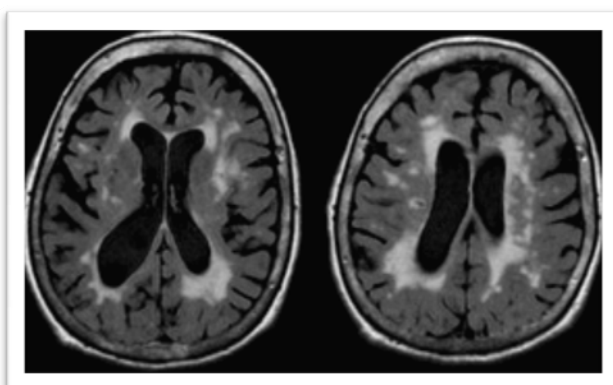
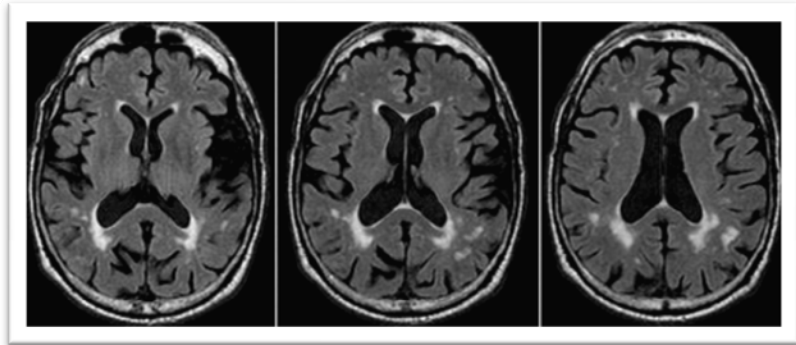


Figura 11 – Escala de Fazekas, de cima para baixo, Grau 1 (Ligeiro), Grau 2 (Moderado) e Grau 3 (Grave)

No sentido de avaliar os doentes com envolvimento preferencial da região parieto-occipital utilizou-se a escala ARWMC para definir o grupo com envolvimento preferencial desta região. A definição utilizada foi a seguinte: pontuação na região parieto-occipital superior em 2 ou mais pontos, à pontuação obtida na região frontal (Figura 12).

ASBRE com distribuição preferencial pela região posterior. Cortes axiais passando pelos ventrículos laterais, sequência ponderada em T2 Fast FLAIR



ASBRE sem distribuição preferencial entre regiões. Cortes axiais passando pelos ventrículos laterais, sequência ponderada em T2 Fast FLAIR

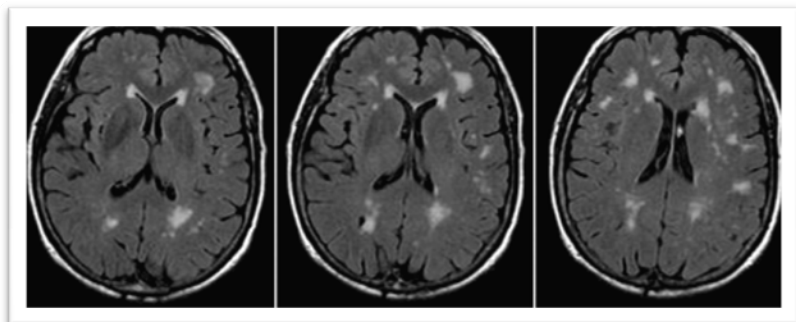


Figura 12 – Exemplos de doentes com distribuição preferencial posterior das ASBRE (em cima) e sem distribuição preferencial posterior das ASBRE (em baixo)

A identificação de lesões vasculares estabelecidas e respectiva quantificação foi realizada separadamente. Os enfartes lacunares foram identificados de acordo com a seguinte definição: destruição tissular focal com um tamanho máximo de 15 mm de diâmetro, margens claramente definidas com hipodensidade central em TC e diminuição de sinal em RM nas sequências T1, DP e FLAIR, apresentando-se com aumento de sinal em T2. (9; 114; 227). Os enfartes territoriais foram definidos como áreas hipodensas em TC, de dimensões superiores a 15 mm, no parênquima encefálico na distribuição de um território arterial, ou numa zona de fronteira de territórios arteriais, evoluindo o sinal nas sequências RM de forma idêntica aos enfartes lacunares (227). Foi registado o número e localização de lesões vasculares estabelecidas (hemisfério direito / hemisfério esquerdo / infratentorial).

A avaliação dos CDA nas sequências de difusão foi realizada directamente nos mapas

CDA gerados pelos dados da DWI. Para efectuar as medições dos CDA na substância branca frontal lesada (SBFL), isto é sobre as ASBRE adjacentes ao corno frontal do ventrículo lateral, utilizou-se uma RDI oval de 30 voxel (desvio padrão $\leq 10\%$), mantendo sempre uma distância igual ou superior a 4 voxel do limite ventricular. Para estudo dos CDA na substância branca aparentemente normal (SBAN) foram utilizadas RDI circulares com aproximadamente 58 voxel (desvio padrão $\leq 10\%$) que foram colocadas bilateralmente nas seguintes localizações: frontal, parieto-occipital e pedúnculos cerebelosos médios, sempre evitando cuidadosamente as áreas lesadas (Figura 13). Dois cortes consecutivos foram utilizados para a SBAN frontal e parieto-occipital. O tamanho das RDI e os planos seleccionados para todas as medições foram escolhidos com base na necessidade de obter medições consistentes, evitando regiões nas quais se encontrasse simultaneamente substância branca normal e substância branca lesada, o que obrigou a uma primeira avaliação para verificar a exequibilidade das medições nos planos escolhidos.

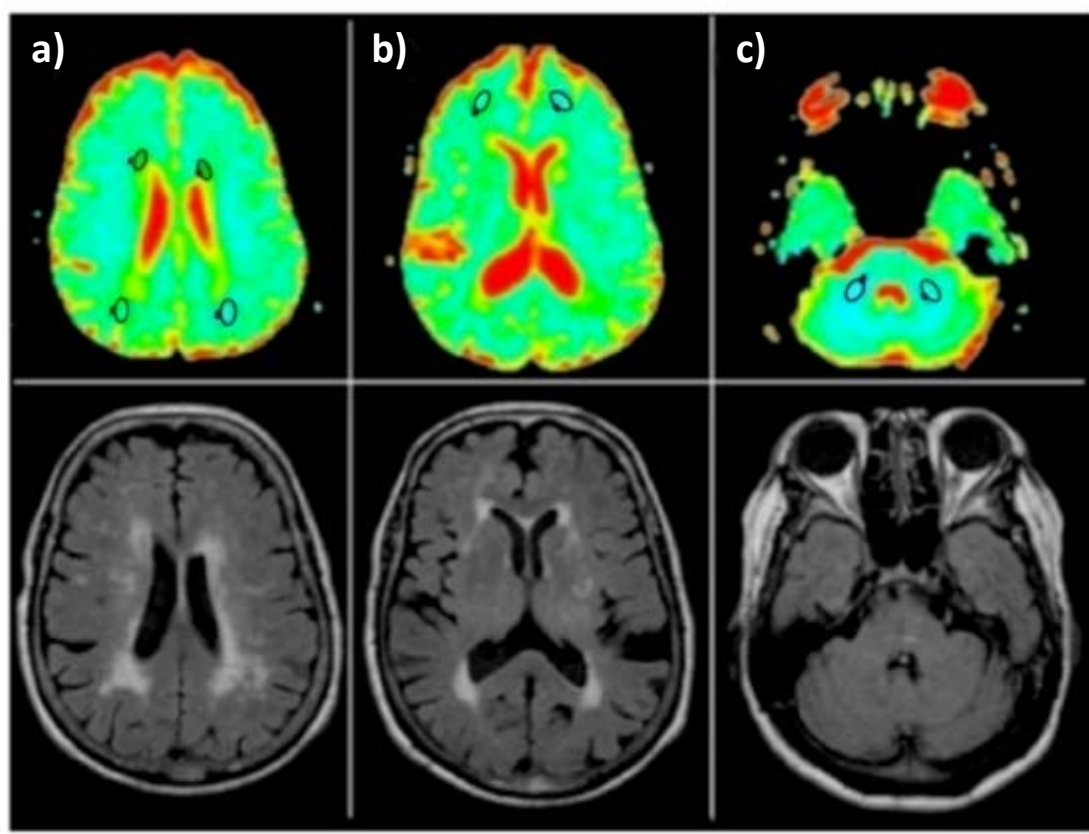


Figura 13 – Localização das RDI - Em cima: localização das RDI nos mapas CDA. a) SBFL e SBAN parieto-occipital, b) SBAN frontal, c) pedúnculos cerebelosos. Em baixo: planos correspondentes em T2 Fast FLAIR.

3.3.2.2 PARÂMETROS CLÍNICOS

Na história actual foram registados os seguintes parâmetros: queixas de dificuldades na marcha, quedas no último ano, queixas cognitivas (compromisso da memória, outras queixas cognitivas e alterações de comportamento, esta última segundo informação do acompanhante), queixas urinárias (nictúria, número de vezes que urina durante a noite, aumento da frequência, incontinência e urgência), queixas visuais (uso de óculos, problemas na visão mesmo com óculos, ambliopia mono ou binocular), queixas auditivas (diminuição da acuidade, acufeno, surdez uni ou bilateral), vertigem recorrente, doença pulmonar crónica obstrutiva (228), osteoartrose (229), fractura do colo do fémur, dor crónica (230), outras doenças relevantes (descrição), hospitalizações nos últimos 3 anos, consumo de álcool (com quantificação), uso de tabaco (com quantificação) e prática de exercício físico (pelo menos 30 minutos de exercício físico aeróbico, pelo menos 3 vezes por semana) (231). A história prévia de AIT (incluindo número de eventos) e AVC (incluindo número de eventos, tipo de episódio, classificação clínica e causa presumível) foi registada junto com uma descrição clínica sumária do evento (232; 233; 234; 235).

Do exame geral foram registados pulso (número de batimentos por minuto e presença de arritmia) e tensão arterial, sendo feita uma descrição sumária de outras alterações. Do exame neurológico foram registados os seguintes parâmetros como variável dicotómica (normal / alterado, ou presente / ausente): marcha, estação de pé, sinais extra-piramidais, sinais piramidais, sinais de lesão do segundo neurónio, sinais cerebelosos, alterações da sensibilidade, compromisso da linguagem, disfagia, disartria, hipofonia, defeitos de campo visual por confrontação e reflexos primitivos (presença de pelo menos 1).

3.3.2.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A avaliação laboratorial foi realizada no Serviço de Patologia Clínica do hospital onde decorreu o trabalho. Foram registados os seguintes parâmetros: hemoglobina, hematócrito, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas, tempo de protrombina, glicémia, creatinina, colesterol, triglicéridos, T4 livre, TSH, vitamina B12 e VDRL.

3.3.2.4 AVALIAÇÃO NEUROSSONOLÓGICA

Todos os exames foram realizados sempre pelo mesmo Neurologista, com experiência em Neurossonologia, no Laboratório de Ecocardiografia do hospital onde foi realizado o estudo. Os parâmetros neurossonológicos utilizados no estudo foram obtidos com um aparelho Hewlet Packard SONOS 1000, com sonda linear de 8 MHz para estudo dos vasos do pescoço, tendo sido registados os seguintes: espessura intima-media (IMT) medida na artéria carótida primitiva, presença de placa (na artéria carótida primitiva, na bifurcação ou na artéria carótida interna), estenose da artéria carótida interna (>50%), oclusão da artéria carótida interna, estenose / oclusão da artéria vertebral. Para avaliação do índice de pulsatilidade na artéria cerebral média, foi utilizado um aparelho DWL Multidop T, com sonda cega (Doppler pulsado) de 2 MHz (236).

3.3.2.5 AVALIAÇÃO FUNCIONAL

A avaliação funcional foi feita utilizando a escala IADL (211), mediante o interrogatório do acompanhante. Esta escala engloba 8 parâmetros distintos correspondendo a outras tantas actividades de vida diária: telefonar, fazer compras, cozinhar, fazer a lida da casa, cuidar da roupa, utilizar os transportes, ocupar-se dos medicamentos e manejar o dinheiro. Crescentes gradações de compromisso são pontuadas sucessivamente, igualmente por ordem crescente. A pontuação 1 traduz ausência de compromisso. O algarismo 9 traduz a não aplicabilidade da respectiva actividade.

As médias das percentagens registadas num dado momento para a população estudada foram obtidas admitindo que a um grau de funcionalidade máximo, isto é independência em todas as actividades de vida diária, (circunstância na qual todos os indivíduos pontuassem 1 em todos os parâmetros), correspondesse um valor de 100%.

3.3.2.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

A avaliação da qualidade vida foi feita utilizando o EURO-QOL-5D (237). Este instrumento de medida inclui a exploração de cinco dimensões distintas (mobilidade, cuidados pessoais, actividades do dia-a-dia, dor/mal estar e ansiedade/depressão) e a

utilização de uma escala visual (semelhante a um termómetro) com duas extremidades marcadas 100 (melhor estado de saúde possível) e 0 (pior estado de saúde possível), na qual o doente deve assinalar o seu actual estado de saúde. A exploração das cinco dimensões é traduzida num de três resultados possíveis (1, 2 ou 3), os quais correspondem a uma de três alternativas cobrindo o espectro da referida dimensão, (sendo que à primeira corresponde a ausência de compromisso, à última um compromisso máximo e à segunda uma situação intermédia). Estes resultados devem ser utilizados em conjunto com o valor registado na escala visual.

3.3.2.7 AVALIAÇÃO DO HUMOR

A avaliação do humor foi feita utilizando as escalas *Geriatric Depression Scale* (GDS), numa versão modificada com apenas 15 itens (GDS 15) e *Cornell Scale for Depression* (CSD) (238; 239). Os casos de depressão major foram identificados utilizando esta última escala e os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th Ed.* (DSM-IV), sendo feita igualmente a aplicação dos critérios para severidade (incluindo a presença de sintomas psicóticos) e para melancolia (225).

3.3.2.8 AVALIAÇÃO MOTORA

Na avaliação motora foi utilizado o SPPB, o qual inclui três parâmetros: estação de pé, tempo para percorrer 4 metros (na versão utilizada, substituindo os oito pés originalmente propostos) e tempo para sentar e levantar de uma cadeira sem utilizar os membros superiores. Em cada um destes é atribuída uma pontuação entre 1 (mínimo) e 4 (máximo). Uma pontuação total é obtida a partir da soma dos resultados obtidos nestes três parâmetros (206). Com base nessa pontuação total é possível classificar os indivíduos em três grupos (superior para uma pontuação total de 11 ou 12, médio para uma pontuação total de 9 ou 10 e inferior para uma pontuação inferior a 9). Foram ainda utilizadas duas medidas previamente propostas na literatura para avaliação da marcha (tempo para percorrer 8 metros) e do equilíbrio (tempo que consegue sustentar a posição erecta com apoio apenas num dos membros inferiores) (194). Para avaliação da função motora do membro superior, nomeadamente da

destreza manual e planeamento motor foram avaliadas as pinças (entre o primeiro e segundos dedos da mão) segundo a escala da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) em que a pontuação é atribuída de 0 a 4 (0 - Normal; 1 - Discreta lentificação e / ou redução na amplitude; 2 - Moderadamente alterado. Fadiga precoce por vezes com paragem na execução da tarefa; 3 - Severamente alterado. Hesitação frequente no início do movimento ou paragens no meio da execução; 4 - Incapaz de realizar a tarefa) (240) e utilizada a *Grooved Pegboard* na qual foi quantificado o tempo para execução da prova à direita e à esquerda (241). Esta é uma prova de destreza manual envolvendo a coordenação mão-olho. Consiste na colocação de peças em moldes (furos) posicionados ao acaso. Determina-se o tempo que o indivíduo leva a colocar todas as peças com cada uma das mãos.

3.3.2.9 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação neuropsicológica, dada a sua extensão, foi efectuada em duas sessões, em dias distintos e por sua vez, distintos dos dias das restantes avaliações, por Psicólogos do Gabinete de Neuropsicologia do hospital onde foi realizado o estudo.

Procurou-se avaliar o estado mental global e de forma mais específica as capacidades de atenção, funcionamento executivo, memória, orientação, abstracção, capacidades visuo-construtivas e praxias. A bateria aplicada, incluiu múltiplos testes. Para uma avaliação global foram utilizados o MMS, sendo a versão utilizada a adaptada para a população portuguesa (242; 243) e a *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (244), parte cognitiva (ADAS-cog) associada à componente de avaliação vascular (*Vascular Dementia Assessment Scale - VADAS-cog*) (245). Nesta última, aos 11 subtestes iniciais da ADAS-cog, dirigidos às capacidades de memória, compreensão, orientação, praxia construtiva, praxia ideativa, linguagem e discurso espontâneo (adaptada para a versão portuguesa) (246), foram acrescentados seis subtestes para avaliação das capacidades de memória com interferência (prova de evocação com intervalo), atenção / concentração (cancelamento de dígitos e substituição símbolo/dígito) e funções executivas (repetição de dígitos por ordem inversa, labirintos simples e fluência verbal) (247; 248), (refira-se ainda que neste trabalho foi utilizada a versão do estudo *Leukoaraiosis and Disability Study* LADIS a qual apresenta ligeiras diferenças em

relação à original - a prova de evocação de palavras é feita apenas uma vez e a nomeação de objectos é feita por recurso a desenhos) (249). A restante bateria incluiu os seguintes testes: Matrizes Progressivas de Raven, série Ab, para avaliação da capacidade de abstracção e raciocínio não verbal (250; 251); Figura Complexa de Rey-Osterreith, para avaliação da memória visual e função visuo-espacial (para análise foi utilizada a pontuação total) (252); *Stroop*, para avaliação da atenção e flexibilidade mental, bem como resistência à interferência, sendo a análise efectuada com a diferença entre o tempo de realização da parte 3 (prova de interferência) e o tempo de realização da parte 2 (nomeação de cores), aqui também utilizada a versão do estudo LADIS (253; 254); *Trail Making*, para avaliação da atenção e funções visuo-motoras (tendo sido utilizado para análise a diferença entre o tempo de realização da parte B e o tempo de realização da parte A) (255); *Wisconsin Card Sorting* para avaliação da atenção, memória de trabalho, processamento da informação visual, formulação de conceitos e capacidade para mudar de tarefa (tendo sido utilizado para análise a percentagem de erros perseverativos) (256; 257).

Na avaliação a um ano o compromisso cognitivo e eventual evolução para demência foram categorizados mediante critérios definidos na literatura para Defeito cognitivo ligeiro (258), Defeito cognitivo de causa vascular sem demência (DCV) (172), Demência vascular (168), Demência Vascular Subcortical (169) Doença de Alzheimer (259), Demência Fronto-temporal (260) e Demência de Corpos de Lewy (261).

3.4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Para o tratamento estatístico dos dados foi utilizada a versão 12 do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis com frequência absoluta e relativa para variáveis categoriais e média e desvio padrão para as variáveis contínuas. Foram utilizados testes não paramétricos, sempre que não se verificou a normalidade das distribuições (na maior parte das circunstâncias). Para verificar diferenças na ordem de distribuição das variáveis foi aplicado o teste de *Mann-Whitney*; para comparação de proporções foi aplicado o teste exacto de Fisher. Na comparação entre a avaliação inicial e a avaliação a um ano foram aplicados o teste *Wilcoxon Signed Ranks* na comparação da distribuição da ordem das variáveis e o teste *McNemar* na análise de frequências. Para facilitar a sua interpretação, na apresentação dos resultados da análise evolutiva, além dos valores dos limiares de significância dos testes atrás referidos, são apresentadas no texto e nas tabelas as médias de cada parâmetro estudado nos doentes que completaram as duas avaliações. Assim, é necessário ter em atenção que os valores de significância que se apresentam, correspondem aos valores dos testes aplicados. Todos os cálculos e testes de associação entre variáveis ou grupos de indivíduos foram executados para um limiar de significância de 0,05. Não foi feita correcção para comparações múltiplas.

Com o objectivo de explicar a variação registada na imagem, foi efectuada uma regressão logística para identificar os factores de risco que potenciam a sua progressão, com um limiar de significância de 0,05 (não foi identificada nenhuma variável que em análise univariada se comportasse como factor preditivo de progressão, pelo que não houve lugar a análise multivariada inicialmente prevista).

Na análise correlativa de variáveis que respeitavam uma distribuição normal foram utilizados os testes de T para variáveis emparelhadas e as correlações entre estas foram efectuadas com o coeficiente de correlação de *Spearman* ou de *Pearson*. As diferenças entre as médias foram testadas com ANOVA seguida da correcção *post-hoc* de *Bonferroni*. Sempre que se justificou, pelo número elevado de variáveis, um estudo preliminar foi feito usando análise de componente principal. Os valores próprios (*eigenvalues*) maiores que 1 foram considerados factores de saturação (*Loading*).

4. RESULTADOS

Neste capítulo procede-se à caracterização da amostra e apresentam-se os resultados obtidos na avaliação inicial e na avaliação a um ano. Separadamente, apresenta-se a análise em função do grau de severidade das ASBRE, a análise em função do envolvimento preferencial da região parieto-occipital, a análise correlativa do coeficiente de difusão aparente na substância branca hemisférica (imagiológica, cognitiva e motora) e a análise correlativa do coeficiente de difusão aparente na substância branca do cerebelo.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra é uma amostra de conveniência constituída por 30 doentes seleccionados a partir da Consulta Externa de Neurologia do hospital onde decorreu o estudo. Os motivos de referência à consulta de Neurologia foram os seguintes: queixas cognitivas, sem demência (n=6), AVC (n=12), dificuldades na marcha (n=1), sintomas depressivos (n=2), vertigem (n=2), achados imagiológicos detectados em TC (n=4) e outras queixas neurológicas (cefaleia, acufeno, parestesias) (n=3).

A eventual heterogeneidade da população em função do motivo de referenciação, nomeadamente condicionada pelo elevado número de doentes com AVC (40%), foi testada analisando os doentes em três grupos: Grupo 1 - doentes referenciados por AVC; Grupo 2 - doentes referenciados por queixas potencialmente associadas às ABRE (cognitivas, depressivas e da marcha); Grupo 3 - restantes doentes (outras queixas e doentes que foram referenciados pelo achado imagiológico em si mesmo). Compararam-se estes grupos no momento da inclusão (utilizando o teste *T-Student*), nos principais parâmetros do estudo: extensão da lesão da substância branca (ARWMC), desempenho cognitivo global (MMS e ADAScog), desempenho motor (SPPB) e sintomas depressivos (GDS). Apenas foi encontrada diferença significativa quando comparado o desempenho cognitivo do grupo de doentes com AVC com o resto da população utilizando o MMS (28,5 vs 25,1 p=0,04), sendo que esta diferença já não era significativa na escala ADAScog (15,9 vs 17,4 p=n.s.). Não foram encontradas diferenças significativas nos restantes parâmetros, os resultados de cada grupo são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Características da população em função do motivo de referenciação

	ARWMC		SPPB		GDS		MMS		ADAScog		n
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Grupo 1	7,1	3,9	10,5	1,0	4,2	2,8	28,5	1,2	15,9	3,9	12
Grupo 2	8,7	4,6	10,2	1,4	5,4	3,4	25,3	2,9	17,0	6,5	9
Grupo 3	9,8	4,4	9,4	1,1	3,0	2,4	24,8	4,3	17,9	8,0	9

Grupo 1 - doentes referenciados por AVC; Grupo 2 - doentes referenciados por queixas potencialmente associadas às ABRE (cognitivas, depressivas e da marcha); Grupo 3 - restantes doentes (outras queixas e doentes que foram referenciados pelo achado imagiológico em si mesmo). DP: Desvio padrão

4.1.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIO-DEMOGRÁFICA

Dos 30 doentes, 13 (43,3%) eram do sexo feminino e 17 (56,7%) eram do sexo masculino, com uma idade média de 72,5 anos (DP=5,2); 18 encontravam-se casados, 2 divorciados e 10 eram viúvos. Nenhum doente estava institucionalizado, 8 viviam sozinhos, 18 viviam com o cônjuge e 4 encontravam-se em casa acompanhados por familiares. A Tabela 4 descreve o número de anos de escolaridade (média 8,0 anos) e o tipo de profissão que exerceram durante mais tempo, sendo que apenas 4 doentes se encontravam no activo à data do estudo.

Tabela 4 - Caracterização Socio-Demográfica: Anos de escolaridade e Profissão (n=30)

	n	%
Anos de Escolaridade		
≤4	12	40,0
5 – 9	8	26,7
10 – 12	7	23,4
>12	3	10,0
Total	30	100,0
Profissão		
Gestão / Direcção	5	16,7
Encarregado / Técnico diferenciado	6	20,0
Empregado de escritório / Técnico não diferenciado	5	16,7
Empregado de serviços	5	16,7
Dona de Casa	9	30,0
Total	30	100,0

4.1.2 HISTÓRIA PREGRESSA E HISTÓRIA FAMILIAR

A Tabela 5 apresenta a história pregressa, incluindo os factores de risco para doença vascular cerebral e as entidades clínicas potencialmente relacionadas com as ASBRE, ou que de alguma forma possam enviesar a apreciação clínica. A informação foi colectada nos 30 doentes.

Tabela 5 – História Progressa (n=30)

	n	%
Enfarte agudo do miocárdio	3	10,0
Angina de peito	2	6,7
Valvulopatia cardíaca	0	0,0
Fibrilhação auricular	1	3,3
Hipertensão arterial	26	86,7
Doença arterial periférica	2	6,7
Diabetes Mellitus	5	16,7
Hipercolesterolemia	21	70,0
Hipertrigliceridemia	2	6,7
Enxaqueca	6	20,0
Enxaqueca com aura	1	3,3
Consumo álcool actual	12	40,0
Consumo álcool passado	5	16,7
Tabagismo actual	5	16,7
Tabagismo passado	12	40,0
Exercício físico	8	26,7
AVC	12	40,0
AIT	4	13,3
Depressão	9	30,0
Disfunção da glândula tiroideia	3	10,0
Traumatismo craniano	6	20,0
Traumatismo craniano (mais do que 1)	2	6,7
Síncope	2	6,7
Síncope de repetição	2	6,7
DPCO	3	10,0
Osteoartrose	8	26,7
Fractura do colo do fémur	2	6,7
Epilepsia	0	0,0
Dor crónica	1	3,3

Relativamente à hipertensão arterial a média do número de anos desde o diagnóstico era de 7 (DP=5,9). Todos os doentes com diagnóstico de hipertensão arterial estavam a fazer tratamento anti-hipertensor. Tinham história prévia de AVC isquémico menor 12 (40%) doentes e de AIT 4 (13,3%). Nenhum doente tinha história de AVC hemorrágico. A classificação etiológica dos enfartes era a seguinte: 6 enfartes lacunares; 3 enfartes cardioembólicos, 2 enfartes por doença de grandes vasos e 1 de outra causa (dissecção). Do ponto de vista clínico e segundo a classificação *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP), 7 eram síndromes lacunares, 3 enfartes da circulação posterior e 2 enfartes parciais da circulação anterior. Apenas um dos doentes, com AVC lacunar, teve AVC recorrente, igualmente lacunar. Os episódios de AIT foram 2 síndromes sensitivos, 1 síndrome motor e 1 episódio de afasia.

A idade média de início das queixas depressivas (relatadas como depressão reactiva) era de 53,7 anos (DP=14,7).

A Tabela 6 descreve a história familiar de entidades julgadas relevantes para a génese e / ou manifestação clínica das ASBRE. A informação clínica foi colectada nos 30 doentes.

Tabela 6 - História Familiar (n=30)

	n	%
Enxaqueca	5	16,7
Epilepsia	3	10,0
Doença Psiquiátrica	3	10,0
AVC	10	33,3
Demência	10	33,3
Diabetes Mellitus	5	16,7
Hipertensão arterial	16	53,3
Hiperlipidémia	3	10,0

4.2 RESULTADOS OBTIDOS NA AVALIAÇÃO INICIAL E NA AVALIAÇÃO A UM ANO

Todos os doentes incluídos completaram a avaliação inicial mas nem todos completaram a avaliação a um ano, pelo que se refere a cada passo o número de indivíduos a analisar. Para cada parâmetro em que não foi possível completar a avaliação a um ano, é referido o número de doentes não estudados e são apresentados os resultados da avaliação inicial desses doentes. Todos os cálculos efectuados em termos de análise evolutiva contemplam o número de doentes estudados nas duas avaliações, sendo que sempre que esta análise é apresentada cada doente é comparado com ele próprio, tendo por referências a avaliação inicial e a avaliação a um ano.

No decurso do ano em que decorreu o estudo, um doente viria a falecer, na sequência de um episódio de EAM seguido de enfarte da artéria cerebral média direita (de origem cardioembólica). Dos 29 doentes que completaram o estudo, em 2 foi feita apenas avaliação telefónica, por recusa dos doentes em comparecer na consulta. Dos 27 doentes que compareceram na avaliação a um ano, 1 recusou repetir a avaliação imagiológica. Na avaliação a um ano, não se registavam alterações do estado civil, ou condições de habitabilidade, mantendo-se o mesmo número de indivíduos a trabalhar que na altura da inclusão. Registaram-se três hospitalizações duas no doente que viria a falecer e uma outra para cirurgia electiva de catarata. Não se registaram alterações no que diz respeito ao número e tipo de factores de risco. Os fármacos utilizados pelos doentes na avaliação na inclusão (t0) e na avaliação a um ano (t1) encontram-se descritos na Tabela 7. Nenhum doente se encontrava medicado com alfa agonistas, inibidores da acetilcolinesterase, glutamatérgicos, anticolinérgicos ou levo-dopa. Dado o elevado número de doentes medicados com antidepressivos e sedativos, comparou-se (teste *T-Student*) o grupo de doentes medicado com cada um destes fármacos no momento da inclusão e na avaliação a um ano, com os restantes doentes, nos principais parâmetros do estudo (escala ARWMC, SPPB, GDS, MMS e ADAScog), não tendo sido encontradas diferenças significativas, excepção feita ao grupo a fazer antidepressivos, que apresentava nos dois momentos, valores significativamente mais altos na escala GDS (t0 7,1 vs 3,3 p=0,001 e t1 5,7 vs 3,3 p=0,02).

Tabela 7 - Tratamentos em curso na avaliação inicial (t0) (n=30) e na avaliação a um ano (t1) (n=29)

	t0		t1		χ^2
	n	%	n	%	p
β-Bloqueantes	6	20,0	6	20,7	n.s.
Antagonistas do Cálcio	6	20,0	8	27,6	n.s.
Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina	16	53,3	15	51,7	n.s.
Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II	4	13,3	5	16,7	n.s.
Diuréticos	6	20,0	8	27,6	n.s.
Nitratos	1	3,3	0	0	n.s.
Anticoagulantes	1	3,3	1	3,4	n.s.
Antiagregantes plaquetares	23	76,7	24	82,8	n.s.
Inotrópicos positivos	1	3,3	1	3,4	n.s.
Estatinas	14	46,7	15	51,7	n.s.
Anti-diabéticos orais	4	13,3	5	17,2	n.s.
Insulina	1	3,3	1	3,4	n.s.
Sedativos	10	33,3	13	44,8	n.s.
Antidepressivos	7	23,3	10	34,5	n.s.

(n.s.: não significativo)

4.2.1 AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA

Relativamente à presença de lesões isquémicas, na avaliação na inclusão, 5 doentes tinham enfartes lacunares no hemisfério direito e 10 doentes no hemisfério esquerdo, 5 doentes tinham enfartes territoriais no hemisfério direito e nenhum tinha este tipo de lesões no hemisfério esquerdo, 7 doentes tinham enfartes territoriais infra-territoriais. O número de lesões isquémicas constituídas manteve-se nos dois tempos.

Relativamente à quantificação das ASBRE, pela escala de Fazekas, havia na avaliação inicial 15 doentes classificados no grupo ligeiro, 11 no moderado e 4 no grave. Na avaliação a um ano, 4 doentes não realizaram a avaliação (3 pertenciam ao grupo moderado e 1 ao grupo ligeiro). Na comparação da avaliação inicial com a avaliação a um ano, para os grupos ligeiro moderado e grave, os números são os seguintes: 14, 8 e 4 (t0) e 11, 10 e 5 (t1), isto é, houve uma diminuição da percentagem de doentes no grupo ligeiro e um aumento nos grupos moderado e grave (ligeiro $t=0,83$; $p=0,405$;

moderado $t=0,584$; $p=0,561$; grave $t=0,367$; $p=0,715$). Utilizando a escala ARWMC registou-se uma progressão significativa das ASBRE, nos valores totais e alguns dos valores regionais. Os resultados das pontuações na avaliação inicial (t0) e na avaliação a um ano (t1) encontram-se na Tabela 8 e no Gráfico 1.

Tabela 8 – Escala ARWMC na avaliação na inclusão (t0) e a um ano (t1) por região e por lado (n=26)

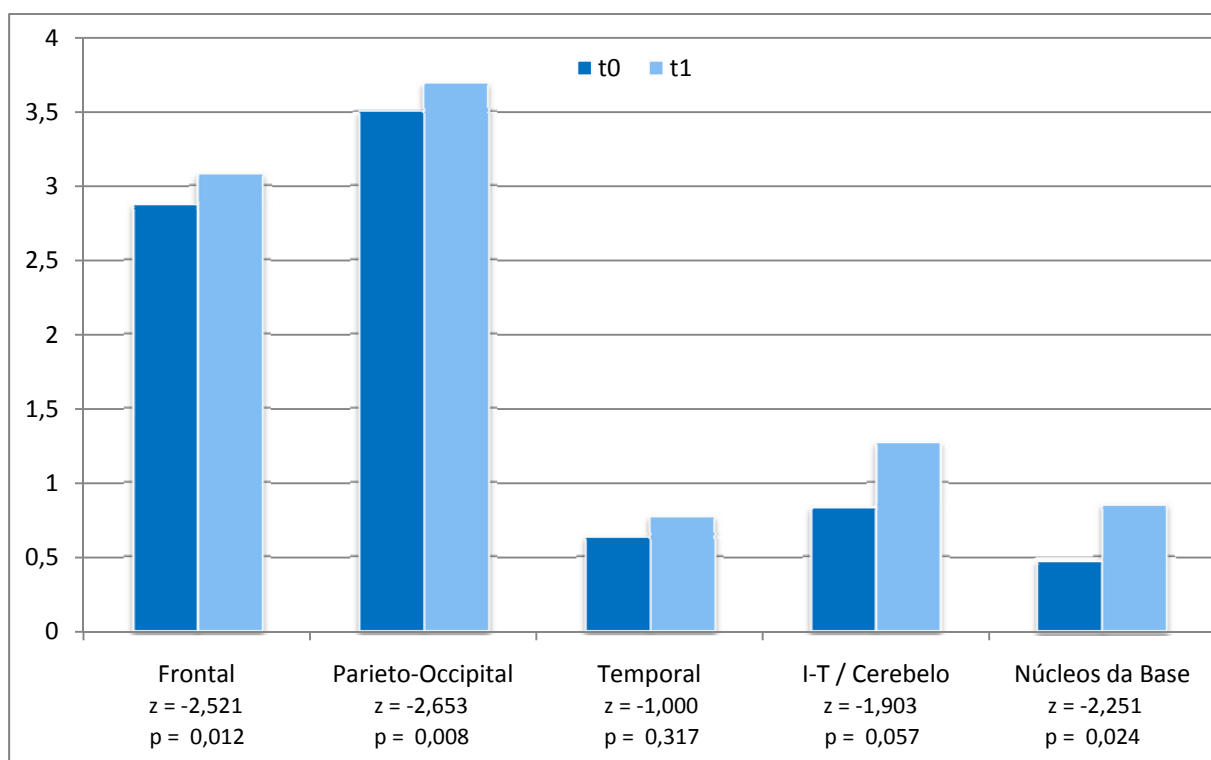
	t0		t1		Wilcoxon	
	Média	D P	Média	D P	z	p
Frontal Direita	1,43	0,73	1,54	0,86	-1,890	0,059
Frontal Esquerda	1,43	0,74	1,54	0,90	-2,646	0,080
Frontal	2,87	1,43	3,08	1,72	-2,521	0,012
Parieto-Occipital Direita	1,70	1,00	1,77	0,99	-1,890	0,059
Parieto-Occipital Esquerda	1,80	0,96	1,92	0,99	-2,449	0,014
Parieto-Occipital	3,50	1,93	3,69	1,78	-2,653	0,008
Temporal Direita	0,33	0,55	0,35	0,56	0,000	1,000
Temporal Esquerda	0,30	0,44	0,42	0,58	-1,414	0,157
Temporal	0,63	0,96	0,77	1,07	-1,000	0,317
Infra-tentorial / Cerebelo Direita	0,44	0,73	0,69	0,93	-1,633	0,102
Infra-tentorial / Cerebelo Esquerda	0,37	0,72	0,58	0,89	-1,633	0,102
Infra-tentorial / Cerebelo	0,83	1,37	1,27	1,71	-1,903	0,057
Núcleos da Base Direita	0,17	0,38	0,38	0,70	-2,121	0,034
Núcleos da Base Esquerda	0,30	0,53	0,46	0,65	-1,732	0,083
Núcleos da Base	0,47	0,78	0,85	1,26	-2,251	0,024
Total Direita	4,17	2,2	4,77	2,7	-2,980	0,003
Total Esquerda	4,20	2,2	4,88	2,43	-3,666	<0,0001
Total Global	8,37	4,3	9,65	5,05	-3,771	<0,0001

(D P: Desvio Padrão ; z e p *Wilcoxon Signed Ranks Test*)

A comparação entre os valores registados em cada região mostravam valores significativamente distintos entre si em ambas as avaliações. A correcção *post-hoc* de Bonferroni, em ambas as avaliações, mostrou valores significativamente mais altos nas regiões frontal e parieto-occipital ($p<0,0001$), sem diferenças significativas entre si. As restantes regiões apresentavam muitos valores nulos, motivo pelo qual seriam posteriormente excluídas para a análise por região, sendo utilizados os valores das

mesmas apenas para calcular a pontuação total (resultante das somas de todas as regiões). Os valores totais à direita (soma das pontuações obtidas em cada região à direita) e à esquerda (soma das pontuações obtidas em cada região à esquerda) não eram significativamente diferentes entre si, em ambas as avaliações. Os valores totais apresentavam as seguintes médias na inclusão (t0): total lado direito 4,17 (DP=2,2), total lado esquerdo 4,20 (DP=2,2) e total global 8,37 (DP=4,3), os valores totais mínimos e máximos registados, eram de 2 e 18, respectivamente. Na avaliação a um ano (t1), registava-se uma progressão com valores estatisticamente significativos, sendo os valores os seguintes: total lado direito 4,77, (DP=2,70) ($z=-2,980$; $p=0,003$) total lado esquerdo 4,88, (DP=2,43) ($z=-3,666$; $p<0,0001$) e total global 9,65 (DP=5,05) ($z=-3,771$; $p<0,0001$), os valores totais mínimos e máximos registados, eram de 2 e 22, respectivamente. Entre os doentes que não realizaram a avaliação a um ano, na avaliação inicial a média dos valores totais era 8.

Gráfico 1 – Pontuações médias na Escala ARWMC na avaliação inicial (t0) e a um ano (t1) nas diferentes regiões (IT/ Cerebelo – Infratentorial e cerebelo; z e p Wilcoxon Signed Ranks Test). (n=26)



A Tabela 9 descreve os coeficientes de difusão aparente (CDA) nas áreas estudadas, substância branca frontal lesada (SBFL), substância branca aparentemente normal

(SBAN) frontal, parieto-occipital e dos pedúnculos cerebelosos médios, respectivamente à direita e à esquerda. Dificuldades técnicas relacionadas com a parametrização do equipamento de imagem (os valores de b para as sequências de difusão, não foram mantidos em b=0 e b=1000, mas em b=0 e b=500), obrigaram a excluir 1 doente na primeira avaliação e 7 doentes na avaliação a um ano, pelo que os valores apresentados para avaliação evolutiva se referem apenas a 19 dos 30 doentes iniciais. Ainda assim, registam-se alguns valores estatisticamente significativos, como se pode observar na Tabela 9. Na avaliação a um ano (t1) a média dos CDA era mais alta na SBFL direita (z=-2,875 ; p=0,004) e esquerda (z=-2,113 ; p=0,035) e mais baixa nos pedúnculos cerebelosos direito (z=-2,094 ; p=0,036) e esquerdo (z=-1,989 ; p=0,047). A variação dos valores registados na SBAN não atingiu o limiar de significância. Entre os doentes que não apresentam dados disponíveis da avaliação a um ano, as médias dos valores dos CDA em mm²/s na avaliação inicial, foram: SBAN frontal 7,6 X 10⁻⁴ à direita e 7,8 X 10⁻⁴ à esquerda, SBAN parieto-occipital 8,0 X 10⁻⁴ à direita e 7,9 X 10⁻⁴ à esquerda, SBFL 10,3 X 10⁻⁴ à direita e 10,2 X 10⁻⁴ à esquerda, SBAN pedúnculo cerebeloso 6,5 X 10⁻⁴ à direita e 6,5 X 10⁻⁴ à esquerda.

Tabela 9 – Evolução dos valores dos CDA registados na avaliação inicial (t0) e na avaliação a um ano (t1) (n=19)

	t0		t1		Wilcoxon	
	CDA X 10 ⁻⁴ mm ² /s		CDA X 10 ⁻⁴ mm ² /s			
	Média	D P	Média	D P	z	p
SBFL Direita	10,083	1,460	10,523	1,336	-2,875	0,004
SBFL Esquerda	10,159	1,430	10,469	1,516	-2,113	0,035
SBAN Frontal Direita	7,915	0,622	8,092	0,717	-1,771	0,077
SBAN Frontal Esquerda	7,924	0,561	7,960	0,643	-0,494	0,494
SBAN Parieto-Occipital Direita	7,861	0,435	7,803	0,487	-1,167	0,243
SBAN Parieto-Occipital Esquerda	8,010	0,543	7,843	0,675	-1,127	0,260
SBAN Cerebelo Direita	6,586	0,306	6,434	0,364	-2,094	0,036
SBAN Cerebelo Esquerda	6,637	0,281	6,483	0,290	-1,989	0,047

(CDA: Coeficiente de difusão aparente; SBFL: Substância Branca Frontal Lesada; SBAN: Substância Branca Aparentemente Normal; D P: Desvio Padrão; z e p *Wilcoxon Signed Ranks Test*)

4.2.2 QUEIXAS APRESENTADAS

Na Tabela 10 são apresentados os resultados referentes às queixas apresentadas no momento da inclusão e na avaliação a um ano (n=29). Na análise evolutiva, não foi encontrado nenhum valor que se aproximasse dos limiares de significância.

O número médio de quedas no último ano passou de 1,50 (DP=1,0) na inclusão para 1,63 (DP=1,2) no decurso do ano do estudo ($z=-1,00$; $p=0,317$). O número médio de vezes que os doentes se levantavam à noite para ir urinar passou de 1,38 (DP=1,17) na inclusão para 1,45 (DP=0,95) na avaliação a um ano ($z=0,00$; $p=1,00$). O doente que não completou esta avaliação, não referia história de quedas na avaliação inicial e tinha história de nictúria, referindo levantar-se 3 vezes durante a noite para urinar. Negava as restantes queixas descritas na Tabela 10.

Tabela 10 - Queixas apresentadas no momento da inclusão (t0) e na avaliação a um ano (t1) (n=29)

	t0		t1	
	n	%	n	%
Queixas de Marcha	10	34,5	14	48,3
Quedas no último ano	8	27,6	10	34,5
Queixas de memória	18	62,1	18	62,1
Alterações de comportamento	4	13,8	5	17,2
Nictúria	23	79,3	25	86,2
Aumento frequência urinária	4	13,8	3	10,3
Urgência urinária	5	17,2	6	20,7
Incontinência urinária	4	13,8	5	17,2
Queixas visuais	27	93,1	28	97,3
Vertigem recorrente	1	3,4	4	13,8

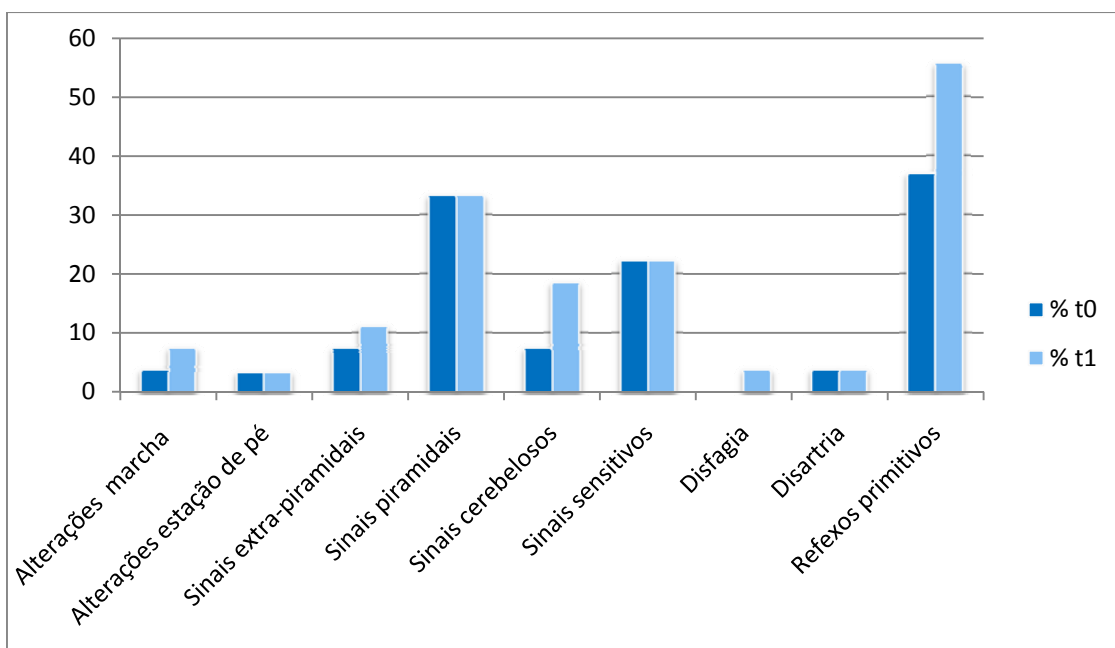
4.2.3 EXAME FÍSICO E EXAME NEUROLÓGICO

A avaliação geral dos doentes não revelou alterações julgadas relevantes. Altura (em cm) e Peso (em Kg) apresentavam as seguintes médias na inclusão: Altura 162 (DP=7,1) e Peso 68 (DP=7,3).

Completaram a avaliação a um ano 27 doentes. Apenas um doente se apresentava arritmico, com fibrilhação auricular com resposta ventricular controlada, quer na inclusão (t0) quer na avaliação a um ano (t1). Na população estudada, todos os doentes tinham uma frequência cardíaca dentro de valores normais. Os valores de tensão arterial sistólica (TAS) e tensão arterial diastólica (TAD) (em mm de mercúrio) tinham as seguintes médias: TAS 143,3 (DP=12,5), TAD 80,2 (DP=11,4) em t0 e TAS 145,4 (DP=12,6) TAD 80,2 (DP=10,0) em t1 (TAS $z=-0,48$; $p=0,625$ e TAD $z=-0,061$; $p=0,951$). De acordo com as definições propostas, na inclusão 33,3% apresentavam hipertensão sistólica e 16,7% apresentavam hipertensão diastólica, sendo que a um ano estes valores eram de 51,8% e 18,5%, respectivamente. Entre os doentes que não compareceram à segunda avaliação a média de TAS era de 143,3 mm Hg e a de TAD 88,3 mm Hg, sendo que apenas um doente tinha hipertensão arterial sistólica e diastólica na primeira avaliação.

De seguida apresentam-se os resultados do exame neurológico quantificado, apresentando no Gráfico 2 a percentagem de doentes que tinham alterações na inclusão (t0) e a um ano (t1). Não existe nenhum valor com variação estatisticamente significativa. Nenhum doente apresentava defeito de linguagem, hipofonia, disfagia, defeito de campo visual, ou sinais de compromisso do segundo neurónio.

Gráfico 2 – Exame neurológico quantificado na avaliação na inclusão (t0) e na avaliação a um ano (t1). Os valores apresentados representam a percentagem de doentes com alterações (n=27).



Entre os três doentes que não realizaram a segunda avaliação, na primeira avaliação um doente apresentava exame neurológico normal, um apresentava apenas sinais extrapiramidais e outro apresentava alterações da marcha, da estação de pé, sinais extra-piramidais e cerebelosos.

4.2.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Todos os doentes apresentavam um teste de VDRL negativo e valores normais das provas de função tiróideia (T4 livre e TSH) e Vitamina B12. Completaram a avaliação laboratorial a um ano – hematológica, bioquímica e estudo da coagulação - 27 doentes.

Tabela 11 – Avaliação laboratorial: parâmetros bioquímicos na avaliação na inclusão (t0) e a um ano (t1) (n=27)

	t0	t1
Glicémia (mg/dl)		
Média (DP)	102 (39)	102 (31)
n (%) casos > 110	5 (18,5)	5 (18,5)
Creatinina (mg/dl)		
Média (DP)	0,85 (0,28)	0,93 (0,3)
n (%) casos >1,2	2 (7,4)	1 (3,7)
Colesterol (mg/dl)		
Média (DP)	212 (47)	209 (41)
n (%) casos >200	21 (77)	16 (59,3)
n (%) casos >240	7 (25,9)	3 (11,1)
Triglicéridos (mg/ dl)		
Média (DP)	138 (93)	139 (63)
n (%) casos > 150	9 (33,3)	6 (22)
n (%) casos > 200	4 (14,8)	3 (11,1)

DP: desvio padrão

Não se registaram alterações valorizáveis dos parâmetros hematológicos estudados em nenhuma das avaliações. Os tempos de protrombina encontravam-se todos dentro dos valores normais, excepção feita a um único doente com fibrilhação auricular que se encontrava a fazer terapêutica com anticoagulantes, apresentando valores dentro dos intervalos terapêuticos preconizados (INR 2-3).

Não se registaram variações dos parâmetros bioquímicos que se aproximassem de valores significativos da primeira para a segunda avaliação. Os valores são apresentados na Tabela 11. Entre os doentes que não realizaram a segunda avaliação os valores médios registados foram os seguintes: glicemia 98 mg/dl (apenas um com valores acima do normal), creatinina 1,2 (apenas um com valores acima do normal), colesterol 242 mg/dl (dois doentes acima dos 200mg/dl e um doente acima dos 240 mg/dl), triglicéridos 85 mg/dl (todos os valores dentro dos limites do normal).

4.2.5 AVALIAÇÃO NEUROSSONOLÓGICA

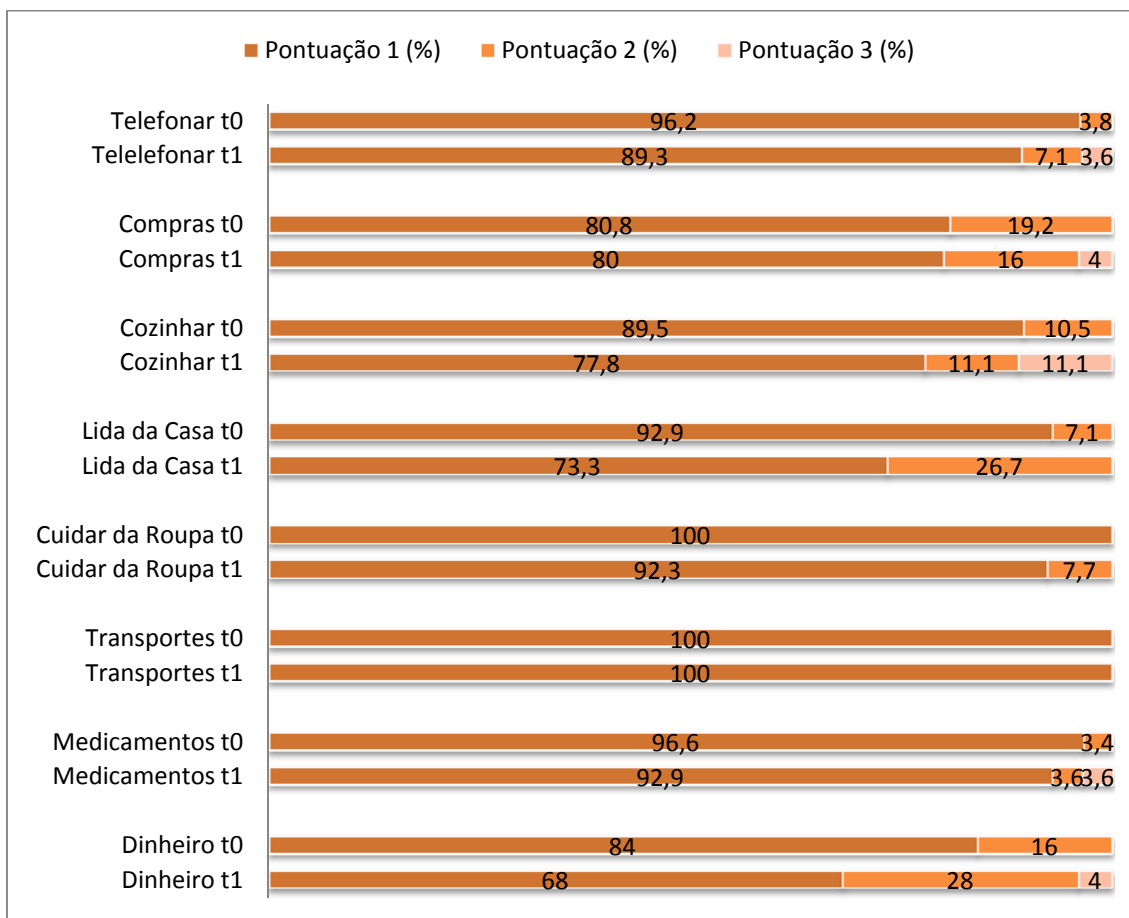
Na avaliação neurossonológica completaram a avaliação a um ano 25 doentes. Apenas o índice de espessura Intima-media apresentou diferenças significativas, da primeira para a segunda avaliação, com valores à direita e à esquerda respectivamente de 0,82 mm (DP=0,15) na inclusão (t0), 0,86 mm (DP=0,18) na avaliação a um ano (t1), ($z=-2,47$; $p=0,013$) e 0,77 mm (DP=0,13) na inclusão (t0), 0,84 mm (DP=0,13) na avaliação a um ano (t1), ($z=-3,22$; $p=0,010$). Relativamente aos resultados relativos à presença de placa na bifurcação, 18 (72%) dos doentes apresentavam placa na bifurcação e carótida interna no momento da inclusão e na avaliação a um ano (completaram esta avaliação 25 doentes). Na avaliação inicial apenas um indivíduo (4,0%) apresentava estenose bilateral superior a 50% que se mantinha na avaliação a um ano, sendo que nesta última avaliação um outro indivíduo (no total 8,0%) apresentou estenose superior a 50% da carótida interna (no caso à esquerda). Não se registou oclusão carotídea, nem estenose ou oclusão das artérias vertebrais em nenhum dos doentes estudados. A avaliação dos índices de pulsatilidade nas artérias cerebrais médias apresentava as seguintes médias à direita e à esquerda, na inclusão e a um ano, respectivamente: 1,0 (DP=0,13) em t0 e 1,0 (DP=0,2) em t1 ($z=-0,093$; $p=0,926$); 1,0 (DP=0,19) em t0 e 1,0 (DP=0,20) em t1 ($z=-0,645$; $p=0,519$). Entre os

doentes que não realizaram a segunda avaliação, os valores médios registados na avaliação inicial foram os seguintes: espessura íntima média direita 0,89, esquerda 0,84, índice de pulsatilidade direita 0,90, esquerda 0,87. Registou-se a presença de placa em 3 (60%) dos doentes. Nenhum dos doentes tinha estenose ou oclusão carotídea, nem estenose ou oclusão da artéria vertebral.

4.2.6 AVALIAÇÃO FUNCIONAL

Completaram a avaliação funcional a um ano 29 doentes. No Gráfico 3 são apresentados os resultados para cada um dos parâmetros estudados na avaliação inicial e na avaliação a um ano (na avaliação inicial, nenhum doente apresenta pontuação três em nenhum dos itens uma vez que tal não era permitido).

Gráfico 3 – Pontuações na escala IADL por parâmetro, na inclusão (t0) e na avaliação a um ano (t1). Os valores correspondem à percentagem de indivíduos com uma determinada resposta calculada para o total de indivíduos nos quais esse parâmetro é aplicável; (telefonar n=28, fazer compras n=26, cozinhar n=19, fazer a lida da casa n=13, cuidar da roupa n=11, utilizar os transportes n=27, ocupar-se dos medicamentos n=28 e manejar o dinheiro n=25).



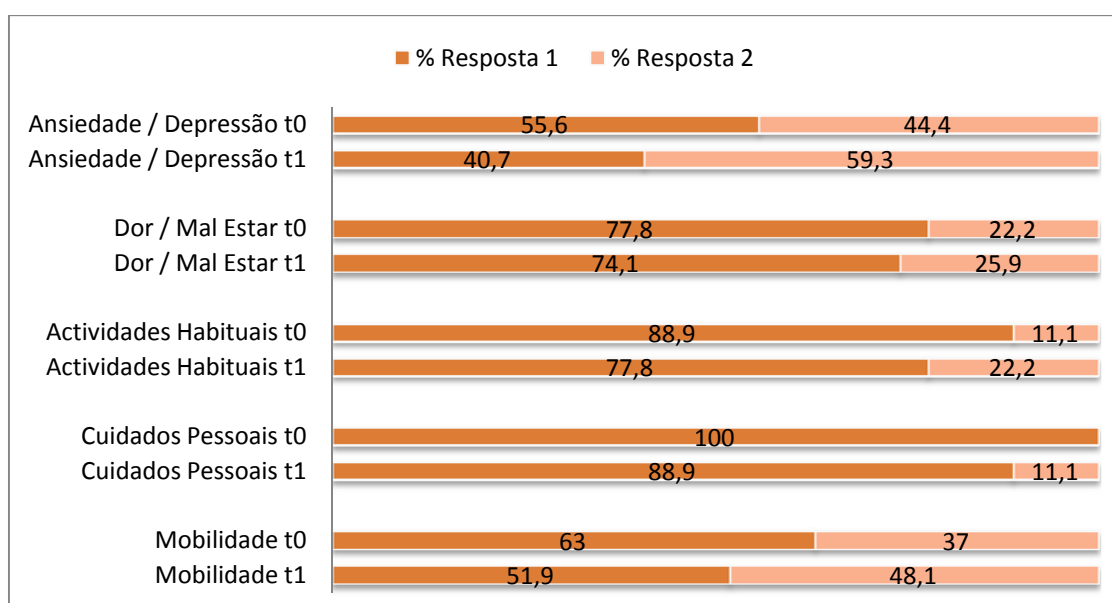
O número de indivíduos nos quais cada parâmetro não era aplicável foi o seguinte: telefonar 1, fazer compras 3, cozinhar 10, fazer a lida da casa 16, cuidar da roupa 18, utilizar os transportes 2, ocupar-se dos medicamentos 1 e manejar o dinheiro 4.

Admitindo que a um grau de funcionalidade máximo, isto é independência em todas as actividades de vida diária, (circunstância na qual todos os indivíduos pontuassem 1 em todos os parâmetros), correspondesse um valor de 100%, a média obtida na população estudada foi de 94,7 (DP=10,2) na inclusão e de 91,7 (DP=16,5) na avaliação a um ano ($z=-0,768$; $p=0,442$). Não existindo assim uma deterioração funcional estatisticamente significativa, não foi possível proceder à identificação de factores preditivos de compromisso funcional. O doente que não realizou a avaliação a um ano, (faleceu) tinha pontuação 1 em todos os itens em que a escala era aplicável, na avaliação inicial.

4.2.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Completaram a avaliação a um ano 27 doentes. No Gráfico 4 apresentam-se os resultados das respostas em percentagem nas 5 dimensões da escala, onde parece existir alguma tendência para uma diminuição dos números de respostas 1 e conseqüente aumento do número de respostas 2, embora estes valores estejam longe dos limiares de significância.

Gráfico 4 – Avaliação da qualidade de vida - escala EQ-5D nas suas cinco dimensões no momento da inclusão (t0) e na avaliação a um ano (t1) (valores correspondem à percentagem de indivíduos com uma determinada resposta; n=27).



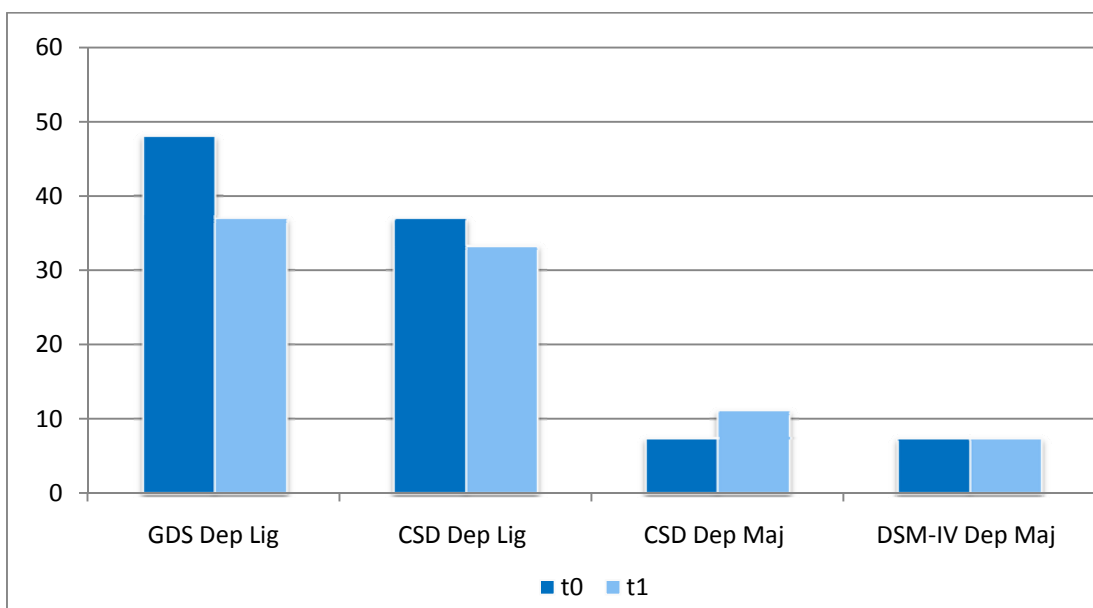
Na escala visual de auto-avaliação do EQ-5D registou-se uma variação no sentido de um melhor estado de saúde desde a inclusão até um ano mais tarde, média em t0 67,6 (DP=18,6) e em t1 72,7 (DP=18,8), ($z=-1,11$; $p=0,267$).

Nenhum indivíduo dos que completaram a avaliação apontou a resposta 3 em qualquer dos momentos da avaliação. Entre os indivíduos que não realizaram esta avaliação a um ano, o valor médio da auto-avaliação na avaliação inicial era de 68,3 (sendo que nas cinco dimensões da escala, todos respondiam 1 na segunda e na quarta questões, dois doentes tinham uma resposta dois na primeira questão, um tinha uma resposta dois na terceira questão, um tinha uma resposta 2 e outro uma resposta 3 na última questão).

4.2.8 AVALIAÇÃO DO HUMOR

Completaram esta avaliação 27 doentes. No Gráfico 5 apresentam-se os resultados em percentagem das três escalas utilizadas. O número de doentes que segundo a escala GDS apresentava depressão ligeira era de 13 (48,1%) na inclusão e 10 (37,0%) na avaliação a um ano, sendo que os restantes não apresentavam patologia depressiva. Os valores médios da pontuação foram os seguintes: 4,41 (DP=2,9) na inclusão e 4,19 (DP=2,6) na avaliação a um ano ($z=-0,48$; $p=0,962$).

Gráfico 5 – Avaliação do humor (GDS, CSD e DSM-IV) no momento da inclusão (t0) e na avaliação a um ano (t1) (os valores apresentados são percentagens; Dep Lig – Depressão Ligeira; Dep Maj – Depressão Major; n=27)



Segundo a escala CSD, apresentavam patologia depressiva 11 (40,3%) doentes (2 com depressão major) na inclusão e 13 (48,1%) (3 com depressão major) doentes na avaliação a um ano. Os valores médios da pontuação obtida foram os seguintes: 5,37 (DP=4,5) na inclusão e 5,04 (DP=4,5) a um ano ($z=-0,377$; $p=0,706$).

Utilizando os critérios do DSM IV, 2 (7,4%) doentes apresentavam critérios para depressão major na inclusão, (nenhum com critérios de melancolia), mantendo-se o número na avaliação a um ano, embora um dos doentes apresentasse critérios de melancolia.

Entre os doentes que não realizaram a segunda avaliação, nenhum se encontrava deprimido, sendo o valor médio da escala GDS 2,3 e da escala CSD 2,3 na inclusão.

4.2.9 AVALIAÇÃO MOTORA

Completaram a avaliação motora a um ano 27 indivíduos. Globalmente, não se registaram diferenças estatisticamente significativas da primeira para a segunda avaliação. Os resultados da avaliação motora com o SPPB são apresentados nos gráficos 6 e 7. Com base na pontuação total do SPPB classificaram-se os indivíduos em três grupos de mobilidade: superior $n = 9$ (33,3%), médio $n = 16$ (59,3%) e inferior $n = 2$ (7,4%) na avaliação na inclusão, e superior $n = 11$ (40,7%), médio $n = 13$ (48,1%) e inferior $n = 3$ (11,1%) na avaliação a um ano. Em nenhum dos valores parciais ou total se registaram diferenças que se aproximassem dos limiares de significância, (embora os gráficos sugiram uma discreta tendência ao agravamento).

A velocidade média para percorrer 8 m foi de 1,3 m/s (DP=0,25) na avaliação na inclusão e de 1,23 m/s (DP=0,22) na avaliação a um ano ($z=-1,618$; $p=0,106$). A média do tempo máximo que sustém a posição erecta apoiado só num dos membros inferiores foi de 33,6 s (DP=19,6) na avaliação na inclusão e 36,5 s (DP=21,0) na avaliação a um ano ($z=-0,418$; $p=0,106$).

Entre os doentes que não realizaram esta avaliação a um ano, de acordo com a escala SPPB, na inclusão, 2 estavam no grupo de mobilidade superior e 1 no grupo médio; a média das velocidades registadas para percorrer 8 metros foi 1,26 m/s e a média do tempo máximo que sustém a posição erecta apoiado só num dos membros inferiores foi de 46 s.

Gráfico 6 – SPPB: Pontuações parciais e totais na inclusão (t0) e na avaliação a um ano (t1) (os valores apresentados correspondem à média da pontuação obtida; n=27).

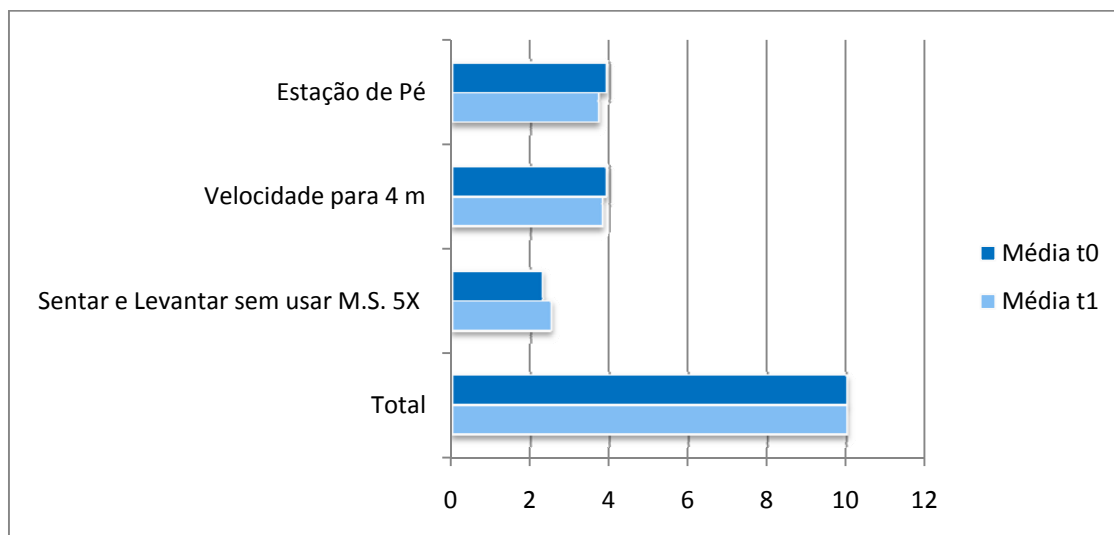
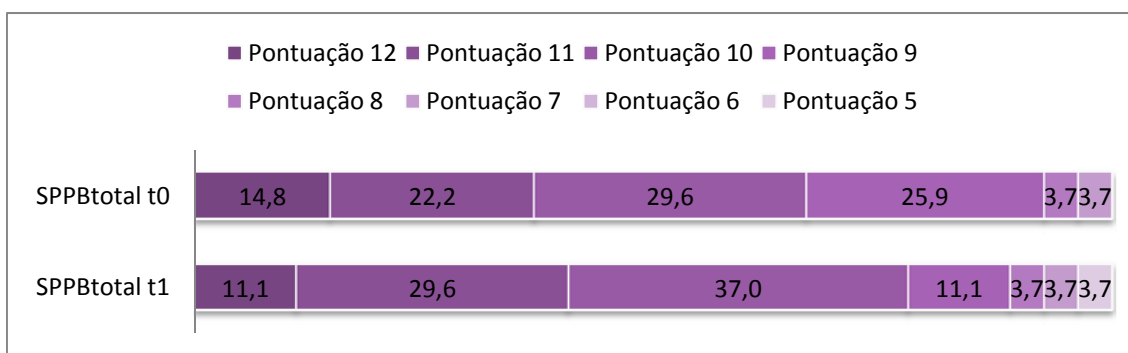


Gráfico 7 – SPPB: Pontuações totais na inclusão (t0) e na avaliação a um ano (t1) (os valores apresentados correspondem à percentagem de indivíduos com uma determinada pontuação; n=27)



Na Tabela 12 apresentam-se os resultados da avaliação das pinças da escala UPDRS, igualmente sem valores estatisticamente significativos entre os 2 momentos da avaliação. Relativamente aos doentes que não realizaram esta avaliação a um ano, todos os doentes apresentavam lentificação ligeira na mão direita, 1 doente apresentava lentificação ligeira e 2 apresentavam incapacidade moderada na mão esquerda, na inclusão.

As médias dos tempos, em segundos, obtidas no *Grooved Pegboard Test* foram: mão direita 119 (DP=56,3) na inclusão, e 112 (DP=40,6) na avaliação a um ano ($z=-1,562$; $p 0,118$); mão esquerda 135 (DP=66,3) na inclusão e 137 (DP=82,7) na avaliação a um ano ($z=-1,154$; $p=0,249$). Entre os doentes que não realizaram esta

avaliação a um ano, na inclusão as médias de tempos, em segundos, eram 106 para a mão direita, 124 para a mão esquerda.

Tabela 12 – Avaliação das pinças na escala UPDRS (n=27)

	Mão Direita				Mão Esquerda			
	t0		t1		t0		t1	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	11	36,7	8	29,6	10	33,3	8	29,6
Lentificação ligeira / diminuição amplitude	17	56,7	15	55,6	16	53,3	15	55,6
Moderadamente incapacitado	2	6,7	4	14,8	4	13,3	4	14,8
Incapaz de realizar tarefa	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

4.2.10 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Na avaliação inicial (t0), 2 doentes não completaram o WCST e a Figura Complexa de Rey-Osterreith. Na segunda avaliação (t1), no MMS, vADAS-COG (excepto cancelamento de dígitos) *Stroop*, *Trail Making* e Matrizes Progressivas de Raven 27 doentes completaram as provas, para as restantes, apenas 26 completaram as provas. Todos os doentes eram dextros. Na Tabela 13 apresentam-se os resultados das avaliações neuropsicológicas no momento da inclusão e a um ano em valores médios e os valores de significância da comparação evolutiva. Como se pode observar existem valores com variações de sentido que indiciam um melhor desempenho e em alguns casos cujos valores atingem o limiar de significância.

Entre os doentes que não realizaram a avaliação a um ano, as médias dos resultados na inclusão foram as seguintes: MMS 24,3, ADAS 22,7, Labirintos 17s, Substituição símbolo-dígito 15, Repetição inversa de dígitos 4, Cancelamento de dígitos 26, Fluência verbal 9,5, *Stroop* 37,3s, *Trail Making* 168s, Matrizes Progressivas de Raven 19,6, WCST (percentagem de erros peserverativos) 41,5 e Figura Complexa de Rey-Osterreith 10.

No final de um ano, 5 doentes preenchiem os critérios para Défice Cognitivo Ligeiro, 5 preenchiem os critérios para Defeito Cognitivo de Causa Vascular Sem Demência, 1 doente preenchia os critérios para Doença de Alzheimer, nenhum preenchia os critérios para outras demências.

Tabela 13 – Avaliação Neuropsicológica no momento da inclusão (t0) e a um ano (t1)

	t0		t1		Wilcoxon		
	Média	D P	Média	D P	z	p	n
MMS	26,7	3,4	27,9	2,5	-2,558	0,110	27
ADAS	16,3	5,8	17,8	7,2	-1,470	0,141	27
Labirintos (s)	10,2	4,3	9,2	4,8	-0,977	0,329	27
Substituição símbolo/dígito	20,9	8,3	23,5	9,4	-2,428	0,015	27
Repetição inversa de dígitos	3,9	1,3	3,3	1,4	-1,668	0,095	27
Cancelamento de dígitos	18,7	4,6	17,1	5,6	-1,433	0,152	26
Fluência verbal	16,2	3,9	17,5	6,2	-0,778	0,436	27
Stroop (s)	26,2	15,3	28,0	28,0	-0,956	0,339	27
Trail Making (s)	113,8	69,6	129,7	86,0	-1,358	0,175	27
Matrizes Progressivas de Raven	20,8	6,6	21,9	6,1	-1,390	0,165	27
WCST (% erros perseverativos)	26,5	18,8	24,6	20,0	-1,589	0,112	26
Figura Complexa Rey-Osterreith	8,8	4,3	13,4	6,5	-2,161	0,031	26

(D P: Desvio Padrão; z e p *Wilcoxon Signed Ranks Test*)

4.2.11 FACTORES PREDITIVOS DE PROGRESSÃO DAS ASBRE

Em análise univariada nenhum parâmetro estudado, à data da inclusão, se mostrou estatisticamente significativo na progressão das ASBRE, pelo que não se procedeu à análise multivariada. As variáveis que mais se aproximavam dos limiares de significância na análise univariada eram: história prévia de traumatismo craniano ($p=0,119$), sintomas depressivos (de acordo com os resultados da GDS) ($p=0,190$), queixas de memória ($p=0,218$) e Diabetes Mellitus ($p=0,281$).

4.3 ANÁLISE DE ACORDO COM O GRAU DE SEVERIDADE DAS ASBRE

Utilizando os resultados da escala Fazekas compararam-se dois grupos distintos, um constituído pelos doentes com grau ligeiro de severidade das ASBRE (ASBRE1 n=15) e outro constituído por doentes com graus moderado e grave (ASBRE2 n=15).

Apresentam-se os resultados em duas modalidades de estudo distintas, na primeira os grupos são comparados entre si no momento da inclusão e na avaliação a um ano e de seguida analisa-se o perfil evolutivo de cada grupo. Convém frisar que o doente que faleceu era do grupo ASBRE2 e que as análises apresentadas nem sempre são feitas com os mesmos números de doentes pois além deste, três doentes não completariam a avaliação imagiológica a um ano, (sendo referido a cada passo quantos doentes completaram a avaliação descrita). Estes pertenciam 1 ao grupo ASBRE1 (que ficou com 14 para análise evolutiva imagiológica) e 2 ao grupo ASBRE2 (que ficou com 12 para análise evolutiva imagiológica).

Não se registaram diferenças significativas na idade (idade média ASBRE2 73,6 anos versus ASBRE1 71,5 anos) e no nível de escolaridade (escolaridade média ASBRE2 7,5 anos versus ASBRE1 8,5 anos).

4.3.1 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS ASBRE1 E ASBRE2 NA INCLUSÃO E A UM ANO

Não se registaram diferenças significativas nos parâmetros que diziam respeito aos factores de risco vasculares, tratamento, exame físico e parâmetros laboratoriais nos dois grupos nem no momento da inclusão nem na avaliação a um ano. Não foram registadas igualmente diferenças significativas na avaliação da função urinária em qualquer dos momentos de avaliação

4.3.1.1 AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA

Completaram a avaliação imagiológica a um ano 26 doentes (14 no grupo ASBRE1 e 12 no grupo ASBRE2). Tendo em conta que os grupos foram seleccionados com base nos graus de severidade das ASBRE da escala Fazekas, registaram-se diferenças no sentido de uma maior extensão da lesão no grupo ASBRE2 utilizando a escala ARWMC, as quais são significativas tanto no momento da inclusão como na avaliação a um ano.

Na Tabela 14 encontram-se os valores para cada lado e totais desta escala em ambos os momentos.

Tabela 14 – Escala ARWMC nos grupos ASBRE1 e ASBRE2 na inclusão (t0) e a um ano (t1)

	t0					t1				
	ASBRE1 (n=15)		ASBRE2 (n=15)		x ² p	ASBRE1 (n=14)		ASBRE2 (n=12)		x ² p
	Média	D P	Média	D P		Média	D P	Média	D P	
Direita	2,4	0,8	5,9	1,7	<0,001	2,9	1,2	7,0	2,2	<0,001
Esquerda	2,4	0,8	6,0	1,5	<0,001	3,1	1,1	7,0	1,7	<0,001
Total	4,8	1,3	11,9	3,0	<0,001	5,9	2,0	14,0	3,8	<0,001

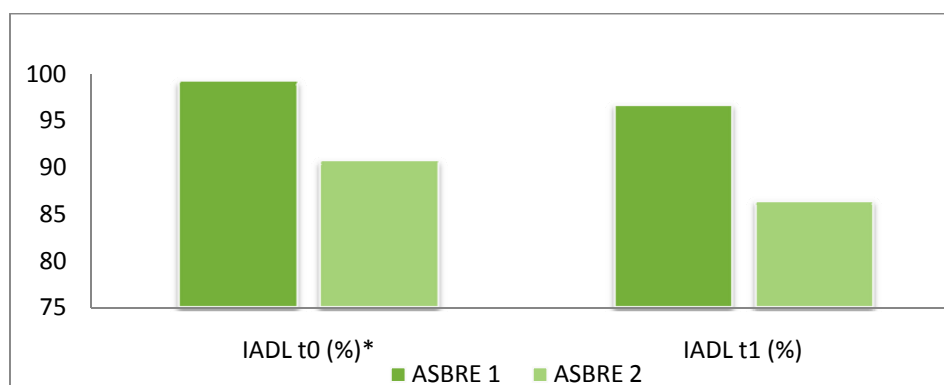
(D P: Desvio Padrão)

Não se registaram diferenças significativas nos números de enfartes lacunares ou enfartes territoriais. A análise dos coeficientes de difusão aparente não foi efectuada dado o pequeno número de doentes disponível na segunda avaliação, face às limitações técnicas previamente referidas.

4.3.1.2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL

Completaram a avaliação funcional a um ano 29 doentes (15 no grupo ASBRE1 e 14 no grupo ASBRE2). Os valores em percentagem para avaliação funcional utilizando a escala IADL e a mesma metodologia de cálculo de um valor total utilizada na análise

Gráfico 8 – Escala IADL: Valores totais em percentagem nos grupos ASBRE1 e ASBRE2 na inclusão (t0) (ASBRE1 n=15, ASBRE2 n=15) e na avaliação a um ano (t1) (ASBRE1 n=15, ASBRE2 n=14), (*p<0,05)



evolutiva global, mostraram os seguintes valores em percentagem: na inclusão ASBRE1 99,2 (DP=13,2) e ASBRE2 90,7 (DP=12,7), ($\chi^2=5,140$; $p=0,023$); a um ano ASBRE1 96,7 (DP=6,9) e ASBRE2 86,4 (DP=21,8), ($\chi^2=1,695$; $p=0,193$).

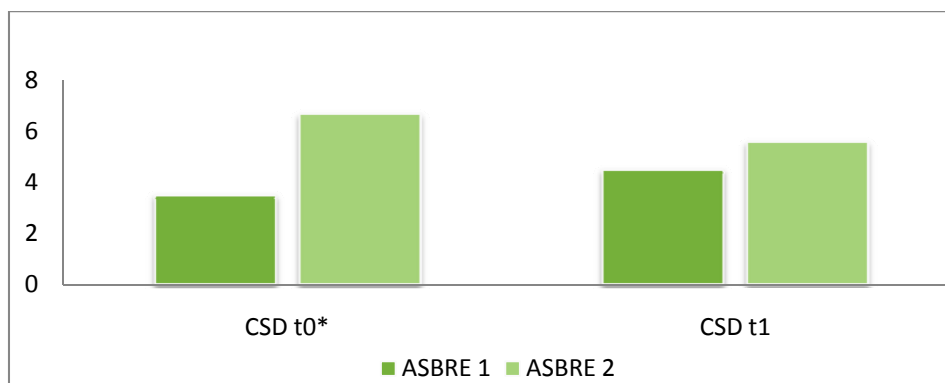
4.3.1.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Completaram a avaliação da qualidade de vida a um ano 27 doentes (14 no grupo ASBRE1 e 13 no grupo ASBRE2). Não se registaram diferenças estatisticamente significativas na auto-avaliação, nem na inclusão nem na avaliação a um ano, entre os dois grupos, existindo no entanto valores com diferenças em sentidos opostos nos dois momentos da avaliação. As médias dos valores registados eram as seguintes: na inclusão ASBRE1 73,0 (DP=18,0) e ASBRE2 62,3 (DP=18,8); a um ano ASBRE1 70,0 (DP=20,0) e ASBRE2 75,8 (DP=17,8). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos pesos específicos das 5 dimensões do EQ-5D.

4.3.1.4 AVALIAÇÃO DO HUMOR

Completaram a avaliação do humor a um ano 27 doentes (14 no grupo ASBRE1 e 13 no grupo ASBRE2).

Gráfico 9 – Escala CSD: médias nos grupos ASBRE1 e ASBRE2 na inclusão (t0) (ASBRE1 n=15, ASBRE2 n=15) e a um ano (t1) (ASBRE1 n=14, ASBRE2 n=13) (*p<0,05)



Apenas se registaram diferenças estatisticamente significativas utilizando a escala CSD no momento da inclusão, indicando maior compromisso no grupo ASBRE2. As médias dos resultados obtidos na inclusão eram as seguintes: escala GDS ASBRE1 3,6 e ASBRE2

4,8 (p=n.s.) ; escala CSD ASBRE1 3,5 e ASBRE2 6,7 ($\chi^2=4,356$; p=0,037). Na avaliação a um ano as médias dos resultados obtidos eram as seguintes: escala GDS ASBRE1 4,0 e ASBRE2 4,4 (p=n.s.); escala CSD ASBRE1 4,5 e ASBRE2 5,6 ($\chi^2=0,466$; p=0,495).

4.3.1.5 AVALIAÇÃO MOTORA

Completaram a avaliação motora a um ano 27 doentes (14 no grupo ASBRE1 e 13 no grupo ASBRE2). Os resultados do SPPB (valores totais) mostravam valores que se aproximavam dos valores de significância apenas na avaliação a um ano: na inclusão as médias das pontuações obtidas eram ASBRE1 10,3 e ASBRE2 9,9 ($\chi^2=1,242$; p=0,256); a um ano as médias das pontuações obtidas eram ASBRE1 10,5 e ASBRE2 9,5 ($\chi^2=3,593$; p=0,058). Não se registaram diferenças significativas na avaliação da estação de pé num só membro nem na velocidade da marcha para percorrer 8 metros, em qualquer dos momentos da avaliação.

Não se registaram diferenças significativas na prova das pinças da escala UPDRS, nem na prova do Grooved Pegboard em qualquer dos momentos da avaliação.

Gráfico 10 – SPPB: médias das pontuações totais nos grupos ASBRE1 e ASBRE2 na inclusão (t0) (ASBRE1 n=15, ASBRE2 n=15) e a um ano (t1) (ASBRE1 n=14, ASBRE2 n=13).



4.3.1.6 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Na avaliação neuropsicológica, nas provas MMS, Trail-Making, Matrizes Progressivas de Raven, ADAS, Substituição símbolo/dígito, Repetição inversa de dígitos e Fluência verbal, completaram a avaliação a um ano 27 doentes (14 no grupo ASBRE1 e 13 no grupo ASBRE2). Nas restantes apenas completaram a avaliação a um ano 26 doentes

Tabela 15 – Avaliação Neuropsicológica nos grupos ASBRE1 e ASBRE2 na inclusão (t0), (são apresentados os valores de significância se $p < 0,10$)

	ASBRE1			ASBRE2			$\chi^2 p$
	Média	D P	n	Média	D P	n	
MMS	27,2	2,5	15	25,7	4,0	15	n.s.
ADAS	15,7	5,0	15	17,9	6,6	15	n.s.
Labirintos (s)	10,0	4,4	15	11,1	4,5	15	n.s.
Substituição símbolo/dígito	20,8	7,8	15	20,1	8,8	15	n.s.
Repetição inversa de dígitos	3,7	1,2	15	4,2	1,4	15	n.s.
Cancelamento de dígitos	19,3	3,4	15	17,9	5,4	15	n.s.
Fluência verbal	14,6	3,2	15	16,9	4,8	15	n.s.
Stroop (s)	27,9	14,3	15	26,9	17,9	15	n.s.
Trail Making (s)	111,2	67,5	15	123,4	74,5	15	n.s.
Matrizes Progressivas de Raven	21,0	7,4	15	20,3	5,2	15	n.s.
WCST (% erros perseverativos)	25,4	21,3	15	30,3	19,8	14	n.s.
Figura Complexa de Rey-Osterreith	8,3	4,9	15	9,1	3,5	14	n.s.

(D P: Desvio Padrão; n.s.: não significativo)

Tabela 16 - Avaliação Neuropsicológica nos grupos ASBRE1 e ASBRE2 na avaliação a um ano (t1) (são apresentados os valores de significância se $p < 0,10$)

	ASBRE1			ASBRE2			$\chi^2 p$
	Média	D P	n	Média	D P	n	
MMS	28,2	1,2	14	27,5	3,5	13	n.s.
ADAS	17,9	5,8	14	17,8	8,8	13	n.s.
Labirintos (s)	8,3	5,2	14	10,2	4,4	13	n.s.
Substituição símbolo/dígito	23,1	8,9	14	23,9	10,3	13	n.s.
Repetição inversa de dígitos	3,4	0,9	14	3,2	1,9	13	n.s.
Cancelamento de dígitos	16,9	5,2	14	17,4	6,1	12	n.s.
Fluência verbal	18,8	6,9	14	16,2	5,3	13	n.s.
Stroop (s)	38,6	32,8	14	16,8	14,1	12	0,031
Trail Making (s)	146,2	85,0	14	111,7	86,9	13	n.s.
Matrizes Progressivas de Raven	21,5	5,3	14	22,4	7,0	13	n.s.
WCST (% erros perseverativos)	17,7	12,9	14	31,5	23,6	12	0,051
Figura Complexa de Rey-Osterreith	14,8	6,7	14	11,8	5,9	12	n.s.

(D P: Desvio Padrão; n.s.: não significativo)

(14 no grupo ASBRE1 e 12 no grupo ASBRE2). Na maioria das provas utilizadas não se registaram valores estatisticamente significativos. Importa no entanto sublinhar que nem sempre existiu uma tendência para um pior desempenho no grupo ASBRE2.

Nas tabelas 15 e 16 apresentam-se os resultados das diferentes provas nos dois grupos, no momento da inclusão e na avaliação a um ano. São apresentados os valores de significância apenas quando os mesmos se encontram abaixo de 0,10.

4.3.2 COMPARAÇÃO DOS PERFIS EVOLUTIVOS DOS GRUPOS ASBRE1 E ASBRE2

Não se registaram diferenças significativas na evolução dos parâmetros que dizem respeito ao tratamento, exame físico e parâmetros laboratoriais nos dois grupos.

Não foram registadas igualmente diferenças significativas na evolução dos parâmetros da função urinária.

4.3.2.1 PERFIL EVOLUTIVO DA AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA

Nas tabelas 17 e 18 encontram-se os valores para cada grupo na inclusão e a um ano.

Tabela 17 – Perfil evolutivo imagiológico: ARWMC no grupo ASBRE1 (n=14) na inclusão (t0) e a um ano (t1)

	ASBRE1 t0		ASBRE1 t1		Wilcoxon	
	Média (IC 95%)	D P	Média (IC 95%)	D P	Z	p
Direita	2,43	0,85	2,86	1,16	-2,121	0,034
Esquerda	2,36	0,84	3,07	1,14	-2,428	0,015
Total	4,79 (4,03-5,55)	1,31	5,93 (4,76-7,10)	2,01	-2,724	0,006

(D P: Desvio Padrão; IC: Intervalo de confiança; z e p *Wilcoxon Signed Ranks Test*)

Tabela 18 – Perfil evolutivo imagiológico: ARWMC no grupo ASBRE2 (n=12) na inclusão (t0) e a um ano (t1)

	ASBRE2 t0		ASBRE2 t1		Wilcoxon	
	Média (IC 95%)	D P	Média (IC 95%)	D P	z	p
Direita	5,92	1,97	7,0	2,21	-2,232	0,026
Esquerda	6,08	1,68	7,0	1,70	-2,810	0,005
Total	12,0 (9,88-14,12)	3,3	14,0 (11,55-16,45)	3,86	-2,687	0,007

(D P: Desvio Padrão; IC: Intervalo de confiança; z e p *Wilcoxon Signed Ranks Test*)

Registaram-se diferenças no sentido de uma maior extensão da lesão em ambos os grupos desde a inclusão até um ano. Utilizando a escala ARWMC, as diferenças registadas no lado direito, no lado esquerdo e no total global são todas estatisticamente significativas em ambos os grupos. Não se registaram diferenças significativas nos números de enfartes lacunares ou enfartes territoriais. A análise dos CDA não foi efectuada dado o pequeno número de doentes disponível na segunda avaliação.

4.3.2.2 PERFIL EVOLUTIVO DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL

Os valores da escala IADL foram calculados como anteriormente em percentagem. Para o grupo ASBRE1 (n=15) o valor na inclusão era 99,1 (DP=3,2) (IC 95% 97,38-100,95) e a um ano 96,7 (DP=6,9) (IC 95% 92,88-100,56) (p=n.s.); para o grupo ASBRE2 (n=14) o valor na inclusão era 90,0 (DP=12,9) (IC95% 82,53-97,47) e na avaliação a um ano 86,4 (DP=21,8) (IC 95% 71,80-97,02) (p=n.s.).

4.3.2.3 PERFIL EVOLUTIVO DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Não se registavam diferenças estatisticamente significativas no perfil evolutivo da auto-avaliação no grupo ASBRE1 (n=14), as médias dos resultados eram na inclusão 71,8 (DP=18,0) e a um ano 69,9 (DP=19,9) (z=0,679 ; p=0,442). No grupo ASBRE2 (n=13) existe uma diferença significativa de sentido contrário (no sentido de um melhor estado de saúde): na inclusão 63,0 (DP=18,9) e a um ano 75,8 (DP=17,7) (z=-2,109 , p=0,035). Não se verificaram diferenças significativas nos perfis evolutivos das distribuições dos pesos específicos das 5 dimensões do EQ-5D.

4.3.2.4 PERFIL EVOLUTIVO DA AVALIAÇÃO DO HUMOR

Não se registaram diferenças estatisticamente significativas com nenhuma das escalas utilizadas embora pareça existir uma variação de sentido contrário em ambos os grupos. Assim, as médias das pontuações registadas são: na escala GDS, para o grupo ASBRE1 (n=14) na inclusão 3,6 (DP=2,7) (IC 95% 2,06-6,22) e a um ano 4,0 (DP=2,5)

(IC 95% 2,55-5,45) ($p=n.s.$); para o grupo ASBRE2 ($n=13$) na inclusão 5,2 (DP=3,2) (IC 95% 3,31-7,15) e a um ano 4,4 (DP=2,9) (IC 95% 2,63-6,12) ($p=n.s.$); na escala CSD, para o grupo ASBRE1 ($n=14$) na inclusão 3,7 (IC 95% 1,05-6,37) e a um ano 4,5 (IC95% 1,96-7,04) ($z=-1,550$; $p=0,121$); para o grupo ASBRE2 ($n=13$) na inclusão 7,1 (IC 95% 4,88-9,42) e a um ano 5,6 (IC 95% 2,71-8,53) ($z=-1,742$; $p=0,082$).

4.3.2.5 PERFIL EVOLUTIVO DA AVALIAÇÃO MOTORA

Não se registaram diferenças significativas nas médias das pontuações totais da escala SPPB, sendo as variações de sentido contrário nos dois grupos: ASBRE1 ($n=14$) na inclusão 10,3 (DP=1,1) e a um ano 10,5 (DP=1,3); ASBRE2 ($n=13$) na inclusão 9,8 (DP=1,3) e a um ano 9,6 (DP=1,6). Não se registaram diferenças significativas no perfil evolutivo da avaliação da estação de pé num só membro, nem na velocidade da marcha para percorrer 8 metros, registando-se variações marginais no sentido do agravamento em ambas as provas e em ambos os grupos.

Não se registaram diferenças significativas no perfil evolutivo de qualquer dos grupos na prova das pinças da escala UPDRS.

Na prova do Grooved Pegboard as médias dos tempos registados documentam variações não significativas, no grupo ASBRE1 ($n=14$) na mão direita, na inclusão 112,9s (DP=29,9) e a um ano 111,8s (DP=35,6), na mão esquerda, na inclusão 128s (DP=31,9) e a um ano 142s (DP=93,1). No grupo ASBRE2 ($n=13$) existe tendência a melhoria nas duas mãos: mão direita, na inclusão 129s (DP=80,3) e a um ano 112s (DP=46,9) ($z=-1,699$; $p=0,089$); mão esquerda na inclusão 144s (DP=95,6) e a um ano 133s (DP=73,3) ($z=-1,783$; $p=0,075$).

4.3.2.6 PERFIL EVOLUTIVO DA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Analisando a evolução desde a inclusão até um ano, de cada um dos grupos (ASBRE1 e ASBRE2), verificaram-se poucas diferenças estatisticamente significativas. Adicionalmente, não se verificou um padrão constante de variação no mesmo sentido nos dois grupos como se pode ver nas tabelas 19 e 20. Entre aquelas provas cujos valores mais se aproximaram do significado estatístico (cujos intervalos de confiança

Tabela 19 – Perfil evolutivo Neuropsicológico do grupo ASBRE1 desde a inclusão (t0) até um ano (t1)

	ASBRE1 t0		ASBRE1 t1		Wilcoxon		
	Média (IC 95%)	D P	Média (IC 95%)	D P	z	p	n
MMS	27,6	2,1	28,2	1,2	-	n.s.	14
ADAS	15,2	4,7	17,9	5,8	-	n.s.	14
Labirintos (s)	9,9	4,7	8,3	5,2	-	n.s.	14
Sub símbolo/dígito	21,4	7,7	23,1	8,9	-	n.s.	14
Rep Inv de dígitos	3,6	1,2	3,4	0,9	-	n.s.	14
Cancel dígitos	19,9 (17,9-21,9)	3,3	16,9 (13,7-20,0)	5,2	-2,096	0,036	14
Fluência verbal	15,1 (13,6-16,7)	2,6	16,2 (14,8-22,7)	6,9	-1,892	0,058	14
Stroop (s)	28,1	14,8	38,6	32,8	-	n.s.	14
Trail Making (s)	111,2	67,5	146,3	85,0	-	n.s.	14
MP Raven	21,1	7,7	21,5	5,3	-	n.s.	14
WCST (% erros pe.)	21,6	16,1	17,7	12,9	-	n.s.	14
F C Rey-Osterreith	8,4 (5,1-11,6)	5,1	11,8 (9,7-18,8)	7,1	-2,001	0,045	14

(D P: Desvio Padrão; IC: Intervalo de confiança; Sub-Substituição; Rep Inv: Repetição inversa; cancel: cancelamento; MP: Matrizes Progressivas; pe.: perseverativos; FC – Figura Complexa; n.s.: não significativo; z e p *Wilcoxon Signed Ranks Test*)

Tabela 20 – Perfil evolutivo Neuropsicológico do grupo ASBRE2 desde a inclusão (t0) até um ano (t1)

	ASBRE2 t0		ASBRE2 t1		Wilcoxon		
	Média (IC 95%)	D P	Média (IC 95%)	D P	z	p	n
MMS	25,7 (23,1-28,3)	4,2	27,5 (25,4-29,6)	3,5	-2,155	0,031	13
ADAS	17,5	6,7	17,7	8,8	-	n.s.	13
Labirintos (s)	10,4	4,0	10,1	4,4	-	n.s.	13
Sub símbolo/dígito	20,2 (14,7-25,8)	9,1	23,9 (17,6-30,1)	10,2	-2,050	0,040	13
Rep Inv de dígitos	4,3	1,4	3,2	1,9	-	n.s.	13
Cancel dígitos	17,5	5,4	17,4	6,1	-	n.s.	12
Fluência verbal	17,3	4,8	16,2	5,3	-	n.s.	13
Stroop (s)	24,0 (13,7-34,3)	16,2	15,7 (6,7-24,6)	14,1	-2,003	0,045	12
Trail Making (s)	116,5	74,6	111,7	86,9	-	n.s.	13
MP Raven	20,4	5,6	22,4	7,0	-	n.s.	13
WCST (% erros pe.)	31,4	20,0	31,5	23,7	-	n.s.	12
F C Rey-Osterreith	9,2	3,7	11,2	5,8	-	n.s.	12

(D P: Desvio Padrão; IC: Intervalo de confiança; Sub-Substituição; Rep Inv: Repetição inversa; cancel: cancelamento; MP: Matrizes Progressivas; pe.: perseverativos; FC – Figura Complexa; n.s.: não significativo; z e p *Wilcoxon Signed Ranks Test*)

se encontram nas referidas tabelas), existiu uma variação no sentido do agravamento em ambos os grupos na prova de cancelamento dígitos (significativa no grupo ASBRE1); existiu melhoria em ambos os grupos nas provas MMS (significativa no grupo ASBRE2), Figura Complexa de Rey (significativa no grupo ASBRE1) e substituição símbolo-dígito (significativa no grupo ASBRE2); existiu uma variação em sentidos diferentes consoante o grupo nas provas de Fluência Verbal (melhoria no grupo ASBRE1 aproximando-se do limar de significância e agravamento no grupo ASBRE2) e Stroop (agravamento no grupo ASBRE1 e melhoria significativa no grupo ASBRE2).

4.4 ANÁLISE DE ACORDO COM O PADRÃO DE DISTRIBUIÇÃO DAS ASBRE

Com base na escala ARWMC dividiram-se os doentes em grupos consoante a predileção das ASBRE por um atingimento preferencial da região parieto-occipital (posterior), ou não. Para isso, considerou-se que um doente tinha um atingimento preferencial posterior sempre que tivesse uma pontuação na região parieto-occipital superior em 2 ou mais pontos, à pontuação obtida na região frontal. O grupo com atingimento preferencial posterior, ASBREP, ficou com 11 doentes e o grupo sem atingimento preferencial posterior, ASBRENp, com 19.

Apresentam-se os resultados em duas modalidades de estudo distintas, na primeira os grupos são comparados entre si no momento da inclusão e na avaliação a um ano, e de seguida analisa-se o perfil evolutivo de cada um dos grupos. Convém frisar que o doente que faleceu era do grupo ASBREP e que as análises apresentadas nem sempre são feitas com os mesmos números de doentes pois além deste, três doentes não completariam a avaliação imagiológica, (sendo referido a cada passo quantos doentes completaram a avaliação descrita). Estes pertenciam ao grupo ASBRENp, pelo que este ficou com 16 doentes para análise evolutiva imagiológica e o grupo ASBREP ficou com 10 doentes para análise evolutiva imagiológica.

Não se registaram diferenças significativas na idade (idade média ASBREP 73,5 anos versus ASBRENp 70,7 anos) e no nível de escolaridade (escolaridade média ASBREP 10,1 anos versus ASBRENp 6,7 anos).

4.4.1 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS ASBREP E ASBRENp NA INCLUSÃO E A UM ANO

Não se registaram diferenças significativas nos parâmetros que diziam respeito aos factores de risco vasculares, tratamento, exame físico e parâmetros laboratoriais nos dois grupos nem no momento da inclusão nem na avaliação a um ano. Não foram registadas igualmente diferenças significativas na avaliação da função urinária em qualquer dos momentos de avaliação.

4.4.1.1 AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA

Completaram a avaliação imagiológica a um ano 26 doentes (10 no grupo ASBREP e 16

no grupo ASBREnP). Na inclusão e um ano mais tarde o grupo ASBREP comparado com o grupo ASBREnP tinha uma maior extensão de lesão (ARWMC), sendo as seguintes as médias dos valores registados: na inclusão ASBREP 10,8 (DP=4,8) e ASBREnP 6,9 (DP=3,2) ($\chi^2=4,970$; $p=0,025$); a um ano ASBREP 12,9 (DP=6,0) e ASBREnP 7,6 (DP=3,1) ($\chi^2=6,498$; $p=0,011$). Os resultados encontram-se dispostos na Tabela 21.

Tabela 21 – Escala ARWMC nos grupos ASBREP e ASBREnP na inclusão (t0) e a um ano (t1)

	t0					t1				
	ASBREP (n=11)		ASBREnP (n=19)		χ^2 p	ASBREP (n=10)		ASBREnP (n=16)		χ^2 p
	Média	D P	Média	D P		Média	D P	Média	D P	
Direita	5,5	2,5	3,4	1,7	0,025	6,6	3,1	3,6	1,6	0,010
Esquerda	5,4	2,5	3,5	1,7	0,036	6,3	2,9	4,0	1,7	0,027
Total	10,8	4,9	6,9	3,2	0,025	12,9	6,0	7,6	3,1	0,011

(D P – Desvio Padrão)

4.4.1.2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL

Completaram a avaliação funcional a um ano 29 doentes (10 no grupo ASBREP e 19 no grupo ASBREnP). Os valores em percentagem para avaliação funcional utilizando a escala IADL e a mesma metodologia que anteriormente, eram os seguintes: na inclusão ASBREP 91,8 (DP=12,1) e ASBREnP 96,7 (DP=96,7) ($p=n.s.$); a um ano ASBREP 95,5 (DP=9,6) e ASBREnP 89,7 (DP=19,1) ($p=n.s.$).

4.4.1.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

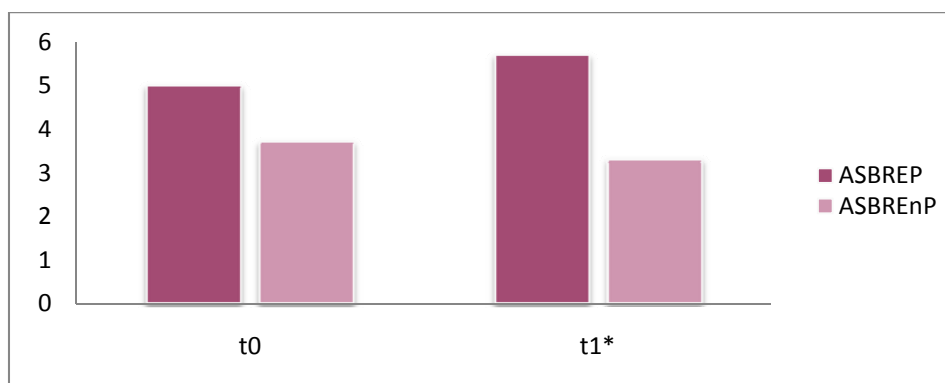
Completaram a avaliação da qualidade de vida a um ano 27 doentes (10 no grupo ASBREP e 17 no grupo ASBREnP) Não se registaram diferenças estatisticamente significativas na auto-avaliação na inclusão nem na avaliação a um ano entre os dois grupos, sendo os valores mais altos, em ambos os momentos no grupo ASBREP. As médias dos valores registados eram as seguintes: na inclusão ASBREP 69,1 (DP=19,5) e ASBREnP 66,8 (DP=18,9); a um ano ASBREP 73,9 (DP=16,7) e ASBREnP 72,1 (DP=20,4).

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos pesos específicos das 5 dimensões do EQ-5D.

4.4.1.4 AVALIAÇÃO DO HUMOR

Completaram a avaliação do humor a um ano 27 doentes (10 no grupo ASBREP e 17 no grupo ASBRENp). Apenas se registaram diferenças estatisticamente significativas utilizando a escala GDS na avaliação a um ano, indicando maior compromisso no grupo ASBREP. As médias dos valores registados eram as seguintes: na inclusão escala GDS ASBREP 5,0 (DP=2,9) e ASBRENp 3,68 (DP=2,9) ($\chi^2=1,536$; $p=0.215$), escala CSD ASBREP 6,1 (DP=4,0) e ASBRENp 4,5 (DP=4,5) ($p=n.s.$); a um ano escala GDS ASBREP 5,7 (DP=2,9) e ASBRENp 3,3 (DP=2,1) ($\chi^2=4,534$; $p=0.033$), escala CSD ASBREP 6,7 (DP=4,7) e ASBRENp 4,1 (DP=4,2) ($p=n.s.$).

Gráfico 11 – Escala GDS: médias dos valores obtidos nos grupos ASBREP e ASBRENp na inclusão (t0) (ASBREP n=11 e ASBRENp n=19) e a um ano (t1) (ASBREP n=10 e ASBRENp n=17) (* $p<0,05$)



4.4.1.5 AVALIAÇÃO MOTORA

Completaram a avaliação motora a um ano 27 doentes (10 no grupo ASBREP e 17 no grupo ASBRENp). Os resultados do SPPB (médias das pontuações totais) não mostravam diferenças significativas: na inclusão ASBREP 10,2 (DP=0,9) e ASBRENp 10,1 (DP=1,4); a um ano ASBREP 10,4 (DP=0,9) e ASBRENp 9,8 (DP=1,8). Não se registavam diferenças significativas na avaliação da estação de pé num só membro, nem na velocidade da marcha para percorrer 8 metros, em qualquer momento da avaliação. Não se registavam diferenças significativas na prova das pinças da escala UPDRS.

Na prova do Grooved Pegboard existiam algumas diferenças significativas: na inclusão na mão direita, ASBREP 101s (DP=22) e ASBRENp 130s (DP=67) ($\chi^2=2,337$; $p=0,126$); a um ano na mão direita ASBREP 96s (DP=22), ASBRENp 122s (DP=46) ($\chi^2=4,144$; $p=0,042$); na inclusão na mão esquerda, ASBREP 116s (DP=38) e ASBRENp 145s (DP=77) ($\chi^2=2,676$; $p=0,102$); a um ano na mão esquerda ASBREP 110s (DP=40) e ASBRENp 153s (DP=97) ($\chi^2=4,670$; $p=0,031$).

Gráfico 12 - Grooved Pegboard - mão direita (média dos valores em segundos) nos grupos ASBREP e ASBRENp na inclusão (t0) (ASBREP n=11 e ASBRENp n=19) e a um ano (t1) (ASBREP n=10 e ASBRENp n=17) (*p<0,05)

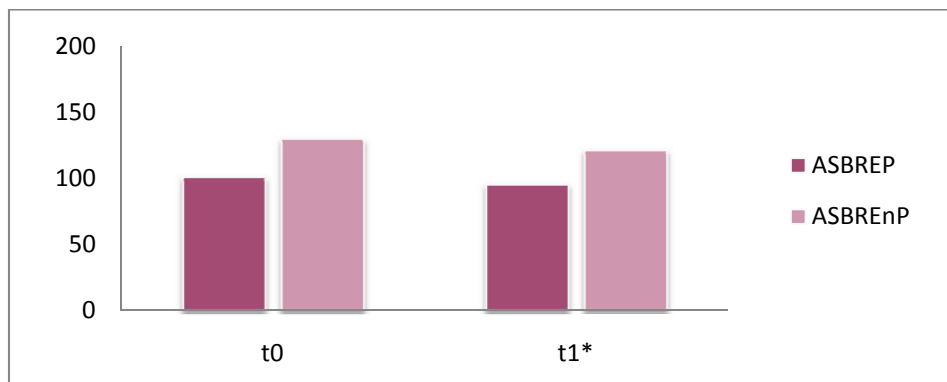
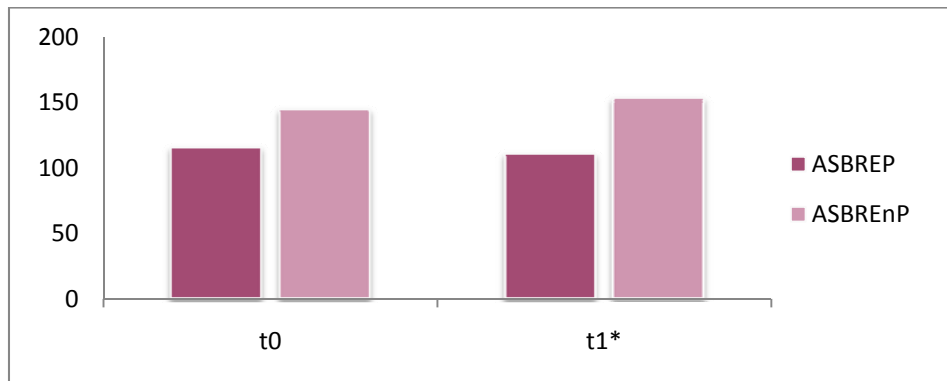


Gráfico 13 - Grooved Pegboard - mão esquerda (média dos valores em segundos) nos grupos ASBREP e ASBRENp na inclusão (t0) (ASBREP n=11 e ASBRENp n=19) e a um ano (t1) (ASBREP n=10 e ASBRENp n=17) (*p<0,05)



4.4.1.6 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Na avaliação neuropsicológica, nas provas MMS, Trail-Making, Matrizes Progressivas de Raven, ADAS, Substituição símbolo/dígito, Repetição inversa de dígitos e Fluência

Tabela 22 – Avaliação Neuropsicológica nos grupos ASBREP e ASBREnP na inclusão (t0), (são apresentados os valores de significância se $p < 0,1$)

	ASBREP			ASBREnP			χ^2 p
	Média	D P	n	Média	D P	n	
MMS	26,9	1,9	11	26,1	3,9	19	n.s.
ADAS	15,3	4,6	11	17,6	6,4	19	n.s.
Labirintos (s)	8,1	2,0	11	11,8	4,8	19	0,064
Substituição símbolo/dígito	21,7	7,5	11	19,8	8,6	19	n.s.
Repetição inversa de dígitos	4,3	1,3	11	3,8	1,3	19	n.s.
Cancelamento de dígitos	20,9	3,8	11	17,4	4,4	18	0,045
Fluência verbal	17,6	3,6	11	14,7	4,2	19	n.s.
Stroop (s)	23,4	13,1	11	29,8	17,2	18	n.s.
Trail Making (s)	124	67	11	113	73	19	n.s.
Matrizes Progressivas de Raven	20,6	6,7	11	20,7	6,3	19	n.s.
WCST (% erros perseverativos)	26,0	26,0	11	23,7	15,9	18	n.s.
Figura Complexa de Rey-Osterreith	10,2	3,8	11	8,1	4,3	18	n.s.

(D P: Desvio Padrão; n.s.: não significativo)

Tabela 23 - Avaliação Neuropsicológica nos grupos ASBREP e ASBREnP na avaliação a um ano (t1), (são apresentados os valores de significância se $p < 0,1$)

	ASBREP			ASBREnP			χ^2 p
	Média	D P	n	Média	D P	n	
MMS	28,2	2,2	10	27,7	2,8	17	n.s.
ADAS	16,3	4,5	10	18,7	8,4	17	n.s.
Labirintos (s)	8,7	5,5	10	9,6	4,5	17	n.s.
Substituição símbolo/dígito	26,6	8,5	10	21,7	9,7	17	n.s.
Repetição inversa de dígitos	3,7	1,9	10	3,1	1,0	17	n.s.
Cancelamento de dígitos	18,5	5,5	10	16,3	5,6	16	n.s.
Fluência verbal	19,6	6,8	10	16,3	5,7	17	n.s.
Stroop (s)	18,5	8,8	10	33,7	33,0	16	n.s.
Trail Making (s)	91,6	88,7	10	152,1	78,6	17	0,088
Matrizes Progressivas de Raven	24,0	4,7	10	20,8	6,7	17	n.s.
WCST (% erros perseverativos)	26,1	26,0	10	23,7	16,0	16	n.s.
Figura Complexa de Rey-Osterreith	13,0	6,6	10	13,7	6,5	16	n.s.

(D P: Desvio Padrão; n.s.: não significativo)

verbal, completaram a avaliação a um ano 27 doentes (10 no grupo ASBREP e 17 no grupo ASBRENp). Nas restantes apenas completaram a avaliação a um ano 26 doentes (10 no grupo ASBREP e 16 no grupo ASBRENp). Na maioria das provas utilizadas não se registaram diferenças estatisticamente significativas. Nas tabelas 22 e 23 apresentam-se as médias dos resultados das provas na inclusão e a um ano, sendo referido o nível de significância se $p < 0,10$.

4.4.2 COMPARAÇÃO DOS PERFIS EVOLUTIVOS DOS GRUPOS ASBREP E ASBRENp

Não se registaram diferenças significativas na evolução dos parâmetros que dizem respeito ao tratamento, exame físico e parâmetros laboratoriais nos dois grupos desde a inclusão até à avaliação a um ano. Não foram registadas igualmente diferenças significativas na evolução dos parâmetros da função urinária em qualquer dos momentos de avaliação.

No final da descrição dos perfis evolutivos, no Gráfico 16, é apresentada uma comparação dos perfis evolutivos dos dois grupos, sendo representados no gráfico apenas os parâmetros em que foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na evolução, desde a inclusão até à avaliação a um ano, pelo menos num dos grupos.

4.4.2.1 PERFIL EVOLUTIVO DA AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA

Registaram-se diferenças no sentido de uma maior extensão da lesão em ambos os grupos desde a inclusão até à avaliação a um ano. Utilizando a escala ARWMC, as diferenças registadas no lado direito, no lado esquerdo e no total global são todas estatisticamente significativas em ambos os grupos. Nas tabelas 24 e 25 encontram-se os valores para cada um dos grupos na inclusão e a um ano.

Não se registaram diferenças significativas nos números de enfartes lacunares ou enfartes territoriais.

A análise dos coeficientes de difusão aparente não foi efectuada dado o pequeno número de doentes disponível na segunda avaliação.

Tabela 24 – Perfil evolutivo imagiológico: ARWMC no grupo ASBREP (n=10) na inclusão (t0) e a um ano (t1)

	ASBREP t0		ASBREP t1		Wilcoxon	
	Média (IC 95%)	D P	Média (IC 95%)	D P	z	p
Direita	5,4	2,6	6,6	3,1	-2,264	0,024
Esquerda	5,4	2,6	6,3	2,9	-2,714	0,007
Total	10,8 (7,1-14,5)	5,1	12,9 (8,6-17,2)	6,0	-2,555	0,011

D P: Desvio Padrão; IC: Intervalo de confiança; z e p *Wilcoxon Signed Ranks Test*)

Tabela 25 – Perfil evolutivo imagiológico: ARWMC no grupo ASBRENp (n=16) na inclusão (t0) e a um ano (t1)

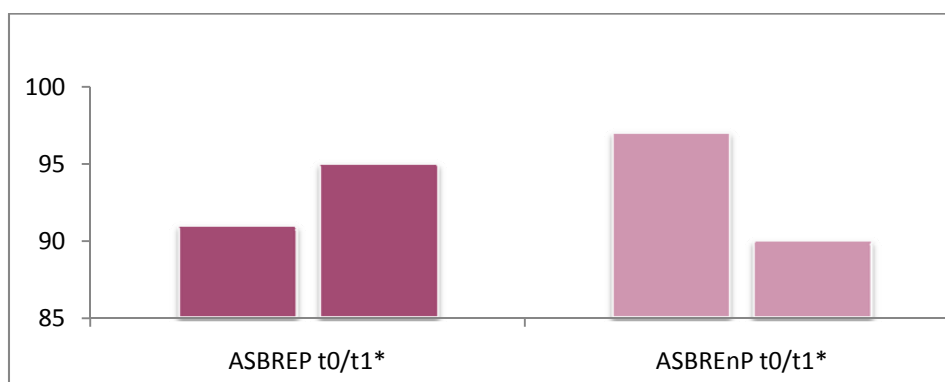
	ASBRENp t0		ASBRENp t1		Wilcoxon	
	Média (IC 95%)	D P	Média (IC 95%)	D P	z	p
Direita	3,2	1,6	3,6	1,6	-2,121	0,034
Esquerda	3,3	1,6	4,0	1,7	-2,585	0,010
Total	6,4 (4,9-7,1)	2,9	7,6 (6,0-9,3)	3,1	-2,877	0,004

(D P: Desvio Padrão; IC: Intervalo de confiança; z e p *Wilcoxon Signed Ranks Test*)

4.4.2.2 PERFIL EVOLUTIVO DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL

Registou-se uma variação em sentidos distintos com melhoria no grupo ASBREP (n=10) e agravamento no grupo ASBRENp (n=19) em ambos os casos com valores estatisticamente significativos. No Gráfico 14 são apresentados os valores totais calculados como anteriormente em percentagem.

Gráfico 14 – Perfil evolutivo funcional - IADL (valores apresentados em percentagem) dos grupos ASBREP (n=10) e ASBRENp (n=19) desde a inclusão (t0) até um ano (t1) (*p<0,05)



Para o grupo ASBREP os valores na inclusão são 91,0 (DP=12,4) (IC 95% 82,14-99,86) e a um ano 95,5 (DP=9,6) (IC 95% 88,66-102,34) ($z=-0,962$; $p=0,036$); para o grupo ASBREnP os valores na inclusão são 96,7 (DP=8,6) (IC95% 92,55-100,87) e a um ano 89,7 (DP=19,2) (IC 95% 80,53-99,01) ($z=-2,032$; $p=0,042$).

4.4.2.3 PERFIL EVOLUTIVO DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Não se registaram diferenças estatisticamente significativas no perfil evolutivo da auto-avaliação em ambos os grupos, sendo as variações ambas no sentido da melhoria: grupo ASBREP (n=10), na inclusão 68,5 (DP=20,6) e a um ano 73,9 (DP=16,8); grupo ASBREnP (n=17) na inclusão 67,1 (DP=18,0) e a um ano 72,1 (DP=20,4). Não se verificaram diferenças significativas nos perfis evolutivos das distribuições dos pesos específicos das 5 dimensões do EQ-5D.

4.4.2.4 PERFIL EVOLUTIVO DA AVALIAÇÃO DO HUMOR

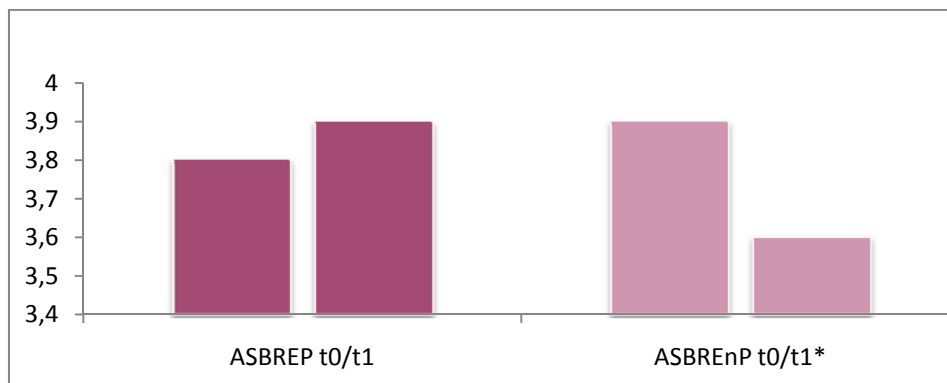
Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no perfil evolutivo da avaliação do humor nos dois grupos. Todavia, as variações nas médias dos valores registados têm novamente sentidos opostos, com agravamento no grupo ASBREP (n=10), escala GDS na inclusão 5,5 (DP=2,7) e a um ano 5,7 (DP=3,0), escala CSD na inclusão 6,5 (DP=4,0) e a um ano 6,7 (DP=4,7), e melhoria no grupo ASBREnP (n=17), escala GDS na inclusão 3,8 (DP=3,0) e a um ano 3,3 (DP=2,1), escala CSD na inclusão 4,7 (DP=4,7) e a um ano 4,1 (DP=4,2).

4.4.2.5 PERFIL EVOLUTIVO DA AVALIAÇÃO MOTORA

Na avaliação motora, as médias das pontuações do SPPB (valores totais) não mostravam diferenças significativas, registando-se uma variação no sentido da melhoria no grupo ASBREP (n=10), na inclusão 10,1 (DP=1,0) e a um ano 10,4 (DP=1,0) e uma variação no sentido do agravamento no grupo ASBREnP (n=17), na inclusão 10,0 (DP=1,4) e a um ano 9,82 (DP=1,8). Analisando cada um dos componentes do SPPB separadamente verificou-se apenas uma diferença estatisticamente significativa na

avaliação da estação de pé no grupo ASBREnP. Os valores registados foram os seguintes: ASBREP na inclusão 3,8 (IC 95% 3,35-4,25) e a um ano 3,9 (IC95% 3,67-4,13) ($z=-1,00$; $p=0,317$); ASBREnP na inclusão 3,9 (DP=0,3) (IC 95% 3,71-4,05) e a um ano 3,6 (DP=0,6) (IC95% 3,27-3,91) ($z=-2,236$; $p=0,025$). Os valores encontram-se representados no Gráfico 15. Não se registaram diferenças significativas no perfil evolutivo da avaliação da estação de pé num só membro nem da velocidade da marcha para percorrer 8 metros, em qualquer dos momentos da avaliação. Não se registaram diferenças significativas no perfil evolutivo da prova das pinças da escala UPDRS, nem na prova do Grooved Pegboard em qualquer dos momentos da avaliação.

Gráfico 15 – Perfil evolutivo SPPB – Estação de pé (valores apresentados correspondem à média da pontuação total neste item) dos grupos ASBREP (n=10) e ASBREnP (n=17) desde a inclusão (t0) até 1 ano (t1) (* $p<0,05$)



4.4.2.6 PERFIL EVOLUTIVO DA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Analisando a evolução desde a inclusão até um ano, de cada um dos grupos ASBREP e ASBREnP, verificaram-se poucas diferenças estatisticamente significativas. Adicionalmente, não se verificou um padrão constante de variação no mesmo sentido nos dois grupos como se observa nas tabelas 26 e 27. Entre aquelas provas cujas diferenças são estatisticamente significativas (cujos intervalos de confiança se encontram nas referidas tabelas), existiu: uma variação no sentido da melhoria em ambos os grupos nas provas MMS (significativo no grupo ASBREnP), substituição símbolo-dígito (significativo no grupo ASBREP) e Figura Complexa de Rey; variação em diferentes sentidos em cada grupo (melhoria ASBREP / agravamento ASBREnP) nas provas Trail Making (significativa no grupo ASBREnP) e Stroop.

Tabela 26 – Perfil evolutivo Neuropsicológico do grupo ASBREP desde a inclusão (t0) até um ano (t1)

	ASBREP t0		ASBREP t1		Wilcoxon		
	Média (IC 95%)	D P	Média (IC 95%)	D P	z	p	n
MMS	27,2	1,8	28,2	2,2	-	n.s.	10
ADAS	15,3	4,6	16,3	4,5	-	n.s.	10
Labirintos (s)	8,1	2,0	8,7	5,5	-	n.s.	10
Sub símbolo/dígito	21,7 (16,3-27,1)	7,5	26,6 (20,5-32,7)	8,5	-2,251	0,024	10
Rep Inv de dígitos	4,3	1,3	3,7	1,9	-	n.s.	10
Cancel dígitos	20,9	3,8	18,5	5,6	-	n.s.	10
Fluência verbal	17,6	3,6	19,6	6,8	-	n.s.	10
Stroop (s)	23,1	13,8	18,5	8,8	-	n.s.	10
Trail Making (s)	113,9	61,6	91,6	88,7	-	n.s.	10
MP Raven	20,6	7,0	24,0	4,7	-	n.s.	10
WCST (% erros pe.)	25,3	19,1	26,1	26,0	-	n.s.	10
F C Rey-Osterreith	10,0	4,1	11,9	7,0	-	n.s.	10

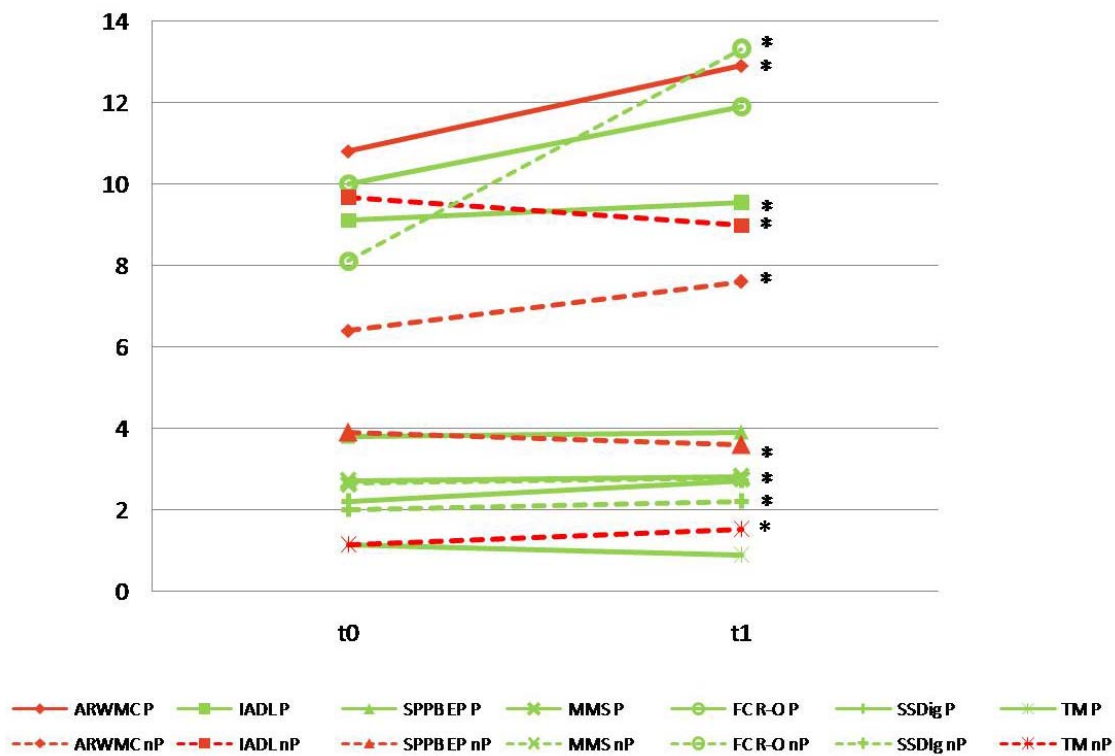
(D P: Desvio Padrão; IC: Intervalo de confiança; Sub-Substituição; Rep Inv: Repetição inversa; cancel: cancelamento; MP: Matrizes Progressivas; pe.: perseverativos; FC – Figura Complexa; n.s.: não significativo; z e p *Wilcoxon Signed Ranks Test*)

Tabela 27 – Perfil evolutivo Neuropsicológico do grupo ASBREnP desde a inclusão (t0) até um ano (t1)

	ASBREnP t0		ASBREnP t1		Wilcoxon		
	Média (IC 95%)	D P	Média (IC 95%)	D P	z	p	n
MMS	26,4 (24,3-28,4)	4,0	27,7 (26,3-29,1)	2,8	-2,413	0,016	17
ADAS	16,9	6,5	18,7	8,5	-	n.s.	17
Labirintos (s)	11,5	4,9	9,5	4,5	-	n.s.	17
Sub símbolo/dígito	20,4	8,9	21,7	9,7	-	n.s.	17
Rep Inv de dígitos	3,8	1,9	3,1	1,4	-	n.s.	17
Cancel dígitos	17,3	4,6	16,3	5,6	-	n.s.	16
Fluência verbal	15,4	3,9	16,3	5,7	-	n.s.	17
Stroop (s)	28,2	16,3	34,0	34,1	-	n.s.	16
Trail Making (s)	113,7 (74,8-152,7)	61,5	152,1 (111,7-192,5)	88,7	-2,155	0,031	17
MP Raven	20,9	6,7	20,8	6,7	-	n.s.	17
WCST (% erros pe.)	27,2	19,2	23,4	16,0	-	n.s.	16
F C Rey-Osterreith	8,1 (5,6-10,6)	4,5	13,3 (9,7-16,9)	6,5	-2,104	0,035	16

(D P: Desvio Padrão; IC: Intervalo de confiança; Sub-Substituição; Rep Inv: Repetição inversa; cancel: cancelamento; MP: Matrizes Progressivas; pe.: perseverativos; FC – Figura Complexa; n.s.: não significativo; z e p *Wilcoxon Signed Ranks Test*)

Gráfico 16 – Comparação dos perfis evolutivos dos grupos ASBREP (linhas contínuas) e ASBRENp (linhas ponteadas). As linhas a vermelho indicam agravamento, as linhas a verde indicam melhoria; os valores apresentados correspondem aos parâmetros em que foram encontradas diferenças estatisticamente significativas pelo menos num dos grupos: média da pontuação da escala ARWMC; percentagem na escala IADL multiplicada por 0,1; média da pontuação total no item estação de pé do SPPB; média da pontuação total do MMS multiplicada por 0,1; média da pontuação total na Figura Complexa de Rey-Osterreith (FC R-O); média da pontuação total na prova de substituição símbolo dígito (SSDig) multiplicada por 0,1; média do tempo em segundos na prova do Trail Making (TM) multiplicada por 0,01; *p<0,05.



4.5 ANÁLISE DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO APARENTE NA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL

Na avaliação na inclusão foram estudados com os parâmetros estipulados 29 doentes, na avaliação a um ano, apenas foram estudados 19 doentes. Os 7 restantes que completaram a avaliação imagiológica, não puderam ser incluídos na análise evolutiva. Optou-se por fazer uma análise transversal utilizando os valores registados na avaliação na inclusão, o que permitiu ter uma amostra maior, tentando correlacioná-los com os valores obtidos na avaliação motora e na avaliação neuropsicológica.

Os 29 doentes estudados (17 do sexo masculino) tinham uma idade média de $72,6 \pm 5,2$ anos (mínimo 66, máximo 85). A tensão arterial sistólica (TAS) média era de $144 \pm 13,7$ mm Hg (mínimo 120, máximo 175) e a tensão arterial diastólica (TAD) média era de $80,9 \pm 11,6$ mm Hg (mínimo 60, máximo 107).

Para evitar um eventual viés produzido pela inclusão de doentes com AVC (n=12, 41,4%), os resultados da avaliação da imagem, escala visual ARWMC e coeficiente de difusão aparente (CDA), nas diferentes regiões estudadas, e os resultados das provas motoras (SPPB) e cognitivas globais (MMS e ADAScog) foram comparados em doentes com e sem AVC prévio (teste T-Student). Não se encontraram diferenças significativas.

4.5.1 ANÁLISE IMAGIOLÓGICA

As diferenças registadas entre pontuações obtidas com a escala visual ARWMC (Tabela 28) nas diferentes regiões estudadas (média dos valores registados à direita e à esquerda nessa região) e entre os valores dos CDA (Tabela 29) nas diferentes regiões de interesse (média dos valores registados à direita e à esquerda nessa região), foram testadas utilizando análise de variância com ANOVA, seguida de análise comparativa *post-hoc* de Bonferroni.

A comparação entre as pontuações médias da escala visual ARWMC mostrava diferenças significativas ($F=39,54$; $p<0,0001$). A análise comparativa *post-hoc de Bonferroni* mostrou valores significativamente mais altos para as regiões frontais e parieto-occipitais ($p<0,0001$), sem diferenças estatisticamente significativas entre eles. Os valores registados nas regiões dos núcleos da base, temporal e infra-tentorial tinham muitos valores nulos, pelo que seriam excluídos da análise correlativa.

Tabela 28 - Resultados da escala visual ARWMC nas diferentes regiões no grupo estudado com DWI na inclusão (n=29)

Escala Visual ARWMC	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Frontal Direita	0	3	1,45	0,74
Frontal Esquerda	0	3	1,41	0,78
Frontal Média	0	3	1,43	0,73
Parieto-occipital Direita	0	3	1,76	1,02
Parieto-occipital Esquerda	0	3	1,79	1,01
Parieto-occipital Média	0	3	1,78	0,97
Temporal Direita	0	2	0,38	0,56
Temporal Esquerda	0	2	0,31	0,54
Temporal Média	0	2	0,34	0,48
Núcleos da Base Direita	0	1	0,21	0,41
Núcleos da Base Esquerda	0	2	0,28	0,53
Núcleos da Base Média	0	1	0,24	0,40
Infratentorial Direita	0	3	0,45	0,74
Infratentorial Esquerda	0	3	0,38	0,73
Infratentorial Média	0	1	0,24	0,39
Pontuação total	2	18	8,41	4,35

Tabela 29 – Médias dos valores dos coeficientes de difusão aparente registados nas diferentes regiões, no grupo estudado com DWI na inclusão (n=29)

CDA x 10 ⁻⁴ mm ² /s	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
SBFL Direita	6,85	13,20	10,03	1,49
SBFL Esquerda	7,62	12,90	10,22	1,37
SBFL Média	7,89	13,05	10,13	1,33
SBAN Frontal Direita	6,00	9,22	7,73	0,73
SBAN Frontal Esquerda	7,04	9,21	7,89	0,55
SBAN Frontal Média	6,73	9,08	7,81	0,57
SBAN Parieto-Occipital Direita	6,96	9,23	7,99	0,48
SBAN Parieto-Occipital Esquerda	6,90	8,58	7,88	0,40
SBAN Parieto-Occipital Média	7,20	8,57	7,94	0,38

(CDA: Coeficiente de difusão aparente; SBFL: Substância Branca Frontal Lesada; SBAN: Substância Branca Aparentemente Normal)

Os valores dos CDA eram também significativamente diferentes entre regiões ($F=44,56$; $p<0,0001$). Os valores dos CDA eram mais altos na SBFL ($p<0,0001$). Não existia uma diferença significativa entre os valores registados na SBAN nas regiões frontais e parieto-occipitais.

Uma análise de correlação bi-variada (*Spearman* ou *Pearson*) foi utilizada para testar as relações entre os valores resultantes do estudo por difusão e as pontuações obtidas na escala visual ARWMC nas regiões frontais e parieto-occipitais. Este tipo de análise foi feito igualmente para testar relações entre: pontuações da escala ARWMC e idade, TAD e TAS; CDA e idade, TAD e TAS.

As pontuações regionais da escala visual e os valores dos CDA correlacionavam-se todos de forma positiva. A pontuação da escala visual na região frontal correlacionava-se significativamente com os valores dos CDA da SBFL ($r=0,467$; $p=0,012$). Existia igualmente uma tendência para uma correlação positiva entre as pontuações da escala visual ARWMC na região frontal e os valores dos CDA na SBAN frontal (ainda que não significativa ($r=0,276$; $p=0,155$)).

As pontuações da escala ARWMC na região frontal correlacionavam-se significativamente com a idade. As correlações com a tensão arterial tinham sentidos globalmente positivos tanto para a região frontal, quanto para a região parieto-occipital mas os valores não eram significativos em nenhuma destas regiões (Tabela 30).

Tabela 30 – Correlação entre a escala ARWMC, a idade e a tensão arterial, no grupo estudado com DWI na inclusão (n=29)

	Idade		Tensão arterial diastólica		Tensão arterial sistólica	
	r	p	r	p	r	p
Frontal Direita	0,526	0,003	0,086	0,658	-0,014	0,942
Frontal Esquerda	0,492	0,007	0,144	0,456	0,113	0,559
Frontal Média	0,572	0,001	0,236	0,226	0,183	0,558
Parieto-occipital Direita	0,265	0,165	0,008	0,433	0,301	0,112
Parieto-occipital Esquerda	0,137	0,477	0,172	0,374	0,148	0,433
Parieto-occipital Média	0,275	0,156	0,254	0,192	0,115	0,262
Pontuação total	0,255	0,182	0,184	0,339	0,262	0,169

(r: coeficiente de Spearman; p: nível de significância)

Na Tabela 31 apresentam-se as correlações entre os valores dos CDA, a idade e a tensão arterial. As correlações são todas de sentido positivo, reflectindo uma tendência para uma idade mais avançada e uma tensão arterial mais alta, em doentes com valores de CDA mais altos. Foram encontradas correlações significativas entre: idade e SBAN frontal ($r=0,440$; $p=0,019$); TAD e SBFL ($r=0,386$; $p=0,043$); TAS e SBAN Parieto-occipital ($r=0,407$; $P=0,032$).

Tabela 31 – Correlação entre os valores do coeficiente de difusão aparente, a idade e a tensão arterial no grupo estudado com DWI na inclusão (n=29)

	Idade		Tensão arterial Diastólica		Tensão arterial Sistólica	
	r	p	r	p	r	p
	SBFL Direita	0,272	0,154	0,343	0,069	0,357
SBFL Esquerda	0,040	0,839	0,370	0,048	0,353	0,061
SBFL Média	0,125	0,527	0,386	0,043	0,375	0,050
SBAN Frontal Direita	0,442	0,016	0,420	0,023	0,368	0,049
SBAN Frontal Esquerda	0,403	0,030	0,289	0,129	0,159	0,409
SBAN Frontal Média	0,440	0,019	0,252	0,196	0,336	0,080
SBAN Parieto-occipital Direita	0,243	0,205	0,415	0,025	0,121	0,531
SBAN Parieto-occipital Esquerda	0,227	0,236	0,401	0,031	0,308	0,104
SBAN Parieto-occipital Média	0,120	0,543	0,261	0,180	0,407	0,032

(SBFL: Substância Branca frontal Lesada; SBAN: Substância Branca Aparentemente Normal r: coeficiente de Spearman; p: nível de significância)

4.5.2 ANÁLISE MOTORA

Utilizaram-se as variáveis motoras estudadas (SPPB, *Grooved Pegboard*, tempo para percorrer 8 metros, tempo que consegue sustentar a posição erecta com apoio apenas num dos membros inferiores e teste das pinças entre polegar e indicador - UPDRS). Os resultados da avaliação motora encontram-se na Tabela 32. Relativamente às pontuações totais do SPPB, 10 doentes estavam no grupo de mobilidade superior, 17 no grupo intermédio e 2 no grupo inferior.

Tendo em conta o elevado número de variáveis motoras, foi efectuado um estudo

Tabela 32 – Resultados da avaliação motora no grupo estudado com DWI na inclusão (n=29)

	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
SPPB Estação de pé	2	4	3.87	0.43
SPPB Tempo para percorrer 4m	3	4	3.90	0.30
SPPB Sentar e levantar sem usar MS 5x	1	4	2.33	0.99
SPPB total	7	12	10.10	1.21
Estação de pé apoiado só num MI (s)	5	60	34.87	19.83
Pinças (UPDRS)	0	1.5	0.75	0.54
Grooved Pegboard* (s)	80.5	417.0	126.98	60.80

(MS: Membros superiores; MI membros inferiores. *Os valores aqui utilizados correspondem a um valor médio resultante da soma dos tempos de cada mão dividida por dois)

preliminar, utilizando análise de componente principal. Valores próprios (*Eigenvalues*) maiores do que 1 foram considerados como valores de saturação (*Loading*) de um determinado factor.

Obtiveram-se assim 2 componentes principais, os quais eram responsáveis por 60,07% da variância total. O Factor 1 (F1) relacionava-se essencialmente com os resultados da prova do *Grooved Pegboard* ($r=-0,835$), estação de pé ($r=0,764$) e tempo para percorrer 4 m ($r=0,753$), da prova SPPB; o Factor 2 (F2) relacionava-se principalmente com a prova de sentar e levantar da cadeira sem utilizar os membros superiores do SPPB ($r=0,764$). Foi atribuída uma pontuação a cada doente com base nestes factores. De seguida procedeu-se a uma análise de correlação bivariada para testar as relações entre as pontuações da escala ARWMC e os valores dos CDA, e os resultados das provas motoras, incluindo F1 e F2.

Registou-se uma tendência global negativa na correlação entre as pontuações médias da escala visual na região frontal e os valores dos CDA e o desempenho motor. As correlações foram significativas entre as pontuações médias da escala ARWMC e F1 ($r=-0,468$; $p=0,012$).

Quando analisadas as variáveis motoras *per se*, encontraram-se correlações significativas com os resultados das pontuações médias da escala ARWMC na região frontal: prova de sentar e levantar sem utilizar os membros superiores do SPPB ($r=-0,379$; $p=0,039$) e *Grooved Pegboard* ($r=0,393$; $p=0,032$). Os resultados

encontram-se dispostos na Tabela 33.

Existiam igualmente correlações significativas entre os valores dos CDA na SBAN frontal com: F1 ($r=-0,379$; $p=0,043$), estação de pé do SPPB ($r=-0,450$; $p=0,014$) e tempo para percorrer 4m do SPPB ($r=-0,379$; $p=0,043$). Os resultados encontram-se dispostos na Tabela 34.

Tabela 33 – Correlações entre as pontuações médias obtidas na escala visual ARWMC e as provas motoras no grupo estudado com DWI na inclusão (n=29)

	Frontal		Parieto-Occipital	
	r	p	r	p
Factor 1	-0,468	0,012	0,110	0,564
Factor 2	-0,176	0,353	-0,177	0,350
SPPB Estação de pé	-0,251	0,180	-0,083	0,665
SPPB Tempo para percorrer 4m	-0,189	0,316	0,264	0,158
SPPB Sentar e levantar s/usar MS 5x	-0,379	0,039	0,234	0,213
Estação de pé só num MI	-0,057	0,767	0,279	0,135
Pinças (UPDRS)	0,358	0,052	0,092	0,630
Grooved Pegboard	0,393	0,032	-0,083	0,664

(MS - Membros superiores; MI - Membros inferiores; r - Coeficiente *Spearman*; p : nível de significância)

Tabela 34 – Correlações entre os valores dos coeficientes de difusão aparente e as provas motoras no grupo estudado com DWI na inclusão (n=29)

	SBFL		SBAN Frontal		SBAN P-Occipital	
	r	p	r	p	r	p
Factor 1	-0,364	0,052	-0,379	0,043	-0,048	0,804
Factor 2	-0,017	0,931	-0,212	0,270	-0,007	0,972
SPPB Estação de pé	-0,333	0,078	-0,450	0,014	-0,335	0,076
SPPB Tempo para percorrer 4m	-0,108	0,576	-0,379	0,043	-0,230	0,230
SPPB Sentar e levantar sem usar MS 5x	-0,156	0,420	-0,269	0,158	-0,116	0,548
Estação de pé só num MI	-0,152	0,430	-0,234	0,221	-0,072	0,711
Pinças (UPDRS)	0,258	0,176	0,279	0,142	0,092	0,636
Grooved Pegboard	0,291	0,126	0,274	0,151	0,131	0,500

(SBFL: Substância Branca Frontal Lesada; SBAN: Substância Branca Aparentemente Normal; P-Occipital: Parieto-Occipital; MS: Membros superiores; MI: Membro inferior; r: Coeficiente *Spearman*; p: nível de significância)

4.5.3 ANÁLISE COGNITIVA

Os resultados dos testes cognitivos efectuados no grupo estudado com DWI na inclusão, utilizados para esta análise, são apresentados na Tabela 35.

Tabela 35 – Resultados dos testes neuropsicológicos no grupo estudado com DWI na inclusão

	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Matrizes Progressivas de Raven	6	36	20,72	6,44
Figura Complexa de Rey-Osterreith	0,0	15,5	8,93	4,23
Cancelamento de Dígitos	5	26	18,86	4,42
Substituição Símbolo / Dígitos	3	37	20,72	8,01
Repetição Inversa de Dígitos	2	7	3,97	1,32
Fluência Verbal	6	23	15,93	3,90

Tendo em conta o elevado número de variáveis cognitivas, foi efectuado um estudo preliminar, utilizando a chamada análise de componente principal. Valores próprios (*Eigenvalues*) maiores do que 1 foram considerados como valores de saturação (*Loading*) de um determinado factor. Obtiveram-se assim dois componentes principais que eram responsáveis por 57% da variância total. O Factor 1 (F1) estava relacionado principalmente com a reprodução da Figura complexa de Rey-Osterreith ($r=0,845$) e com o teste de repetição inversa de dígitos ($r=0,706$). O Factor 2 (F2) estava relacionado principalmente com o teste das Matrizes Coloridas Progressivas de Raven ($r=0,820$) e o teste de substituição símbolo-dígito ($r=0,749$). A cada doente foi atribuída uma pontuação baseada nestes factores.

Nesta análise foi efectuada uma correlação bivariada preliminar para testar as pontuações regionais médias da escala visual ARWMC. Foi encontrada uma correlação importante de todas as pontuações regionais com a pontuação total. De seguida, uma correlação parcial, corrigindo para a pontuação total, foi efectuada para testar relações entre estas variáveis e os testes neuropsicológicos, incluindo F1 e F2. Uma tendência a uma correlação negativa entre os valores registados na escala visual

ARWMC na região frontal e a função cognitiva foi observada (ver Tabela 36). As correlações entre os factores F1 e F2 e as pontuações na região frontal foram: F1 ($r=-0,001$; $p=0,997$) e F2 ($r=-0,472$; $p=0,010$). Além deste último valor, estatisticamente significativo, registou-se ainda que, quando analisadas as variáveis cognitivas *per se*, existia uma correlação significativa entre as pontuações na região frontal e o teste de Cancelamento de Dígitos ($r=-0,463$; $p=0,026$).

As correlações entre os factores F1 e F2 e as pontuações na região parieto-occipital (média) não mostravam valores estatisticamente significativos: F1 ($r=0,338$; $p=0,079$) e F2 ($r=-0,205$; $p=0,287$).

Tabela 36 – Correlação entre as pontuações médias obtidas na escala ARWMC e os testes cognitivos no grupo estudado com DWI na inclusão (n=29)

	Frontal		Parieto-Occipital	
	r	p	r	p
Factor 1	-0,001	0,997	0,338	0,079
Factor 2	-0,472	0,010	-0,205	0,287
Substituição Símbolo-Dígito	-0,319	0,138	0,325	0,130
Cancelamento de Dígitos	-0,463	0,026	0,145	0,489
Repetição Inversa de Dígitos	-0,017	0,938	0,046	0,837
Fluência Verbal	-0,224	0,305	0,414	0,050
Matrizes Progressivas de Raven	-0,256	0,238	0,051	0,818
Figura Complexa de Rey-Osterreith	-0,141	0,521	0,277	0,200

(r - Coeficiente *Spearman*; p : nível de significância)

Análise bivariada e correlação parcial (corrigindo para a idade) foram efectuadas para testar relações entre os valores dos CDA e os testes neuropsicológicos, incluindo F1 e F2. Foram observadas igualmente correlações significativas entre os valores dos CDA e os testes cognitivos (ver Tabela 37). As correlações com os factores F1 e F2 foram as seguintes: SBAN frontal (média), F1 ($r=0,067$; $p=0,730$), F2 ($r=-0,398$; $p=0,036$); SBAN parieto-occipital (média), F1 ($r=0,188$; $p=0,330$), F2 ($r=-0,225$; $p=0,240$); SBFL (média), F1 ($r=0,054$; $p=0,781$), F2 ($r=-0,386$; $p=0,043$). Além dos valores estatisticamente significativos registados na correlação entre a substância branca frontal (aparentemente normal e lesada) e F2, registou-se ainda que, quando analisadas as

variáveis cognitivas *per se*, existia uma correlação significativa com as provas: Cancelamento de dígitos e SBFL (Média) ($r=-0,543$; $p=0,003$); Matrizes Progressivas de Raven e SBAN frontal (Média) ($r=-0,492$; $p=0,008$).

Após controlar para a idade, as correlações dos valores dos CDA na SBFL e da pontuação na escala visual ARWMC na região frontal com o teste de cancelamento de Dígitos, mantiveram-se significativas, o que não aconteceria relativamente à prova das Matrizes Progressivas de Raven e a SBAN frontal.

Tabela 37 - Correlação entre os valores dos CDA nas diversas regiões e os testes cognitivos no grupo estudado com DWI na inclusão (n=29)

	SBFL		SBAN Frontal		SBAN P-Occipital	
	r	p	r	p	r	p
Factor 1	0,054	0,781	0,067	0,730	0,188	0,330
Factor 2	-0,386	0,043	-0,398	0,036	-0,225	0,240
Substituição Símbolo-Dígito	-0,105	0,602	-0,171	0,395	-0,203	0,311
Cancelamento de Dígitos	-0,543	0,003	0,036	0,859	-0,260	0,190
Repetição Inversa de Dígitos	-0,015	0,941	-0,075	0,709	0,145	0,471
Fluência Verbal	-0,228	0,253	-0,295	0,135	-0,208	0,297
Matrizes Progressivas de Raven	-0,089	0,653	-0,492	0,008	-0,203	0,301
Figura Complexa de Rey-Osterreith	0,176	0,401	-0,056	0,789	0,091	0,665

(SBFL: Substância Branca Frontal Lesada; SBAN: Substância Branca Aparentemente Normal; r: Coeficiente *Spearman*; p: nível de significância)

4.6 ANÁLISE DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO APARENTE NA SUBSTÂNCIA BRANCA DO CEREBELO

Para análise evolutiva, o grupo de estudo ficou restringido a 19 doentes (10 do sexo masculino e 9 do sexo feminino) com idades compreendidas entre 66–84 anos (média 72,4; desvio padrão 5,1). Os motivos de referência à Consulta de Neurologia destes doentes foram os seguintes: AVC (n=8), vertigem (n=2), depressão (n=2), queixas cognitivas (n=3), achados imagiológicos detectados em TC (n=4), outros (n=1). O grupo de doentes com AVC (42,1%), não era significativamente diferente do restante grupo no que diz respeito aos parâmetros imagiológicos (escala ARWMC e CDA) e motores (SPPB) (teste *T-Student*). Os resultados das medições dos CDA nas diferentes regiões estudadas na avaliação na inclusão (t0) e na avaliação a um ano (t1) foram previamente descritos, encontrando-se na Tabela 9, a qual se dispõe aqui novamente para facilitar a leitura.

Tabela 9 – Evolução dos valores dos CDA registados na avaliação inicial (t0) e na avaliação a um ano (t1) (n=19)

	t0		t1		Wilcoxon	
	CDA X 10 ⁻⁴ mm ² /s		CDA X 10 ⁻⁴ mm ² /s		z	
	Média	D P	Média	D P	z	p
SBFL Direita	10,083	1,460	10,523	1,336	-2,875	0,004
SBFL Esquerda	10,159	1,430	10,469	1,516	-2,113	0,035
SBAN Frontal Direita	7,915	0,622	8,092	0,717	-1,771	0,077
SBAN Frontal Esquerda	7,924	0,561	7,960	0,643	-0,494	0,494
SBAN Parieto-Occipital Direita	7,861	0,435	7,803	0,487	-1,167	0,243
SBAN Parieto-Occipital Esquerda	8,010	0,543	7,843	0,675	-1,127	0,260
SBAN Cerebelo Direita	6,586	0,306	6,434	0,364	-2,094	0,036
SBAN Cerebelo Esquerda	6,637	0,281	6,483	0,290	-1,989	0,047

(CDA: Coeficiente de difusão aparente; SBFL: Substância Branca Frontal Lesada; SBAN: Substância Branca Aparentemente Normal; D P: Desvio Padrão; z e p *Wilcoxon Signed Ranks Test*)

Foram estudadas as correlações regionais e posteriormente, face aos resultados obtidos, a correlação motora. Foi observada uma significativa progressão dos CDA, com aumento na SBFL direita (z=-2,875 ; p=0,004) e esquerda (z=-2,113 ; p=0,035),

(os valores registados na SBAN aumentaram, mas não atingiram o limiar de significância) e diminuição nos pedúnculos cerebelosos direito ($z=-2,094$; $p=0,036$) e esquerdo ($z=-1,989$; $p=0,047$). Para cada doente, calculou-se a variação percentual do CDA em todas as regiões estudadas de acordo com a seguinte fórmula (CDA em t1 – CDA em t0) / CDA em t1 x 100. A relação entre a variação dos valores no cerebelo e na SBFL hemisférica contralateral foi testada utilizando o coeficiente de correlação de *Pearson*, tendo sido documentada uma correlação negativa entre a variação do CDA no pedúnculo cerebeloso direito e na SBFL esquerda ($r=-0,561$; $p=0,012$) e no pedúnculo cerebeloso esquerdo e na SBFL direita ($r=-0,133$; $p=0,589$). Na Figura 14 apresenta-se a variação individual dos valores dos CDA na SBFL e no cerebelo.

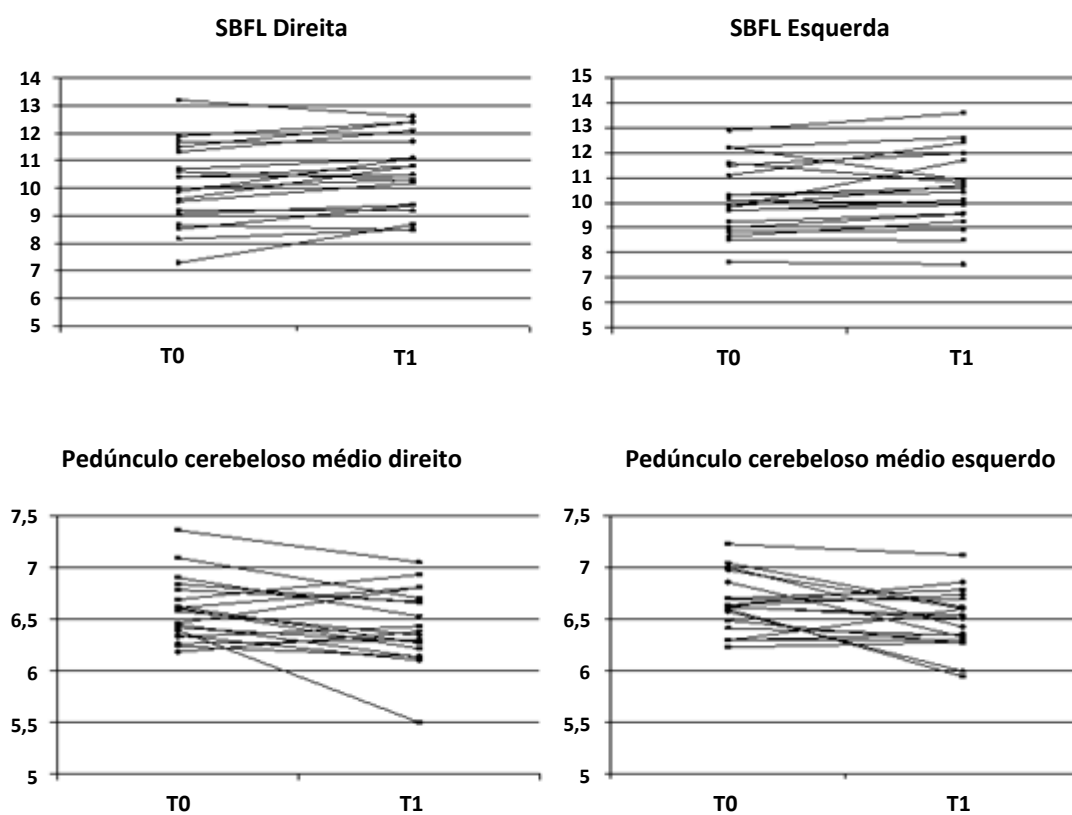


Figura 14 - Variação dos valores médios dos CDA $\times 10^{-4}$ mm^2/s na SBFL (em cima) e nos pedúnculos cerebelosos médios (em baixo) desde a inclusão até um ano. As linhas representam a variação individual dos valores médios dos CDA $\times 10^{-4}$ mm^2/s .

No sentido de investigar o potencial significado funcional das alterações encontradas, analisaram-se os valores da velocidade da marcha (8m) (Figura 15). Foi encontrada uma correlação significativa entre os valores registados na avaliação a um ano (t1) e os valores dos CDA no pedúnculo cerebeloso direito ($r=0,562$; $p=0,012$). A correlação

com os valores dos CDA no pedúnculo cerebeloso esquerdo não foi significativa ($r=-0,185$; $p=0,448$).

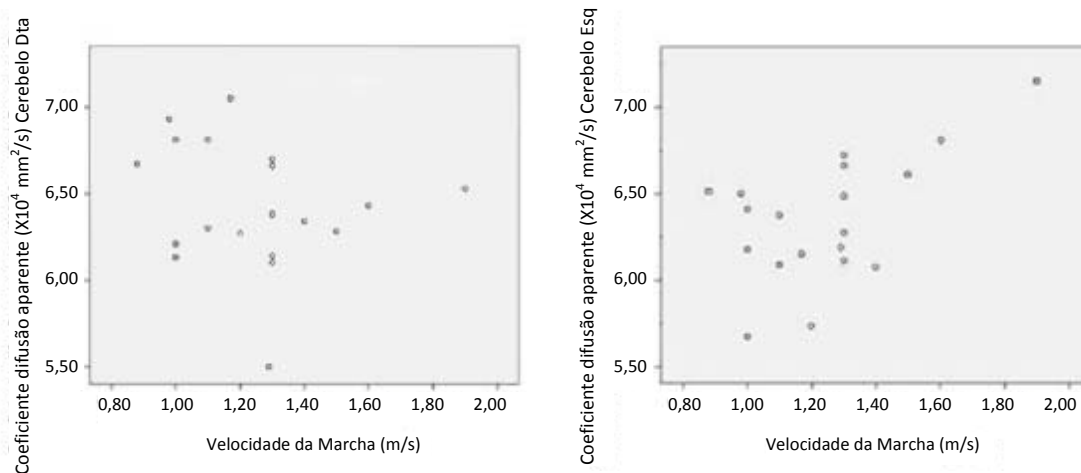


Figura 15 - Gráficos de dispersão mostrando as correlações entre o CDA no cerebelo, à direita (à direita) e à esquerda (à esquerda), na avaliação a um ano e a velocidade da marcha (8m). Os valores representam os CDA ($\times 10^{-4}$ mm²/s) e a velocidade da marcha (m/s). Os valores à esquerda não são significativos.

5. DISCUSSÃO

Os resultados do presente trabalho mostram que, utilizando uma escala visual detalhada, é possível documentar no intervalo de um ano a progressão das alterações da substância branca relacionadas com o envelhecimento (ASBRE). No entanto, o eventual agravamento do compromisso funcional associado a essa progressão parece ser mais difícil de demonstrar. Os resultados da avaliação das funções cognitivas e motoras não mostram um agravamento significativo, sendo o parâmetro cujo agravamento mais se aproxima da significância estatística a velocidade da marcha. Não obstante, numa avaliação transversal, na inclusão e a um ano, observa-se uma tendência para um maior compromisso funcional nos doentes com maior severidade das ASBRE, sugerindo que este será o grupo de doentes ao qual deverá ser dada mais atenção na prática clínica.

Os doentes nos quais as ASBRE atingem preferencialmente a região parieto-occipital, apesar de apresentarem maior extensão de lesão mostram, ao longo do tempo, uma relativa estabilidade funcional, cognitiva e motora, o que não sucede nos restantes doentes, os quais mostram uma tendência para o agravamento. No seu conjunto, os resultados sugerem que este padrão de distribuição lesional se associa a fenótipos com melhor desempenho. Estes resultados, obtidos mediante uma abordagem aparentemente inovadora, ainda que baseada numa escala previamente desenvolvida, merecem particular atenção e sublinham a necessidade de avaliar as ASBRE não só global, mas também, regionalmente.

A determinação do coeficiente de difusão aparente (CDA) pode ser especialmente útil no estudo das ASBRE, como sugerem as correlações positivas encontradas com as pontuações da escala ARWMC, os valores da tensão arterial e a idade. Os resultados do CDA na região frontal mostram uma correlação negativa com o desempenho cognitivo e motor, quer na substância branca lesada, quer na substância branca aparentemente normal, sustentando que o processo patológico antecede a visualização em RM da lesão da substância branca. Adicionalmente, esta técnica permite documentar a repercussão das ASBRE em regiões ditas distantes, sendo que, a julgar pela literatura publicada, terá sido a primeira vez que este tipo de investigação foi efectuada em doentes com ASBRE.

A principal limitação do presente trabalho é a dimensão da amostra. A amostra é relativamente pequena para o elevado número de variáveis estudadas, não tendo sido

possível encontrar diferenças significativas em muitas das análises efectuadas, ao contrário do que sucedeu em estudos semelhantes com maior número de doentes (147; 148; 149). Paralelamente, não se pode excluir em definitivo um viés de selecção, dado o tipo de amostra escolhido, o que poderá dificultar a generalização dos resultados. Em qualquer caso, esta amostra, constituída por doentes que foram referenciados a uma Consulta de Neurologia, reflecte o tipo de doentes que se encontra na prática clínica. Admite-se que, comparativamente a uma amostra de base populacional, estes doentes possam representar um grupo que se encontra numa fase mais avançada do processo patológico. No entanto, o grupo tem um desempenho global relativamente bom (na inclusão, as médias das pontuações no MMS e no SPPB eram 27 e 10, respectivamente). A exclusão de indivíduos dementes pode ser questionada face à possibilidade de subestimar a associação das ASBRE com os fenótipos clínicos, contudo a necessidade de incluir apenas indivíduos funcionalmente independentes condicionou esta decisão, visto estes serem os potenciais candidatos a eventuais intervenções terapêuticas no sentido de prevenir a dependência. O número elevado de doentes com AVC (40%) poderia ter contribuído para a inclusão de um tipo particular do processo patológico, no entanto estes doentes não eram significativamente diferentes dos restantes, nem na extensão da lesão, nem nos principais parâmetros estudados. Acresce que não existem dados na literatura que apontem uma etiologia diversa para as ASBRE nestes doentes, pelo que a sua inclusão parece justificada. Por outro lado, admite-se que o intervalo de tempo estipulado para a inclusão desde a ocorrência do episódio vascular cerebral tenha eliminado, ou pelo menos minorado, uma eventual repercussão do mesmo na apreciação do processo patológico. Relativamente à idade, estipulou-se um limite que assegurasse que o achado imagiológico fosse do tipo pretendido e não atribuível a outro processo patológico. A idade média (73 anos) e o padrão de distribuição das ASBRE (com localização preferencial na região frontal e parieto-occipital) são semelhantes aos encontrados na maior parte dos estudos publicados, quer de base hospitalar, quer de base populacional (27; 28; 29; 44; 133; 141; 160; 249; 262). Para selecção dos doentes, utilizaram-se exames de TC de diferentes proveniências, o que obrigou a uma validação prévia da presença das ASBRE por um neurorradiologista experiente. Não se utilizaram estes exames para outro fim que não a inclusão.

A avaliação dos factores de risco e co-morbilidades com base na história clínica pode constituir uma limitação, mas o método utilizado procurou apurar de forma exaustiva e fidedigna os diferentes parâmetros estudados, utilizando definições e critérios detalhados e bem estabelecidos. Os tratamentos não foram condicionados pela inclusão no estudo, nem significativamente alterados no seu decurso. Não existiam doentes a fazer fármacos com eficácia demonstrada no desempenho cognitivo ou motor, e os doentes medicados com antidepressivos e sedativos não eram significativamente diferentes dos restantes nos principais parâmetros do estudo.

A duração do seguimento pode parecer curta quando se estuda uma entidade que se presume lentamente progressiva. No entanto a dificuldade em determinar uma progressão evidente neste intervalo de tempo poderá ser contrabalançada pela pormenorização, promovendo a valorização de pequenas variações que de outra forma poderiam não ser detectadas. Acresce que, na prática clínica, no grupo etário em questão, é importante determinar um prognóstico a curto prazo. Paralelamente, convém lembrar as elevadas taxas de abandono em estudos de longa duração com números que podem chegar aos 40% (44; 152; 263).

A análise imagiológica que constituiu a base do estudo foi feita de forma oculta para a identificação do doente, a cronologia dos exames e os resultados das restantes avaliações. Limitações passíveis de serem apontadas nesta análise incluem, por um lado, a falta de testes de reprodutibilidade inter / intra observador, e por outro, a não utilização de métodos de análise automatizada das ASBRE. No entanto, a escala visual ARWMC parece ser facilmente reprodutível e um estudo recente sugere que, no que respeita à correlação com variáveis cognitivas e motoras, a utilização deste tipo de escalas fornece informação comparável à que se obtém com instrumentos de medida mais complexos (125; 264). Acresce que os resultados da escala ARWMC mostraram concordância com os resultados do CDA, um método que parece particularmente sensível para o estudo das alterações isquémicas do parênquima (137). A metodologia utilizada nesta última análise, com a exploração de regiões de interesse (RDI), pode apresentar algumas limitações relacionadas com o desenho e colocação das RDI, dado que variações mínimas podem produzir resultados significativamente diferentes (139; 141). Contudo, os planos escolhidos e o rigor com que se efectuaram as medições, terão evitado um enviesamento. As limitações técnicas, inerentes à parametrização da

imagem das sequências de difusão, determinaram o reduzido número de doentes na avaliação evolutiva e condicionaram a posterior opção de apresentar a análise dos estudos de difusão numa abordagem transversal. A ser esta a intenção inicial, a utilização de uma população controlo deveria possivelmente ser contemplada. Em qualquer caso, os resultados do CDA parecem ser globalmente sobreponíveis aos registados em estudos similares (133; 139; 141; 145). Outras limitações passíveis de ser apontadas serão a não utilização do tensor de difusão e a não quantificação do volume cerebral (global, ou regional, nomeadamente do hipocampo).

Utilizando uma escala visual simplificada, a escala de Fazekas, não se registou uma progressão de um estágio ligeiro para um estágio moderado/grave. O pequeno número de doentes estudados e um eventual efeito de “chão” desta escala podem ter contribuído para estes resultados. Contudo, é admissível que existam doentes nos quais as ASBRE não progridem, porque as alterações são de natureza distinta, como sugerido por Schmidt e colaboradores, propondo uma noção de estabilidade *versus* progressão, entendida como achado *versus* marcador de doença (152). Posto de outra forma, conceptualmente, pode ser encarada a presença de dois processos distintos em associação à idade: um mais benigno, atribuído exclusivamente ao envelhecimento do cérebro, sem uma expressão clínica evidente, e um outro, claramente patológico, associado a fenótipos clínicos mais exuberantes. Será por isso necessário que estudos futuros abandonem uma abordagem centrada na mera constatação da presença das ASBRE, e concentrem a sua atenção nos estádios mais severos do processo patológico, os quais parecem associar-se a prognósticos menos favoráveis (126; 129). Embora uma escala simples como a escala de Fazekas pareça mais útil na prática clínica, a escala ARWMC, apresentando uma maior amplitude, diferencia melhor os grupos, permitindo melhores correlações e facilitando a apreciação evolutiva (121; 125; 161). Esta escala parece ser a mais adequada para documentar a progressão das ASBRE pelo que, possivelmente, enquanto escala visual, poderá vir a ser utilizada em futuros estudos longitudinais de larga escala. Será ainda necessário esclarecer se esta escala deverá ser complementada por medidas quantitativas de volume lesional, ou por medidas de difusibilidade e anisotropia fraccional. É no entanto importante lembrar que estas últimas exigem centros de grande diferenciação imagiológica.

Apesar da progressão das ASBRE, documentada na escala ARWMC, não foi possível

demonstrar ao longo de um ano uma variação estatisticamente significativa do compromisso funcional medido pela escala de Atividades Instrumentais da Vida diária (IADL). No que respeita ao compromisso motor, o parâmetro cuja variação mais se aproximou de valores significativos, foi a velocidade da marcha. Admite-se que o bom desempenho motor na inclusão tenha limitado a documentação de um eventual agravamento global. Contudo, diferentes trabalhos sugerem que a velocidade da marcha constitui um indicador precoce de disfunção motora (196; 265). Este dado parece ser particularmente relevante uma vez que a determinação deste parâmetro é facilmente exequível, mesmo em centros não diferenciados, o que pode ter implicações tanto na prática clínica, quanto na investigação. Deve ser sublinhada a necessidade de avaliar cuidadosamente a marcha nos doentes com ASBRE, de chamar a atenção para a prevenção das quedas e de encorajar o exercício físico (265). Relativamente ao compromisso cognitivo, também não se registou agravamento. As poucas diferenças estatisticamente significativas foram mesmo no sentido da melhoria. Um efeito de aprendizagem parece ser a explicação mais plausível para estes resultados. Foi sugerido que um intervalo de pelo menos 6 anos seja necessário para eliminar o efeito da aprendizagem, sobretudo quando os testes envolvem a memória (266). Todavia, tal intervalo de tempo parece dificilmente exequível em estudos com idosos. A familiarização com o examinador e a diminuição da ansiedade na avaliação de seguimento, face a uma situação previamente experimentada, devem igualmente ser tidas em conta, podendo contribuir para o melhor desempenho em alguns itens na avaliação de seguimento. Uma outra potencial explicação, que tem merecido pouca atenção por parte dos investigadores, é a da eventual adaptação cerebral à lesão, mas esta parece ser uma hipótese metodologicamente difícil de explorar, face à complexidade dos mecanismos envolvidos na plasticidade neuronal e à dificuldade de controlar as variáveis potencialmente confundentes (149).

A localização específica das ASBRE pode contribuir para dificultar o esclarecimento da relação entre a extensão das ASBRE e a deterioração da função cognitiva e motora. A hipótese fronto-subcortical, frequentemente arrolada para explicar a expressão clínica das ASBRE, terá fomentado o pouco interesse da maior parte dos investigadores pelo envolvimento específico da região parieto-occipital (91; 154; 155). Também por isso, a expressão clínica individualizada do envolvimento desta região da substância branca

parece ser mal conhecida. De entre os poucos trabalhos que se debruçaram sobre esta questão, o estudo de Tullberg e colaboradores merece ser mencionado, uma vez que estes autores propuseram que a influência das ASBRE no desempenho cognitivo e motor não está relacionada com localizações específicas (210). Contudo, os resultados do presente trabalho não corroboram esta tese. Comparando, nos dois momentos de avaliação, o grupo de doentes com atingimento preferencial posterior com o grupo sem atingimento preferencial posterior, registou-se uma pontuação total na escala ARWMC significativamente maior no primeiro, traduzindo uma maior extensão das ASBRE. Este grupo, ao contrário do esperado, mostrou tendência a um melhor desempenho motor e cognitivo. Mais ainda, embora ao longo do tempo, a extensão da lesão aumente nos dois grupos, o agravamento do compromisso funcional, motor e cognitivo, só é aparente no grupo sem atingimento preferencial posterior. Os resultados da avaliação neuropsicológica merecem mesmo destaque, na medida em que, ambos os grupos melhoram em provas como o MMS ou a Figura Complexa de Rey-Osterreith, mas registam evolução em sentidos diferentes, com agravamento significativo no grupo sem envolvimento preferencial posterior, no *Trail Making*, uma prova que envolve uma mudança de tarefa e a cotação do factor tempo. Apesar da questionável adequação das provas às funções dependentes da substância branca parieto-occipital, estes resultados sugerem que o compromisso das funções executivas não é influenciado pelo envolvimento desta região da substância branca. Paralelamente, suportam a hipótese fronto-subcortical sugerindo que será o envolvimento da região frontal, o principal determinante da expressão cognitiva das ASBRE. No futuro seria interessante comparar grupos de doentes com idêntico grau de envolvimento da substância branca frontal, mas com diferentes graus de envolvimento da substância branca parieto-occipital, no sentido de melhor compreender a expressão clínica das ASBRE nesta região. No seu conjunto, os resultados do presente estudo sugerem que o envolvimento preferencial posterior se associa a uma expressão distinta das ASBRE questionando, até certo ponto, a identidade do processo patológico. Um estudo recente demonstrou que a velocidade de progressão das ASBRE é mais rápida na região frontal e mais lenta na região parieto-occipital, uma questão que não é elucidada pelo presente trabalho, mas que poderá indicar igualmente diferenças na fisiopatologia regional (204). Paralelamente, outros argumentos

suportam a perspectiva de que diferentes factores podem modular as ASBRE da região parieto-occipital. A angiopatia amilóide parece associar-se a uma expressão preferencial das ASBRE nesta região, tendo sido sugerido, pela associação com micro-hemorragias, que a deposição de amilóide, mais do que a vasculopatia hipertensiva, será o mecanismo determinante das lesões (98; 267). No futuro, será importante equacionar trabalhos com marcadores específicos da substância amilóide, no sentido de elucidar o papel dos diferentes mecanismos na génese das lesões. Até lá, o clínico deverá manter uma atitude prudente face à informação genérica de que o doente é portador de ASBRE, e de alguma forma estar atento, não só à extensão e progressão, mas também à localização preferencial das lesões.

O estudo das ASBRE com sequências de difusão mostrou resultados particularmente interessantes quer na análise transversal, documentando uma correlação negativa das ASBRE com as funções motoras e cognitivas, quer na apreciação evolutiva, sugerindo a sua repercussão em regiões distantes.

Na análise transversal, observou-se uma correlação entre o desempenho motor e as ASBRE da região frontal, tanto com as pontuações da escala ARWMC, quanto com o CDA na substância branca frontal lesada (maior extensão de lesão, ou maior valor do CDA, indicando pior desempenho motor). Esta correlação, significativa para diferentes itens do SPPB e do *Grooved Pegboard Test*, subscreve também ela a hipótese fronto-subcortical, invocada igualmente em situações como lesões frontais, ou lesões que interrompem os circuitos entre o lobo frontal e os núcleos da base como sucede na doença de Parkinson, nas quais o compromisso motor é unanimemente reconhecido (268). Utilizando também o SPPB, apenas um outro estudo terá investigado o compromisso motor em localizações específicas das ASBRE, documentando uma relação não só com a região frontal, mas também com a região parieto-occipital, apontando uma alta sensibilidade e baixa especificidade para a primeira, e o reverso para a segunda (196). A hipótese então avançada, segundo a qual a influência da região parieto-occipital poderia relacionar-se com lesões microscópicas não visíveis na imagem, não é corroborada pelos resultados do presente trabalho, no qual não se registou qualquer correlação das variáveis motoras com o CDA na substância branca aparentemente normal (SBAN) parieto-occipital. No entanto, comparativamente, os doentes então estudados apresentavam graus de mobilidade

inferiores aos do presente estudo, o que poderá significar que estariam num estágio mais avançado de doença, e levantar a hipótese de que a região frontal possa ter um papel mais importante nas fases iniciais do processo patológico. Paralelamente, um estudo de difusão em doentes saudáveis mostrou correlações entre várias medidas de equilíbrio e destreza manual, com a anisotropia fraccional em diversas regiões da SBAN, incluindo a região frontal e a região parieto-occipital (138). Os indivíduos estudados eram mais jovens e não tinham ASBRE, o que permite especular se as ASBRE não serão particularmente deletérias para a região frontal, como sugerem dados do presente trabalho.

Na análise das funções cognitivas, observou-se uma correlação entre o desempenho na prova de cancelamento de dígitos e as ASBRE da região frontal, tanto com as pontuações da escala ARWMC, quanto com o CDA na substância branca frontal lesada (maior extensão de lesão, ou maior valor do CDA, indicando pior desempenho nesta prova). Esta correlação reforça a ideia do compromisso da atenção ligado ao envolvimento do lobo frontal. Paralelamente, a mesma parece ser particularmente dependente da idade e da tensão arterial, sendo que o facto de continuar significativa depois de suprimido o efeito da idade, aponta a responsabilidade das alterações estruturais. Acresce que o compromisso da atenção relacionado com a região frontal surge novamente na análise de componente principal, como se constata na correlação com um factor essencialmente dependente da atenção e da inteligência não verbal. Contudo, a constituição deste factor, relacionado sobretudo com a prova de substituição símbolo-dígito e as Matrizes Progressivas de Raven, pode ser questionada face à sua discutível plausibilidade em termos neuropsicológicos. Independentemente disso, os dados sugerem que o compromisso cognitivo associado às ASBRE é de alguma forma determinado pela tensão arterial. Estes resultados vêm ao encontro da enorme quantidade de informação disponível na literatura enfatizando a necessidade de tratar a hipertensão (37; 39; 159; 202). Contudo, a potencial repercussão de tal intervenção na progressão das ASBRE, e no desempenho cognitivo associado, parece não ser facilmente apreciável (36; 38; 39).

Diversos trabalhos prévios, utilizando técnicas de RM convencional para investigar a influência das ASBRE no desempenho cognitivo, encontraram correlações significativas com as funções cognitivas em geral e com as funções executivas em particular,

apontando o compromisso dos circuitos fronto-subcorticais (91; 155; 269; 270; 271). Contudo, existem outros estudos que não corroboraram estes resultados (145; 162; 163). Paralelamente, estudos com RM de difusão efectuados em indivíduos normais mostraram valores de CDA mais elevados (ou menor anisotropia fraccional, sempre que usaram tensor de difusão) na região frontal e documentaram a correlação com as funções executivas (137; 138; 142). Este tipo de estudos em doentes com ASBRE são escassos, e aqueles que estudaram regiões individualizadas não foram consensuais na atribuição das responsabilidades apenas à substância branca frontal (139). No presente trabalho, os resultados apontam a relação específica entre as ASBRE na região frontal e o compromisso da atenção. Admite-se que a lesão precoce das fibras periventriculares que ligam o lobo frontal com estruturas profundas, como os núcleos da base, possa contribuir para o compromisso da atenção. Este constitui uma parte importante do compromisso cognitivo de causa vascular em doentes não dementes e poderá representar o primeiro sintoma de um espectro mais global de compromisso cognitivo, eventualmente evoluindo para demência (55; 159; 271; 272). Globalmente, as correlações entre a SBAN frontal e a função cognitiva ora registadas mostram uma tendência de sentido negativo. Estes resultados sugerem que as ASBRE visualmente percebidas poderão não representar a verdadeira extensão do processo patológico, o qual pode existir a um nível sub-imagiológico, contribuindo para o declínio funcional (133; 134; 139). Estes dados são corroborados por um estudo prévio com tensor de difusão, com 30 doentes com ASBRE, que encontrou alterações na SBAN (por comparação com controlos) e mostrou que estas se correlacionavam com a função cognitiva, nomeadamente através da disfunção executiva (141).

Na análise evolutiva, na avaliação de lesões visualmente sobreponíveis na substância branca frontal registou-se um aumento significativo do CDA, sugerindo que o processo destrutivo continua ao longo do tempo nas lesões estabelecidas. Uma redução significativa do CDA nos pedúnculos cerebelosos, no final de um ano, foi igualmente documentada, verificando-se uma correlação negativa com a evolução do CDA na substância branca frontal lesada contralateral. Esta correlação é de sentido oposto à documentada num trabalho que estudou o CDA no cerebelo em doentes com AVC hemisférico contralateral (146). No entanto, nesse trabalho, registou-se uma redução do CDA num subgrupo de doentes com lesões isquémicas da substância branca

profunda, no qual se verificava igualmente uma diminuição do metabolismo regional do cerebelo. Enquanto zonas de enfarte incompleto, as ASBRE poderão apresentar menor destruição axonal do que se verifica nas lesões estabelecidas e, conseqüentemente, ser menos deletérias em termos de degeneração trans-sináptica, mas mesmo assim ser suficientes para influenciar a função cerebelosa. Paralelamente, estudos funcionais demonstraram uma diminuição do fluxo sanguíneo no hemisfério cerebeloso contra-lateral a lesões vasculares hemisféricas (146; 273). Tendo em conta a influência da perfusão tissular na variação do CDA (menor volume sanguíneo associa-se a menor difusão), o efeito da diminuição da perfusão poderia explicar a pequena, mas ainda assim significativa, redução do CDA encontrada no presente trabalho (274). A disrupção das vias fronto-cerebelosas, provocada pela isquemia crônica da substância branca frontal, poderá ser responsável por hipometabolismo e diminuição da perfusão no cerebelo e conseqüente redução do CDA. Em qualquer caso, o efeito da potencial desaferenciação parcial do cerebelo resultante das ASBRE necessita de ser elucidado por estudos com provas de função cerebelosa. No presente trabalho, a correlação observada entre os valores do CDA no cerebelo e a velocidade da marcha, um parâmetro que parece ser um indicador precoce de disfunção motora, sugere que as ASBRE contribuem para um pior desempenho motor por diversos mecanismos, incluindo a disrupção não só dos circuitos fronto-subcorticais, mas também dos circuitos entre o cérebro e o cerebelo.

6. CONCLUSÃO

O presente trabalho consolida a noção de que as ASBRE progridem no tempo. No entanto não documenta um declínio funcional associado, o que teria maior relevância do ponto de vista clínico. A presunção de relativa estabilidade a um ano sugere que, até que se desenvolvam estratégias de tratamento dirigido, o seguimento dos doentes com ASBRE num prazo mais curto deverá ser determinado pela severidade do fenótipo. Nos casos em que não existe uma expressão clínica evidente, a abordagem neste intervalo de tempo deverá ser dirigida ao controlo dos factores de risco e ao tratamento das co-morbilidades, sendo a apreciação do processo patológico protelada. A necessidade de equacionar os dados imagiológicos e clínicos em conjunto deve, em qualquer caso, ser sublinhada. No futuro, a identificação de casos com maior probabilidade de progressão das ASBRE deverá permitir delinear melhores estratégias de acompanhamento dos doentes, bem como seleccionar candidatos a eventuais intervenções terapêuticas no sentido de prevenir a dependência. Admite-se que as ASBRE, quer pela sensibilidade, quer pela associação com a tensão arterial, quer ainda pelas características clínicas do processo patológico em causa, possam servir como marcador imagiológico em ensaios de larga escala.

A identificação de um subgrupo de doentes com uma evolução mais favorável, caracterizado por um envolvimento preferencial da substância branca parieto-occipital, constitui um resultado particularmente interessante. A metodologia usada nesta análise foi inovadora e os resultados, carecendo de uma validação em estudos com maior número de doentes, não encontram eco na literatura. Estes dados sublinham a necessidade de uma apreciação regional das lesões da substância branca e, do ponto de vista prático, sugerem que a informação genérica de que um indivíduo é portador de ASBRE pode ser por si só insuficiente. Paralelamente, apontam a responsabilidade da substância branca da região frontal no fenótipo, sublinhando a, previamente descrita, especificidade das funções executivas no compromisso cognitivo determinado pelas ASBRE. O esclarecimento em definitivo da identidade ou não do processo patológico na região frontal e na região parieto-occipital parece ser uma questão científica suficientemente importante para merecer estudos adicionais. Provavelmente, será necessário determinar marcadores específicos dos diferentes processos patológicos potencialmente envolvidos na génese das lesões, e regressar aos estudos anatomo-patológicos.

Uma maior vulnerabilidade da substância branca frontal à lesão vascular parece ser um factor determinante no compromisso motor e cognitivo. A análise do CDA, sublinhando a sensibilidade da técnica para as alterações isquémicas, sugere que isso é válido também para a substância branca aparentemente normal e sublinha que as imagens convencionais poderão não traduzir a verdadeira extensão da lesão. Os resultados indicam que o compromisso da atenção deve ser cuidadosamente avaliado, tanto na clínica, quanto na investigação, enquanto potencial determinante da disfunção executiva associada às ASBRE na substância branca frontal. Paralelamente, o efeito deletério da tensão arterial no compromisso cognitivo é também posto em relevo pela análise das sequências RM ponderadas em difusão. Admite-se que esta técnica de imagem possa vir a ser uma ferramenta importante em estudos seriados de progressão das ASBRE, incluindo estudos de base populacional, que procurem explorar as alterações estruturais associadas ao compromisso motor e cognitivo nas suas fases mais precoces. A medição da anisotropia fraccional deverá igualmente ser equacionada neste contexto.

A progressão da doença vascular em lesões constituídas pode provocar alterações à distância, como sugere a redução do coeficiente de difusão aparente registada no cerebelo. Este tipo de abordagem é inédito em doentes com ASBRE e sugere que o compromisso motor associado resulta do envolvimento de múltiplos sistemas. A utilização desta modalidade de investigação noutras regiões distantes e visualmente intactas poderá ajudar a compreender os fenótipos clínicos. Estes resultados sublinham ainda a necessidade de apreciar o doente no seu todo.

O modesto contributo do presente trabalho reafirma a necessidade de prosseguir a investigação nas ASBRE e a importância de transmitir à comunidade médica a noção de que estas não podem ser encaradas como um achado inócuo, ou como um tema de discussão restrito à comunidade científica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Dejerine JJ.** *Anatomie des centres nerveux.* Paris : Rueff et Cie, 1895.
2. **Schmahmann JD, Pandya DN.** *Fiber pathways of the brain.* Oxford : Oxford University Press, 2006.
3. **Geschwind N.** Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain.* 1965, Vols. 88: 237-294.
4. **Gashghaei HT, Barbas H.** Pathways for emotion: interactions of pre-frontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. *Neuroscience.* 2002, Vols. 115: 1261-1279.
5. **Esperança-Pina JA.** *Anatomia humana da relação. II.* Lisboa : Lidel, 2002.
6. **Moody DM, Brown WR, Challa VR, Anderson RL.** Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology.* 1995, Vols. 194: 469-476.
7. **Waxman SG.** Molecular mechanisms of subcortical versus cortical infarction. [autor do livro] Bo Norving, John Bamford, Julien Bogousslavsky, Geoffrey Donnan. *Subcortical stroke.* Oxford : Oxford University Press, 2002.
8. **Mc Laurin J, Yong VW.** Oligodendrocytes and myelin. *Neurologic Clinics.* 1995, Vols. 13: 23-49.
9. **Barkhof F, Scheltens P.** Imaging of white matter lesions. *Cerebrovascular Diseases.* 2002, Vols. 13 (Suppl 2): 21-30.
10. **Duvernoy HM, Delon S, Vannson JL.** Cortical blood vessels of the human brain. *Brain Research Bulletin.* 1981, Vols. 7: 519-579.
11. **Moody DM, Bell MA, Challa VR.** Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: an anatomic study. *American Journal of Neuroradiology.* 1990, Vols. 11: 431-439.
12. **Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H.** Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. *Neurology.* 1998, Vols. 50: 1699-1708.
13. **Nonaka H, Akima M, Hatori T, Nagayama T, Zhang Z, Ihara F.** Microvasculature of the human cerebral white matter: arteries of the deep white matter. *Neuropathology.* 2003, Vols. 23: 111-118.
14. **De Reuck J, Schwangung HH.** Periventricular atherosclerotic leukoencephalopathy. *Neurology.* 1972, Vols. 22: 1094-1097.
15. **Van der Zwan A, Hillen B, Tulleken CAF, Dujovny M, Dragovic L.** Variability of the

territories of the major cerebral arteries. *Journal of Neurosurgery*. 1992, Vols. 77: 927-940.

16. **Van Swieten JC, Van Der Out JH, Van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, Van Gijn J.** Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly: a morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain*. 1991, Vols. 114 (pt2): 761-744.

17. **Fisher CM.** Lacunes: small deep infarcts. *Neurology*. 1965, Vols. 15: 774-785.

18. **Ferro JM, Kertesz A, Black SE.** Subcortical neglect: quantitation, anatomy, and recovery. *Neurology*. 1987, Vols. 37: 1487-92.

19. **Bogousslavsky J, Miklossy J, Regli F, Deruaz JP, Assal G, Delaloye B.** Subcortical neglect: neuropsychological, SPECT and neuropathological correlations with anterior choroidal artery territory infarction. *Annals of Neurology*. 1988, Vols. 23: 448-452.

20. **Bogousslavsky J, Regli F.** Centrum ovale infarction in the superficial territory of the middle cerebral artery. *Neurology*. 1992, Vols. 42: 1992-1998.

21. **Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I, Cross DT, Gropen TI, Mohr JP, Stern Y.** Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome? *Neurology*. 1992, Vols. 42: 1966-1979.

22. **Ferro JM.** Neurobehavioural aspects of deep hemispheric stroke. [autor do livro] Caplan LR, Bogousslavsky J. *Stroke Syndromes*. Cambridge, UK : Cambridge University Press, 1995.

23. **Gazzaniga MS.** Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition. *Brain*. 2000, Vols. 123: 1293-1326.

24. **Hachinski VC, Pottinger P, Merskey H.** Leukoaraiosis. *Archives of Neurology*. 1987, Vols. 44; 21-23.

25. **Ward NS, Brown MM.** Leukoaraiosis. [autor do livro] Bo Norving, John Bamford, Julien Bogousslavsky, Geoffrey Donnan. *Subcortical stroke*. Oxford : Oxford University Press , 2002.

26. **Awad I, Johnson P, Spetzler R, Hodak JA.** Incidental subcortical lesions identified on MRI in the elderly II. Postmortem pathologic correlation. *Stroke*. 1986, Vols. 17: 1090-1097.

27. **Awad I, Johnson P, Spetzler R, Hodak JA.** Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly.I. Correlation with age and

- cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1986, Vols. 17: 1084-1089.
28. **Steingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox AJ, Diaz F, Cape R.** Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leukoaraiosis). *Archives of Neurology*. 1987, Vols. 44: 32-35.
29. **Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R.** White matter hyperintensities on MRI in the neurological nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. *Stroke*. 1995, Vols. 26: 1171-1177.
30. **De Leeuw FE, De Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, Van Gijn J, Breteler MM.** Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2001, Vols. 70: 9-14.
31. **Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Nilsson LG, Pajak A, De Ridder M, Van Dijk EJ, Sans S, Schmidt R, Hofman A.** Regional variability in the prevalence of cerebral white matter lesions: an MRI study in 9 european countries (CASCADE). *Neuroepidemiology*. 2006, Vols. 26: 23-29.
32. **Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G.** Magnetic Resonance Imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Archives of Neurology*. 1992, Vols. 49: 825-827.
33. **Christianssen P, Larsson HB, Thomsen C, Wieslander SB, Henriksen O.** Age dependent white matter lesions and brain volume changes in healthy volunteers. *Acta Radiologica*. 1994, Vols. 35: 117-122.
34. **Longstreth Jr WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L.** Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The cardiovascular health study. *Stroke*. 1996, Vols. 27: 1274-1282.
35. **Inzitari D, Diaz F, Fox A, Hachinski VC, Steingart A, Lau C, Donald A, Wade J, Mulic H, Merskey H.** Vascular Risk factors and leuko-araiosis. *Archives of Neurology*. 1987, Vols. 44: 42-47.
36. **Dufouil C, De Kersaint-Gilly A, Besançon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, Alperovitch A, Tzourio C.** Longitudinal study of blood pressure and white matter

- hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology*. 2001, Vols. 56: 921-926.
37. **Basile AM, Pantoni L, Pracuci G, Asplund K, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Henericci M, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D on behalf of the LADIS Study group.** Age, hypertension and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. *Cerebrovascular Diseases*. 2006, Vols. 21: 315-322.
38. **Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA.** Presence and severity of white matter lesions and hypertension its treatment and its control. The ARIC study. Atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 1996, Vols. 27: 2262-2270.
39. **De Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, Van Gijn J, Breteler MMB.** Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002, Vols. 125: 765-772.
40. **Tarvonen-Schroder S, Royta M, Raiha L, Kurki T, Rajala T, Sourander L.** Clinical features of leukoaraiosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1996, Vols. 60: 431-436.
41. **Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Conrad B.** Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity. *Archives of Neurology*. 2000, Vols. 57: 1302-1307.
42. **Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Shiozaki T, Nishizawa S, Konishi J, Shio H, Kimura J.** Brain arteriolosclerosis and hemodynamic disturbance may induce leukoaraiosis. *Neurology*. 1999, Vols. 53: 1833-1838.
43. **Vermeer SE, Van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, Breteler MMB.** Homocysteine, silent brain infarcts and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Annals of Neurology*. 2002, Vols. 51: 285-289.
44. **Longstreth WJ, Arnold A, Beauchamp NJ, Manolio T, Lefkowitz D, Jungreis C, Hirsch C, O'Leary D, Furberg C.** Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter lesions on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly. *Stroke*. 2005, Vols. 36: 56-61.
45. **Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS.** Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2007, Vols. 78: 702-706.

46. **Hénon H, Godefroy O, Lucas C, Pruvo JP, Leys D.** Risk factors and leukoarais in stroke patients. *Acta Neurologica Scandinava*. 1996, Vols. 94 (2): 137-144.
47. **Mukamal KJ, Longstreth WT, Mittleman MA, Crum RM, Siscovick DS.** Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2001, Vols. 32: 1939-1946.
48. **Ding J, Eigenbrodt ML, Mosley TH, Hutchinson RG, Folsom AR, Harris TB, Nieto FJ.** Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population of middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2004, Vols. 35: 16-21.
49. **Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, De Souza R, Jeffrey S, Bamford JM, Markus HS.** Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain*. 2004, Vols. 127: 212-219.
50. **Carmelli D, Swan GE, Reed T, Miller BL, De Carli C.** Midlife cardiovascular risk factors and brain morphology in identical older male twins. *Neurology*. 1999, Vols. 52: 1119-1124.
51. **Podewills LJ, Guallar E, Beauchamp N, Lyketsos CG, Kuller LH, Scheltens P.** Physical activity and white matter lesion progression: Assessment using MRI. *Neurology*. 2007, Vols. 68: 1223-1226.
52. **Hijdra A, Verbeeten B, Verhulst JAPM.** Relation of leukoaraiosis to lesion type in stroke patients. *Stroke*. 1990, Vols. 890-894.
53. **Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S.** Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*. 1997, Vols. 28: 1932-1939.
54. **Wisniewska M, Devuyst G, Bogousslavsky J, Ghika J, Van Melle G.** What is the significance of leukoaraiosis in patients with acute ischemic stroke? *Archives of Neurology*. 2000, Vols. 57: 967-973.
55. **Pantoni L, Garcia JH.** The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke*. 1995, Vols. 26: 1293-1301.
56. **Kurumatani T, Kudo T, Ikura Y, Takeda M.** White matter changes in the gerbil brain under chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*. 1998, Vols. 29: 1058-1062.
57. **Markus HS, Lythgoe DJ, Ostegaard L, O'Sullivan M, Williams SCR.** Reduced cerebral blood flow in white matter in ischaemic leukoaraiosis demonstrated using quantitative exogenous contrast based perfusion MRI. *Journal of Neurology*,

Neurosurgery and Psychiatry. 2000, Vols. 69: 48-53.

58. **Durand-Fardel M.** *Traité du ramollissement du cerveau*. Paris : Baillière, 1843.

59. **Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, Challa VR, Langefeld CD, Brown WR.** Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis. *Radiology*. 2004, Vols. 233: 883-890.

60. **Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis M, Starr J.** Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis and dementia? *Stroke*. 2003, Vols. 34: 806-812.

61. **Fazekas F, Schmidt R, Scheltens P.** Pathophysiologic mechanisms in the development of age related white matter changes of the brain. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 1998, Vols. 9 (suppl 1): 2-5.

62. **Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, Kalaria RK, Forster G, Esteves F, Wharton SB, Shaw PJ, O'Brien JT, Ince PG, on behalf of the MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology study group.** White matter lesions in an unselected cohort of the elderly. Molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke*. 2006, Vols. 37: 1391-1398.

63. **Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR, Anstrom JA.** Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007, Vols. 257: 62-66.

64. **Tullberg M, Mansson JE, Fredman P, Lekman A, Blennow K, Ekman R, Rosengren LE, Tisell M, Wikkelso C.** CSF sulfatide distinguishes between normal pressure hydrocephalus and subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2000, Vols. 69: 74-81.

65. **Rosenberg GA, Sullivan N, Esiri MM.** White matter damage is associated with matrix metalloproteinases in vascular dementia. *Stroke*. 2001, Vols. 32: 1162-1168.

66. **Wallin A, Sjogren M.** Cerebrospinal fluid cytoskeleton proteins in patients with subcortical white-matter dementia. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2001 , Vols. 122: 1937-1949.

67. **Blass JP, Hoyer S, Nitsch R.** A translation of Otto Binswanger's article, "The delineation of the generalized progressive paralyses". *Archives of Neurology*. 1991, Vols. 48: 961-972.

68. **Marie P.** Des foyers lacunaires de désintégration et de différents autres états cavitaires du cerveau. *Revue de Médecine*. 1901, Vols. 21: 281-298.
69. **Viana-Baptista M, Moncayo J, Canaple S, Bogousslavsky J.** Démence Vasculaire: Controverses et questions. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*. 1997, Vols. 148: 160-166.
70. **Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H.** Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993, Vols. 43: 1683-1689.
71. **Munoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC.** Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*. 1993, Vols. 50: 492-497.
72. **Chimowitz MI, Ester ML, Furlan AJ, Awad IA.** Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*. 1992, Vols. 49: 747-752.
73. **Scarpelli M, Salvolini U, Diamanti L, Montironi R, Chiaromoni L, Maricotti M.** MRI and pathological examination of post-mortem brains. the problem of white matter high signal areas. *Neuroradiology*. 1994, Vols. 36: 393-398.
74. **Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Wolters EC, Ravid R, Kamphorst W.** Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. *Neurology*. 1995, Vols. 43: 883-888.
75. **Young VG, Halliday GM, Kril JJ.** Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. *Neurology*. 2008, Vols. 71: 804-811.
76. **Munoz DG.** Histopathology. [autor do livro] Hachinski V, Bowler JV. *Vascular cognitive impairment. Preventable dementia*. Oxford, UK : Oxford University Press, 2003.
77. **Marshall VG, Bradley WG, Marshall CE, Bhoopat T, Rhodes RH.** Deep white matter infarction: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology*. 1988, Vols. 167: 517-522.
78. **Brun A, Fredriksson K, Gustafson L.** Pure subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's Disease): a clinico-pathologic study- Part 2: Pathologic features. *Cerebrovascular Diseases*. 1992, Vols. 2: 87-92.
79. **Babikian V, Ropper A.** Binswanger's disease: a review. *Stroke*. 1987, Vols. 18: 2-12.

80. **Englund E.** Neuropathology of white matter lesions in vascular cognitive impairment. *Cerebrovascular Diseases*. 2002, Vols. 13 (suppl2): 11-15.
81. **Olsson Y, Brun A, Englund E.** Fundamental pathological lesions in vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinava*. 1996, Vols. (suppl 168): 31-38.
82. **Lammie GA.** Pathology of small vessel stroke. *British Medical Bulletin*. 2000, Vols. 56: 296-306.
83. **Haglund M, Englund E.** Cerebral amyloid angiopathy, white matter lesions and Alzheimer encephalopathy - a histopathological assessment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2002, Vols. 14: 161-166.
84. **Tian J, Shi J, Bailey K, Mann M.** Relationships between arteriosclerosis, cerebral amyloid angiopathy and myelin loss from the cerebral white matter in Alzheimer's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2004, Vols. 30: 46-56.
85. **Tarvonen-Schröder S, Kurki T, Rähä I, Sourander L.** Leukoaraiosis and cause of death: a five year follow up. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1995, Vols. 58(5):586-589.
86. **Inzitari D, Cadelo M, Marranci ML, Pracucci G, Pantoni L.** Vascular Deaths in elderly neurological patients with leukoaraiosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1997, Vols. 62: 177-181.
87. **Briley DP, Haroon S, Sergeant SM, Thomas S.** Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? *Neurology*. 2000, Vols. 54: 90-94.
88. **Grips E, Sedlacek O, Bazner H, Fritzing M, Daffertshofer M, Henericci M.** Supratentorial age related white matter changes predict outcome in cerebellar stroke. *Stroke*. 2005, Vols. 36:1988-1993.
89. **Inzitari D.** Leukoaraiosis: An Independent Risk Factor for Stroke? . *Stroke*. 2003, Vol. 34:2067.
90. **Ay H, Arsava EM, Rosand J, Furie KL, Singhal AB, Schaefer PW, Wu O, Gonzalez RG, Koroshetz WJ, Sorensen AG.** Severity of leukoaraiosis and susceptibility to infarct growth in acute stroke. *Stroke*. 2008, Vols. 39(5):1409-1413.
91. **De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM.** Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam scan study. *Annals of Neurology*. 2000, Vols. 47: 145-151.
92. **Pantoni L, Poggesi A, Basile AM, Pracucci G, Barkhof F, Chabriat H, Erkinjuntti T,**

Ferro JM, Hennerici M, O'Brien J, Schmidt R, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D on behalf of the LADIS Study Group. Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in non disabled older people: the LADIS (leukoaraiosis and disability in the elderly) study. *Journal of the American Geriatric Society*. 2006, Vols. 54: 1095-1101.

93. **Streifler JY, Eliasiw M, Benavente OR, Alamovitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ, North American Symptomatic Endarterectomy Trial Group.** Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 2002, Vols. 33: 1651-1655.

94. **Gorter JW.** Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke prevention in reversible ischemia trial (SPIRIT) - European Atrial fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology*. 1999, Vols. 53: 1319-1327.

95. **Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM.** Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*. 2002, Vols. 59: 193-197.

96. **Palumbo V, Boulanger JM, Hill MD, Inzitari D, Buchan AM, CASES Investigators.** Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke. *Neurology*. 2007, Vols. 68: 1020-1024.

97. **Vernooij MW, Van Der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A, Krestyon GP, Breteler MM.** Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan study. *Neurology*. 2008, Vols. 70: 1208-1214.

98. **Pettersen JA, Sathiyamoorthy G, Gao FQ, Szilagy G, Nadkarni NK, St George-Hyslop P, Rogaeva E, Black SE.** Microbleed topography, leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook Dementia Study. *Archives of Neurology*. 2008, Vols. 65: 790-795.

99. **Pavakis SG, Philips PC, Di Mauro S, De Vivo DC, Rowland LP.** Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Annals of Neurology*. 1984, Vols. 16: 481-488.

100. **Tournier Lasserre E, Ibe-Zizen MT, Romero M, Bousser MG.** Autosomal dominant syndrome with stroke-like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*. 1991, Vols. 22: 1297-1302.

101. **Hendriks L, Van Duijn CM, Kras P.** Presenile dementia and cerebral hemorrhage

linked to a mutation in codon 892 in the beta amyloid-precursor protein gene. *Nature Genetics*. 1992, Vols. 1: 218-221.

102. **Jen J, Cohen AH, Yue Q, Stout JT, Vinters HV, Nelson S, Baloh RW.** Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke (HERNS). *Neurology*. 1997, Vols. 49: 1322-1330.

103. **Greenberg SM, Vonsattel JPG, Segal AZ.** Association of apolipoprotein E, epsilon 2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 1998, Vols. 50: 961-965.

104. **Arima K, Yanagawa S, Ito N, Ikeda S.** Cerebral arterial pathology of CADASIL and CARASIL (Maeda syndrome). *Neuropathology*. 2003, Vols. 23: 327-334.

105. **Fellgiebel A, Muller JM, Mazanek M, Baron K, Beck M, Stoeter P.** White matter lesion severity in male and female patients with Fabry disease. *Neurology*. 2005, Vols. 65: 600-602.

106. **Roman G.** *Managing Vascular Dementia*. London, UK : Science Press, 2003.

107. **Van der Knaap MS, Kamphorst W, Barth PG, Kraaijeveld CL, Gut E, Valk J.** Phenotypic variation in leukoencephalopathy with Vanishing White Matter. *Neurology*. 1998, Vols. 51: 540-547.

108. **Loes DJ, Peters C, Krivit W.** Globoid cell leukodystrophy: Distinguishing early-onset from late-onset disease using a brain MR imaging scoring method. *American Journal of Neuroradiology*. 1999, Vols. 20: 316-323.

109. **Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK.** Toxic leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2001, Vols. 345: 425-432.

110. **Fujii O, Tsujino K, Soejima T, Yoden E, Ichimiya Y, Sugimura K.** White matter changes on magnetic resonance imaging following whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Radiation Medicine*. 2006, Vols. 24: 345-350.

111. **Tzourio C, Lévy C, Dufouil C, Touboul PJ, Ducimetière P, Alpérovitch A.** Low cerebral blood flow velocity and white matter hyperintensities. *Annals of Neurology*. 2001, Vols. 49: 411-414.

112. **Nagata K, Maruya H, Yuya H, Terashi H, Mito Y, Kato H, Sato M, Satoh Y, Watahiki Y, Hirata Y, Yokoyama E, Hatazawa J.** Can PET data differentiate AD from VaD? *Annals of The New York Academy of Sciences*. 2000, Vols. 903: 252-261.

113. **Starkstein SE, Sabe L, Vazquez S, Teson A, Petracca G, Chemerinski E, Di Lorenzo G, Leiguarda R.** Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Stroke*. 1996, Vols. 27: 408-414.
114. **Fazekas F, Barkhof F, Wahlund L, Pantoni L, Erkinjuntti T, Scheltens P, Schmidt R.** CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovascular Diseases*. 2002, Vols. 13 (suppl 2): 31-36.
115. **Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S.** Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1998, Vols. 245: 116-122.
116. **Junreis CA, Kanal E, Hirsch H, Maryinez AJ, Moosy J.** Normal perivascular spaces mimicking lacunar infarction: MR imaging. *Radiology*. 1988, Vols. 169: 101-104.
117. **Kertesz A, Black SE, Tokar G, Benke T, Carr T, Nicholson L.** Periventricular and subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: "rims, caps and unidentified bright objects". *Archives of Neurology*. 1988, Vols. 45: 404-408.
118. **Leifer D, Buonanno FS, Richardson EP.** Clinicopathologic correlations of cranial magnetic resonance imaging of periventricular white matter. *Neurology*. 1990, Vols. 40: 911-918.
119. **Van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, Scheltens P, Schmidt R, Pantoni L, Inzitari D, Waldemar G, Erkinjuntti T, Mantyla R, Wahlund LO, Barkhof F on behalf of the LADIS Group.** Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data. The LADIS Study. *Stroke*. 2006, Vols. 37: 836-840.
120. **Brandt-Zawadzki M, Fein G, Van Dyke C, Kiernan R, Davenport L, De Groot J.** MR Imaging of the aging brain. Patchy white matter lesions and dementia. *American Journal of Neuroradiology*. 1985, Vols. 6: 675-682.
121. **Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman RA.** MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Neuroradiology*. 1987, Vols. 8: 421-426.
122. **Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo J, Nauta J, Vermesch P, Steinling M, Valk J.** Semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Journal of The Neurological Sciences*. 1993, Vols. 114: 7-12.
123. **Mantyla R, Erkinjuntti T, Salonen O, Aaronen HJ, Peltonen T, Pohjasvaara T, Standertskjold-Nordenstam CG.** Variable agreement between visual rating scales for

white matter hyperintensities on MRI. Comparison of 13 rating scales in a post-stroke cohort. *Stroke*. 1997, Vols. 28: 1614-1623.

124. **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.** White matter changes on CT and MRI: An overview of visual rating scales. *European Neurology*. 1998, Vols. 39: 80-89.

125. **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.** A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001, Vols. 32: 1318-1322.

126. **Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F.** Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian prevention study. *Lancet*. 2003, Vols. 361: 2046-2048.

127. **Schmidt R, Scheltens P, Erkinjuntti T, Pantoni L, Markus HS, Wallin A, Barkhof F, Fazekas F.** White matter lesion progression: A surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. *Neurology*. 2004, Vols. 63: 139-144.

128. **Enzinger C, Smith S, Fazekas f, Drevin G, Ropele S, Nichols T, Behrens T, Schmidt R, Matthews PM.** Lesion probability maps of white matter hyperintensities in elderly individuals: results of the Austrian stroke prevention study. *Journal of Neurology*. 2006, Vols. 253: 1064-1070.

129. **Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H.** Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology*. 2007, Vols. 68: 214-222.

130. **Prins N, Van Straaten E, Van Dijk E, Simoni M, Van Schijndel R, Vrooman H, Koudstaal P, Scheltens P, Breteler M, Barkhof F.** Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics. *Neurology*. 2004, Vols. 62: 1533-1539.

131. **Van den Heuvel DMJ, Ten Dam VH, De Craen AJM, Admiraal-Behloul F, Van Es ACGM, Palm WM, Split A, Bollen ELEM, Blauw GJ, Launer L, Westendorp RGJ, Van Buchem MA on behalf of the PROSPER Study Group.** Measuring longitudinal white matter changes: comparison of a visual rating scale with a volumetric measurement. *American Journal of Neuroradiology*. 2006, Vols. 27: 875-878.

132. **Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, Cardenas V, Weiner MW, Jagust WJ, Reed BR,**

- Norman D, Schuff N, Kusdra L, Greenfield T, Chui H.** Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology*. 2000, Vols. 55: 1626-1635.
133. **Helenius J, Soine L, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T.** Leukoaraiosis, ischemic stroke, and normal white matter on diffusion weighted MRI. *Stroke*. 2002, Vols. 33: 45-50.
134. **Fazekas F, Ropele S, Enzinger C, Gorani F, Seewann A, Petrovic K, Schmidt R.** MRI of white matter hyperintensities. *Brain*. 2005, Vols. 128: 2926-2932.
135. **Charlton RA, McIntyre DJ, Howe FA, Morris RG, Markus HS.** The relationship between white matter brain metabolites and cognition in normal aging: the GENIE study. *Brain Research*. 2007, Vols. 1164: 108-116.
136. **Salat DH, Tuch DS, Greve DN, Van der Kouwe AJ, Helevone ND, Zaleta AK, Rosen BR, Fischl B, Corbin S, Rosas HD, Dale AM.** Age related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Ageing*. 2005, Vols. 26: 1215-1227.
137. **Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Lim KO, Adalsteinsson E, Moseley M.** Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance Medicine*. 2000, Vols. 44: 259-268.
138. **Sullivan EV, Adalsteinsson E, Hedehus M, Ju C, Moseley M, Lim KO, Pfefferbaum A.** Equivalent disruption of regional white matter microstructure in ageing healthy men and women. *Neuroreport*. 2001, Vols. 12: 99-104.
139. **Shenkin SD, Bastin ME, McGilivray TJ, Deary IJ, Starr JM, Rivers CS, Wardlaw JM.** Cognitive correlates of cerebral white matter lesions and water diffusion tensor parameters in community-dwelling older people. *Cerebrovascular Diseases*. 2005, Vols. 20: 310-318.
140. **Fellgiebel A, Wille P, Müller MJ, Winterer G, Scheurich A, Vucurevic G, Schmidt LG, Stoeter P.** Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2004, Vols. 18: 101-108.
141. **O'Sullivan M, Summers PE, Jones DK, Jarosz JM, Williams SCR, Markus HS.**
-

Normal-appearing white matter in ischemic leukoariosis: a diffusion tensor MRI study. *Neurology*. 2001, Vols. 57: 2307-2310.

142. **Head D, Buckner RL, Shimony JS, Williams LE, Akbudak E, Conturo TE, McAvoy M, Morris JC, Snyder AZ.** Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*. 2004, Vols. 14: 410-423.

143. **Madden DJ, Whiting WL, Huettel SA, White LE, McFall JR, Provenzale JM.** Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time. *Neuroimage*. 2004, Vols. 21: 1174-1181.

144. **Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Shen Y, O'Sullivan M, Howe FA, Clark CA, Morris RG, Markus HS.** White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age related cognitive decline. *Neurology*. 2006, Vols. 66: 217-222.

145. **O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SC, Markus HS.** Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2004, Vols. 75: 441-447.

146. **Kim J, Lee SK, Lee JD, Kim YW, Kim DI.** Decreased fractional anisotropy of middle cerebellar peduncle in crossed cerebellar diaschisis: diffusion tensor imaging - positron emission tomography correlation study. *American Journal of Neuroradiology*. 2005, Vols. 26: 2224-2228.

147. **Van der Flier WM, Van Straaten E, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Crisby M, Waldemar G, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P, on behalf of the LADIS Study Group.** Small vessel disease and general cognitive function in non disabled elderly: The LADIS study. *Stroke*. 2005, Vols. 36: 2116-2120.

148. **Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, Poggesi A, Basile AM, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Barkhof F, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Pantoni L on behalf of the LADIS study group.** Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age related white matter changes: the LADIS Study. *Archives of Internal Medicine*. 2007, Vols. 167: 81-88.

149. **Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F.** Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke*. 2007, Vols. 38: 2619-2625.

150. **Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC.** Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology*. 2002, Vols. 1: 426-436.
151. **Garde E, Lykke-Mortensen E, Rostrup E, Paulson O.** Decline in intelligence is associated with progression in white matter hyperintensity volume. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2005, Vols. 76: 1289-1291.
152. **Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, Petrovic K, Smith S, Schmidt H, Mattews P, Fazekas F.** White matter lesion progression, brain atrophy and cognitive decline. *Annals of Neurology*. 2005, Vols. 58: 610-616.
153. **Van den Heuvel D, Ten Dam V, De Craen A, Admiraal-Behloul F, Olofsen H, Bollen E, Jolles J, Murray H, Blauw G, Westendorp R, Van Buchem M.** Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2006, Vols. 77: 149-153.
154. **Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehringer CM, Hill-Gutierrez E, Goldberg MA, Berman NG.** Neuropsychological correlates of white matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Archives of Neurology*. 1992, Vols. 49: 549-554.
155. **Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC.** Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2001, Vols. 72: 217-220.
156. **O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS.** Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*. 2001, Vols. 57: 632-638.
157. **Garrett KD, Browndyke JN, Whelihan W, Paul RH, Di Carlo M, Moser DJ, Cohen RA, Ott BR.** The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment - no dementia: comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2004, Vols. 19: 745-757.
158. **Nyenhuis D, Gorelick PB, Geenen EL, Smith CA, Gencheva E, Freels S, De Toledo-Morrel L.** The pattern of neuropsychological deficits in vascular cognitive impairment - no dementia (Vascular CIND). *Clinical Neuropsychology*. 2004, Vols. 18: 41-49.
159. **Prins ND, Van Dijk EJ, Den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB.** Cerebral small vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*. 2005, Vols. 128: 2034-2041.

160. **Mosley TH Jr, Knopman DS, Catellier DJ, Bryan N, Hutchinson RG, Grothues CA, Folsom AR, Cooper LS, Burke GL, Liao D, Szklo M.** Cerebral MRI findings and cognitive functioning. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2005, Vols. 64: 2056-2062.
161. **Gunning-Dixon FM, Raz N.** The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*. 2000, Vols. 14: 224-232.
162. **Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, Rhyne RL, Garry PJ, Rosenberg GA.** Clinical significance of MRI white matter lesions in the elderly. *Neurology*. 1989, Vols. 39:1470-4.
163. **Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Dusek T, Zach E, Reinhart B, Grieshofer P, Freidl W, Eber B, Schumacher M, Koch M, Lechner H.** Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities: a study of 150 normal volunteers. *Neurology*. 1993, Vols. 43: 2490-2494.
164. **Tupler LA, Coffey CE, Logue PE, Djang WT, Fagan SM.** Neuropsychological importance of subcortical white matter hyperintensity. *Archives of Neurology*. 1992, Vols. 49:1248-1252.
165. **Wahlund LO, Almkvist O, Basun H, Julin P.** MRI in successful aging, a 5-year follow-up study from eighth to the ninth decade. *Magnetic Resonance Imaging* . 1996, Vols. 4: 601-608.
166. **Erkinjuntti T.** Vascular dementia: challenge of clinical diagnosis. *International Psychogeriatrics*. 1997, Vols. 9 (Suppl 1): 51-58.
167. **Hachinski VC, Iadecola C, Petersen R, Breteler M, Nyenhuis D, Black S, Powers W, De Carli C, Merino J, Kalaria R, Vinters H, Holtzman D, Rosenberg G, Dichgans M, Marler J, Leblanc G.** National Institute for Neurological Disorders and Stroke - Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006, Vols. 37: 2220-2241.
168. **Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman AD, Moody M, O'Brien MD, Yamaguchi T, Grafman J, Drayer BP, Bennett DA, Fisher M, Ogata J, Kokmen E, Bermejo F, Wolf PA, Gorelick P, Blick K, Pajean A, Bell M, De Carli C, Culebras A, Korczyn A, Bogousslavsky J, Hartman A, Scheinberg P.** Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993, Vols.

43: 250-260.

169. **Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW.** Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *Journal of Neural Transmission Supplementum*. 2000, Vols. 59:23-30.

170. **Feldman H, Levy AR, Hsiung GY, Peters KR, Donald A, Black SE, Bouchard RW, Gauthier SG, Guzman DA, Hogan DB, Kertesz A, Rockwood K.** A canadian stroke cohort study of cognitive impairment and related dementias (ACCORD): study methods and baseline results. *Neuroepidemiology*. 2003, Vols. 22: 265-274.

171. **Elias MF, Sullivan LH, D'Agostino RB, Elias PK, Beiser A, Au R, Seshadri S, De Carli C, Wolf PA.** Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke*. 2004, Vols. 35: 404-409.

172. **Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, Hachinski V, Hogan DB, Feldman H, Ostbye T, Wolfson C, Gauthier S, Verreault R, Mc Dowell I.** Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology*. 2001, Vols. 57: 714-716.

173. **Desmond DW.** Cognition and white matter lesions. *Cerebrovascular Diseases*. 2002, Vols. 13 (suppl 2): 53-57.

174. **Kuller LH, Lopez OL, Newman A, Beauchamp NJ, Burke GL, Dullberg C, Fitzpatrick A, Fried L, Haan MN.** Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study. *Neuroepidemiology*. 2003, Vols. 22: 13-22.

175. **Vermeer SE, Prins NTD, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM.** Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New England Journal of Medicine* . 2003, Vols. 348: 1215-1222.

176. **Barber R, Scheltens P, Gholkar A, Ballard C, McKeith I, Ince P, Perry R, O'Brien J.** White matter lesions on Magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia and normal ageing. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1999, Vols. 67: 66-72.

177. **Snowdown DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR.** Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun study. *Journal of the American Medical Association - JAMA*. 1997, Vols. 277: 813-817.

178. **Behl P, Bocti C, Swartz RH, Gao F, Sahlas DJ, Lanctot KL, Streiner DL, Black SE.** Strategic subcortical hyperintensities in cholinergic pathways and executive function

- decline in treated Alzheimer patients. *Archives of Neurology*. 2007, Vols. 64: 266-272.
179. **Mungas D, Harvey D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Beckett L, Mack WJ, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Chui HC.** Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology*. 2005, Vols. 65: 565-571.
180. **Chui HC, Zarow C, Mack WJ, Ellis WG, Zheng L, Jagust WJ, Mungas D, Reed BR, Kramer JH, Decarli CC, Weiner MW, Vinters HV.** Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology. *Annals of Neurology*. 2006, Vols. 60: 677-687.
181. **Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M.** Vascular depression hypothesis. *Archives of General Psychiatry*. 1997, Vols. 54: 915-922.
182. **Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, Ballard C, Barber R, Kalaria RN, Perry H.** Ischemic basis for deep white matter intensities in major depression - a neuropathological study. *Archives of General Psychiatry*. 2002, Vols. 59: 785-792.
183. **Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KRR, Burke GL.** Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke*. 1999, Vols. 30: 2159-2166.
184. **De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB.** Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Archives of General Psychiatry*. 2000, Vols. 57: 1071-1076.
185. **Firbank MJ, O'Brien JT, Pakrasi S, Pantoni L, Simoni M, Erkinjuntti T, Wallin A, Wahlund LO, Van Straaten I, Inzitari D on behalf of the LADIS study group.** White matter hyperintensities and depression - preliminary results from the LADIS study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005, Vols. 20: 674-679.
186. **Versluis CE, Van der Mast RC, Van Buchem MA, Bollen EL, Blauw GJ, Beekhof JA, Van der Wee NJ, De Craen AJ, PROSPER Study.** Progression of cerebral white matter lesions is not associated with development of depressive symptoms in elderly subjects at risk of cardiovascular disease: The PROSPER study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006, Vols. 21: 375-381.
187. **Teodorczuk A, O'Brien JT, Firbank MJ, Pantoni L, Poggesi A, Erkinjuntti T, Wallin A, Wahlund LO, Gouw A, Waldemar G, Schmidt R, Ferro JM, Chabriat H, Baezner H, Inzitari D and The LADIS Study Group.** White matter changes and late-life depressive

- symptoms: Longitudinal study. *British Journal of Psychiatry*. 2007, Vols. 191: 212-217.
188. **Herrmann LL, Lemasurier M, Ebmeier KP.** White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2008, Vols. 79: 619-624.
189. **Starkstein SE.** Relationship between anxiety disorders and depressive disorders in patients with cerebrovascular injury. *Archives of General Psychiatry*. 1990, Vols. 47: 246-251.
190. **Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG.** Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke*. 1993, Vols. 24: 1625-1630.
191. **Aharon-Perez J, Dakowski E, Maschiach T, Tomer R.** Natural history of dementia associated with lacunar infarctions. *Journal of the Neurological Sciences*. 2002, Vols. 203-204: 53-55.
192. **Odenheimer G, Funkenstein H, Beckett L, Chown M, Pilgrim D, Evans D, Albert M.** Comparison of neurologic changes in successful aging persons vs. the total aging population. *Archives of Neurology*. 1994, Vols. 51: 573-580.
193. **Baloh RW, Yue Q, Socotch TM, Jacobson KM.** White matter lesions and disequilibrium in older people: I. Case-control comparison. *Archives of Neurology*. 1995, Vols. 52: 970-974.
194. **Guttman CR, Benson R, Warfield SK, Wei X, Anderson MC, Hall CB, Abu-Hasaballah K, Mugler III JP, Wolfson L.** White matter abnormalities in mobility-impaired older persons. *Neurology*. 2000, Vols. 54: 1277-1283.
195. **Rosano C, Kuller LH, Chung H, Arnold AM, Longstreth WT Jr, Newman AB.** Subclinical brain magnetic resonance imaging abnormalities predict physical functional decline in high-functioning older adults. *Journal of the American Geriatric Society* . 2005 , Vols. 53: 649-54.
196. **Benson RR, Guttmann CR, Wei X, Warfield SK, Hall C, Schmidt JA, Kikinis R, Wolfson LI.** Older people with impaired mobility have specific loci of periventricular abnormality on MRI. *Neurology*. 2002, Vols. 58: 48-55.
197. **Thompson PD, Marsden CD.** Gait disorder in sub-cortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger disease. *Movement Disorders*. 1987, Vols. 2: 1-8.
198. **Ebersbach G, Sojer M, Valdeoriola F, Wissel J, Muller J, Tolosa E, Poewe W.** Comparative analysis of gait in Parkinson's disease, cerebellar ataxia and subcortical

vascular encephalopathy. *Brain*. 1999, Vols. 122: 1349-1355.

199. **Baezner H, Oster M, Daffertshofer M, Hennerici M.** Assessment of gait in subcortical vascular encephalopathy by computerized analysis: a cross-sectional and longitudinal study. *Journal of Neurology*. 2000, Vols. 247: 841-849.

200. **Tell GS, Lefkowitz DS, Diehr P, Elster AD.** Relationship between balance and abnormalities in cerebral magnetic resonance imaging in older adults. *Archives of Neurology*. 1998, Vols. 55: 73-79.

201. **Whitman GT, Tang Y, Lin A, Baloh RW.** A prospective study of cerebral white matter abnormalities in older people with gait dysfunction. *Neurology*. 2001, Vols. 57: 990-994.

202. **Inzitari M, Pozzi C, Rinaldi LA, Masotti G, Marchionni N, Di Bari M.** Cognitive and functional impairment in hypertensive brain microangiopathy. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007, Vols. 257: 166-173.

203. **Masdeu JC, Wolfson L, Lantos G, Tobin JN, Grober E, Whipple R, Amerman P.** Brain white matter changes in the elderly prone to falling. *Archives of Neurology*. 1989, Vols. 46: 1292-1296.

204. **Sachdev PS, Wen W, Christensen H, Jorm AF.** White matter hyperintensities are related to physical disability and poor motor function. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2005, Vols. 76: 362-367.

205. **Baezner H, Hennerici M.** From trepidant abasia to motor network failure gait-disorders as a consequence of subcortical vascular encephalopathy (SVE): a review of historical and contemporary concepts. *Journal of The Neurological Sciences*. 2005, Vols. 229-230: 81-88.

206. **Guralnik JM, Simonsick EM, Ferucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB.** A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journal of Gerontology*. 1994, Vols. 49: M85-94.

207. **Inzitari D, Di carlo A, Mascalchi M, Pracucci G, Amaducci L.** The cardiovascular outcome of patients with motor impairment and extensive leukoaraiosis. *Archives of Neurology*. 1995, Vols. 52: 687-691.

208. **Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T.** Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function. *Journal*

- of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1999, Vols. 67: 658-660.
209. **Urinary disturbances in elderly non-disabled subjects with cerebral age-related white matter changes. The LADIS STUDY (Abstract).** Poggesi A, Pantoni L, Pracucci F, Chabriat H, Fazekas F, Ferro JM, Langhorne P, Visser MC, Hennerici M, Inzitari D, O'Brien J, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Erkinjuntti T, Scheltens P on behalf of the LADIS Study group. European Stroke Conference, Glasgow UK : Cerebrovascular Diseases, 2007.
210. **Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, Weiner MW, Chui HC, Jagust WJ.** White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*. 2004, Vols. 63: 246-253.
211. **Lawton P, Brody EM.** Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969, Vols. 9: 179-186.
212. **Rankin J.** Cerebrovascular accidents in patients over the age of 60, II: Prognosis. *Scottish Medical Journal*. 1957, Vols. 2: 200-215.
213. **Bamford JL, Sandercock PAG, Warlow CP, Slattery J.** Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1989, Vol. 20:828.
214. **US Department of labor; www.bls.gov.** *Occupational Outlook Handbook*. 2002-2003.
215. **The Joint European Society of cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of Myocardial Infarction.** Myocardial infarction redefined - A Consensus Document of The Joint European Society of cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000, Vols. 36: 959-969.
216. **American College of Cardiology / American Heart association.** ACC/AHA Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999, Vols. 7: 2092-2197.
217. **American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of patientes with valvular heart disease).** ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998, Vols. 32: 1486-1588.
218. **The Task force on Heart Failure of the European Society of Cardiology.**

- Guidelines for the diagnosis of heart failure. *European Heart Journal*. 1995, Vols. 16: 741-751.
219. **Falk RH**. Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2001, Vols. 344: 1067-1078.
220. **World Health Organization - International Society of Hypertension**. Guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension*. 1999, Vols. 17: 151-185.
221. **Weitz JL, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE Jr, Taylor LM**. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* . 1996, Vols. 94: 3026-3049.
222. **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. Report of the expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997, Vols. 20: 1183-1197.
223. **National Cholesterol Program**. Second report of the expert panel on detection evaluation and treatment of high cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994, Vols. 89: 1329-1445.
224. **Headache Classification Committee of the International Headache Society**. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988, Vols. 8 (Suppl 7): 1-96.
225. **American Psychiatric Association**. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (revised 4th ed.)*. Washington, DC : American Psychiatric Association, 2000.
226. **Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy**. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndrome. *Epilepsia*. 1989, Vols. 30: 389-399.
227. **Yue NC, Arnold AM, Longstreth WT Jr, Elster AD, Jungreis CA, O'Leary DH, Poirier VC, Bryan RN**. Sulcal, ventricular, and white matter changes at MR imaging in the aging brain: data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology*. 1997, Vols. 202: 33-39.
228. **British Thoracic Society**. BTS Guidelines for the management of chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1997, Vols. 52 (suppl 5): 1-28.
229. **Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association**. Development of criteria for the classification and reporting of

osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis and Rheumatism*. 1986, Vols. 29:1039-49.

230. **NINDS**. *NINDS Chronic pain Information Page. What is chronic pain?* www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/chronic_pain.html#what_is_chronic_pain : s.n.

231. **Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Sivarajan Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL, Pollock ML**. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity programs for all americans. A statement for health professionals by the committee on exercise and cardiac rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, AHA. *Circulation*. 1996, Vols. 94: 857-862.

232. **WHO (World Health Organization)**. *Cerebrovascular disorders: A clinical and research classification*. Geneva : Offset Publication, 1978. 43.

233. **Hankey GJ, Warlow CP**. *The evolution of the concept of transient ischemic attacks of the brain and eye*. London : In: Transient ischemic attacks of the brain and eye. CP Warlow and J van Gijn, Eds (WB Saunders Company), 1994.

234. **Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C**. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991, Vols. 337: 1521–1526.

235. **Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh III EE, and the TOAST investigators**. Classification and subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993, Vols. 24: 35-41.

236. **Von Reutern GM, Von Budingen HJ**. *Ultrasound diagnosis of cerebrovascular disease*. New York : Georg Thieme Verlag, 1993.

237. **The Euro-Qol Group**. Euro-Qol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990, Vols. 16: 199-208.

238. **Sheikh JI, Yesavage JA**. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. [autor do livro] TL Brink. *Clinical Gerontology: A guide to assessment and intervention*. New York : The Haworth Press, 1986.

239. **Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA**. Cornell scale for depression in dementia. *Biological Psychiatry*. 1988, Vols. 23: 271-284.

240. **Fahn S, Elton RL and members of the UPDRS Development committee.** *Unified Parkinson's Disease Rating Scale.* Florham Park (NJ): MacMillan Healthcare Information, 1987. Pages 153-163.
241. **Bryden PJ, Roy EA.** A new method of administering the Grooved Pegboard Test: Performance as a function of handedness and sex. *Brain and Cognition.* 2005, Vols. 58: 258-268.
242. **Folstein M, Folstein S, Mc Hugh PJ.** Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinicians. *Journal of Psychiatric Research.* 1975, Vols. 12: 189-198.
243. **Guerreiro M, Silva AP, Botelho MA.** Adaptação à população portuguesa na tradução do Mini Mental State examination. *Revista Portuguesa de Neurologia.* 1994, Vols. 9, Sup 1.
244. **Mohs RC, Mohs C.L.** Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Psychopharmacology Bulletin.* 1988, Vols. 24: 627-628.
245. **Mohs RC, Peterson R.** Development of cognitive instruments for use in clinical trials in anti dementia drugs: Additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) that broaden its scope. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders.* 1997, Vols. 11, S 13-21.
246. **Fonseca S.** *Adaptação da ADAS à população portuguesa (Monografia de Licenciatura).* Lisboa : Universidade Lusófona de Humanidades, 2000.
247. **Rosen W, Mohs R, Davis K.** A new rating scale for Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry.* 1984, Vols. 141: 1356-1364.
248. **Ferris SH.** General measures of cognition. *International Psychogeriatrics.* 2003, Vols. 15 (Suppl 1): 215-217.
249. **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.** Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability - the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology.* 2005, Vols. 24 (1-2):51-62.
250. **Raven JC, Court JH, Raven J.** *Manual for Raven Progressive Matrices and Vocabulary Scales.* London : HK Lewis, 1977.
251. **Garcia C.** *A doença de Alzheimer: problemas de diagnóstico clínico (Dissertação de*

Doutoramento). Lisboa : Faculdade de Medicina de Lisboa, 1984.

252. **Lezak MD.** *Neuropsychological assessment. 2nd Ed.* New York, NY : Oxford University Press, 1983.

253. **Stroop JR.** Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology.* 1935, Vols. 18: 643-662.

254. **McLeod CM.** Half of century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychology Bulletin.* 1991, Vols. 109: 163-203.

255. **Reitan RM.** Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptive Motor Skills.* 1958, Vols. 8: 271-276.

256. **Grant DA, Berg EA.** A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting two responses in a Weigl-type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology.* 1948, Vols. 38: 404-411.

257. **Heaton RK.** *The Wisconsin Card Sorting Test.* Odessa : Psychological Assessment Resources, 1981.

258. **Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B.** Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology.* 2001, Vols. 58: 1985-1992.

259. **NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984, Vols. 34: 939-944.

260. **McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ, Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease.** Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of Neurology.* 2001, Vols. 58: 1803-1809.

261. **McKeith I, Galasko D, Kosaka K, Perry E, Dickson D, Hansen L, Salmon D, Lowe J, Mirra S, Byrne E, Lennox G, Quinn N, Edwardson J, Ince P, Bergeron C, Burns A, Miller B, Lovestone S, Collerton D, Jansen E, Ballard C, DeVos R, Wilcock G, Jellinger K, Perry K.** Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with

Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996, Vols. 47: 1113-1124.

262. **Au R, Massaro J, Wolf P, Young M, Beiser A, Seshadri S, D'Agostino R, De Carli C.** Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: The Framingham Heart Study. *Archives of Neurology*. 2006, Vols. 63: 246-250.

263. **Van Dijk E, Prins N, Vermeer S, Vrooman H, Hofman A, Koudstaal P, Breteler M.** C-reactive protein and cerebral small vessel disease: The Rotterdam Scan Study. *Circulation*. 2005, Vols. 112: 900-905.

264. **Gouw AA, Van der Flier WM, Van Straaten ECW, Barkhof F, Ferro JM, Baezner H, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens Ph.** Simple versus complex assessment of hyperintensities in relation to physical performance and cognition: the LADIS study. *Journal of Neurology*. 2006, Vols. 253: 1189-1196.

265. **Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Hennerici MG, LADIS study Group.** Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes. *Neurology*. 2008, Vols. 70: 935-942.

266. **Ferrer E, Salthouse T, Stewart W, Schwartz B.** Modeling age and retest processes in longitudinal studies of cognitive abilities. *Psychology Aging*. 2004, Vols. 19: 243-249.

267. **Smith EE, Gurol ME, Eng JA, Engel CR, Nguyen TN, Rosand J, Greenberg SM.** White matter lesions, cognition, and recurrent hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004, Vols. 63:1606-1612.

268. **Wolfson L, Wei X, Hall CB, Panzer V, Wakefield D, Benson RR, Schmidt JA, Warfield SK, Guttmann CR.** Accrual of MRI white matter abnormalities in elderly with normal and impaired mobility. *Journal of the Neurological Sciences*. 2005, Vols. 232: 23-27.

269. **Price CC, Jefferson AL, Merino JG, Heilman KM, Libon DJ.** Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology*. 2005, Vols. 65: 376-82.

270. **Koga H, Yuzuriha T, Yao H, Endo K, Hiejima S, Takashima Y, Sadanaga F, Matsumoto T, Uchino A, Ogomori K, Ichimiya A, Uchimura H, Tashiro N.** Quantitative MRI findings and cognitive impairment among community dwelling elderly subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2002, Vols. 72:737-41.
271. **O'Brien JT, Wiseman R, Burton EJ, Barber B, Wesnes K, Saxby B, Ford GA.** Cognitive associations of subcortical white matter lesions in older people. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002, Vols. 977: 436-444.
272. **Mirsky AF, Duncan CC.** A nosology of disorders of attention. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001, Vols. 931: 17-32.
273. **Kushner M, Alvi A, Reivich M, Dann R, Burke A, Robinson G.** Contralateral cerebellar hypometabolism following cerebral insult: a positron emission tomographic study. *Annals of Neurology*. 1984, Vols. 15: 452-454.
274. **Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M.** Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 1988, Vols. 168: 497-505.

8. RESUMO

INTRODUÇÃO:

Estudos prévios, com técnicas de imagem, documentam de forma consistente a existência de alterações da substância branca cerebral relacionadas com o envelhecimento (ASBRE). Tais alterações poderão ter um papel importante no declínio funcional do idoso, reflectindo-se sobretudo no desempenho motor e cognitivo, com repercussão evidente na prática clínica. Apesar disso, a caracterização em definitivo dos fenótipos clínicos e da evolução das ASBRE continua por esclarecer, possivelmente pelas dificuldades metodológicas de que se reveste o seu estudo, incluindo: a adequação das baterias neuropsicológicas, a utilização de amostras de doentes com diferentes graus de severidade e de envolvimento regional, as limitações das diferentes escalas e a sensibilidade dos diferentes métodos de imagem. A Ressonância Magnética (RM) de difusão tem revelado grande sensibilidade para as alterações isquémicas, admitindo-se que poderá permitir uma melhor caracterização das ASBRE e deste modo possibilitar uma correlação mais precisa com as variáveis cognitivas e motoras, permitindo avaliar ainda a substância branca aparentemente normal (SBAN).

OBJECTIVOS:

Descrever a evolução imagiológica das ASBRE no intervalo de um ano e analisar a sua expressão clínica e impacto funcional; identificar factores preditivos de progressão das ASBRE e de declínio funcional associado.

Descrever a expressão clínica e perfil evolutivo dos doentes com ASBRE com envolvimento preferencial da região parieto-occipital; comparar este grupo de doentes com os doentes com ASBRE, sem envolvimento preferencial desta região.

Medir os coeficientes de difusão aparente (CDA), utilizando regiões de interesse (RDI), em diferentes localizações da substância branca, incluindo substância branca lesada e SBAN, descrever sua evolução temporal no intervalo de um ano e determinar suas correlações clínicas e imagiológicas.

MÉTODOS:

Utilizando uma amostra de conveniência, foram estudados 30 doentes, com mais de 65 anos, sem incapacidade funcional ou com incapacidade mínima, avaliada pela escala de actividades instrumentais da vida diária (IADL), apresentando ASBRE em TC.

Foi utilizado um protocolo exaustivo de avaliação clínica (com particular destaque para as funções motoras e cognitivas) e imagiológica, em dois momentos de avaliação separados por um ano de intervalo (t0 e t1). As ASBRE foram avaliadas com escalas visuais, escala ARWMC e escala de Fazekas, e os doentes foram estudados em função do grau de severidade (ligeiro versus moderado a grave na escala de Fazekas) e de um envolvimento preferencial posterior (definido como 2 ou mais pontos na escala ARWMC na região parieto-occipital por comparação com a região frontal).

Os CDA foram avaliados mediante estudo de RDI, na substância branca frontal lesada (SBFL) e SBAN frontal, parieto-occipital e dos pedúnculos cerebelosos.

Para verificar diferenças na ordem de distribuição das variáveis foi usado o teste de *Mann-Whitney* e para comparação de proporções, o teste exacto de Fisher. Na comparação entre a avaliação em t0 e t1 foi usado o teste *Wilcoxon Signed Ranks* na comparação da distribuição da ordem das variáveis e o teste *McNemar* na análise de frequências. Na análise correlacional foram utilizados os testes de T para variáveis emparelhadas e as correlações entre estas foram efectuadas com o coeficiente de correlação de *Spearman* ou de *Pearson*.

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do hospital onde foi realizado e todos os doentes incluídos assinaram um consentimento informado

RESULTADOS:

A idade média da população estudada foi 72,5 anos (17 doentes eram do sexo masculino). No final de um ano, 1 doente tinha falecido e 3 doentes não completaram a avaliação imagiológica. Registou-se uma progressão significativa das ASBRE segundo a escala ARWMC (t0: 8,37 / t1: 9,65 ; $p < 0,001$). Na análise funcional, motora e cognitiva, não houve um agravamento significativo.

Avaliando os doentes em t0 e t1 segundo o grau de severidade das ASBRE, o grupo com atingimento moderado a grave (ASBRE2) comparado com o grupo com atingimento ligeiro (ASBRE1) apresentava: maior extensão de lesão da substância branca (ARWMC t0: 11,9 / 4,8 ; $p < 0,001$; t1: 14,0 / 5,9 ; $p < 0,001$); tendência a pior desempenho funcional (IADL t0: 90,7 / 99,2 ; $p = 0,023$; t1: 86,4 / 96,7 ; $p = n.s.$) e motor (SPPB t0: 9,8 / 10,3 ; $p = n.s.$; t1: 9,5 / 10,5 ; $p = 0,058$); tendência a maior compromisso do humor (Escala Cornell t0: 6,7 / 3,5 ; $p = 0,037$; t1: 6,2 / 4,5 ; $p = n.s.$). Analisando a

evolução, de t0 para t1, de cada um dos grupos (ASBRE2 e ASBRE1) registou-se: aumento da extensão da lesão da substância branca em ambos (ASBRE2: 12,0 / 14,0; $z=-2,687$; $p=0,007$; ASBR1: 4,8 / 5,9 ; $z=-2,724$; $p=0,006$); variação não significativa funcional e motora; tendência ao agravamento em ambos na prova de Cancelamento de dígitos (ASBRE2: 17,5 / 17,4 ; $p=n.s.$; ASBRE1: 19,9 / 16,9 ; $z=-2,096$; $p=0,036$); tendência à melhoria em ambos no MMS (ASBRE2: 25,7 / 27,5 ; $z=-2,155$; $p=0,031$; ASBRE1: 27,5 / 28,2 ; $p=n.s.$).

Avaliando os doentes em t0 e t1 em função do padrão de distribuição das ASBRE, os doentes com um envolvimento preferencial posterior (ASBREP) comparados com os restantes (ASBREnP), apresentavam: maior extensão da lesão (ARWMC t0: 10,8 / 6,9 ; $p=0,025$; t1: 12,9 / 7,6 ; $p=0,011$); diferenças não significativas no desempenho motor; tendência a melhor desempenho na prova dos Labirintos (t0: 8,1 / 11,8 ; $p=0,06$; t1: 8,7 / 9,5 ; $p=n.s.$) e Cancelamento de dígitos (t0: 20,9 / 17,4 ; $p=0,045$; t1: 18,5 / 16,3 ; $p=n.s.$); tendência a maior compromisso depressivo na GDS (t0: 5,0 / 3,68 ; $p=n.s.$; t1: 5,7 / 3,3 $p=0,033$). Analisando o perfil evolutivo de t0 para t1, registou-se: aumento da extensão da lesão nos dois grupos (ASBREP: 10,8 / 12,9 ; $z=-2,555$; $P=0,011$; ASBREnP: 6,4 / 7,6 ; $z=-2,877$; $p=0,04$); variação em sentidos diferentes com melhoria funcional no grupo ASBREP (91,0 / 95,5 ; $z=-0,926$; $p=0,036$) e agravamento no grupo ASBREnP (96,7 / 89,8 ; $z=-2,032$; $p=0,042$); variação sem sentidos diferentes, com agravamento significativo no grupo ASBREnP no item estação de pé do SPPB (ASBREP 3,8/3,9 $p=n.s.$; ASBREnP 3,9/3,6; $z=-2,236$; $p=0,025$); tendência à melhoria nos dois grupos no MMS (ASBREP: 27,2 / 28,2 ; $p=n.s.$; ASBREnP: 26,3 / 27,7 ; $z=-2,413$; $p=0,016$) e tendência em sentidos diferentes no Trail Making, com eventual melhoria no grupo ASBREP (113,9 / 91,6 ; $p=n.s.$) e agravamento no grupo ASBREnP (113,7 / 152,0 ; $z=-2,155$; $p=0,031$).

Na análise da imagem, utilizando a escala ARWMC e o estudo dos CDA, na avaliação transversal na inclusão, a comparação entre as pontuações médias da escala ARWML nas diferentes regiões mostrava diferenças significativas ($F=39,54$, $p<0,0001$). A análise comparativa *post-hoc de Bonferroni* mostrou valores significativamente mais altos para as regiões frontais e parieto-occipitais ($p<0,0001$). Os valores médios dos CDA eram significativamente diferentes entre regiões ($F=44,56$; $p<0,0001$), sendo mais altos na SBFL ($p<0,0001$). Não existia diferença significativa entre os valores registados

na SBAN nas regiões frontais e parieto-occipitais. As pontuações regionais da escala ARWMC e os valores médios dos CDA correlacionavam-se todos de forma positiva. A pontuação da escala ARWMC na região frontal correlacionava-se significativamente com os valores do CDA da SBFL ($r=0,467$; $p=0,012$). Existia tendência para uma correlação positiva entre as pontuações da escala ARWMC na região frontal e os valores médios dos CDA na SBAN frontal ($r=0,276$; $p=0,155$). As pontuações da escala ARWMC e os CDA correlacionavam-se de forma positiva com a idade e com a tensão arterial (TA). Foram encontradas correlações significativas entre: idade e SBAN frontal ($r=0,440$; $p=0,019$); TA diastólica e SBFL ($r=0,386$; $p=0,034$); TA sistólica e SBAN Parieto-occipital ($r=0,407$; $P=0,032$). Na avaliação motora e cognitiva, dado elevado número de variáveis, foi efectuada uma análise de factor principal. Registou-se uma tendência global negativa na correlação entre as pontuações da escala visual na região frontal, os valores dos CDA, e o desempenho motor e cognitivo.

Na análise evolutiva, ($n=19$), registou-se variação significativa dos CDA, com aumento na SBFL (Direita: $z=-2,875$; $p=0,004$; Esquerda: $z=-2,113$; $p=0,035$) e diminuição na SBAN dos pedúnculos cerebelosos (Direita: $z=-2,094$; $p=0,036$; Esquerda: $z=-1,989$; $p=0,047$). Foi observada uma correlação negativa entre a variação do CDA na SBAN dos pedúnculos cerebelosos e na SBFL contralateral (SBAN pedúnculo cerebeloso Esquerdo / SBFL Direita: $r=-0,133$; $p=n.s.$; SBAN pedúnculo cerebeloso Direito / SBFL Esquerda: $r=-0,561$; $p=0,012$). Os valores dos CDA à direita correlacionavam-se de forma positiva com a velocidade da marcha ($r=0,562$; $p=0,012$).

CONCLUSÕES:

A progressão das ASBRE pode ser observada com uma escala visual detalhada no intervalo de um ano. Contudo, o eventual agravamento da incapacidade funcional, motora e cognitiva, não parece ser apreciável em igual intervalo de tempo.

A maior severidade das ASBRE associa-se a uma tendência para um maior compromisso funcional, motor e possivelmente do humor. A questão da progressão em escalas simplificadas, de um estágio ligeiro para um estágio moderado a grave, não é elucidada pelos resultados do presente trabalho.

Os doentes com um envolvimento preferencial da região parieto-occipital poderão constituir um subgrupo distinto que, apesar de ter maior extensão de lesão, parece ter

um melhor desempenho motor e cognitivo. O perfil evolutivo destes doentes parece igualmente ser distinto, não se observando a tendência ao agravamento funcional, motor e cognitivo (sobretudo em provas de função executiva) que se encontra nos restantes doentes.

A análise transversal na inclusão, utilizando uma escala visual e o estudo dos CDA, sugere que a severidade das ASBRE se correlaciona com o compromisso motor e cognitivo, bem como com a idade e com a TA. Uma maior vulnerabilidade da substância branca frontal à lesão vascular parece ter um papel importante no compromisso motor e na disfunção executiva, (essencialmente à custa do compromisso da atenção), possivelmente associada à desconexão dos circuitos fronto-subcorticais. A análise dos CDA sugere que isso é válido igualmente para a SBAN e sublinha que, as imagens de RM convencional poderão não traduzir a verdadeira extensão da lesão e conseqüentemente do compromisso motor e cognitivo.

A relação entre a progressão da doença vascular em lesões frontais constituídas e a redução do CDA no pedúnculo cerebeloso contralateral poderá estar associada a um pior desempenho motor. A disrupção dos circuitos fronto-cerebelosos, determinando hipometabolismo e diminuição da perfusão no cerebelo, poderá ser responsável pela diminuição do CDA no cerebelo.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Previous studies, with new imaging techniques, have consistently documented the presence of age-related white matter lesions (ARWML), emphasizing their role in age-related functional decline, mainly related to motor and cognitive impairment, and inherent consequences in clinical practice. However clinical significance of ARWML remains to be elucidated, probably on account of methodological difficulties such as: specific neuropsychological batteries, utilization of samples with different degrees of severity and regional involvement, utilization of different imaging scales and different sensitivity of imaging techniques. Recently, Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging (DWI) has shown a higher sensitivity to ischemic lesions, suggesting it might be superior for characterization of ARWML, allowing more precise correlation with motor and cognitive variables, and evaluating also normal appearing white matter (NAWM).

OBJECTIVES:

To describe imagiologic evolution of ARWML within one year interval and to analyse its clinical and functional significance. To identify predictors of ARWML progression and associated functional impairment.

To describe clinical characteristics and evolution profile of patients with predominantly posterior lesions; to compare this group of patients with patients without predominantly posterior lesions.

To study average Apparent Diffusion Coefficients (ADC) in different white matter regions using regions of interest (ROI); to analyse their evolution profile and to determine their clinical and imagiologic correlations.

METHODS:

A sample of 30 patients older than 65 years, without functional impairment or with minimal impairment, according to the Instrumental Activities of Daily Living scale, with ARWML on CT scan, were studied in a cross-sectional design. An extensive clinical (with detailed motor and cognitive evaluation) and imagiologic protocol was applied in two one-year interval separate moments (t0 and t1). ARWML were studied using visual

scales, ARWMC and Fazekas's scale, and patients were studied according to degree of severity (Fazekas scale mild versus moderate / severe) and preferential involvement of the posterior region (defined as 2 or more points in the ARWMC scale in the parieto-occipital region compared with frontal region). Evaluation of ADC was performed using ROI in frontal lesioned white matter (FLWM) and NAWM (frontal, parieto-occipital and cerebellar regions).

To study differences in the distribution of variables the Mann-Whitney test was used and to compare proportions the exact Fisher Test was used. To compare temporal evolution profile between t0 and t1, the Wilcoxon Signed ranks Test was used to analyse the distribution of variables and the Mc Nemar Test to analyse frequencies. Correlation analysis was performed using Spearman or Pearson tests.

The study was approved by the local Ethics Committee and all patients signed an informed consent.

RESULTS:

Mean age was 72.5 years (17 patients were male). By the end of the study, one patient was dead and 3 patients did not undergo brain imaging. There was a higher extent of ARWML evaluated with the ARWMC scale (t0: 8.37 / t1: 9.65 ; $p < 0.001$). Functional, motor and cognitive performance did not progress significantly.

Evaluating patients in t0 and t1 according to the degree of severity (Fazekas scale), the moderate / severe group of patients (WML2), compared with the mild group (WML1), showed: higher extent of lesion (ARWMC scale t0: 11.9 / 4.8 ; $p < 0.001$; t1: 14.0 / 5.9 ; $p < 0.001$); tendency to worse functional (IADL t0: 90.7 / 99.2 ; $p = 0.023$; t1: 86.4 / 96.7 ; $p = n.s.$) and motor (SPPB t0: 9.8 / 10.3 ; $p = n.s.$; t1: 9.5 / 10.5 ; $p = 0.058$) performance; tendency to higher depressive scores (Cornell Scale t0: 6.7 / 3.5 ; $p = 0.037$; t1: 6.2 / 4.5 ; $p = n.s.$). Analysing the evolution profile from t0 to t1 of each group (WML2 and WML1), there was a higher extent of lesion (ARWMC scale) in both (WML2: 12.0 / 14.0 ; $z = -2.687$; $p = 0.007$; WML1: 4.8 / 5.9 ; $z = -2.724$; $p = 0.006$); non-significant variation in functional and motor performances; tendency to worse performance on the Digit Cancellation (WML2: 17.5 / 17.4 ; $p = n.s.$; WML1: 19.9 / 16.9 ; $z = -2.096$; $p = 0.036$) and to better performance on the MMS (WML2: 25.7 / 27.5 ; $z = -2.155$; $p = 0.031$; WML1: 27.5 / 28.2 ; $p = n.s.$).

Evaluating patients in t0 and t1 according to the regional distribution of ARWML, patients with predominantly posterior lesions (WMLP) compared with the rest of the group (WMLnP), showed: higher extent of lesion (ARWMC scale t0: 10.8 / 6.9 ; $p=0.025$; t1:12.9 / 7.6 ; $p=0.011$); non significant differences on motor evaluation; tendency to a better performance on Maze (t0: 8.1 / 11.8 ; $p=0.06$; t1: 8.7 / 9.5 ; $p=n.s.$) and Digit cancelling (t0: 20.9 / 17.4 ; $p=0.045$; t1: 18.5 / 16.3 ; $p=n.s.$) tests; tendency to higher scores on GDS (t0: 5.0 / 3.68 ; $p=n.s.$; t1: 5.7 / 3.3 $p=0.033$). Analysing the evolution profile from t0 to t1 of each group (WMLP and WMLnP), there was: higher extent of lesion (ARWMC scale) in both groups (WMLP: 10.8 / 12.9 ; $z=-2.555$; $P=0.011$; WMLnP: 6.4 / 7.6 ; $z=-2.877$; $p=0.04$); variation in different directions with better functional performance in the group WMLP (91.0 / 95.5 ; $z=-0.926$; $p=0.036$) and worse in WMLnP (96.7 / 89.8 ; $z=-2.032$; $p=0.042$); variation in different directions with worse motor performance in one SPPB item (total stands) in the group WMLnP (WMLP 3.8/3.9 $p=n.s.$; ASBREnP 3.9/3.6; $z=-2.236$; $p=0.025$); tendency to improvement in both groups in MMS (WMLP: 27.2 / 28.2 ; $p=n.s.$; WMLnP: 26.3 / 27.7 ; $z=-2.413$; $p=0.016$); tendency to a variation in different directions in the Trail Making Test, with possible improvement in the group WMLP (113.9 / 91.6 ; $p=n.s.$) and worsening in the group WMLnP (113.7 / 152.0 ; $z=-2.155$; $p=0.031$).

Imaging analysis in the inclusion, using the ARWMC scale and ADC evaluation, showed significant differences in different regions ($F=39.54$, $p<0.0001$). Comparative *post-hoc* Bonferroni analysis showed significantly higher scores in the frontal and parieto-occipital regions ($p<0.0001$). ADC values were significantly different between regions ($F=44.56$; $p<0.0001$), being higher in FLWM ($p<0.0001$). There was no significant difference between ADC in NAWM in frontal and parieto-occipital regions. ARWMC scores and ADC values correlated positively. Significant correlations were found between frontal ARWMC score and FLWM ADC values ($r=0.467$; $p=0.012$). ARWMC scores and ADC values correlated positively with age and blood pressure. Significant correlations were: age and frontal NAWM ($r=0.440$; $p=0.019$); Diastolic blood pressure and FLWM ($r=0.386$; $p=0.034$); systolic blood pressure and parieto-occipital NAWM ($r=0.407$; $P=0.032$). Due to the higher number of motor and cognitive variables a preliminary study was done, using principal component analysis. A global tendency to a negative correlation was found between ARWMC scores, ADC values

and motor and cognitive performances.

Evolutionary analysis of ADC (n=19), showed a significant variation, with higher values in t1 in FLWM (Right: $z=-2.875$; $p=0.004$; Left: $z=-2.113$; $p=0.035$) and lower values in t1 in cerebellar NAWM (Right: $z=-2.094$; $p=0.036$; Left: $z=-1.989$; $p=0.047$). A negative correlation was found between ADC variation in cerebellar NAWM and contralateral FLWM (Left cerebellar NAWM / Right FLWM: $r=-0.133$; $p=n.s.$; Right cerebellar NAWM / Left FLWM: $r=-0.561$; $p=0.012$). ADC values on the right correlated positively with walking speed ($r=0,562$; $p=0,012$).

CONCLUSIONS:

Progression of ARWML can be documented with a detailed visual scale in a one year interval. However, functional, motor and cognitive impairment, do not seem to progress significantly within the same period.

A higher severity of ARWML is associated with a tendency to a worse functional and motor performance (and possibly to higher scores in depression scales). The issue of progression in a simplified visual scale from a mild to a moderate / severe degree of ARWML is not further elucidated.

Patients with predominantly posterior lesions may be a subset of ARWML patients, with a different profile, that despite higher extent of lesion, seem to fair better than the rest of the group, namely with better performance on motor and cognitive tests. Evolution profile of this subset of patients also seems to be different, without a clearcut tendency to worsening functional, motor and cognitive (particularly for executive function tests) performance that is observed in the rest of the group.

Imaging analysis, with a visual scale and ADC evaluation, suggests that severity of ARWML correlates negatively with cognitive and motor performance and positively with age and blood pressure. A higher vulnerability of frontal white matter to vascular disease seems to play an important role in motor and cognitive dysfunction, mainly determined by impairment of attention skills associated with frontal-subcortical disconnection. DWI results, suggest that this may also be true for NAWM, underlining that conventional MR images may not represent the true extent of cognitive decline.

The relation between vascular disease progression inside frontal lesions and ADC reduction in contralateral cerebellar peduncles, may be associated with a worse motor

performance. Disruption of fronto-cerebellar circuits, with associated regional hypometabolism, may be responsible for the reduction of cerebellar ADC.

9. ANEXOS

- 1 – Cópia da autorização do EEASBRE da Comissão de Ética do Hospital Egas Moniz
- 2 – Cópia da folha de Informação aos doentes incluídos no EEASBRE
- 3 – Folha de Consentimento Informado do EEASBRE
- 4 – Cópia da folha de Informação ao Médico de Família dos doentes do EEASBRE
- 5 – Cópia do certificado da Bolsa de investigação em Doenças Vasculares Cerebrais atribuída pela Bristol-Myers Squibb, Portugal
- 6 – Cópia do Instrumento de Notação
- 7 – Cópia do Questionário Telefónico
- 8 – Definições
- 9 – Cartões de Boas Festas enviados aos doentes e investigadores no ano do estudo
- 10 – Publicações e Apresentações públicas
- 11 – Artigos publicados

ANEXO 1



Exmº. Senhor
Dr. Miguel José Viana
Baptista
Serviço de Neurologia

Assunto: ***“Estudo evolutivo das alterações da substância branca relacionadas com o envelhecimento”***

Informo V. Ex^a. de que a Comissão de Ética aprovou o Estudo mencionado em epígrafe e que a sua realização foi autorizada pelo Conselho de Administração.

Mas como penso ser já do seu conhecimento, para cada estudo é organizado pelos Serviços Financeiros um processo, pelo que se torna necessário que V. Ex^a. uma vez terminado o Estudo, entregue uma listagem do número de doentes incluídos e dos exames efectuados.

Com os melhores cumprimentos,

Lisboa, 16 Julho de 2001

O DIRECTOR CLÍNICO

(Dr. Joaquim Torrinhã)



Serviço de Neurologia

Investigador Principal Dr. Miguel José Viana Baptista

Estudo evolutivo das alterações da substância branca relacionadas com o envelhecimento

Este estudo pretende incluir um total de **100** doentes, sendo recrutados de duas maneiras distintas:

- Doentes com patologia vascular cerebral, internados ou referenciados à consulta, que sejam portadores de TAC crâneo-encefálica ou Ressonância Magnética encefálica, na qual se verifique a existência de ASBRE;
- Doentes que por motivos diversos efectuem um exame de Ressonância Magnética encefálica, na qual se verifique a existência de ASBRE.


Os doentes incluídos terão sempre de realizar uma consulta e Ressonância Magnética um ano após o início do estudo. A primeira consulta e a realização dos exames complementares programados, fazem parte do grupo de exames que os doentes com doença vascular cerebral realizam habitualmente em consulta externa de Neurologia.

O Serviço dispõe de uma bolsa no valor de **1.500.000\$00**, atribuída pela Bristol Myer Squibb para início do estudo, estando previsto que no decorrer do mesmo sejam obtidos outros financiamentos. **Em qualquer caso os custos da Ressonância Magnética nunca serão imputados ao Hospital de Egas Moniz.**

Preço de 1 Consulta	4600\$00
TOTAL	460.000\$00

No caso de haver remanescente destina-se ao Serviço de Neurologia

Lisboa, 13 de Julho de 2001

O DIRECTOR CLÍNICO

(Dr. Joaquim Torrinha)

Miguel Viana Baptista
Assistente Hospitalar de Neurologia
Hospital de Egas Moniz

Exm. Sr. Director Clínico
Dr. Joaquim Torrinha
Conselho de Administração
Hospital de Egas Moniz

Joaquim Torrinha
Joaquim Torrinha
Director Clínico

Re: Estudo Evolutivo das Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento

Lisboa, 20 de Julho de 2001

Exm Sr. Dr. Torrinha:

No seguimento da aprovação pela Comissão de Ética do estudo em epígrafe, recebemos de V. Ex^a. a autorização para realização do estudo em carta datada de 16 de Julho do presente ano. Nessa carta existia referência a um eventual pagamento de consultas extraordinárias a realizar no âmbito do referido estudo.

Como tivemos oportunidade de esclarecer, na reunião do dia 19 de Julho, na qual além de V. Ex^a., esteve presente o Director do Serviço de Neurologia, Prof. Dr. Orlando Leitão, nos moldes em que o estudo se encontra delineado, não existe lugar a pagamento de qualquer verba ao Hospital de Egas Moniz.

Mais ainda se esclarece, que em relação às consultas a realizar no âmbito do estudo, nem a primeira consulta nem a consulta de seguimento, da quase totalidade dos doentes, poderão ser consideradas extraordinárias, visto que as mesmas teriam lugar em qualquer caso, dado fazerem parte do acompanhamento habitual do doente com patologia vascular cerebral. Assim sendo, a realização de uma consulta extraordinária (decorrente da inclusão no estudo) será a excepção e não a regra, pelo que não se justifica existir uma verba para pagamento de consultas.

Agradecendo desde já toda a atenção dispensada e esperando obter de V. Ex^a. a aprovação do estudo nos moldes em que se encontra delineado, subscrevemo-nos com os nossos melhores cumprimentos

Lisboa, 20 de Julho de 2001

Miguel Viana Baptista

Comunicação
Comunicação

Miguel Viana Baptista

ANEXO 2

HOSPITAL DE EGAS MONIZ
Serviço de Neurologia

INFORMAÇÃO PARA DOENTES INCLUÍDOS NO

**ESTUDO EVOLUTIVO DAS ALTERAÇÕES
DA SUBSTÂNCIA BRANCA
RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO**

1- O que é a substância branca cerebral?

R: A substância branca constitui um aglomerado de fibras (prolongamentos celulares) que estabelecem a ligação entre as células nervosas (neurónios) do cortex cerebral (porção do cérebro que se encontra à periferia e que contém os corpos celulares dos neurónios) e os diversos conjuntos de células (núcleos ou colunas) do sistema nervoso central. A cor esbranquiçada deve-se à presença de mielina, um composto que envolve os vários prolongamentos celulares.

2- A que se refere o termo: alterações da substância branca relacionadas com o envelhecimento?

R: Diversos estudos mostraram que existe frequentemente uma rarefacção (perda ou desaparecimento) da substância branca nos grupos etários mais avançados. Estas alterações são frequentemente observadas em exames imagiológicos como a tomografia axial computadorizada (TAC) ou a ressonância magnética (RM).

3- Qual a origem destas alterações?

R: Embora persistam algumas dúvidas, a maior parte dos estudos efectuados até agora sublinhou a presumível origem vascular destas alterações. Isto é, diversas doenças ou condições que afectam os pequenos vasos do cérebro, (como por exemplo a hipertensão) parecem estar relacionadas com o aparecimento das alterações da substância branca.

4- Qual o significado clínico destas alterações? Posto de outra forma, quais as implicações práticas da existência das alterações da substância branca?

R: As repercussões clínicas das alterações da substância branca são mal conhecidas. Existem no entanto alguns dados que sugerem que podem estar relacionadas com alterações cognitivas (como por exemplo a perda da memória ou a lentificação do pensamento) e perturbações da locomoção. Ou seja, parece existir uma relação entre as alterações da substância branca e os principais motivos de dependência do idoso (dificuldades em raciocinar de forma adequada e incapacidade de andar sem apoio de terceiros).

5- Todas as pessoas que têm alterações da substância branca cerebral têm perturbações cognitivas ou da locomoção?

R: Não. Existem muitas pessoas nas quais as alterações da substância branca foram documentadas apenas como um achado em indivíduos normais. Noutros indivíduos existirão possivelmente alterações subtis documentadas apenas por exames médicos / psicológicos exaustivos, as quais não acarretam consequências para a vida quotidiana, ou que se associam a dificuldades menores. Finalmente, existe um grupo de doentes com défices evidentes nos quais se documenta a presença destas alterações, não se sabendo actualmente até que ponto é que as alterações da substância branca poderão ser responsabilizadas. Isto é, o processo do envelhecimento é um processo global, no qual entram em jogo diversos sistemas desconhecendo-se qual o papel determinado por cada um deles.

6- O que é o Estudo Evolutivo das Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento?

R: Trata-se de um estudo que pretende compreender melhor quais as causas e as consequência das alterações da substância branca relacionadas com o envelhecimento. O objectivo último destina-se a prevenir a dependência e a delinear possíveis estratégias de tratamento. Pretende-se observar um grupo de idosos (>65 anos), com estas alterações (documentadas num primeiro exame feito a propósito diverso, por exemplo a ocorrência de um pequeno acidente vascular cerebral ou a existência de dores de cabeça) num primeiro tempo e posteriormente, um ano mais tarde.

7- O que é que lhe vamos pedir?

R: Que permaneça neste estudo ao longo de um ano (será considerada a hipótese de prolongar o estudo se for caso disso) sendo submetido a uma avaliação geral da sua saúde e a uma avaliação particular de determinados aspectos, tais como a sua capacidade cognitiva e desempenho motor, mediante realização de diversos exames. Esta mesma avaliação será repetida um ano mais tarde.

8- Qual o tipo de exames a que serão submetidos os doentes?

R: A avaliação clínica incluirá a compilação de dados demográficos, a identificação de factores de risco vasculares (hipertensão, diabetes, tabagismo etc), exame físico, e exame neurológico. A avaliação neuropsicológica engloba um conjunto de testes (tipo pergunta e resposta), dirigidos à avaliação das funções mentais superiores, efectuados por um psicólogo. A capacidade motora será avaliada mediante provas simples de marcha e de equilíbrio. A investigação das alterações da substância branca será feita por Ressonância Magnética. Além destes exames, serão ainda realizados diversos exames complementares, a que possivelmente o doente seria submetido mesmo que não fosse incluído neste estudo, (análises de sangue, electrocardiograma, ecocardiograma, ecografia dos vasos do pescoço e transcraniana, etc).

9- Existe algum risco associado à realização da Ressonância Magnética?

R: Não. A Ressonância Magnética é um exame não invasivo (não traz incómodo ao doente em resultado da sua execução) do qual não se conhecem efeitos secundários. Apenas os doentes com próteses metálicas ou pace-maker artificial não devem ser submetidos a este tipo de exame. A administração de contraste não será em princípio realizada. Nesta última eventualidade será solicitado o seu consentimento escrito, visto existirem numa pequena percentagem de doentes casos de reacções alérgicas.

10- O estudo inclui algum tipo de tratamento ou intervenção farmacológica?

R: Não. O doente manterá a terapêutica proposta pelo médico assistente, não sendo em caso algum alterada a medicação em resultado da inclusão no estudo.

11- Onde decorrerá o estudo?

R: O estudo decorrerá no Hospital de Egas Moniz sendo os doentes seguidos em Consulta Externa de Neurologia e efectuando as diversas avaliações neste mesmo estabelecimento hospitalar, excepção feita à ressonância magnética que será efectuada no Centro de Ressonância Magnética de Caselas.

12- O doente pode recusar o estudo, ou abandonar o mesmo em qualquer momento?

R: Sim. O doente é livre de recusar o estudo sem que isso afecte o seu tratamento ou o seu seguimento em Consulta Externa de Neurologia.

11- A informação obtida é confidencial?

R: Sim. Tudo o que o doente disser será tratado com confidencialidade. O tratamento dos dados será feito sob anonimato e a confidencialidade dos mesmos assegurada mediante codificação dos dados, não sendo nunca guardados nomes com os dados recolhidos e não podendo ser identificados indivíduos a partir de informação em qualquer registo do estudo.

13- Será alguém informado da minha participação no estudo?

R: Se concordar diremos ao seu médico de família.

ANEXO 3

HOSPITAL DE EGAS MONIZ
Serviço de Neurologia

ESTUDO EVOLUTIVO DAS ALTERAÇÕES
DA SUBSTÂNCIA BRANCA
RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO

CONSENTIMENTO INFORMADO

Certifico que li a informação relativa ao Estudo Evolutivo das Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento. Concordo em participar no estudo.

Nome do Doente: _____

Assinatura: _____ Data: _____

Nome do Médico: Miguel Viana Baptista

Assinatura: _____ Data: _____

Nº _____

ANEXO 4

HOSPITAL DE EGAS MONIZ
Serviço de Neurologia

ESTUDO EVOLUTIVO DAS ALTERAÇÕES
DA SUBSTÂNCIA BRANCA
RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO

INFORMAÇÃO PARA O MÉDICO ASSISTENTE

Caro Colega:

O seu doente

concordou em participar no Estudo Evolutivo das Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento, que seguidamente descrevemos de forma resumida. Estamos disponíveis para responder a todas as questões relacionadas com este estudo. As suas perguntas podem ser enviadas para o seu investigador principal, para a seguinte morada:

Miguel Viana Baptista
Serviço de Neurologia
Hospital de Egas Moniz
Rua da Junqueira 126
1349-019 Lisboa

Tel/Fax N. 213622091
E-mail mbatista.neuro@fcm.unl.pt

RESUMO:

Estudos prévios utilizando novas técnicas de imagem, documentam de forma consistente a existência de alterações da substância branca cerebral com particular incidência nos grupos etários mais avançados, sublinhando que estas alterações têm provavelmente um papel determinante no declínio funcional do idoso, envolvendo pelo menos duas áreas específicas, a marcha e os distúrbios cognitivos. A presumível origem vascular destas mesmas alterações, encontra-se igualmente bem fundamentada na literatura. A investigação detalhada destas alterações poderá assim fornecer informações importantes no sentido de melhor compreender o seu papel no declínio funcional, prevenir a dependência e delinear estratégias de tratamento.

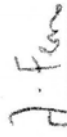
Propõe-se observar um grupo de idosos (>65 anos), num estudo transversal com amostra de conveniência, no qual os doentes serão avaliados clínica, imagiológica e laboratorialmente num primeiro tempo e posteriormente, um ano mais tarde. A avaliação clínica incluirá a compilação de dados demográficos, a identificação de factores de risco vasculares, exame físico, exame neurológico e neuropsicológico. A investigação imagiológica terá por base a Ressonância Magnética. A investigação complementar comportará a análise diversos parâmetros laboratoriais. Pretende-se descrever a evolução imagiológica das alterações da substância branca relacionadas com o envelhecimento, analisar a sua expressão clínica e impacto funcional, e identificar factores preditivos de declínio funcional.

ANEXO 5

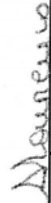
Bolsa Bristol-Myers Squibb de Investigação em Doenças Cérebro-Vasculares

Dr. Miguel José Carvalho Viana Baptista

“Estudo evolutivo das alterações da substância branca cerebral
relacionadas com o envelhecimento”


Prof Dr José Manuel Ferro
(Presidente GEDCV)


Drª Paula Mota
(Directora Médica BMS)


Drª Ângela Lourenço
(Directora Geral BMS)

ANEXO 6

ESTUDO EVOLUTIVO DAS ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA

RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO

AVALIAÇÃO INICIAL **Data** ___/___/___

Identificação: Número | ___ | ___ | ___ | Iniciais | ___ | ___ | ___ |

Data de Nascimento ___/___/___ Sexo _____ Raça _____

Idade _____ Anos de Escolaridade _____

Estado Civil: Casado___ Solteiro___ Divorciado___ Viúvo___

Situação profissional (activo / reformado) _____ Profissão _____

Em casa sózinho ___ Em casa c/ esposa ___ Em casa c/ outros ___ Instituição ___

Morada:

Telefone _____

Acompanhante (parentesco) _____ Telefone _____

Médico de Família _____ Centro de Saúde _____

Motivo de Consulta de Neurologia _____

HISTÓRIA PREGRESSA

1. Doença Coronária

EAM Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Angina Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

2. Valvulopatia Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Se sim especificar _____

3. Insuf cardíaca Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

4. Arritmias

Fib auricular Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Outras arritmias Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

5. Hipertensão Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Número de anos desde o diagnóstico _____

6. D. Arterial Perif Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

7. Diabetes Mellitus Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

8. Dislipidemia

Hipercolesterolemia Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Hipertrigliceridemia Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

15. Perda de Conhecimento

Crises epilépticas Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Síncope Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

16. Queixas marcha Sim | ___ | Não | ___ |

17. Quedas no último ano Sim | ___ | Não | ___ | Número | ___ |

18. Queixas cognitivas

Queixas de memória Sim | ___ | Não | ___ |

Outras queixa cognitivas Sim | ___ | Não | ___ |

Alterações de comportamento (acompanhante) Sim | ___ | Não | ___ |

19. Queixas urinárias

Nictúria Sim | ___ | Não | ___ | Número vezes | ___ |

Frequência Sim | ___ | Não | ___ |

Urgência Sim | ___ | Não | ___ |

Incontinência Sim | ___ | Não | ___ |

20. DPCO Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

21. Osteoartrose Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

22. Fractura do colo fémur Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

23. Dor crónica Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

24. Queixas visuais

Uso de óculos	Sim ___	Não ___
Dificuldades mesmo com óculos	Sim ___	Não ___
Amaurose uni ou bilateral	Sim ___	Não ___

25. Queixas auditivas

Acúfeno	Sim ___	Não ___
Surdez uni ou bilateral	Sim ___	Não ___
Hipoacusia uni ou bilatearal	Sim ___	Não ___

26. Vertigem recorrente	Sim ___	Não ___
-------------------------	-----------	-----------

27. Internamentos no último ano	Sim ___	Não ___	Número ___
---------------------------------	-----------	-----------	--------------

28. Outras doenças relevantes (descrever)

29. Exercício físico	Sim ___	Não ___
----------------------	-----------	-----------

30. Doença Vascular cerebral

30.1 AVC Sim | ___ | Não | ___ | Número vezes | ___ |

Data 1º evento ___/___/___ Data último evento ___/___/___

Diagnóstico:

AVC isquémico | ___ |

Hemorragia intracerebral | ___ |

Hemorragia subaracnoideia | ___ |

Não classificável | ___ |

Desconhecido | ___ |

Subtipo AVC isquémico (TOAST):

Doença de grandes vasos | ___ |

Embolismo cardíaco | ___ |

Enfarte lacunar | ___ |

Outra causa | ___ |

Indeterminado | ___ |

Classificação OCSP: TACI | ___ | PACI | ___ | POCI | ___ | LACI | ___ |

Descrição sumária:

30.2 AIT Sim | ___ | Não | ___ | Número vezes | ___ |

Território Carotídeo | ___ | VB | ___ | Indeterminado | ___ |

Data do último evento ___/___/___

Descrição sumária

HISTÓRIA FAMILIAR

Enxaqueca	Sim ___	Não ___
Epilepsia	Sim ___	Não ___
D. Psiquiátrica	Sim ___	Não ___
AVC	Sim ___	Não ___
Demência	Sim ___	Não ___
Trombose venosa	Sim ___	Não ___
Diabetes Mellitus	Sim ___	Não ___
Hipertensão	Sim ___	Não ___
Dislipidemia	Sim ___	Não ___

TRATAMENTO EM CURSO

β -Bloqueantes	Sim ___	Não ___
Antagonistas do Cálcio	Sim ___	Não ___
Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina	Sim ___	Não ___
Antagonistas dos receptores da angiotensina II	Sim ___	Não ___
Alfa agonistas	Sim ___	Não ___
Diuréticos	Sim ___	Não ___
Nitratos	Sim ___	Não ___
Inotrópicos positivos	Sim ___	Não ___
Anticoagulantes	Sim ___	Não ___
Antiagregantes plaquetares	Sim ___	Não ___
Inotrópicos positivos	Sim ___	Não ___
Estatinas	Sim ___	Não ___
Antidiabéticos orais	Sim ___	Não ___
Insulina	Sim ___	Não ___
Antidepressivos	Sim ___	Não ___
Sedativos	Sim ___	Não ___
Glutamatérgicos	Sim ___	Não ___
Inibidores da colinesterase	Sim ___	Não ___
Anticolinérgicos	Sim ___	Não ___
L-Dopa	Sim ___	Não ___

EXAME NEUROLÓGICO

Lateralidade:	Direita ___	Esquerda ___	Ambidextro ___
Marcha	Normal ___	Anormal ___	
Estação de pé	Normal ___	Anormal ___	
Sinais Extrapiramidais	Sim ___	Não ___	
Sinais Piramidais	Sim ___	Não ___	
Sinais de segundo neurónio	Sim ___	Não ___	
Sinais cerebelosos	Sim ___	Não ___	
Sinais sensitivos	Sim ___	Não ___	
Defeito de linguagem	Sim ___	Não ___	
Disfagia	Sim ___	Não ___	
Disartria	Sim ___	Não ___	
Disfonia	Sim ___	Não ___	
Defeito de campo visual	Sim ___	Não ___	
Reflexos primitivos* (pelo menos um)	Sim ___	Não ___	

*(palmo-mentoniano, preensão, riso/choro patológico, protusão labial, glabella)

Pinças – UPDRS

(doente é instruído para tocar com o indicador no polegar em sucessão rápida e com a máxima amplitude possível, em cada mão separadamente)

0 . Normal;

1 . Discreta lentificação e / ou redução na amplitude;

2 . Moderadamente alterado. Fadiga precoce por vezes com paragem na execução da tarefa;

3 . Severamente alterado. Hesitação frequente no início do movimento ou paragens no meio da execução;

4 . Incapaz de realizar a tarefa

Mão Direita _____

Mão esquerda _____

EXAME GERAL

Tensão arterial _____/_____ mm Hg

Pulso _____ b.p.m

Arritmia Sim | ___ | Não | ___ |

Sopros cardíacos Sim | ___ | Não | ___ |

Sopros vasos do pescoço Sim | ___ | Não | ___ |

Altura _____ cm

Peso _____ Kg

Outras alterações relevantes (descrição)

AVALIAÇÃO MOTORA - SPPB

SPPB - Estação de pé

Pontuação (soma das pontuações) _____

A. Pés paralelos

Mantém 10 s | ___ | 1 Ponto

Não mantém 10 s | ___ | 0 Pontos

Não efectua | ___ | 0 Pontos

Se não chega aos 10 s assinale o número de segundos que mantém _____

Se pontuar zero a avaliação da estação de pé termina aqui.

Se não efectua a prova assinalar o motivo:

Tentou mas não foi capaz | ___ |

Não consegue manter posição sem auxílio | ___ |

Não tentou porque o examinador teve receio | ___ |

Não tentou porque o doente teve receio | ___ |

Doente não compreendeu as instruções | ___ |

Outro (especificar _____) | ___ |

Doente recusou | ___ |

B. Semi-em-linha

Mantém 10 s | ___ | 1 Ponto

Não mantém 10 s | ___ | 0 Pontos

Não efectua | ___ | 0 Pontos

Se não chega aos 10 s assinale o número de segundos que mantém _____

Se pontuar zero a avaliação da estação de pé termina aqui.

C. Em-linha

Mantém 10 s | ___ | 2 Pontos

Mantém 3-9 s | ___ | 1 Ponto

Não mantém 3 s | ___ | 0 Pontos

Não efectua | ___ | 0 Pontos

Se não chega aos 10 s assinale o número de segundos que mantém _____

Comentários _____

SPPB – Tempo para percorrer 4 metros no passo habitual Pontuação _____

A. Tempo para primeira tentativa _____, _____ s

Se não efectua / completa prova assinale o motivo:

Recusou | ___ | Não foi capaz | ___ | Teve receio | ___ |

Auxílio necessário: Nenhum | ___ | Bengala | ___ | Outro | ___ |

B. Tempo para segunda tentativa _____, _____ s

Se não efectua / completa a prova assinale o motivo:

Recusou | ___ | Não foi capaz | ___ | Teve receio | ___ |

Auxílio necessário: Nenhum | ___ | Bengala | ___ | Outro | ___ |

Registrar o melhor (mais curto) dos tempos obtidos _____, _____ s

Se o doente não é capaz de efectuar a prova | ___ | 0 Pontos

Tempo > 8,70 s | ___ | 1 Ponto

Tempo 6,21-8,70 s | ___ | 2 Pontos

Tempo 4,82-6,20 s | ___ | 3 Pontos

Tempo < 4,82 s | ___ | 4 Pontos

SPPB- Sentar e levantar da cadeira**Pontuação** _____**A. Sentar e levantar da cadeira uma vez**

Sente-se seguro para se levantar sem auxílio Sim | ___ | Não | ___ |

Resultados:

Doente levanta-se sem auxílio dos membros superiores | ___ |

Doente utiliza auxílio dos membros superiores | ___ |

Prova não completada | ___ |

Se a prova não foi completada assinale:

Incapaz de se levantar | ___ |

Recusou | ___ |

B. Sentar e levantar da cadeira cinco vezes seguidas

Sente-se seguro para se levantar sem auxílio Sim | ___ | Não | ___ |

Se completa a prova registe tempo em segundos _____, _____ s

Se não completa a prova assinale o motivo:

Incapaz de completar a prova | ___ |

Doente não compreendeu as instruções | ___ |

Doente recusou | ___ |

Se o doente não é capaz de efectuar a prova | ___ | 0 Pontos

Tempo $\geq 16,7$ s | ___ | 1 Ponto

Tempo 13,7-16,6 s | ___ | 2 Pontos

Tempo 11,2-13,6 s | ___ | 3 Pontos

Tempo $\leq 11,1$ s | ___ | 4 Pontos**Pontuação Total SPPB (soma das três provas)**

AVALIAÇÃO MOTORA

Estação de pé apoiado só num dos membros inferiores

Primeira tentativa MID _____ s

Segunda tentativa MID _____ s

Primeira tentativa MIE _____ s

Segunda tentativa MIE _____ s

Melhor das quatro tentativas _____ s

Velocidade da marcha no passo habitual

Primeira tentativa para percorrer 8 metros _____ s

Segunda tentativa para percorrer 8 metros _____ s

Velocidade da marcha _____ m/s (8 / tempo da melhor tentativa)

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Hemoglobina _____ g/dL

Hematócrito _____ %

Glóbulos vermelhos _____ X 10¹²/L

Glóbulos brancos _____ X 10⁹/L

Plaquetas _____ X 10⁹/L

Tempo de protrombina _____ s

INR _____

Glicemia _____ mg/dL

Creatinina _____ mg/dL

Colesterol _____ mg/dL

Triglicéridos _____ mg/dL

INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE I.A.D.L.)
M.P. LAWTON – E.M. BRODY

A. CAPACIDADE PARA USAR O TELEFONE

1. Usa o telefone por sua iniciativa, marca os números, etc.
2. Marca alguns números mais conhecidos.
3. Atende o telefone mas não marca.
4. Não usa o telefone de todo.
9. Não aplicável

B. COMPRAS

1. Faz todas as compras independentemente.
2. Só faz, independentemente, pequenas compras.
3. Necessita ser apoiado para fazer pequenas compras.
4. Completamente incapaz de ir às compras.
9. Não aplicável

C. COZINHAR

1. Planeia, prepara e serve adequadamente as refeições, de modo independente.
2. Prepara as refeições adequadamente, se lhe forem dados os ingredientes.
3. Aquece e serve refeições já preparadas ou prepara refeições mas não mantém uma dieta adequada.
4. Necessita que lhe preparem e sirvam as refeições.
9. Não aplicável

D. LIDA DA CASA

1. Cuida da casa sozinho ou com assistência ocasional (ex: ajuda para trabalhos domésticos mais pesados)
2. Faz trabalhos leves, como lavar loiça e fazer as camas.
3. Faz tarefas diárias leves mas não pode manter um nível aceitável de limpeza.
4. Necessita ajuda em todas as tarefas domésticas.
5. Não participa em qualquer actividade doméstica.
9. Não aplicável

E. TRATAMENTO DA ROUPE

1. Cuida completamente da lavagem da sua roupa.
2. Lava pequenas peças (meias, cuecas, etc.).
3. Toda a lavagem da roupa é feita por outros.
9. Não aplicável

F. DESLOCAÇÕES

1. Viaja independentemente em transportes públicos ou conduz o seu próprio carro.
2. Desloca-se de táxi, mas não usa transportes públicos.
3. Viaja em transportes públicos quando acompanhado por outras pessoas.
4. Viaja, limitado a táxi ou automóvel particular com assistência de outros.
5. Não viaja de todo.
9. Não aplicável

G. RESPONSABILIDADE PELOS SEUS PRÓPRIOS MEDICAMENTOS

1. É responsável por tomar os seus medicamentos na dose e tempo correctos.
2. Assume a responsabilidade se a medicação estiver separada previamente.
3. Não tem capacidade para tomar conta dos medicamentos.
9. Não aplicável

H. CAPACIDADE PARA TRATAR DAS FINANÇAS

1. Lida com assuntos financeiros independentemente (orçamentos, cheques, pagar a renda, contas, ida ao banco).
2. Maneja o dinheiro no dia a dia mas precisa de ajuda para lidar com somas mais avultadas.
3. Incapaz de lidar com dinheiro.
9. Não aplicável

**ESTUDO EVOLUTIVO DAS ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA
RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO**

Identificação: Número |__|__|__| Iniciais |__|__|__|

Data __/__/__

MMS – Mini-Mental-Status Test

Orientação	___/ 10
Retenção	___/ 3
Atenção e cálculo	___/ 5
Evocação	___/ 3
Nomeação	___/ 2
Repetição	___/ 1
Ordens sucessivas	___/ 3
Leitura	___/ 1
Escrita	___/ 1
Cópia	___/ 1
Total	___/ 30

STROOP

Forma 1	___ erros	___ s (tempo)
Forma 2	___ erros	___ s (tempo)
Forma 3	___ erros	___ s (tempo)

TRAIL-MAKING

Parte A	___ erros	___ s (tempo)
Parte B	___ erros	___ s (tempo)

**ESTUDO EVOLUTIVO DAS ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA
RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO**

Identificação: Número | ___ | ___ | ___ | Iniciais | ___ | ___ | ___ |

Data ___/___/___

VADAScog

1.Evocação de palavras (1)	___/ 10
Score total	___/ 10
2.Ordens	___/ 5
3.Capacidade construtiva	___/ 5
4.Evocação com interferência	___/ 10
5.Nomeação (objectos e dedos)	
Objectos	___/ 12
Dedos	___/ 5
Total	___/ 5
6.Praxia ideativa	___/ 5
7.Orientação	___/ 8
8.Reconhecimento de palavras	___/ 12
9.Substituição símbolo-dígito	
Número de sub incorrectas	___/ 110
Número de sub correctas	___/ 110
10.Repetição de dígitos por ordem inversa	___/ 12
11.Labirintos	
Total de erros	___/ 2
Tempo de execução	___/ 240 s
12.Cancelamento de dígitos	
N dígitos correctamente cortados	___
N dígitos incorrectamente cortados	___
13.Fluência verbal	___
14.Recordação de instruções do teste	___/ 5
15.Linguagem oral	___/ 5
16.Dificuldade em encontrar palavras	___/ 5
17.Compreensão da linguagem oral	___/ 5
18.Concentração / Distractibilidade	___/ 5

**ESTUDO EVOLUTIVO DAS ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA
RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO**

Identificação: Número |__|__|__| Iniciais |__|__|__|

Data __/__/__

AVALIAÇÃO QUALIDADE DE VIDA

EQ-5D Versão Portuguesa

Mobilidade 1 |__| 2 |__| 3 |__|

Cuidados Pessoais 1 |__| 2 |__| 3 |__|

Actividades habituais 1 |__| 2 |__| 3 |__|

Dor / Mal Estar 1 |__| 2 |__| 3 |__|

Ansiedade / Depressão 1 |__| 2 |__| 3 |__|

Avaliação do Estado de Saúde na Escala Visual _____

REGISTO DE ALTERAÇÕES DE IMAGEM – RM CASELAS

Estudo evolutivo das alterações da substância branca
relacionadas com o envelhecimento

Enfartes Lacunares

Hemisfério Direito _____

Hemisfério Esquerdo _____

Infra-tentoriais _____

Enfartes Territoriais

Hemisfério Direito _____

Hemisfério Esquerdo _____

Infra-tentoriais _____

Coefficientes de Difusão Aparente

Substância branca frontal lesada

Direita _____ Esquerda _____

Substância branca F aparentemente normal

Direita _____ Esquerda _____

Substância branca PO aparentemente normal

Direita _____ Esquerda _____

REGISTO DE ALTERAÇÕES DE IMAGEM – RM CASELAS

Estudo evolutivo das alterações da substância branca
relacionadas com o envelhecimento

1. Escala Fazekas

Ligeiro Moderado Grave

2. ARWMC (Age related white matter changes)

D

Frontal

0 1 2 3

Parieto-occipital

0 1 2 3

Temporal

0 1 2 3

Infratentorial / cerebello

0 1 2 3

Ganglios da base

0 1 2 3

Total D _____

E

Frontal

0 1 2 3

Parieto-occipital

0 1 2 3

Temporal

0 1 2 3

Infratentorial / cerebello

0 1 2 3

Ganglios da base

0 1 2 3

Total E _____

Score Global _____

ESTUDO EVOLUTIVO DAS ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA

RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO

AVALIAÇÃO DE SEGUIMENTO (1 ANO) **Data** ____/____/____

Identificação: Número | ____ | ____ | ____ | Iniciais | ____ | ____ | ____ |

Data de Nascimento ____/____/____ Sexo _____ Raça _____

Idade _____ Anos de Escolaridade _____

Estado Civil: Casado____ Solteiro____ Divorciado____ Viúvo____

Situação profissional (activo / reformado) _____ Profissão _____

Em casa sozinho ____ Em casa c/ esposa ____ Em casa c/ outros ____ Instituição ____

Morada:

Telefone _____

Acompanhante (parentesco) _____ Telefone _____

Médico de Família _____ Centro de Saúde _____

Motivo de Consulta de Neurologia _____

HISTÓRIA PREGRESSA

1. Doença Coronária

EAM Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Angina Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

2. Valvulopatia Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Se sim especificar _____

3. Insuf cardíaca Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

4. Arritmias

Fib auricular Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Outras arritmias Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

5. Hipertensão Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

6. D. Arterial Perif Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

7. Diabetes Mellitus Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

8. Dislipidemia

Hipercolesterolemia Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Hipertrigliceridemia Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

9.Enxaqueca

Enxaqueca s/ aura Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Enxaqueca c/ aura Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

10.Consumo de álcool

Houve alteração relativamente ao ano anterior? Sim | ___ | Não | ___ |

Consumo actual: Sim | ___ | _____ g/dia

 Não | ___ |

11.Tabagismo

Houve alteração relativamente ao ano anterior? Sim | ___ | Não | ___ |

Consumo actual: Sim | ___ | _____ UMA

 Não | ___ |

12.Depressão Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Número de episódios _____ Doença Unipolar | ___ | Doença Bipolar | ___ |

Tratamento: Antidepressivos | ___ | Psicoterapia | ___ | ECT | ___ |

13.D Tiroideia Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

14.T Craniano Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

15. Perda de Conhecimento

Crises epilépticas Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

Síncope Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

16. Queixas marcha Sim | ___ | Não | ___ |

17. Quedas no último ano Sim | ___ | Não | ___ | Número | ___ |

18. Queixas cognitivas

Queixas de memória Sim | ___ | Não | ___ |

Outras queixa cognitivas Sim | ___ | Não | ___ |

Alterações de comportamento (acompanhante) Sim | ___ | Não | ___ |

19. Queixas urinárias

Nictúria Sim | ___ | Não | ___ | Número vezes | ___ |

Frequência Sim | ___ | Não | ___ |

Urgência Sim | ___ | Não | ___ |

Incontinência Sim | ___ | Não | ___ |

20. DPCO Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

21. Osteoartrose Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

22. Fractura do colo fémur Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

23. Dor crónica Sim | ___ | Não | ___ | Não disponível | ___ |

24. Queixas visuais

Uso de óculos	Sim ___	Não ___
Dificuldades mesmo com óculos	Sim ___	Não ___
Amaurose uni ou bilateral	Sim ___	Não ___

25. Queixas auditivas

Acúfeno	Sim ___	Não ___
Surdez uni ou bilateral	Sim ___	Não ___
Hipoacusia uni ou bilatearal	Sim ___	Não ___

26. Vertigem recorrente	Sim ___	Não ___
-------------------------	-----------	-----------

27. Internamentos no último ano	Sim ___	Não ___	Número ___
---------------------------------	-----------	-----------	--------------

28. Outras doenças relevantes (descrever)

29. Exercício físico	Sim ___	Não ___
----------------------	-----------	-----------

30. Doença Vascular cerebral

30.1 AVC Sim | ___ | Não | ___ | Número vezes | ___ |

Data 1º evento ___/___/___ Data último evento ___/___/___

Diagnóstico:

AVC isquémico | ___ |

Hemorragia intracerebral | ___ |

Hemorragia subaracnoideia | ___ |

Não classificável | ___ |

Desconhecido | ___ |

Subtipo AVC isquémico (TOAST):

Doença de grandes vasos | ___ |

Embolismo cardíaco | ___ |

Enfarte lacunar | ___ |

Outra causa | ___ |

Indeterminado | ___ |

Classificação OCSP: TACI | ___ | PACI | ___ | POCI | ___ | LACI | ___ |

Descrição sumária:

30.2 AIT Sim | ___ | Não | ___ | Número vezes | ___ |

Território Carotídeo | ___ | VB | ___ | Indeterminado | ___ |

Data do último evento ___/___/___

Descrição sumária

HISTÓRIA FAMILIAR

Enxaqueca	Sim ___	Não ___
Epilepsia	Sim ___	Não ___
D. Psiquiátrica	Sim ___	Não ___
AVC	Sim ___	Não ___
Demência	Sim ___	Não ___
Trombose venosa	Sim ___	Não ___
Diabetes Mellitus	Sim ___	Não ___
Hipertensão	Sim ___	Não ___
Dislipidemia	Sim ___	Não ___

TRATAMENTO EM CURSO

β -Bloqueantes	Sim ___	Não ___
Antagonistas do Cálcio	Sim ___	Não ___
Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina	Sim ___	Não ___
Antagonistas dos receptores da angiotensina II	Sim ___	Não ___
Alfa agonistas	Sim ___	Não ___
Diuréticos	Sim ___	Não ___
Nitratos	Sim ___	Não ___
Inotrópicos positivos	Sim ___	Não ___
Anticoagulantes	Sim ___	Não ___
Antiagregantes plaquetares	Sim ___	Não ___
Inotrópicos positivos	Sim ___	Não ___
Estatinas	Sim ___	Não ___
Antidiabéticos orais	Sim ___	Não ___
Insulina	Sim ___	Não ___
Antidepressivos	Sim ___	Não ___
Sedativos	Sim ___	Não ___
Glutamatérgicos	Sim ___	Não ___
Inibidores da colinesterase	Sim ___	Não ___
Anticolinérgicos	Sim ___	Não ___
L-Dopa	Sim ___	Não ___

EXAME NEUROLÓGICO

Lateralidade: Direita | ___ | Esquerda | ___ | Ambidextro | ___ |

Marcha Normal | ___ | Anormal | ___ |

Estação de pé Normal | ___ | Anormal | ___ |

Sinais Extrapiramidais Sim | ___ | Não | ___ |

Sinais Piramidais Sim | ___ | Não | ___ |

Sinais de segundo neurónio Sim | ___ | Não | ___ |

Sinais cerebelosos Sim | ___ | Não | ___ |

Sinais sensitivos Sim | ___ | Não | ___ |

Defeito de linguagem Sim | ___ | Não | ___ |

Disfagia Sim | ___ | Não | ___ |

Disartria Sim | ___ | Não | ___ |

Disfonia Sim | ___ | Não | ___ |

Defeito de campo visual Sim | ___ | Não | ___ |

Reflexos primitivos* (pelo menos um) Sim | ___ | Não | ___ |

*(palmo-mentoniano, preensão, riso/choro patológico, protusão labial, glabella)

Pinças – UPDRS

(doente é instruído para tocar com o indicador no polegar em sucessão rápida e com a máxima amplitude possível, em cada mão separadamente)

0 . Normal;

1 . Discreta lentificação e / ou redução na amplitude;

2 . Moderadamente alterado. Fadiga precoce por vezes com paragem na execução da tarefa;

3 . Severamente alterado. Hesitação frequente no início do movimento ou paragens no meio da execução;

4 . Incapaz de realizar a tarefa

Mão Direita _____

Mão esquerda _____

EXAME GERAL

Tensão arterial _____/_____ mm Hg

Pulso _____ b.p.m

Arritmia Sim | ___ | Não | ___ |

Sopros cardíacos Sim | ___ | Não | ___ |

Sopros vasos do pescoço Sim | ___ | Não | ___ |

Altura _____ cm

Peso _____ Kg

Outras alterações relevantes (descrição)

AVALIAÇÃO MOTORA - SPPB

SPPB - Estação de pé

Pontuação (soma das pontuações) _____

A. Pés paralelos

Mantém 10 s | ___ | 1 Ponto

Não mantém 10 s | ___ | 0 Pontos

Não efectua | ___ | 0 Pontos

Se não chega aos 10 s assinale o número de segundos que mantém _____

Se pontuar zero a avaliação da estação de pé termina aqui.

Se não efectua a prova assinalar o motivo:

Tentou mas não foi capaz | ___ |

Não consegue manter posição sem auxílio | ___ |

Não tentou porque o examinador teve receio | ___ |

Não tentou porque o doente teve receio | ___ |

Doente não compreendeu as instruções | ___ |

Outro (especificar _____) | ___ |

Doente recusou | ___ |

B. Semi em linha

Mantém 10 s | ___ | 1 Ponto

Não mantém 10 s | ___ | 0 Pontos

Não efectua | ___ | 0 Pontos

Se não chega aos 10 s assinale o número de segundos que mantém _____

Se pontuar zero a avaliação da estação de pé termina aqui.

C. Em linha

Mantém 10 s | ___ | 2 Pontos

Mantém 3-9 s | ___ | 1 Ponto

Não mantém 3 s | ___ | 0 Pontos

Não efectua | ___ | 0 Pontos

Se não chega aos 10 s assinale o número de segundos que mantém _____

Comentários _____

SPPB – Tempo para percorrer 4 metros no passo habitual Pontuação _____

A. Tempo para primeira tentativa _____, _____ s

Se não efectua / completa prova assinale o motivo:

Recusou | ___ | Não foi capaz | ___ | Teve receio | ___ |

Auxílio necessário: Nenhum | ___ | Bengala | ___ | Outro | ___ |

B. Tempo para segunda tentativa _____, _____ s

Se não efectua / completa a prova assinale o motivo:

Recusou | ___ | Não foi capaz | ___ | Teve receio | ___ |

Auxílio necessário: Nenhum | ___ | Bengala | ___ | Outro | ___ |

Registrar o melhor (mais curto) dos tempos obtidos _____, _____ s

Se o doente não é capaz de efectuar a prova | ___ | 0 Pontos

Tempo > 8,70 s | ___ | 1 Ponto

Tempo 6,21-8,70 s | ___ | 2 Pontos

Tempo 4,82-6,20 s | ___ | 3 Pontos

Tempo < 4,82 s | ___ | 4 Pontos

SPPB- Sentar e levantar da cadeira**Pontuação** _____**A. Sentar e levantar da cadeira uma vez**

Sente-se seguro para se levantar sem auxílio Sim | ___ | Não | ___ |

Resultados:

Doente levanta-se sem auxílio dos membros superiores | ___ |

Doente utiliza auxílio dos membros superiores | ___ |

Prova não completada | ___ |

Se a prova não foi completada assinale:

Incapaz de se levantar | ___ |

Recusou | ___ |

B. Sentar e levantar da cadeira cinco vezes seguidas

Sente-se seguro para se levantar sem auxílio Sim | ___ | Não | ___ |

Se completa a prova registe tempo em segundos _____, _____ s

Se não completa a prova assinale o motivo:

Incapaz de completar a prova | ___ |

Doente não compreendeu as instruções | ___ |

Doente recusou | ___ |

Se o doente não é capaz de efectuar a prova | ___ | 0 Pontos

Tempo $\geq 16,7$ s | ___ | 1 Ponto

Tempo 13,7-16,6 s | ___ | 2 Pontos

Tempo 11,2-13,6 s | ___ | 3 Pontos

Tempo $\leq 11,1$ s | ___ | 4 Pontos**Pontuação Total SPPB (soma das três provas)**

AVALIAÇÃO MOTORA

Estação de pé apoiado só num dos membros inferiores

Primeira tentativa MID _____ s

Segunda tentativa MID _____ s

Primeira tentativa MIE _____ s

Segunda tentativa MIE _____ s

Melhor das quatro tentativas _____ s

Velocidade da marcha no passo habitual

Primeira tentativa para percorrer 8 metros _____ s

Segunda tentativa para percorrer 8 metros _____ s

Velocidade da marcha _____ m/s (8 / tempo da melhor tentativa)

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Hemoglobina _____ g/dL

Hematócrito _____ %

Glóbulos vermelhos _____ X 10¹²/L

Glóbulos brancos _____ X 10⁹/L

Plaquetas _____ X 10⁹/L

Tempo de protrombina _____ s

INR _____

Glicemia _____ mg/dL

Creatinina _____ mg/dL

Colesterol _____ mg/dL

Triglicéridos _____ mg/dL

INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE I.A.D.L.)
M.P. LAWTON – E.M. BRODY

A. CAPACIDADE PARA USAR O TELEFONE

1. Usa o telefone por sua iniciativa, marca os números, etc.
2. Marca alguns números mais conhecidos.
3. Atende o telefone mas não marca.
4. Não usa o telefone de todo.
9. Não aplicável

B. COMPRAS

1. Faz todas as compras independentemente.
2. Só faz, independentemente, pequenas compras.
3. Necessita ser apoiado para fazer pequenas compras.
4. Completamente incapaz de ir às compras.
9. Não aplicável

C. COZINHAR

1. Planeia, prepara e serve adequadamente as refeições, de modo independente.
2. Prepara as refeições adequadamente, se lhe forem dados os ingredientes.
3. Aquece e serve refeições já preparadas ou prepara refeições mas não mantém uma dieta adequada.
4. Necessita que lhe preparem e sirvam as refeições.
9. Não aplicável

D. LIDA DA CASA

1. Cuida da casa sozinho ou com assistência ocasional (ex: ajuda para trabalhos domésticos mais pesados)
2. Faz trabalhos leves, como lavar loiça e fazer as camas.
3. Faz tarefas diárias leves mas não pode manter um nível aceitável de limpeza.
4. Necessita ajuda em todas as tarefas domésticas.
5. Não participa em qualquer actividade doméstica.
9. Não aplicável

E. TRATAMENTO DA ROUPA

1. Cuida completamente da lavagem da sua roupa.
2. Lava pequenas peças (meias, cuecas, etc.).
3. Toda a lavagem da roupa é feita por outros.
9. Não aplicável

F. DESLOCAÇÕES

1. Viaja independentemente em transportes públicos ou conduz o seu próprio carro.
2. Desloca-se de táxi, mas não usa transportes públicos.
3. Viaja em transportes públicos quando acompanhado por outras pessoas.
4. Viaja, limitado a táxi ou automóvel particular com assistência de outros.
5. Não viaja de todo.
9. Não aplicável

G. RESPONSABILIDADE PELOS SEUS PRÓPRIOS MEDICAMENTOS

1. É responsável por tomar os seus medicamentos na dose e tempo correctos.
2. Assume a responsabilidade se a medicação estiver separada previamente.
3. Não tem capacidade para tomar conta dos medicamentos.
9. Não aplicável

H. CAPACIDADE PARA TRATAR DAS FINANÇAS

1. Lida com assuntos financeiros independentemente (orçamentos, cheques, pagar a renda, contas, ida ao banco).
2. Maneja o dinheiro no dia a dia mas precisa de ajuda para lidar com somas mais avultadas.
3. Incapaz de lidar com dinheiro.
9. Não aplicável

**ESTUDO EVOLUTIVO DAS ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA
RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO**

Identificação: Número |__|__|__| Iniciais |__|__|__|

Data __/__/__

MMS – Mini-Mental-Status Test

Orientação	___/ 10
Retenção	___/ 3
Atenção e cálculo	___/ 5
Evocação	___/ 3
Nomeação	___/ 2
Repetição	___/ 1
Ordens sucessivas	___/ 3
Leitura	___/ 1
Escrita	___/ 1
Cópia	___/ 1
Total	___/ 30

STROOP

Forma 1	___ erros	___ s (tempo)
Forma 2	___ erros	___ s (tempo)
Forma 3	___ erros	___ s (tempo)

TRAIL-MAKING

Parte A	___ erros	___ s (tempo)
Parte B	___ erros	___ s (tempo)

**ESTUDO EVOLUTIVO DAS ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA
RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO**

Identificação: Número | ___ | ___ | ___ | Iniciais | ___ | ___ | ___ |

Data ___/___/___

VADAScog

1.Evocação de palavras (1)	___/ 10
Score total	___/ 10
2.Ordens	___/ 5
3.Capacidade construtiva	___/ 5
4.Evocação com interferência	___/ 10
5.Nomeação (objectos e dedos)	
Objectos	___/ 12
Dedos	___/ 5
Total	___/ 5
6.Praxia ideativa	___/ 5
7.Orientação	___/ 8
8.Reconhecimento de palavras	___/ 12
9.Substituição símbolo-dígito	
Número de sub incorrectas	___/ 110
Número de sub correctas	___/ 110
10.Repetição de dígitos por ordem inversa	___/ 12
11.Labirintos	
Total de erros	___/ 2
Tempo de execução	___/ 240 s
12.Cancelamento de dígitos	
N dígitos correctamente cortados	___
N dígitos incorrectamente cortados	___
13.Fluência verbal	___
14.Recordação de instruções do teste	___/ 5
15.Linguagem oral	___/ 5
16.Dificuldade em encontrar palavras	___/ 5
17.Compreensão da linguagem oral	___/ 5
18.Concentração / Distractibilidade	___/ 5

**ESTUDO EVOLUTIVO DAS ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA
RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO**

Identificação: Número |__|__|__| Iniciais |__|__|__|

Data __/__/__

AVALIAÇÃO QUALIDADE DE VIDA

EQ-5D Versão Portuguesa

Mobilidade 1 |__| 2 |__| 3 |__|

Cuidados Pessoais 1 |__| 2 |__| 3 |__|

Actividades habituais 1 |__| 2 |__| 3 |__|

Dor / Mal Estar 1 |__| 2 |__| 3 |__|

Ansiedade / Depressão 1 |__| 2 |__| 3 |__|

Avaliação do Estado de Saúde na Escala Visual _____

REGISTO DE ALTERAÇÕES DE IMAGEM – RM CASELAS

Estudo evolutivo das alterações da substância branca
relacionadas com o envelhecimento

Enfartes Lacunares

Hemisfério Direito _____

Hemisfério Esquerdo _____

Infra-tentoriais _____

Enfartes Territoriais

Hemisfério Direito _____

Hemisfério Esquerdo _____

Infra-tentoriais _____

Coefficientes de Difusão Aparente

Substância branca frontal lesada

Direita _____ Esquerda _____

Substância branca F aparentemente normal

Direita _____ Esquerda _____

Substância branca PO aparentemente normal

Direita _____ Esquerda _____

REGISTO DE ALTERAÇÕES DE IMAGEM – RM CASELAS

Estudo evolutivo das alterações da substância branca
relacionadas com o envelhecimento

1. Escala Fazekas

Ligeiro Moderado Grave

2. ARWMC (Age related white matter changes)

D

Frontal

0 1 2 3

Parieto-occipital

0 1 2 3

Temporal

0 1 2 3

Infratentorial / cerebelo

0 1 2 3

Ganglios da base

0 1 2 3

Total D _____

E

Frontal

0 1 2 3

Parieto-occipital

0 1 2 3

Temporal

0 1 2 3

Infratentorial / cerebelo

0 1 2 3

Ganglios da base

0 1 2 3

Total E _____

Score Global _____

ANEXO 7

ESTUDO EVOLUTIVO DAS ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA BRANCA

RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO

Identificação: Número | ___ | ___ | ___ | Iniciais | ___ | ___ | ___ |

INQUÉRITO TELEFÓNICO

(Nota: o inquérito deve ser realizado com o acompanhante do doente).

I – No último ano, existiram alterações relativamente algum dos seguintes itens?

	SIM	NÃO
Estado civil		
Condições de vida		
Situação profissional		
Tratamento		
Hábitos Alcoólicos		
Hábitos Tabágicos		
Hospitalizações		

Sempre que assinalar “Sim” descreva:

Se o doente faleceu, registe a causa de morte se for conhecida (obtenha registo hospitalar).

Se o doente sofreu um AIT / AVC preencha a folha anexa (obtenha registo hospitalar).

II - O doente apresenta alguma das seguintes queixas?

	SIM	NÃO
Queixas de Marcha		
Quedas no último ano*		
Queixas de memória		
Alterações de comportamento		
Nictúria		
Aumento frequência urinária		
Urgência urinária		
Incontinência urinária		
Queixas visuais		
Queixas auditivas		
Vertigem recorrente		

* Se a resposta for Sim, Qual o número de quedas? _____

III – Preencha o formulário de avaliação funcional (IADL – Lawton)

AVC Sim | ___ | Não | ___ | Número vezes | ___ |

Data 1º evento ___/___/___ Data último evento ___/___/___

Diagnóstico:

AVC isquémico	___
Hemorragia intracerebral	___
Hemorragia subaracnoideia	___
Não classificável	___
Desconhecido	___

Subtipo AVC isquémico (TOAST):

Doença de grandes vasos	___
Embolismo cardíaco	___
Enfarte lacunar	___
Outra causa	___
Indeterminado	___

Classificação OCSP: TACI | ___ | PACI | ___ | POCI | ___ | LACI | ___ |

Descrição sumária:

AIT Sim | ___ | Não | ___ | Número vezes | ___ |

Território Carotídeo | ___ | VB | ___ | Indeterminado | ___ |

Data do último evento ___/___/___

Descrição sumária

INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE I.A.D.L.)
M.P. LAWTON – E.M. BRODY

A. CAPACIDADE PARA USAR O TELEFONE

1. Usa o telefone por sua iniciativa, marca os números, etc.
2. Marca alguns números mais conhecidos.
3. Atende o telefone mas não marca.
4. Não usa o telefone de todo.
9. Não aplicável

B. COMPRAS

1. Faz todas as compras independentemente.
2. Só faz, independentemente, pequenas compras.
3. Necessita ser apoiado para fazer pequenas compras.
4. Completamente incapaz de ir às compras.
9. Não aplicável

C. COZINHAR

1. Planeia, prepara e serve adequadamente as refeições, de modo independente.
2. Prepara as refeições adequadamente, se lhe forem dados os ingredientes.
3. Aquece e serve refeições já preparadas ou prepara refeições mas não mantém uma dieta adequada.
4. Necessita que lhe preparem e sirvam as refeições.
9. Não aplicável

D. LIDA DA CASA

1. Cuida da casa sozinho ou com assistência ocasional (ex: ajuda para trabalhos domésticos mais pesados)
2. Faz trabalhos leves, como lavar loiça e fazer as camas.
3. Faz tarefas diárias leves mas não pode manter um nível aceitável de limpeza.
4. Necessita ajuda em todas as tarefas domésticas.
5. Não participa em qualquer actividade doméstica.
9. Não aplicável

E. TRATAMENTO DA ROUPA

1. Cuida completamente da lavagem da sua roupa.
2. Lava pequenas peças (meias, cuecas, etc.).
3. Toda a lavagem da roupa é feita por outros.
9. Não aplicável

F. DESLOCAÇÕES

1. Viaja independentemente em transportes públicos ou conduz o seu próprio carro.
2. Desloca-se de táxi, mas não usa transportes públicos.
3. Viaja em transportes públicos quando acompanhado por outras pessoas.
4. Viaja, limitado a táxi ou automóvel particular com assistência de outros.
5. Não viaja de todo.
9. Não aplicável

G. RESPONSABILIDADE PELOS SEUS PRÓPRIOS MEDICAMENTOS

1. É responsável por tomar os seus medicamentos na dose e tempo correctos.
2. Assume a responsabilidade se a medicação estiver separada previamente.
3. Não tem capacidade para tomar conta dos medicamentos.
9. Não aplicável

H. CAPACIDADE PARA TRATAR DAS FINANÇAS

1. Lida com assuntos financeiros independentemente (orçamentos, cheques, pagar a renda, contas, ida ao banco).
2. Maneja o dinheiro no dia a dia mas precisa de ajuda para lidar com somas mais avultadas.
3. Incapaz de lidar com dinheiro.
9. Não aplicável

ANEXO 8

DEFINIÇÕES

1. PROFISSÃO

Gestão / direcção: cargos que obriguem a conhecimentos num determinado campo da ciência, ou aprendizagem adquirida mediante escolaridade com mais de 12 anos, ou um título superior, com estudos especializados numa determinada área, distinguindo-se da escolaridade média; Encarregado / técnico diferenciado: ocupações administrativas e técnicas diferenciadas, clérigos e outras; Empregado de escritório / técnico não diferenciado: trabalhos administrativos não diferenciados, ou outros, como construção ou manufacturas, em situações nas quais a experiência profissional constitui o principal requisito; Empregado de serviços: serviços de manutenção, refeitórios, saúde e protecção civil; Vendedor; Agricultor; Dona de casa; Outros. (214)

2. DOENÇA CORONÁRIA

2.1. ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO

Critérios para enfarte agudo, em evolução ou recente: 1) Subida típica e queda gradual (troponina), ou subida mais rápida e queda (CK-MB) de marcadores bioquímicos de necrose do miocárdio com pelo menos um dos seguintes: a) sintomas isquémicos; b) desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG; c) Alterações electrocardiográficas indicativas de isquémia (elevação ou depressão do segmento ST); ou d) intervenção coronária aguda (e.g. angioplastia); 2) Achados patológicos de um enfarte agudo do miocárdio.

Critérios para enfarte agudo do miocárdio estabelecido: 1) desenvolvimento de ondas Q patológicas em ECG seriados. O doente pode ou não recordar sintomas prévios. Os marcadores bioquímicos de necrose do miocárdio podem ter normalizado, dependendo do intervalo de tempo que passou desde que o enfarte se desenvolveu; 2) Achados patológicos de um enfarte agudo do miocárdio curado.

Registos clínicos documentando ocorrência de enfarte agudo do miocárdio. (215)

2.2. ANGINA DE PEITO

Síndrome clínico típico caracterizado por um desconforto profundo, mal localizado, no peito ou no braço, que é reprodutível em associação a exercício físico ou stress emocional, que resolve prontamente (i.e. <5 minutos) com repouso ou com nitroglicerina sublingual. O desconforto da angina é muitas vezes difícil de descrever, e muitos doentes não o consideram “dor”. Os doentes com angina instável podem ter desconforto com todas as características típicas da angina, excepto que os episódios são mais severos e prolongados e podem ocorrer em repouso, sem relação conhecida com o exercício ou stress. (216)

3. VALVULOPATIA CARDÍACA

As seguintes condições devem ser consideradas se existir informação disponível da história e ou registos clínicos, o julgamento clínico deve ser usado para determinar se a valvulopatia é relevante em termos de função cardíaca: estenose aórtica, regurgitação aórtica crónica, estenose mitral, regurgitação mitral, próteses valvulares. (217)

4. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Sintomas de insuficiência cardíaca, evidência objectiva de disfunção cardíaca e resposta ao tratamento dirigido a insuficiência cardíaca. (218)

5. ARRITMIAS CARDÍACAS

5.1. FIBRILHAÇÃO AURICULAR

A fibrilhação auricular é caracterizada electrocardiograficamente pela presença de ondas rápidas e irregulares que variam em tamanho, forma e no tempo, geralmente associadas a uma resposta ventricular irregular. Classificação: paroxística recorrente (<2-7 dias, frequentemente <24h, restabelecimento espontâneo de ritmo sinusal frequente); persistente (>2-7 dias, geralmente necessitando de cardioversão para

restabelecimento de ritmo sinusal); crónica ou permanente (restabelecimento do ritmo sinusal não é possível). (219)

5.2. OUTRAS ARRITMIAS

São consideradas significativas as seguintes arritmias (sempre com documentação electrocardiográfica): doença sino-auricular, qualquer grau de bloqueio auriculo-ventricular, taquicardia ventricular. (219)

6. HIPERTENSÃO ARTERIAL

Hipertensão arterial é definida como pressão arterial sistólica de 140 mm Hg ou mais e / ou pressão arterial diastólica de 90 mm Hg ou mais, em doentes que não se encontram sob medicação anti-hipertensiva. O diagnóstico de hipertensão arterial deve ser baseado em múltiplas medições da pressão arterial, efectuadas em diferentes ocasiões. (220)

7. DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

Doença sintomática apresentando-se como claudicação intermitente e ou isquémia crítica do membro inferior de acordo com os critérios abaixo apresentados. A presença de aneurisma aórtico deve ser considerada se documentada em registos clínicos.

Definição: Dependendo da severidade, a doença arterial periférica pode apresentar-se de diferentes maneiras, incluindo: 1. Insuficiência arterial assintomática; 2. Doença sintomática apresentando-se como claudicação intermitente com teste não-invasivo positivo; 3. Isquémia crítica do membro inferior, (caracteriza o subgrupo de doentes com doença sintomática na qual o processo isquémico põe em perigo em parte ou no todo o membro inferior e inclui doentes submetidos a cirurgia de revascularização, ou amputação do membro inferior). (221)

8. DIABETES MELLITUS

Deve ser considerado um diagnóstico prévio e um tratamento presente com insulina ou hipoglicemiantes orais, ou um nível de glicose plasmática com pelo menos 8 horas de jejum ≥ 7.0 mmol/L – 126 mg/dL, como descrito.

Critérios de diagnóstico: 1. Sintomas de diabetes e glicémia ocasional ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Ocasional é definido como em qualquer hora do dia sem referência à última refeição. Os sintomas clássicos de diabetes incluem poliúria, polidipsia e perda inexplicada de peso; ou 2. Glicémia em jejum (sem ingestão calórica nas últimas 8 horas) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L); ou 3. Glicémia em jejum de 2 horas ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante prova de tolerância oral à glicose. A determinação deve ser efectuada como proposto pela Organização Mundial de Saúde, utilizando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75 g de glicose dissolvida em água.

Classificação: Diabetes Tipo 1 (destruição das células β levando a deficiência absoluta de insulina); Diabetes Tipo 2 (incluindo desde formas predominantemente de resistência à insulina, com deficiência relativa de insulina, a formas predominantemente de defeito de secreção de insulina, com resistência á insulina); Outros tipos específicos de Diabetes (e.g. Diabetes mellitus gestacional). (222)

9. HIPERLIPIDÉMIA

9.1. HIPERCOLESTEROLÉMIA

Devem ser considerados os níveis descritos abaixo e / ou a utilização presente de tratamento farmacológico dirigido e / ou tratamento dietético. A classificação inicial é baseada no nível de colesterol total e no nível de colesterol das HDL. Hipercolesterolemia pode incluir: Colesterol total ≥ 200 mg/dL, LDL > 130 mg/dL, HDL < 35 mg/dL (cada valor determinado pelo menos em duas medições).

Colesterol total: <200 mg/dL – valor desejável; 200-239 mg/dL Hipercolesterolemia borderline; ≥ 240 Hipercolesterolemia alta.

Colesterol HDL: <35 mg/dL – Colesterol HDL baixo; ≥ 60 mg/dL – Colesterol HDL alto (factor de risco “negativo” para doença coronária). (223)

9.2. HIPERTRIGLICERIDÉMIA

Níveis séricos de triglicéridos > 200 mg/dL (registados em pelo menos duas determinações).

Normal (<200 mg/dL); Hipertrigliceridémia Borderline (200-400 mg/dL); Hipertrigliceridémia alta (400-1000 mg/dL); Hipertrigliceridémia muito alta (>1000 mg/dL). (223)

10. ENXAQUECA

10.1. ENXAQUECA SEM AURA

(Após exclusão de etiologias secundárias)

A. Pelo menos 5 crises preenchendo os critérios B-D

B. Crises de cefaleia durando 4-72h (sem tratamento ou com tratamento ineficaz).

C. Cefaleia preenche pelo menos duas das seguintes características:

1. Localização unilateral.

2. Carácter pulsátil.

3. Intensidade moderada ou severa

4. Exacerbação por (ou pelo menos levando o indivíduo a evitar) actividades físicas rotineiras como caminhar ou subir escadas.

D. Durante a cefaleia existe pelo menos um dos seguintes sintomas:

1. Náuseas e vómitos.

2. Fotofobia e fonofobia. (224)

10.2. ENXAQUECA COM AURA

(Após exclusão de etiologias secundárias)

A. Pelo menos duas crises cumprindo o critério B

B. Cefaleia tem pelo menos 3 das seguintes 4 características:

1. Um ou mais sintomas de aura completamente reversíveis indicando disfunção focal cerebral cortical e / ou do tronco cerebral.

2. Pelo menos um dos sintomas de aura desenvolve-se gradualmente durante mais de 4 minutos, ou 2 ou mais sintomas ocorrem em sucessão.

3. Nenhum sintoma de aura dura mais de 60 minutos; se mais de um sintoma presente a duração aceite é proporcionalmente aumentada.

4. Cefaleia segue-se à aura com um intervalo livre de menos de 60 minutos (pode também começar antes ou simultaneamente à aura). (224)

11. DEPRESSÃO

11.1. DEPRESSÃO MAJOR

A. Nas duas últimas semanas devem ter estado presentes cinco das seguintes características, das quais pelo menos uma deve ser,

1. Humor deprimido a maior parte do dia e quase todos os dias, ou
2. Perda de interesse ou satisfação em relação à maior parte das actividades a maior parte do dia e quase todos os dias;

e as restantes (até perfazer um total de pelo menos cinco) devem estar entre as que se seguem,

1. Perda ou aumento de peso significativos (mudança superior a 5% num mês) ou aumento ou perda de apetite quase todos os dias,
2. Insónia ou hipersónia quase todos os dias,
3. Agitação ou lentificação psicomotora quase todos os dias (constatável pelos outros, não meramente sentimentos subjectivos de inquietação ou de lentidão),
4. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias,
5. Falta de auto-estima ou sentimentos de inadequação e culpabilidade (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente auto-acusação por estar doente),
6. Capacidade intelectual ou de concentração diminuída, ou indecisão e dúvida, quase todos os dias (quer por queixas sintomática quer por sinais relatados por terceiros),
7. Ruminações sobre morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem que haja um plano traçado, ou tentativa de suicídio ou plano para atentar contra a vida;

B. Os sintomas não preenchem os critérios para um episódio misto

C. Os sintomas causam incómodo clinicamente significativo e incapacidade ocupacional ou noutros sectores funcionalmente importantes.

D. Os sintomas não podem ser atribuídos ao efeito de uma substância (droga de abuso) ou a uma condição médica (e.g. hipotireoidismo)

E. Os sintomas não são justificados por um acontecimento traumatizante (e.g. perda de um ente querido), persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados pelo marcado impacto funcional, preocupação mórbida com sintomas de desvalorização, ideação suicida, sintomas psicóticos, ou lentificação psicomotora. (225)

11.2. CRITÉRIOS DE SEVERIDADE E SINTOMAS PSICÓTICOS NA DEPRESSÃO MAJOR

1.Ligeiro: poucos, se é que alguns, sintomas a mais do que os requeridos para o diagnóstico, sendo que os sintomas condicionam impacto funcional ocupacional / social mínimo; 2.Moderado: sintomas e impacto intermédios entre ligeiro e severo; 3. Grave sem sintomas psicóticos: vários sintomas a mais do que os requeridos para o diagnóstico, sendo que os sintomas interferem de forma marcada na função ocupacional / social; 4. Grave com sintomas psicóticos: delírio e alucinações, a) congruentes com o humor: conteúdo inteiramente consistente com os temas depressivos típicos da desadequação da personalidade, culpa, doença, morte, niilismo, castigo), ou b) não congruentes com o humor: conteúdo não envolve os temas depressivos típicos da desadequação da personalidade, culpa, doença, morte, niilismo, castigo; incluem-se sintomas de delírio persecutório (não relacionado com os temas depressivos), intrusão do pensamento, transmissão do pensamento e delírio de controlo. (225)

11.3. CRITÉRIOS PARA MELANCOLIA

Considera-se que a melancolia está presente se os critérios A e B forem ambos preenchidos:

A. Algum dos seguintes achados ocorre durante o período mais severo do episódio depressivo presente: 1. perda de prazer em todas, ou quase todas, as actividades; 2.

perda de reactividade aos estímulos de prazer (não se sente muito melhor, nem sequer temporariamente, quando algo de bom acontece).

B. Três (ou mais) dos seguintes: 1. humor deprimido de qualidade distinta (i.e. o humor deprimido é sentido como claramente diferente do tipo sentido depois da morte de um ente querido); 2. Sintomas depressivos são regularmente mais graves durante a manhã; 3. despertar precoce (pelo menos duas horas antes da hora habitual de despertar); 4. agitação ou lentificação psicomotora marcada; 5. anorexia ou perda de peso significativa; 6. culpa excessiva ou inapropriada. (225)

12. EPILEPSIA

Admite-se epilepsia como um grupo de doenças que têm em comum crises epiléticas que recorrem no tempo na ausência de condição tóxica-metabólica ou febril. Um episódio de estado de mal epilético ou crises múltiplas que aconteceram durante um período de 24 horas são considerados um evento único e, portanto, não correspondem ao diagnóstico de epilepsia.

Crises epiléticas são eventos clínicos que reflectem disfunção temporária de um conjunto de neurónios de parte do encéfalo (crises focais) ou de área mais extensa envolvendo os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas). A crise epilética é causada por uma descarga eléctrica anormal excessiva e transitória das células nervosas, decorrente de correntes eléctricas que são fruto da movimentação iónica através da membrana celular. Crises epiléticas não são as descargas eléctricas observáveis num electroencefalograma, mas apenas as manifestações clínicas das mesmas quando estas atingem um nível crítico de intensidade e duração para modificarem o comportamento. Crises epiléticas são sintomas comuns de doenças neurológicas agudas (tais como meningoencefalite, traumatismo crânio-encefálico, doença cerebrovascular) ou entidades clínicas (tais como anóxia, estado hipoglicémico, insuficiência renal e hepática). Estas circunstâncias não constituem epilepsia. (226)

13. DOENÇA PULMONAR CRÓNICA OBSTRUTIVA

Doença crónica, lentamente progressiva caracterizada pela obstrução das vias aéreas (FEV1 <80% esperado e ratio FEV1/CV <70%) que não se altera substancialmente ao longo de meses. O compromisso da função pulmonar é permanente mas é parcialmente reversível por um broncodilatador (ou outra terapêutica). O diagnóstico requer: 1. história de sintomatologia crónica progressiva (tosse, falta de ar) e 2. evidência objectiva de obstrução das vias aéreas, idealmente por espirometria, que não regressa ao normal com o tratamento. Este diagnóstico inclui diversos termos que actualmente se reconhecem, como diferentes aspectos do mesmo problema (bronquite crónica, enfisema, doença crónica obstrutiva das vias aéreas, alguns casos de asma crónica). (228)

14. OSTEOARTROSE

Esta entidade engloba um grupo de doenças distintas que se sobrepõem, as quais podem ter diferentes etiologias, mas semelhantes achados biológicos, morfológicos e clínicos, e semelhante significado prognóstico. O processo patológico não envolve apenas a cartilagem, mas envolve toda a articulação, incluindo o osso subcondral, ligamentos, cápsula, membrana sinovial e músculos periarticulares. Nos casos mais severos, a cartilagem articular degenera apresentando fissuras, ulceração e perda completa da espessura da superfície articular.

Pode ser localizada ou generalizada (quando envolve mais de 3 áreas). O envolvimento do joelho deve ser considerado se existir dor referida a esta articulação na maior parte dos dias do último mês; o envolvimento da mão deve ser considerado se existir dor ou rigidez na maior parte dos dias do último mês; o envolvimento da anca deve ser considerado se existir dor referida a esta articulação na maior parte dos dias do último mês. (229)

15. DOR CRÓNICA

Enquanto que a dor aguda é uma sensação normal desencadeada no SNC para alertar para a possibilidade de lesão e necessidade de cuidados, a dor crónica é diferente. A dor crónica persiste. Os sinais de dor continuam a ser disparados durante semanas, meses e por vezes, anos. Pode existir um desencadeante inicial (e.g. infecção), ou pode existir uma causa crónica de dor (e.g. artrite, cancro, infecção), mas algumas pessoas referem queixas de dor crónica sem que tenha existido qualquer tipo de desencadeante prévio. A maior parte dos casos de dor crónica afectam os indivíduos adultos. As queixas mais comuns incluem: dor de cabeça, dor lombar, dor oncológica, dor com artrite, dor neuropática (por lesão dos nervos periféricos, ou do próprio SNC), ou dor psicogénica (não relacionada com doença prévia, lesão ou qualquer sinal visível de compromisso dentro ou fora do sistema nervoso). (230)

16. EVENTOS VASCULARES CEREBRAIS

16.1. AIT

Síndrome clínico caracterizado por perda aguda focal da função cerebral, ou ocular (amaurose fugaz), com sintomas permanecendo menos de 24 horas, que se presume ser devido a um défice de irrigação cerebral, resultado de uma baixa de perfusão sanguínea, trombose arterial ou embolismo, associada a doença arterial, cardíaca ou do sangue. (232, 233)

16.2. AVC

Presença de sintomas e sinais clínicos focais, e por vezes globais, de alteração focal, e por vezes de alteração global (quando se trata de doentes em coma profundo ou com uma hemorragia subaracnoideia), que se estabelecem de forma aguda, permanecendo mais de 24h, ou levando à morte, sem outra causa aparente que a de origem vascular. (232)

16.3. CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA – OXFORDSHIRE COMMUNITY STROKE PROJECT

A classificação é clínica e baseada nos 6 itens que se seguem:

1. Diminuição da força muscular envolvendo face / membro superior / membro inferior (pelo menos 2 dos 3 segmentos referidos).
2. Sinais de disfunção cortical.
3. Defeito de campo visual.
4. Sinais de disfunção do tronco cerebral ou do cerebelo.
5. Defeito de campo visual isolado.
6. Diminuição da força muscular ou da sensibilidade envolvendo face / membro superior / membro inferior (pelo menos 2 dos 3 segmentos referidos), ou hemiparésia atáxica, ou disartria - mão desajeitada, mas sem sinais de disfunção cortical ou defeito de campo visual.

Classificação:

TACI-Enfarte total da circulação anterior (itens 1, 2 e 3)

PACI-Enfarte parcial da circulação anterior (item 2, ou 3, +/- 1)

POCI-Enfarte da circulação posterior (item 4, ou 5)

LACI-Enfarte lacunar (item 6) (234)

16.4. CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO AVC ISQUÉMICO (TOAST)

Doença de grandes vasos (embolismo / trombose); embolismo cardíaco (alto risco / médio risco); doença de pequenos vasos (enfarte lacunar); outra etiologia determinada; etiologia indeterminada (a. duas ou mais causas identificadas; b. avaliação negativa; c. avaliação incompleta). (235)

Achados que qualificam a classificação etiológica de AVC isquémico (TOAST)

	Subtipo de AVC isquémico			
	Doença de grandes vasos	Embolismo cardíaco	Doença de pequenos vasos	Outra causa determinada
Clínica				
Disfunção cortical / cerebelosa	+	+	-	+/-
Síndrome lacunar	-	-	-	+/-
Imagem				
Enfarte cortical / cerebeloso, subcortical / tronco cerebral <1,5cm	+	+	-	+/-
Enfarte subcortical ou do tronco cerebral < 1,5 cm	-	-	+/-	+/-
Exames				
Estenose artéria carótida interna extra craniana documentada	+	-	-	-
Fonte cardíaca embolígena documentada	-	+	-	-
Outras anomalias documentadas em exames específicos	-	-	-	+

16.5. INCAPACIDADE ASSOCIADA - ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

0 – Sem sintomas

1 – Sintomas minor (sem limitação)

2 – Alguma limitação no estilo de vida mas independente

3 – Limitação importante no estilo de vida (ou ajuda necessária)

4 – Dependente, mas sem requerer atenção constante

5 – Dependente, necessita atenção constante dia e noite

6 – Falecido (212, 213)

17. NEUROSSONOLOGIA

As medições foram efectuadas com sonda linear de 8 MHz, para estudo dos vasos do pescoço e com sonda cega de 2 MHz para avaliação dos índices de pulsatilidade da artéria cerebral média. Todas as medições foram efectuadas com o paciente em decúbito dorsal.

17.1. ESPESSURA INTIMA-MÉDIA

Distância compreendida entre duas linhas paralelas ecogénicas, separadas por um espaço anecogénico, medida na parede distal da artéria carótida primitiva, no último centímetro distal do vaso, em região livre de placa aterosclerótica, numa abordagem longitudinal. (236)

17.2. PLACA ATEROSCLERÓTICA

Espessamento focal da parede arterial que ultrapassa em 50% os segmentos imediatamente adjacentes, livres de alterações. Aumento focal da espessura Intima-media superior a 1,3 mm.

As alterações observadas numa abordagem longitudinal devem ser corroboradas numa abordagem transversal. (236)

17.3. ESTENOSE E OCLUSÃO DA ARTÉRIA CARÓTIDA INTERNA

Estenose superior a 50 % da artéria carótida definida por um registo de velocidade sistólica, medido no segmento proximal deste vaso, superior a 110 cm/s. Este dado deve ser corroborado por uma medição do lumen residual do vaso na região onde foi registada a aceleração do fluxo. Oclusão da artéria carótida interna definida por ausência de sinal de fluxo ou de sinal Doppler na porção distal do vaso, fluxo ausente ou fluxo constituído apenas por um pico sistólico com inversão no final da diástole na região proximal à lesão oclusiva, sinais indirectos noutros vasos pré cerebrais e intracranianos (e.g. fluxo com aumento de resistência na carótida primitiva homolateral,

fluxo acelerado e diástole pronunciada na carótida externa homolateral, inversão de fluxo na cerebral anterior homolateral, aplanamento de fluxo na cerebral média homolateral, aceleração de fluxo na cerebral anterior contralateral). (236)

17.4. ESTENOSE E OCLUSÃO DA ARTÉRIA VERTEBRAL

Estenose da artéria vertebral definida por: aumento focal da velocidade sistólica com com uma diferença superior a 50% entre as velocidades pré e pós estenóticas (os registos devem ser efectuados no segmento V2 e sempre que possível no segmento V1 e na origem da artéria), presença de turbulência e sinais indirectos pré ou pós estenóticos (pulsatilidade e morfologia do fluxo anómalas). Considera-se existir oclusão da artéria vertebral se não existe fluxo detectável, nem sinal Doppler num segmento ou na totalidade dos segmentos estudados. Na fase aguda da oclusão o lúmen do vaso pode apresentar-se hipoecogénico, enquanto que na fase crónica pode apresentar-se hiperecogénico. (236)

17.5. ÍNDICE DE PULSATILIDADE DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA

Registos efectuados em abordagem transtemporal a 55 mm de profundidade. O índice de pulsatilidade (Gosling) é igual à diferença entre a velocidade registada no pico sistólico e no final da diástole, a dividir pela velocidade média. (236)

18. COMPROMISSO COGNITIVO

18.1. DEMÊNCIA

Síndrome que se caracteriza pela ocorrência de múltiplos defeitos cognitivos (amnésia, afasia, apraxia, agnosia) ou perturbação do funcionamento executivo (incapacidade de pensar abstractamente e de organizar os diversos passos necessários à concretização de qualquer iniciativa).

A perturbação deve ser suficientemente severa para determinar compromisso do desempenho profissional ou social da pessoa e deve representar um declínio de um nível prévio de funcionamento.

Não se deve fazer o diagnóstico de demência se os sintomas ocorrem exclusivamente no contexto de um estado confusional; contudo um estado confusional pode sobrepor-se a uma demência pré existente, caso em que ambos os diagnósticos devem ser feitos. (225)

18.2. DÉFICE COGNITIVO LIGEIRO

Diagnóstico de Déficit Cognitivo Ligeiro obriga a presença dos seguintes:

1. Queixas de memória, preferencialmente corroboradas por um acompanhante.
2. Evidência objectiva de compromisso cognitivo (nomeadamente da memória).
3. Função cognitiva global preservada.
4. Actividades de vida diária não comprometidas
5. Ausência de demência (258)

18.3. DÉFICE COGNITIVO DE CAUSA VASCULAR SEM DEMÊNCIA

Diagnóstico de Déficit cognitivo de causa vascular sem demência obriga a presença de ambos os seguintes:

1. Compromisso cognitivo que não preenche os critérios de demência (i.e. sem compromisso da memória ou outro domínio cognitivo capaz de determinar impacto significativo social ou ocupacional, ou compromisso cognitivo mais focal do que o compromisso global requerido para um diagnóstico de demência) de preferência estabelecido pelo exame clínico e corroborado por testes neuropsicológicos
2. Compromisso cognitivo de presumível origem vascular (e.g. início súbito, deterioração em escada, presença de défices neuropsicológicos em diferentes domínios cognitivos, sinais focais, evidência de doença aterosclerótica e dados neuroimagiológicos). (172)

18.4. DOENÇA DE ALZHEIMER

Critérios NINCDS-ADRDA para doença de Alzheimer

I. Os critérios para o diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer provável incluem:

- a) Demência estabelecida por exame clínico e corroborada por testes neuropsicológicos;
- b) Défices em dois ou mais domínios cognitivos (memória e outro entre: orientação temporo-espacial, linguagem, praxias, atenção, percepção visual, resolução de problemas), representando declínio a partir de um nível de funcionamento mais elevado
- c) Ausência de compromisso da consciência
- d) Início entre os 40 e os 90 anos, mais frequentemente depois dos 65;
- e) Ausência de doenças sistêmicas, ou de outras doenças neurológicas que possam ser responsáveis pelos défices cognitivos progressivos

O diagnóstico de doença de Alzheimer provável é suportado por:

- a) Deterioração progressiva de funções cognitivas específicas
- b) Compromisso das actividades de vida diária
- c) História familiar de condições semelhantes
- d) Exames complementares: exame do LCR normal, padrão normal ou alterações inespecíficas no EEG e evidência de atrofia cerebral progressiva em TC

II. Critérios para o diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer possível:

- a) Pode ser estabelecido com base no síndrome demencial, na ausência de outras condições neurológicas, psiquiátricas, ou sistêmicas capazes de produzir demência, e na presença de variantes na forma de instalação, apresentação, ou curso clínico;
- b) Pode ser estabelecido na presença de uma doença sistêmica ou neurológica capaz de produzir demência, a qual não é considerada como a causa da demência

III. Critérios para o diagnóstico definitivo de Doença de Alzheimer:

- a) Critérios clínicos para o diagnóstico de doença de Alzheimer provável
- b) Evidência histopatológica obtida por biópsia ou autópsia (259)

18.5. DEMÊNCIA VASCULAR

Critérios NINDS-AIREN para Demência Vascular

I. Diagnóstico de Demência vascular provável

1. Demência definida como declínio cognitivo a partir de um nível de funcionamento mais elevado, manifestando-se por compromisso da memória e de dois ou mais domínios cognitivos (orientação, atenção, linguagem, funções visuo-espaciais, funções executivas, controlo motor e praxias), de preferência estabelecida pelo exame clínico e documentada por testes neuropsicológicos; os défices devem ser suficientemente severos para determinar compromisso das actividades de vida diária, não atribuível apenas aos défices neurológicos resultantes do acidente vascular cerebral.

2. Doença vascular cerebral definida pela presença de sinais focais no exame neurológico, como hemiparésia, parésia facial do andar inferior da face, sinal de Babinski, défice sensitivo, hemianópsia e disartria, consistentes com acidente vascular cerebral (com ou sem história de acidente vascular cerebral); evidência imagiológica (TC ou RM) relevante de doença vascular cerebral, incluindo múltiplos enfartes, ou um enfarte estratégico (tálamo, girus angular, artéria cerebral posterior ou artéria cerebral anterior), assim como múltiplos enfartes lacunares interessando os núcleos da base ou a substância branca, ou alterações da substância branca periventricular extensas, ou uma combinação destes.

3. Uma relação entre as duas doenças, manifestada pela presença de um ou mais dos seguintes: a) início da demência no prazo de 3 meses após um acidente vascular cerebral; b) deterioração abrupta das funções cognitivas; ou curso flutuante, ou deterioração em escada dos défices cognitivos.

II. Diagnóstico de Demência Vascular possível:

Demência com sinais neurológicos focais em doentes nos quais os exames imagiológicos para confirmar a presença de doença vascular cerebral não existem; ou na ausência de uma relação temporal clara entre a demência e o acidente vascular cerebral; ou em doentes com instalação subtil e curso variável (estável ou com melhoria) dos défices cognitivos e evidência imagiológica (TC ou RM) relevante de doença vascular cerebral.

III. Diagnóstico definitivo de Demência Vascular:

1. Critérios clínicos para demência vascular provável.

2.Evidência histopatológica de doença vascular cerebral obtida por biópsia ou por autópsia.

3.Ausência de tranças neurofibrilares e placas senis em número superior ao expectável para a idade.

4.Ausência de outras alterações clínicas ou patológicas capazes de produzir demência.

(168)

18.6. DEMÊNCIA VASCULAR SUBCORTICAL

Diagnóstico de Demência vascular subcortical provável:

A-Síndrome cognitivo

1.Síndrome cognitivo incluindo disfunção executiva (compromisso na formulação de objectivos, planeamento, organização, sequenciação, execução, mudança e manutenção de tarefa, abstracção).

2.Défice de memória (pode ser ligeiro, com compromisso da evocação, reconhecimento relativamente intacto e esquecimento menos pronunciado, beneficiando com ajudas); e deterioração a partir de um nível prévio de funcionamento mais elevado, interferindo com actividades complexas (executivas, ocupacionais e sociais), não atribuível apenas aos défices neurológicos resultantes do acidente vascular cerebral.

B-Doença vascular cerebral (incluindo ambos)

1.Evidência imagiológica (TC ou RM) relevante de doença vascular cerebral;

2.Presença ou história de sinais neurológicos focais consistentes com doença vascular subcortical (como hemiparésia, parésia facial do andar inferior da face, sinal de Babinski, défice sensitivo, disartria, alteração da marcha, ou sinais extrapiramidais).

Critérios imagiológicos para demência vascular subcortical:

TC

1-Alterações extensas da substância branca periventricular e profunda: áreas de atenuação da densidade (densidade intermédia entre substância branca normal e o LCR) de limites mal definidos, com extensão ao centro semi oval e pelo menos um enfarte lacunar.

2-Ausência de hemorragias, enfartes corticais ou subcorticais não lacunares e enfartes em território de fronteira (doença de grandes vasos). Ausência de sinais de hidrocefalia

de pressão normal e de outras causa específicas de alteração da substância branca (e.g. esclerose múltipla, sarcoidose, irradiação)

RM

1-Alterações da substância branca tipo Binswanger: hiperintensidade estendendo-se pela substância branca periventricular e substância branca profunda: aumento do realce dos contornos (*caps*) dos cornos ventriculares (>10mm) ou halo irregular (>10mm) e hiperintensidades confluentes difusas (>25mm de forma irregular), ou alteração extensa difusa e presença de lacunas na substância cinzenta profunda.

Casos lacunares: múltiplas lacunas (>5) na substância cinzenta profunda e pelo menos alteração moderada da substância branca: aumento do realce dos contornos (*caps*) dos cornos ventriculares (>10mm) ou halo irregular (>10mm) e hiperintensidades confluentes difusas (>25mm de forma irregular), ou alteração extensa difusa.

2. Ausência de hemorragias, enfartes corticais ou subcorticais não lacunares e enfartes em território de fronteira (doença de grandes vasos). Ausência de sinais de hidrocefalia de pressão normal e de outras causa específicas de alteração da substância branca (e.g. esclerose múltipla, sarcoidose, irradiação). (169)

18.7. DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

Diagnóstico clínico de Demência Fronto-Temporal provável:

1-Desenvolvimento de compromisso cognitivo ou comportamental, manifestando-se por um dos seguintes:

a)Alteração da personalidade de aparecimento precoce e curso progressivo, caracterizada por dificuldades de controlo de comportamento, frequentemente resultando em respostas ou actividades inapropriadas

ou

b)Alteração da linguagem de aparecimento precoce e curso progressivo, caracterizada por problemas de expressão, dificuldade grave na nomeação e na compreensão.

2-Os défices descritos nos pontos 1a) e 1b) provocam compromisso significativo no funcionamento social ou ocupacional e representam um declínio a partir de um nível prévio de funcionamento mais elevado.

3-O curso é caracterizado por um início gradual e declínio progressivo

4-Os défices descritos nos pontos 1a) e 1b) não podem ser atribuídos a outras condições neurológicas (e.g. doença vascular cerebral), ou sistémicas (e.g. hipotireoidismo), ou abuso de substâncias

5-Os défices não ocorrem exclusivamente durante um episódio de estado confusional

6-O quadro não pode ser explicado por um diagnóstico psiquiátrico (e.g. depressão)
(260)

18.8. DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY

Diagnóstico clínico de Demência de corpos de Lewy provável e possível:

1.O achado cardinal requerido para um diagnóstico de Demência de corpos de Lewy é o declínio cognitivo progressivo de magnitude suficiente para interferir com as funções sociais ou ocupacionais habituais. Um défice proeminente ou persistente da memória pode não ocorrer necessariamente nos estádios iniciais, mas habitualmente é evidente á medida que a doença progride. Défices nos testes de atenção e das funções fronto-subcorticais e visuo-espaciais, podem ser particularmente proeminentes.

2.Dois dos seguintes achados são necessários para estabelecer um diagnóstico de demência de corpos de Lewy provável e um deles é necessário para estabelecer um diagnóstico de demência de corpos de Lewy possível:

a)Flutuação no desempenho cognitivo com variações pronunciadas na atenção e na vigília

b)Alucinações visuais recorrentes, tipicamente bem formadas e detalhadas

c)Achados motores de parkinsonismo

3.Achados que suportam o diagnóstico:

a)Quedas repetidas

b)Síncope

c)Perda transitória da consciência

d)Sensibilidade aos neurolépticos

e)Delírios sistematizados

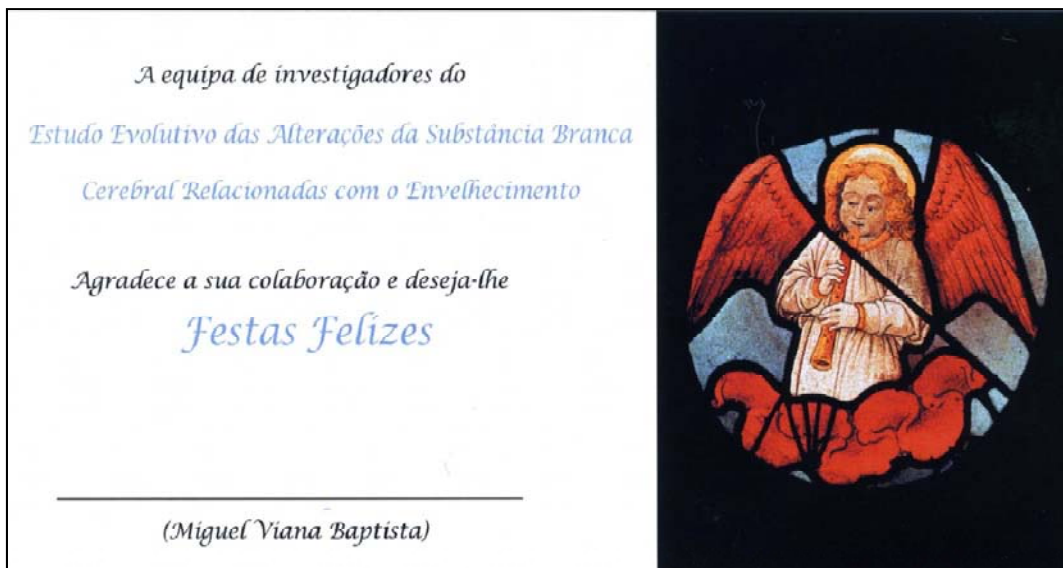
f)Alucinações de outras modalidades (que não visuais)

4. Um diagnóstico de demência de corpos de Lewy é menos provável na presença dos seguintes:

a) Doença vascular cerebral (sinais focais ou evidência imagiológica)

b) Evidência no exame físico e em exames complementares de outras condições físicas, ou doenças neurológicas, passíveis de serem responsáveis pelo quadro clínico. (261)

ANEXO 9



Cartão de Boas-Festas enviado aos doentes



Cartão de Boas-Festas enviado aos investigadores

ANEXO 10

PUBLICAÇÕES E APRESENTAÇÕES PÚBLICAS

As publicações e apresentações públicas que foram editadas ou realizadas no contexto e no decorrer do presente trabalho são aqui enumeradas por ordem cronológica, constituindo parte integrante desta dissertação.

1. Miguel Viana-Baptista; J M Ferro; Constança Jordão; Naide Ferreira; Góis Horácio Paulo Bugalho; Maria da Graça Morais, J A Esperança Pina.

Estudo Evolutivo das Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento: Metodologia e Resultados Globais.

Sinapse Vol 5 Nº2, 2005. Abstract (Comunicação oral)

Congresso de Neurologia 2005 – Sociedade Portuguesa de Neurologia

Lisboa, Novembro 2005

2. Miguel Viana-Baptista; Constança Jordão; Álvaro Ferreira; Olga Ribeiro; José Cortez; J A Esperança Pina; J M Ferro.

Estudo Evolutivo das Alterações da Substância Branca Relacionadas com o Envelhecimento: Análise de resultados segundo o grau de severidade numa escala visual simples.

Sinapse Vol 5 Nº2, 2005. Abstract (Comunicação Breve)

Congresso de Neurologia 2005 – Sociedade Portuguesa de Neurologia

Lisboa, Novembro 2005

3. Paulo Bugalho, Miguel Viana-Baptista, Constança Jordão, Mário Forjaz Secca. Diminuição do Coeficiente de Difusão Aparente no Cerebelo em Doentes com Alterações da Substância Branca Cerebral Relacionadas com o Envelhecimento. *Sinapse* Vol 5 Nº2, 2005. Abstract (Comunicação Oral)

Congresso de Neurologia 2005- Sociedade Portuguesa de Neurologia

Lisboa, Novembro 2005

4. M Viana-Baptista, P Bugalho, C Jordão, G Horácio, O Ribeiro, MF Secca, JM Ferro.
Cognitive function correlates with frontal white matter apparent diffusion coefficients in patients with age related white matter lesions.

Cerebrovascular Diseases Vol 21 (Suppl 4) 1-162, 2006. Abstract (Poster)

15th European Stroke Conference

Brussels, Belgium, May 2006

5. M Viana-Baptista, C Jordão A Ferreira, O Ribeiro, J Cortez, JA Esperança-Pina, JM Ferro
Age related white matter lesions: analysis according to a simple visual scale in a one-year follow-up study.

Journal of Neurology Vol 253 Suppl 2, 2006 Abstract (Poster)

16th Meeting of the European Neurological Society

Lausanne, Suisse, May 2006

6. Miguel Viana-Baptista; Constança Jordão; Naide Ferreira; Álvaro Ferreira; J A Esperança-Pina; J M Ferro.

Alterações da substância branca relacionadas com o envelhecimento: Serão os doentes com envolvimento preferencial posterior diferentes?

20ª Reunião Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências

Livro de Resumos. Abstract (Comunicação Oral)

Tomar, Portugal, Junho 2006

7. P.M. Bugalho, M. Viana-Baptista, C. Jordão, M.F. Secca.

Reduction of the apparent diffusion coefficient (ADC) in the cerebellum of patients with age related white matter lesions.

European Journal of Neurology Vol. 13 Issue s2 Page 1-343, 2006. Abstract (Poster)

10th Congress of the European Federation of Neurological Societies

Glasgow, UK, September 2006

8. P Bugalho, M Viana-Baptista, C Jordão, G Horácio, O Ribeiro, MF Secca, JM Ferro.
Relação entre funções executivas e o coeficiente de difusão aparente medido na substância branca frontal de doentes com leucoaraiosis.

Sinapse vol 6, Nº 2 , 2006. Abstract (Comunicação Oral)

Congresso de Neurologia 2006 – Sociedade Portuguesa de Neurologia
Porto, Novembro 2006

9. P. Bugalho, M. Viana-Baptista, C. Jordão, M. F. Secca and J. M. Ferro. Age-related white matter lesions are associated with reduction of the apparent diffusion coefficient in the cerebellum.

European Journal of Neurology 2007 Sep 14 (9): 1063-1066

10. M Viana-Baptista; C Jordão; N Ferreira; A Ferreira; J A Esperança-Pina; J M Ferro.
Age Related white Matter Lesions: Are Patients with Predominantly Posterior Lesions Different?

The Third Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders - VAS-COG 2007

Abstract Book. Abstract (Poster - Commendation and selection for oral presentation)
San Antonio, USA, July 2007

11. P Bugalho, M Viana-Baptista; C Jordão; J A Esperança Pina, J M Ferro.
Disfunção motora em doentes com leucoaraiosis está relacionada com alteração da substância branca frontal.

Congresso de Neurologia 2007, Lisboa Novembro 2007

Sinapse Vol 7 N2, Novembro 2007-12-18. Abstract (Comunicação Oral)
Lisboa, Novembro 2007

12. Miguel Viana-Baptista; Paulo Bugalho; Constança Jordão; Naide Ferreira; Álvaro Ferreira; Mário Forjaz-Secca; J A Esperança-Pina; J M Ferro.

Cognitive function correlates with frontal white matter apparent diffusion coefficients in patients with age related white matter lesions

Journal of Neurology 2008 Mar; 255(3): 360-366

13. Paulo Bugalho; Miguel Viana-Baptista; Constança Jordão; J A Esperança-Pina; J M Ferro.

Motor dysfunction correlates with frontal white matter ischemic changes in patients with leukoaraiosis.

American Academy of Neurology – 60th Meeting

Neurology 2008

http://www.abstracts2view.com/aan2008chicago/view.php?nu=AAN08L_P08.131

(Poster)

Chicago, USA, April 2008

14. Miguel Viana-Baptista; Paulo Bugalho; Constança Jordão; J A Esperança-Pina; J M Ferro.

Motor dysfunction correlates with frontal white matter ischemic changes in patients with leukoaraiosis.

(Submetido para publicação na *Clinical Neurology and Neurosurgery*)

Declaro que participei na recolha e estudo do material incluído em todos os trabalhos, tendo igualmente participado activamente na redacção dos textos ou conteúdo das apresentações com a colaboração dos outros autores.

ANEXO 11

SHORT COMMUNICATION

Age-related white matter lesions are associated with reduction of the apparent diffusion coefficient in the cerebellum

P. Bugalho^a, M. Viana-Baptista^{a,b}, C. Jordão^c, M. F. Secca^{c,d} and J. M. Ferro^e

^aNeurology Department, Hospital Egas Moniz; ^bFaculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa; ^cRessonância Magnética Caselas; ^dCEFITEC, Department of Physics, Universidade Nova de Lisboa; and ^eFaculdade de Medicina de Universidade da Lisboa

Keywords:

age-related white matter lesions, cerebellum, diffusion

Received 29 November 2006

Accepted 27 March 2007

Cerebellar apparent diffusion coefficient (ADC) was found to be increased after acute cerebral hemispheric stroke. There are no data on cerebellar ADC changes in patients with chronic, age-related white matter lesions (ARWML). We aimed to determine longitudinal ADC variations on cerebral hemispheric and cerebellar white matter regions of patients with ARWML in order to study relations between ADC changes in both regions. ADC was measured serially (1-year interval) on lesioned periventricular frontal white matter, frontal and parietoccipital normal appearing white matter and middle cerebellar peduncles, on 19 aged patients with ARWML, which also underwent gait assessment. We compared regional ADC at 0 and 1 year and calculated variation percentages for each region. Correlation analysis was made between ADC variation in cerebellar regions and in contralateral hemispheric regions and between cerebellar ADC at 1 year and walking speed. After 1 year, ADC was higher on lesioned periventricular frontal white matter and lower on cerebellar regions. ADC variations on these regions were negatively correlated. Cerebellar ADC measured after 1 year was positively correlated with walking speed. This suggests a link between vascular disease progression inside frontal lesions and ADC reduction in contralateral cerebellar peduncles. Chronic ischemia in frontal white matter could have interrupted frontal-cerebellar circuits, producing hypometabolism in cerebellar regions (and worse performance on motor tasks), decreased perfusion and hence ADC reduction.

Introduction

Recent investigation has shown that age-related white matter lesions (ARWML) influence negatively the outcome of cerebellar stroke, illustrating the functional importance of cerebral-cerebellar connections [1]. Apparent diffusion coefficient (ADC), an MRI technique that measures water diffusion in tissues, is increased in ARWML, due to loosening of the anatomic barriers formed by the myelinated axons, caused by vascular damage [2]. Cerebellar ADC increase was found after contralateral hemispheric cerebral stroke, suggesting structural changes related to transsynaptic degeneration of the cortico-pontine-cerebellar pathway, caused by interruption of the white matter tracts connecting both regions [3]. No data exist on cerebellar ADC changes in patients with ARWML.

We aimed to determine ADC longitudinal variations on cerebral hemispheric and cerebellar white matter regions of patients with ARWML, in order to study relations between ADC changes in these regions.

Methods

Subjects were 19, non-demented, community dwelling patients (10 males) aged 66–84 years (mean 72.4; standard deviation 5.1), with CT-scan detected white matter lesions (defined as periventricular or subcortical areas of hypodensity), consecutively referred by general practitioners to our department's outpatient clinic. Reasons for referral/CT-scan were: vertigo (2), possible stroke (8), depression (2), cognitive impairment (3), incident MRI/CT-scan findings (4), and other neurologic findings (1). Stroke was confirmed, by history taking and revision of imaging findings, in six patients. These were lacunar (3), cardioembolic (2), and large artery disease (1) strokes, occurring at least 3 months before study inclusion. Subjects underwent brain MRI on two occasions, separated by 1-year interval. Examination of MRI T2 and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences confirmed that lesions were confined to supratentorial regions and that there were no visible cerebellar abnormalities.

Patients were scanned with a General Electric Sigma (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) CV/i 1.5T equipment. We used a T_1 localizing

Correspondence: Paulo Bugalho, Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisboa, Portugal (tel.: +351 213650459; fax: +351 213420155; e-mail: paulobugalho@sapo.pt).

sequence followed by T2-weighted (TR = 4000, TE = 102, slice thickness 4 mm, Gap 0, matrix size 320 × 256) FLAIR (TR = 10 000, TE = 130, slice thickness 4 mm, Gap 0, matrix size 256 × 192) and diffusion-weighted imaging (DWI) sequences (TR = 10 000, TE = 103, 5 mm slice thickness, matrix size 128 × 128; diffusion measured in three orthogonal directions with two b values $b = 0$ and $b = 1000$ s/mm²). Average ADC was measured on circular, typically 58 voxel, regions of interest (ROI) that were drawn on ADC maps, bilaterally in parietooccipital and frontal normal appearing white matter (NAWM) and on middle cerebellar peduncles. Thirty voxel oval ROI were placed on lesioned frontal periventricular white matter, near the anterior horns.

Data analysis

Variables were normally distributed. ADC regional values at inclusion (T_0) and follow-up (T_1) were compared using paired samples t -tests. For each patient, we calculated ADC variation percentages in all regions. The relation between ADC variation in cerebellar regions and in contralateral hemispheric regions was tested using Pearson's correlation coefficient.

Results

After 1 year, average ADC was higher on frontal right ($P < 0.01$) and left ($P < 0.1$) periventricular lesioned

white matter. A small but statistically significant ($P < 0.05$) decrease in ADC was found on cerebellar regions. Mean ADC values on NAWM were as follows. Frontal right: 7.915 ± 0.622 at T_0 and 8.092 ± 0.717 at T_1 ; left 7.924 ± 0.561 at T_0 and 7.960 ± 0.643 at T_1 . Parieto-occipital right: 7.861 ± 0.435 at T_0 and 7.803 ± 0.487 at T_1 ; left: 8.010 ± 0.543 at T_0 and 7.843 ± 0.675 at T_1 (values are average ADC × 10⁻⁴ mm²/s, mean ± standard deviation). These differences were non-significant ($P > 0.05$). Figure 1 depicts ROI location and ADC individual variation for frontal periventricular and cerebellar regions.

Negative correlation was found between ADC variation on right middle cerebellar peduncle and on left frontal periventricular white matter ($r = -0.561$; $P = 0.012$) and on left cerebellar peduncle and right frontal periventricular white matter ($r = -0.133$; $P = \text{ns}$). To study the functional significance of cerebellar ADC values, we determined walking speed velocities, as gait performance is known to depend on intact cerebellar function. Walking speed (in meters per second) was assessed by means of a timed walking test, where patients were instructed to walk an 8-m distance. Time was determined with a stop watch [4]. These results were correlated with ADC values on cerebellar peduncles at T_1 . ADC on right side was positively correlated with walking speed ($r = 0.562$; $P = 0.012$) (left side correlation non-significant) (Fig. 2).

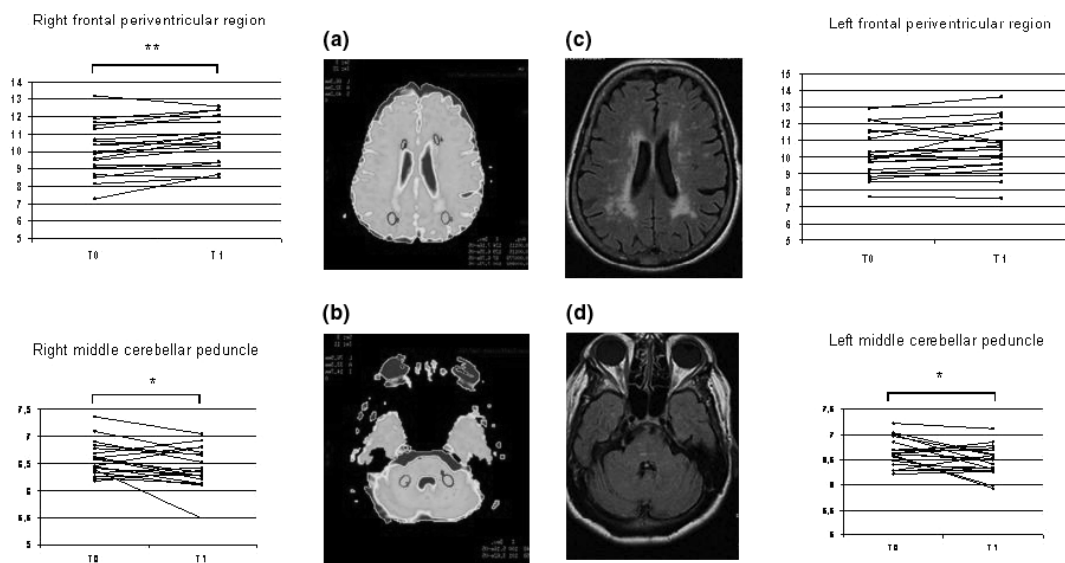


Figure 1 Regions of interest (ROI) location and apparent diffusion coefficient (ADC) individual variation for frontal periventricular and cerebellar regions. Individual ADC variation on ROI. Values are average ADC × 10⁻⁴ mm²/s. Lines represent individual ADC variation between first (T_0) and second (T_1) evaluation. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. In the centre: ADC Map (grey scale) with representation of ROI in parieto-occipital normal appearing white matter and periventricular frontal lesioned white matter (a), and cerebellar peduncles (b). (c, d) Corresponding planes in FLAIR sequences.

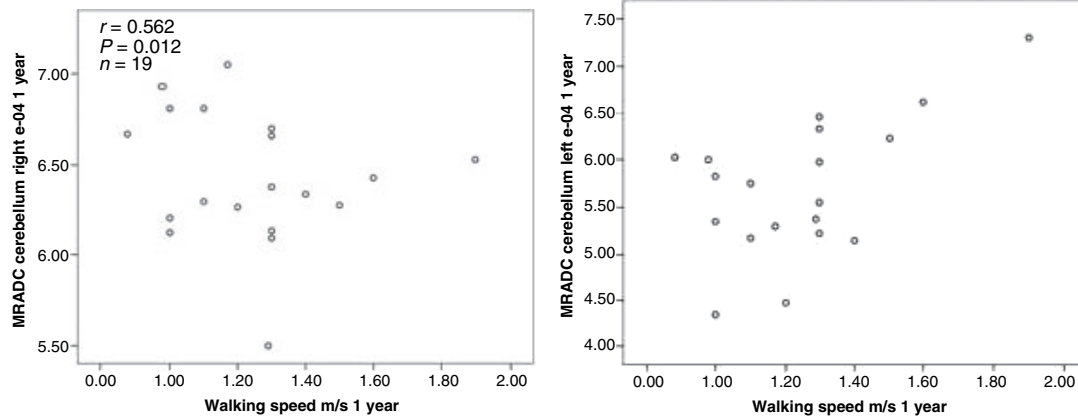


Figure 2 Correlation between cerebellar apparent diffusion coefficient (ADC) at T_1 and walking speed. Scatter plot graphics showing correlation between cerebellar ADC at T_1 on left and right side and walking speed. ADC values are average ADC $\times 10^{-4}$ mm²/s. Walking speed values are meters per second. Correlation between cerebellar ADC on left side and walking speed was non-significant.

Discussion

We found a significant ADC increase in frontal periventricular lesions, suggesting ongoing structural changes inside damaged white matter. On cerebellar white matter, ADC was found to be significantly reduced after 1 year. There was a negative correlation between ADC changes on lesioned frontal white matter and on contralateral cerebellar peduncles, suggesting a relation between vascular disease progression in frontal regions and ADC reduction in contra lateral cerebellar peduncles. This relation is opposite to what was found in the study cited above [3], performed on patients with hemispheric cerebral stroke. In this same study, however, ADC reduction was also found in the cerebellum of a subgroup of patients with deep white matter lesions, which also showed reduced cerebellar metabolism.

Chronic white matter lesions are thought to represent incomplete infarctions, associated with myelin rarefaction [5] and less axonal destruction than in the well-established infarcts found in stroke patients. This could prevent the structural changes related to transsynaptic degeneration. However, the effect of partial cerebral-cerebellar deafferentation could still be sufficient to influence cerebellar function. Functional studies found decreased blood flow on the cerebellar hemisphere contralateral to cerebral vascular damage [3,6]. In addition, ADC variation was found to be influenced by tissue's vascular perfusion (lower blood volume corresponding to lower diffusion) [7]. The effect of decreased perfusion could explain the small, but still significant cerebellar ADC decrease found in our patients. Deep white matter tracts connect the frontal lobe to the cerebellum, via the middle cerebellar peduncles. Chronic ischemia in frontal white matter could have

partially interrupted frontal-cerebellar circuits, producing hypometabolism, decreased perfusion and ADC reduction in cerebellar regions. Positive correlation between cerebellum ADC values at T_1 and walking speed suggests that lower cerebellar ADC values could be related to worse motor function.

Our study suggests that chronic white matter lesions are capable of producing functional alterations at distance, in non-lesioned regions. However, there are some limitations to this investigation. Some results did not reach statistic significance, which can be explained by the relatively small number of patients studied. The clinical and functional significance of ADC cerebellar changes was not completely assessed in this study, as we used only one motor task, which does not depend solely on cerebellar function. Use of scales specifically designed for cerebellar function could probably have prevented this shortcoming. It would also be of interest to use functional imaging techniques, to confirm the metabolic changes in the cerebellum suggested by this diffusion study.

References

1. Grips E, Sedlaczek O, Bazner H, *et al.* Supratentorial age-related white matter changes predict outcome in cerebellar stroke. *Stroke* 2005; **36**: 1988–1993.
2. Helenius J, Soinne L, Salonen O, *et al.* Leukoaraiosis, ischemic stroke, and normal white matter on diffusion-weighted MRI. *Stroke* 2002; **33**: 45–50.
3. Kim J, Lee SK, Lee JD, *et al.* Decreased fractional anisotropy of middle cerebellar peduncle in crossed cerebellar diaschisis: diffusion-tensor imaging-positron-emission tomography correlation study. *American Journal of Neuroradiology* 2005; **26**: 2224–2228.
4. Guttmann CR, Benson R, Warfield SK, *et al.* White matter abnormalities in mobility-impaired older persons. *Neurology* 2000; **54**: 1277–1283.

5. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. *Stroke* 1995; **26**: 1293–1301.
6. Kushner M, Alvi A, Reivich M, *et al.* Contralateral cerebellar hypometabolism following cerebral insult: a positron emission tomographic study. *Annals of Neurology* 1984; **15**: 425–434.
7. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, *et al.* Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; **168**: 497–505.

Miguel Viana-Baptista
Paulo Bugalho
Constança Jordão
Naide Ferreira
Álvaro Ferreira
Mário Forjaz Secca
José António Esperança-Pina
José Manuel Ferro

Cognitive function correlates with frontal white matter apparent diffusion coefficients in patients with leukoaraiosis

Received: 2 January 2007
Received in revised form: 16 May 2007
Accepted: 23 May 2007
Published online: 14 March 2008

M. Viana-Baptista · P. Bugalho
Neurology Department
Hospital de Egas Moniz (CHLO)
Faculty of Medical Sciences
Universidade Nova de Lisboa, Portugal

C. Jordão · M. Forjaz Secca
Ressonância Magnética de Caselas
Lisboa, Portugal

N. Ferreira · Á. Ferreira
Neuropsychology Department
Hospital de Egas Moniz (CHLO)
Lisboa, Portugal

M. Forjaz Secca
CEFITEC
Dept. of Physics
Universidade Nova de Lisboa, Portugal

J. A. Esperança-Pina
Anatomy Department
Faculty of Medical Sciences
Universidade Nova de Lisboa, Portugal

J. M. Ferro
Neurology Department
Faculty of Medicine
Hospital Santa Maria
Lisboa, Portugal

M. Viana-Baptista (✉)
Dept. of Neurology
Hospital de Egas Moniz
Rua da Junqueira, 126
1349-019 Lisboa, Portugal
Tel.: 351213 622459
E-Mail: mbatista.neuro@fcm.unl.pt

Abstract *Background and aims* Diffusion weighted imaging (DWI) displays a high sensitivity to white matter changes, even in areas where no lesions are visible. Correlation with vascular risk factors and cognitive dysfunction seems to be feasible using this technique. We aimed to test relations between age, blood pressure and cognitive function, with lesion load and average Apparent Diffusion Coefficient (ADC) values in lesioned (LWM) and in normal appearing white matter (NAWM), in patients with age related white matter lesions (ARWML).

Methods Subjects were 29 patients (mean age 72.6 ± 5.2 years) with different severity of ARWML on MRI and no (or mild) disability assessed by the Instrumental Activities of Daily Living Scale. Imaging lesion load was quantified in bilateral frontal, temporal, parieto-occipital, basal ganglia and infratentorial regions, using a simple visual rating scale; ADC was measured bilaterally in Regions of Interest in parieto-occipital and frontal NAWM, and in frontal periventricular LWM. Neuropsychological examination consisted of Raven Colored Progressive Matrices, Rey's

Complex Figure, Digit Canceling, Symbol digit Substitution, Inverse Digit Repetition and Verbal Fluency tests.

Results Visual scales scores and ADC were significantly higher in frontal and parieto-occipital regions. Both were significantly correlated to age and blood pressure, in frontal (visual scale scores and ADC) and parieto-occipital regions (ADC). Attention skills were negatively correlated to ADC in LWM and NAWM in frontal regions and with frontal region visual scale scores.

Conclusion Our findings suggest that severity of white matter ischemic changes is correlated with worse cognitive function, as well as advanced age and higher blood pressure. A higher vulnerability of frontal white matter to vascular disease seems to play an important role in executive dysfunction, mainly determined by impairment of attentional skills. DWI results suggest this could be true even for NAWM.

Key words leukoaraiosis · diffusion weighted imaging · aging · frontal lobe · executive function

Introduction

Leukoaraiosis was the term first coined by Hachinski [1] to describe the radiological images of loss of density of white matter observed on computerized tomography of the brain and later on depicted as hyperintense lesions in T2 weighted MRI images. A common finding in aging, thus frequently referred to as age related white matter lesions (ARWML), this neuroimaging abnormality was found to correspond, although not as closely as could be expected, to the pathological alterations of myelin loss, axon destruction and reactive gliosis [2]. Generally believed to be of vascular origin, with high blood pressure and age acting as important determinants, it has been implicated in cognitive decline of the frontal type and vascular dementia [2,3]. However, the clinical significance of ARWML is still a matter of debate, especially in nondemented subjects. Neuropsychological deficits have been frequently attributed to ARWML, namely suggesting frontal dysfunction, but this is not easy to demonstrate. A consistent relation between the burden of lesion and cognitive function also remains to be further elucidated [4–7]. Besides methodological issues, several other questions may contribute to explain these difficulties, such as specific location and extent of ARWML. Moreover, ARWML found in imaging studies, even in MRI, may not represent the true extent of vascular white matter damage. Unnoticed tissue destruction inside already established lesions and changes in normal appearing white matter (NAWM), not documented on brain images, may contribute to further cognitive decline. Mismatch between pathological and imaging changes may explain the difficulty in finding a better correlation between ARWML found in MRI and CT scan and clinical data.

The Average Apparent Diffusion Coefficient (ADC), a measure of water diffusion in tissues, was found to be increased in chronic white matter lesions of vascular nature, probably due to breaking of the anatomic barrier formed by the myelinated axons. ADC was found to be increased not only in white matter lesions but also in surrounding NAWM, and to progress with time in both locations [8]. This heightened sensitivity to white matter structural changes has made diffusion weighted imaging (DWI) a useful technique to study vascular damage in ARWML and also in tissue not visibly damaged in conventional MRI, but potentially altered at a sub-imaging level. Improved accuracy would allow more precise correlations between white matter vascular alterations and cognitive functions in the elderly. Although several DWI studies have been done with aged healthy volunteers [9–14], few have focused on patients with ARWML [15, 16]. We aimed to test relations between MRI findings and age, blood pressure and cognitive function. We were interested in studying both lesioned white matter (LWM) and NAWM in several anatomical regions.

Subjects and methods

Subjects

A total of 30 aged, nondemented, community dwelling, functional subjects with CT scan detected WML, were selected from Egas Moniz Hospital Neurology Outpatient Clinic, where they were referred by general practitioners, for the following reasons: suspicion of cognitive impairment [6], stroke [12], gait disturbance [1], depression [2], incidental CT/MRI findings [4], vertigo [2], other neurological symptoms [3]. Stroke was confirmed, by history taking and revision of imaging findings, in 9 patients. These were lacunar [5], cardioembolic [2], large artery disease [1] and other causes [1] strokes, occurring at least three months before study inclusion. Inclusion criteria were: age above 65 years; no (or mild) disability assessed by Instrumental Activities of Daily Living scale (IADL) [17]; presence of ARWML on CT scan, defined as periventricular or subcortical areas of hypodensity (all criteria needed). Exclusion criteria were: leukoencephalopathy from other identified cause, neurological or general incapacitating chronic disease, Modified Rankin Scale > 2, aphasia and general contraindications for undergoing MRI. Stroke patients were asymptomatic at time of study inclusion.

Subjects were interviewed and examined by a stroke neurologist (M.V.B.), who excluded other neurological or neuropsychiatric disease, registered demographic data and performed general and neurological examinations, and applied IADL scale. At another session, selected subjects underwent neuropsychological examination. Finally they underwent MRI scanning, according to a standardized protocol. All patients provided informed consent and the local ethic committee approved the protocol.

Cognitive tests

Nonverbal reasoning was assessed with the Raven Colored Progressive Matrices [19]. Visual memory and visuo-spatial function was tested using Rey-Osterreith Complex Figure reproduction [20]. Executive function was assessed using tests from the Vascular Dementia Assessment Scale (VaDAS-cog), namely: Digit Canceling (number of digits correctly cancelled) and Symbol-digit Substitution (number of symbols correctly substituted) for attention, Inverse Digit Repetition (number of digits correctly repeated) for working memory and Verbal Fluency (number of animals named in 60 s) [21]. Neuropsychological examination was performed by trained neuropsychologists (N.E. and A.E.) blinded to imaging results.

MRI protocol

Imaging acquisition protocol: the head was imaged from foramen magnum to superior convexity with a General Electric Sigma CV/i 1.5T equipment. Structural acquisition consisted in: localizing sequence Sagittal T1 (FOV 24 cm, thickness 5 mm, Gap 1.5 mm, Matrix 256 × 224, Nex 2); Proton Density and T2 FSE (ET = 4, TR 4000, TE 102, FOV 22 cm, thickness 4 mm, Gap 0, Matrix 320 × 256, Nex 2 and ET = 16, TR 4000, TE 102, FOV 22 cm, thickness 4 mm, Gap 0, Matrix 320 × 256, Nex 2); T2 Fast FLAIR (TR 10000, TE 130, FOV 24 cm, thickness 4 mm, Gap 0-Double acquisition, Matrix 256 × 192, Nex 2); DWI (TR 10000, TE min, FOV 32 cm, thickness 5 mm, Gap 0, Matrix 128 × 128, Nex 1, B = 0 and B = 1000 s/mm²). Diffusion gradients were applied sequentially along six non-collinear directions.

Image processing

Average ADC was measured directly on ADC maps generated from DT-MRI data. Circular, typically 58 voxel (standard deviation ≤ 10%). Regions of Interest (ROI) were placed bilaterally in parieto-occipital

astolic blood pressure (DBP) ranged from 60 to 107 (80.9 ± 11.6). Only 6 patients were not taking any blood pressure lowering medication. For the remaining patients, medication had been stable for several months and was maintained unaltered during the study. Cognitive tests results are shown in Table 1.

Comparison between visual scale regional average scores yielded significant differences ($F = 39.54$, $p < 0.0001$). Bonferroni post hoc comparison analysis showed significantly higher scores for frontal and parieto-occipital regions ($p < 0.0001$), with no statistical difference between them. Basal ganglia, temporal and sub-tentorial regions showed many null values and were excluded from correlation analysis (Table 2). ADC was also significantly different between regions ($F = 44.56$; $p < 0.0001$). ADC means were significantly higher in LWM ($p < 0.0001$). There was no significant difference between parieto-occipital and frontal means (Table 3).

Regional visual scale scores and ADC parameters were all positively correlated. Frontal visual scale scores correlated significantly with LWM ADC values ($r = 0.467$; $p = 0.012$). There was also a positive correlation between frontal visual scale scores and frontal

Table 1 Cognitive tests results

	Minimum	Maximum	Mean	Standard deviation
Raven Progressive Matrices	6	36	20.72	6.44
Reys Complex Figure	0.0	15.5	8.93	4.23
Digit Cancellation	5	26	18.86	4.42
Digit-symbol Substitution	3	37	20.72	8.01
Verbal Fluency	6	23	15.93	3.90
Inverse digit repetition	2	7	3.97	1.32

Table 2 MRI visual scale scores

MRI visual scale score	Minimum	Maximum	Mean	Standard deviation
Frontal Mean	0	3	1.43	0.73
Parieto-occipital Mean	0	3	1.78	0.97
Temporal Mean	0	2	0.34	0.48
Basal Ganglia Mean	0	1	0.24	0.40
Infratentorial Mean	0	1	0.24	0.39
Total score	2	18	8.41	4.35

Table 5 Correlations between DWI parameters and age and blood pressure

ADCavg	Age		B P diastolic		BP systolic	
	r	p	r	p	r	p
LWM	0.125	0.527	0.386	0.043*	0.375	0.050
Frontal NAWM	0.440	0.019*	0.252	0.196	0.336	0.080
Parieto-occipital NAWM	0.120	0.543	0.261	0.180	0.407	0.032*

LWM lesioned white matter; NAWM normal appearing white matter
r Spearman Coefficient; p level of significance. * $p < 0.05$

Table 3 Average ADC results

avgADC x 10^{-4} mm ² s ⁻¹	Minimum	Maximum	Mean	Standard deviation
LWM Mean	7.89	13.05	10.13	1.33
Frontal NAWM Mean	6.73	9.08	7.81	0.57
Parieto-occipital NAWM Mean	7.20	8.57	7.94	0.38

LWM lesioned white matter; NAWM normal appearing white matter

NAWM ADC values, but this was nonsignificant ($r = 0.276$; $p = 0.155$).

Frontal visual scale scores correlated significantly with age. Correlation with blood pressure was positive for both regions but nonsignificant (Table 4). Table 5 depicts bivariate correlation between ADC and age and blood pressure. Correlations were all positive, reflecting a tendency for higher blood pressure and age in patients with higher ADC values. Significant correlations were found between: age and frontal NAWM ($r = 0.440$; $p = 0.019$); DBP and LWM ($r = 0.386$; $p = 0.043$); SBP and Parieto-occipital NAWM ($r = 0.407$; $p = 0.032$).

We found a global trend to negative correlations between the frontal lobe visual scale scores and cognitive function. Correlations were significant between frontal scores and Factor 2 ($r = 0.472$; $p = 0.010$). When analysing cognitive variables per se, we found a significant correlation between the frontal region and the Digit Cancellation Test ($r = -0.463$; $p = 0.026$) (Table 6). There were also significant correlations between ADC and cognitive tests, namely: Factor 2 and frontal NAWM ($r = -0.398$; $p = 0.036$) and LWM ($r = -0.386$; $p = 0.043$); the Digit Cancellation Test and LWM ($r = -0.543$; $p = 0.003$); Raven Coloured Progressive Matrices and frontal NAWM ($r = -0.492$, $p = 0.008$) (Table 7). After

Table 4 Correlations between visual scale scores and age and blood pressure

White Matter Changes Visual Scale	Age		B P diastolic		BP systolic	
	r	p	r	p	r	p
Frontal	0.572	0.001*	0.236	0.226	0.183	0.353
Parieto-occipital	0.275	0.156	0.254	0.192	0.115	0.558
Total score	0.255	0.182	0.184	0.339	0.262	0.169

r Spearman Coefficient; p level of significance. * $p < 0.01$; BP Blood pressure

Table 6 Correlations between visual scale scores and cognitive tests

	Frontal		PO	
	r	p	r	p
Factor 1	-0.001	0.997	0.338	0.079
Factor 2	-0.472	0.010*	-0.205	0.287
Digit Substitution	-0.319	0.138	0.325	0.130
Digit Cancellation	-0.463	0.026*	0.145	0.489
Inverse digit repetition	-0.017	0.938	0.046	0.837
Verbal Fluency	-0.224	0.305	0.414	0.050
RCF	-0.141	0.521	0.277	0.200
RCPM	-0.256	0.238	0.051	0.818

r Spearman Coefficient; p level of significance. * p < 0.01. PO parieto-occipital; RCPM Raven colored progressive matrices; RCF Rey's complex figure

controlling for age, LWM and frontal visual scale scores correlations with Digit Cancellation Test remained significant. This did not happen in relation with Raven Coloured Progressive Matrices frontal NAWM.

Discussion

In our study, conventional MRI evaluated with a simple visual scale and average ADC values showed similar preponderance of vascular disease in parieto-occipital and frontal regions. White matter lesions visual score and ADC values were both positively correlated with blood pressure and age. This was significant between age and frontal regions in both techniques. ADC also correlated significantly with blood pressure in the frontal and parieto-occipital regions. Visual Scale scores and ADC results were negatively correlated with cognitive function. Principal factor analysis yielded two factors. Factor 1 was related mainly to tasks requiring the use of spatial and working memory. Factor 2 was related with nonverbal intelligence and attention skills. Frontal scores were significantly correlated with attention skills, which are considered to be dependent on frontal lobe function.

ADC on frontal NAWM and LWM was also significantly correlated with Factor 2. When analysing cognitive variables per se, we found significant correlations between both frontal visual scale scores and ADC values in the frontal LWM and the Digit Cancellation Test results. Given the high number of correlations, we cannot be sure that the latter results were not due to chance. However, it is noteworthy that they agree with the principal factor analysis correlation study (that is, a significant negative correlation between the frontal lobe ischemic changes and attention test results) and between the different imaging techniques. Generally, this suggests that vascular damage in frontal and parieto-occipital regions is related to age and blood pressure, and that frontal executive function is more susceptible to vascular damage. Of the frontal functions, attention showed the most significant correlation with imaging results, suggesting this is the executive component most affected by vascular disease. The fact that these correlations remained significant after correcting for age suggests that cognitive/imaging correlation was dependent specifically on white matter structural changes and not solely related to age related cognitive decline.

Most conventional MRI studies quantified ARWML by using global scores. Some [23–26], but not all [6, 7, 15, 16], of these studies found significant correlations with executive or global cognitive function. The few MRI studies that addressed regional differences in WML, however, found correlation between frontal-subcortical damage and executive deficits [27, 28]. Studies using DWI have focused mainly on healthy individuals (although some of these do not give information on the presence of WML) [9–14]. Most found higher ADC values (or lower fractional anisotropy values, when using Diffusion Tensor Imaging) in frontal regions, and correlation of frontal parameters with executive function [9, 11–14]. Only a few DWI studies have been performed in patients with ARWML. However, those which directly examined the relation between vascular changes in separate brain regions and cognitive functions have not

Table 7 Correlation between DWI parameters and cognitive tests

	LWM		Frontal NAWM		PO NAWM	
	r	p	r	p	r	p
Factor 1	0.054	0.781	0.067	0.730	0.188	0.330
Factor 2	-0.386	0.043*	-0.398	0.036*	-0.225	0.240
Digit Substitution	-0.105	0.602	-0.171	0.395	-0.203	0.311
Digit Cancellation	-0.543	0.003**	0.036	0.859	-0.260	0.190
Inverse digit repetition	-0.015	0.941	-0.075	0.709	0.145	0.471
Verbal Fluency	0.228	0.253	-0.295	0.135	0.208	0.297
RCPM	-0.089	0.653	-0.492	0.008**	-0.203	0.301
RCF	-0.176	0.401	-0.056	0.789	0.091	0.665

r Spearman Coefficient; p level of significance. * p < 0.05; ** p < 0.01

LWM lesioned white matter; NAWM normal appearing white matter; PO parieto-occipital; RCPM Raven coloured progressive matrices; RCF Rey's complex figure

been so consensual in attributing executive deficits solely to frontal lobe ischemia. In fact, correlations between executive functions and ADC in parieto-occipital regions were also found in one study [15], which has contributed to challenge common beliefs about cognitive circuits. Our results could be considered to be in accordance with the frontal hypothesis, as indicated by stronger correlations between frontal ischemic changes and cognitive function. This could mean that executive function is more dependent on one specific brain region, being more easily disturbed by the same degree of vascular changes. The specific nature of the connective system of the frontal lobe, which depends on extensive links to several associative regions [29], could render executive functions more fragile to the disconnection effect of white matter vascular alterations.

Visual scale and ADC results were mostly concordant. These findings, which are illustrated in similar cognitive-imaging correlation results as well as in the significant correlation found between MRI visual analysis and DWI variables in frontal regions, contradict those found in two studies that used both approaches [15, 16]. However, none of them used separate regional scores, which could have contributed to a lesser sensitivity. This could also explain the lack of correlation with cognitive function found in other conventional MRI studies, suggesting the use of regional white matter lesion quantification as a more adequate approach. DWI showed stronger correlations with age, blood pressure (especially in relation with parieto-occipital regions) and frontal function (in relation with the digit cancelling test) than visual scale rating results. This is probably related to DWI higher sensitivity to white matter structural changes. Relation of attention deficits specifically with lesions of the deep periventricular white matter is in accordance with conventional MRI studies that related periventricular white matter lesion to increased risk of cognitive dysfunction [28] and dementia [30]. Early lesion of the periventricular fibres that connect the frontal lobes to deep structures, like the basal ganglia, could contribute to disruption of the anterior attentional system. Attention deficits, an integral part of vascular cognitive impairment in nondemented patients [2], could represent the first symptom of a more global cognitive decline leading to dementia. Only one study examined the relation between ADC in white matter lesions and cognitive function, finding no significant correlation, but the authors did not study specifically the frontal region as we did [16]. Our results suggest that using a global approach may not be adequate and that more attention should be drawn to studying ADC alterations directly in specific regions.

With respect to the Digit-Cancelling test, results from NAWM correlations were less significant than those from LWM. This is not unexpected, as structural alterations on NAWM probably represent a lower level of tis-

sue destruction, when compared to visible lesions. Correlation with Raven Colored Progressive Matrices, a measure of nonverbal intelligence, although fairly significant ($p < 0.01$), did not persist after controlling for age, which could indicate an age related, global, cognitive decline, not specifically associated to vascular disease. However, the positive correlation between ADC in NAWM, blood pressure and age indicates that vascular mechanisms are also at the origin of structural changes in NAWM. In general, correlations between frontal NAWM and cognitive function were negative, indicating a trend that could have become significant if we had included a large number of patients.

Our study has some limitations. We did not use automated methods to quantify white matter lesions and did not perform brain volume quantification. In addition, tests to evaluate premorbid intelligence and data on follow-up are lacking. We also did not perform inter- or intraobserver reproducibility tests for image analysis. However, as the different observers were blind to patient identification, as well as to the results of all other tests, and ADC quantification and visual scale ratings were made retrospectively after all patients had been studied, we believe this shortcoming not to have a significant influence on correlation analysis results. The ROI used for periventricular ADC assessment could be considered too large, compared to other studies, which may have had some influence on the correlation analysis results between diffusion and visual scale ratings. Contrary to other studies, we did not use diffusion tensor imaging (DTI) techniques, which are considered to be more specific than ADC in detecting white matter structural changes. Regarding correlation results, we should also mention that the majority of patients were taking anti-hypertensive medication, which could have influenced correlation between imaging findings and blood pressure. Unfortunately, there are not enough patients on the nonmedicated group to perform a separate analysis. As main advantages of the present study, we underline the small number of diffusion studies in patients with white matter lesions, ADC measurement in both LWM and NAWM, and use of regional scores to quantify lesion load.

In conclusion, our findings suggest that severity of ARWML is correlated with worse cognitive function, as well as age and blood pressure. A higher vulnerability of frontal white matter to vascular disease seems to play an important role in executive dysfunction, mainly determined by impairment of attentional skills associated with frontal-subcortical disconnection. This was most expressive regarding DWI results, underlining that conventional MRI images may not represent the true extent of cognitive decline.

■ **Acknowledgements** Supported by a grant from Bristol Myers Squibb – Portugal.

References

- Hachinski VC, Potter P, Merskey H (1987) Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 44(1):21–23
- Pantoni L, Garcia JH (1995) The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke* 26(7):1293–1301
- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST (2003) Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2(2):89–98
- Tupler LA, Coffey CE, Logue PE, Djang WT, Fagan SM (1992) Neuropsychological importance of subcortical white matter hyperintensity. *Arch Neurol* 49(12):1248–1252
- Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R (1986) Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 17(6):1084–1089
- Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, Rhyne RL, Garry PJ, Rosenberg GA (1989) Clinical significance of MRI white matter lesions in the elderly. *Neurology* 39(11):1470–1474
- Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Dusek T, Zach E, Reinhart B, Grieshofer P, Freidl W, Eber B, Schumacher M et al. (1993) Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities: a study of 150 normal volunteers. *Neurology* 43(12):2490–2494
- Helenius J, Soine L, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T (2002) Leukoaraiosis, ischemic stroke, and normal white matter on diffusion-weighted MRI. *Stroke* 33(1):45–50
- Sullivan EV, Adalsteinsson E, Hedehus M, Ju C, Moseley M, Lim KO, Pfefferbaum A (2001) Equivalent disruption of regional white matter microstructure in ageing healthy men and women. *Neuroreport* 12(1):99–104
- Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Shen Y, O'Sullivan M, Howe FA, Clark CA, Morris RG, Markus HS (2006) White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology* 66(2):217–222
- Head D, Buckner RL, Shimony JS, Williams LE, Akbudak E, Conturo TE, McAvoy M, Morris JC, Snyder AZ (2004) Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb Cortex* 14(4):410–423
- Madden DJ, Whiting WL, Huettel SA, White LE, MacFall JR, Provenzale JM (2004) Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time. *Neuroimage* 21(3):1174–1181
- O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS (2001) Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* 57(4):632–638
- Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Lim KO, Adalsteinsson E, Moseley M (2000) Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 44(2):259–268
- Shenkin SD, Bastin ME, Macgillivray TJ, Deary IJ, Starr JM, Rivers CS, Wardlaw JM (2005) Cognitive correlates of cerebral white matter lesions and water diffusion tensor parameters in community-dwelling older people. *Cerebrovasc Dis* 20(5):310–318
- O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SC, Markus HS (2004) Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(3):441–447
- Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9:179–186
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.) Washington, DC: American Psychiatric Association
- Raven JC, Court JH, Raven J (1977) *Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales*. London, HK Lewis
- Lezak MD (1983) *Neuropsychological Assessment*. 2nd ed. New York, NY: Oxford Univer Press
- Ferris SH (2003) General measures of cognition. *Int Psychogeriatr* 15 (Suppl 1):215–217
- Wahlund LO BF, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjogren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P (2001) European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 32:1318–1322
- de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM (2000) Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 47(2):145–151
- Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC (2002) Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(2):217–220
- Price CC, Jefferson AL, Merino JG, Heilman KM, Libon DJ (2005) Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology* 65(3):376–382
- Koga H, Yuzuriha T, Yao H, Endo K, Hiejima S, Takashima Y, Sadanaga F, Matsumoto T, Uchino A, Ogomori K, Ichimiya A, Uchimura H, Tashiro N (2002) Quantitative MRI findings and cognitive impairment among community dwelling elderly subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(6):737–741
- Gunning-Dixon FM, Raz N (2003) Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study. *Neuropsychologia* 41(14):1929–1941
- O'Brien JT, Wiseman R, Burton EJ, Barber B, Wesnes K, Saxby B, Ford GA (2002) Cognitive associations of subcortical white matter lesions in older people. *Ann N Y Acad Sci* 977:436–444
- Heilman KH, Valenstein E (2003) *Clinical Neuropsychology*. 4th ed. New York, NY: Oxford Univer Press
- Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM (2004) Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 61(10):1531–1534
- Pergener TV (1998) What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 316:1236–1238