



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Lesão da Substância Branca Cerebral (Leucoaraiose)

**António Pedro de Sousa Fernandes**

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

Orientador: Dr. Pedro Simões Rosado

Covilhã, Maio de 2012



# Dedicatória

À minha família.



# Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Pedro Simões Rosado, pela aceitação, pelo apoio e estímulo na elaboração e concretização deste trabalho.

À Dra. Rosa Maria Pereira Saraiva, Coordenadora do Núcleo de Documentação do CHCB, pela simpatia e disponibilidade na cedência de artigos imprescindíveis para o desenvolvimento da tese.

À Doutora Maria Esmeralda Castro Sampaio pela ajuda na apresentação formal e final do texto escrito.

À família e amigos, pela incondicional paciência em compreender a minha total disponibilidade e ligação a este projeto.



## Resumo

As lesões da substância branca cerebral ou leucoaraiose são um achado neurorradiológico comum na população idosa e principalmente nos indivíduos com fatores de risco cardiovasculares, tais como: hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia, existindo atualmente evidência crescente da sua associação com doença cerebrovascular, déficit cognitivo e morte. O comprometimento neuropsiquiátrico difere do da Doença de Alzheimer, sendo caracterizado por um quadro sintomático frontosubcortical com apatia, lentidão mental, disfunção executiva, perturbação da marcha e equilíbrio, distúrbios urinários e comprometimento cognitivo global. A síndrome demencial, que muitas vezes se desenvolve, é definida como Demência Vascular Subcortical, fazendo parte dum grupo heterogêneo de défices cognitivos, de causa vascular. A transição de uma vida autônoma para a dependência constitui um acontecimento crucial na vida pessoal, familiar e social do idoso. Deste modo, a incapacidade relacionada com a idade, é um desafio social e económico da sociedade moderna.

As lesões da substância branca podem ser detetadas e quantificadas, através da Tomografia Computorizada ou da imagem por Ressonância Magnética, sendo esta última mais sensível. Estas lesões podem ser divididas em lesões da substância branca periventricular e lesões da substância branca profunda ou subcortical. Apesar do significado destes termos variar, de estudo para estudo e a própria classificação ser ainda debatida, diferenças nos mecanismos patogénicos podem fornecer pistas para perceber a fisiopatologia de muitas síndromes, associada a estas alterações.

Apesar da extensa pesquisa sobre as lesões da substância branca, este continua a ser um assunto de discordância, intenso debate, e objeto de investigação.

## Palavras-chave

Leucoaraiose, demência vascular subcortical, leucoencefalopatia microangiopática, doença da substância branca.



# Abstract

Cerebral white matter lesions or leukoaraiosis are common neuroradiologic findings among old people, especially in individuals with cardiovascular risks, such as arterial hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia. Nowadays there is ongoing evidence of their connection with cerebrovascular disease, cognitive impairment and death. Neuropsychiatric manifestations differs from Alzheimer's Disease, because it is characterized by a frontosubcortical clinical picture with apathy, mental slowness, executive dysfunction, equilibrium and motor disturbances, urinary urgency and general cognitive deficits. The demential syndrome is defined as Subcortical Vascular Dementia and it is included in an heterogeneous group of cognitive deficits with vascular causes. The crucial event is losing personal autonomy and being thereafter dependent on family and society. Therefore, the age related incapacity is a social and economic challenge in today's society.

White matter lesions can be detected and measured by computerized tomography or magnetic resonance imaging, which is more reliable. These lesions can be divided in periventricular white matter lesions and subcortical or deep white matter lesions. According to the studies developed in this area and the still debated classification, the significance of these terms vary. However, differences in pathogenic mechanisms may provide clues to understand the pathophysiology of many syndromes associated with these changes.

In spite of the extensive research on white matter lesions, it is still a controversial matter, being a reason for strong debate and object of investigation.

## Keywords

Leukoaraiosis, subcortical vascular dementia, microangiopathic leukoencephalopathy, white matter disease.



# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução	1
2. Objetivos	3
3. Metodologia	4
4. Desenvolvimento	5
4.1. Classificação	5
4.2. Patologia e Fisiopatologia	8
4.3. Características Imagiológicas	13
4.4. Progressão da Leucoaraiose	16
4.5. Manifestações Clínicas	19
4.6. Leucoaraiose e Acidente Vascular Cerebral	24
4.7. Fatores de Risco	26
4.8. Potenciais Biomarcadores	30
4.9. Prevenção e Tratamento	31
5. Conclusão	35
6. Bibliografia	36



# Lista de Figuras

Figura 1 - Sinal hiperintenso da região periventricular da substância branca detetado em sequência FLAIR na imagem por RM .....	6
Figura 2 - Sinal hiperintenso da substância branca profunda detetado em sequência FLAIR na imagem por RM.....	7
Figura 3 - Esquema representativo de duas vias fisiopatológicas de lesão cerebral isquêmica..	9
Figura 4 - Esquema representativo dos fatores responsáveis pela isquemia cerebral e hipoperfusão nos idosos .....	10
Figura 5 - Imagem por tensor de difusão .....	14
Figura 6 - Imagens por RM no início do estudo e após 6 anos de seguimento de 3 participantes no Austrian Stroke Prevention Study .....	17



# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Progressão da leucoaraiose em estudos de imagem por RM em idosos ..... 16



# Lista de Acrônimos

AAC	Angiopatia Amilóide Cerebral
AB42	Fragments de aminoácidos da substância B amilóide 42
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividades de Vida Diária
CADASIL	<i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy</i> (arteriopatia cerebral autossômica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia)
CCV	Comprimento Cognitivo Vascular
DA	Doença de Alzheimer
DCV	Doença Cerebrovascular
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DP	Densidade Protónica
DV	Demência Vascular
DVIS	Doença Vascular Isquémica Subcortical
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
HTA	Hipertensão Arterial
ITD	Imagem por Tensor de Difusão
ITM	Imagem por Transferência de Magnetização
LA	Leucoaraiose
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LSB	Lesão da Substância Branca
NFL	Neurofilament light protein
PCR	Proteína C Reactiva
P-tau 181	Proteína Tau hiperfosforilada
RM	Ressonância Magnética
SBAN	Substância Branca de Aparência Normal
T-tau	Proteína tau total
TC	Tomografia Computorizada



# 1 - Introdução

O termo Leucoaraiose (LA) (do Grego leuko, branco, e araiosis, rarefação) foi introduzido em 1987 por Hachinski e seus colaboradores, Potter e Merskey, para definir áreas bilaterais e simétricas de substância branca, nas regiões periventricular e no centro semi-oval, que apareciam hipodensas na Tomografia Computorizada (TC). (1,2) Mais tarde, foram identificadas áreas hiperintensas através de imagem por Ressonância Magnética (RM) na sequência T2, sendo normalmente designadas por lesões da substância branca (LSB) relacionadas com a idade. (3) Outros termos foram utilizados para descrever estas lesões, como por exemplo, “alterações da substância branca”, “objetos luminosos não identificados” ou “lesões subcorticais acidentais”. As alterações da substância branca são comuns em várias doenças, mas o termo LA deve ser reservado para quando nenhuma doença específica é identificada. (4)

Estas alterações são comuns na população idosa, (5) e estão relacionadas com fatores de risco cardiovasculares, tais como *diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial (HTA) e dislipidemia, sendo responsáveis por várias condições médicas, nomeadamente défice cognitivo, sintomas depressivos, disfunção urinária e défices motores, que contribuem para perda de independência nas atividades de vida diária (AVD) e, conseqüentemente, para a diminuição da qualidade de vida do indivíduo. (3) Em cerca de um terço dos casos, estas alterações são moderadas ou severas. (6)

Apesar da fisiopatologia destas alterações não estar ainda completamente compreendida, considera-se que, dada a elevada vulnerabilidade da substância branca à isquemia devido à sua vascularização terminal e aos fatores de risco vasculares associados, estas lesões surgem da isquemia crónica da substância branca subcortical. (7)

Ao longo dos últimos dez anos, o conhecimento foi-se construindo através da prevalência, significado clínico e prognóstico da LA. Hoje sabemos que estas alterações são comuns nos indivíduos idosos clinicamente saudáveis. (8) No entanto, estes achados neurorradiológicos não devem ser considerados benignos, uma vez que estão associados a disfunção cerebral. (9,10) Além disso, tem sido demonstrado que a LA representa um marcador de mau prognóstico, particularmente no que diz respeito ao aumento da mortalidade e risco de demência. (1) A presença de LA foi também identificada como um marcador de prognóstico menos favorável no Acidente Vascular Cerebral (AVC), estando relacionada com o aumento do risco de hemorragia, em doentes sujeitos a trombólise. (5)

Um dos desafios com que o médico se depara, quando avalia doentes com comprometimento cognitivo, é a interpretação da LA demonstrada nos exames neurorradiológicos. A Demência Vasculiar (DV) é a segunda causa de demência nos idosos, sendo a primeira, a Doença de Alzheimer (DA). (11) O papel das LSB na DV é ainda bastante controverso, o que se traduz, conseqüentemente, em dificuldades de diagnóstico, terapêutica e prognóstico.

São vários os estudos sobre a prevalência da LA na população. Esta varia de 5 a 90%, dependendo do desenho do estudo, população estudada e escalas de avaliação. (12) O estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (13) reportou uma prevalência de 24.6% em indivíduos com idades compreendidas entre os 55 e os 72 anos; o *Cardiovascular Health Study* (8) verificou uma prevalência de 33% em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos e o *Rotterdam Scan Study* (6) uma prevalência de 27% em indivíduos dos 65 aos 84 anos de idade. Esta ampla variabilidade de resultados poderá ser explicada por diferenças metodológicas existentes entre os estudos, como por exemplo, métodos distintos de avaliação imagiológica e diferenças nos fatores de risco e comorbilidades presentes nas populações estudadas. Estas diferenças tornam difícil saber se a prevalência das LSB se alterou ao longo do tempo.

Em Portugal, o fenómeno de envelhecimento da população, caracterizado pelo aumento da população idosa e pela redução da população jovem, agravou-se na última década. Quinze por cento da população, residente em Portugal, encontra-se no grupo etário mais jovem (0-14 anos) e cerca de 19% pertence ao grupo dos mais idosos, com 65 ou mais anos de idade. O índice de envelhecimento da população é de 129, o que significa que, por cada 100 jovens, há hoje 129 idosos. Em 2001, este índice era de 102. (14) Estima-se que, no ano de 2060, a proporção de idosos representará cerca de 32,3% do total da população portuguesa. (15) Tendo em conta o contexto demográfico exposto e, assumindo que as LSB são um achado neurorradiológico frequente na população idosa, (16) estima-se que a sua prevalência aumentará no futuro.

Dada a elevada frequência das LSB nos indivíduos idosos e a sua importância clínica, o interesse sobre este tema tem aumentado nos últimos anos, nomeadamente no que diz respeito à sua patologia, epidemiologia, fatores de risco e opções de tratamento.

## 2 - Objetivos

Este trabalho de revisão tem como objetivo, resumir a literatura disponível sobre a lesão da substância branca cerebral (leucoaraiose). Deste modo, pretende-se abordar vários aspetos relacionados com este tema, nomeadamente, definição, epidemiologia, fisiopatologia, características imagiológicas, manifestações clínicas, fatores de risco e tratamento.

### 3 - Metodologia

Na elaboração desta revisão, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados Medline ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) e b-on ([www.b-on.pt](http://www.b-on.pt)) utilizando, para tal, as seguintes palavras-chave: “*leukoaraiosis*”, “*subcortical vascular dementia*”, “*microangiopathic leukoencephalopathy*” e “*white matter disease*”. Associadas a estas palavras, foram utilizadas outras, nomeadamente, “*pathophysiology*”, “*depression*”, “*cognition*”, “*stroke*”, “*risk factors*”, “*treatment*”. Aquando da pesquisa, não houve restrição de data. Porém, houve restrição do idioma para português, espanhol e inglês. Foram também utilizados dados do Instituto Nacional de Estatística ([www.ine.pt](http://www.ine.pt)).

## 4 - Desenvolvimento

### 4.1 - Classificação

Fazekas (17) *et al.* foram os primeiros a classificar as alterações da substância branca, de acordo com a sua localização em LSB periventricular - contíguas com as margens dos ventrículos laterais - e LSB profunda ou subcortical - localizadas separadamente dos ventrículos laterais, na substância branca subcortical. (18) No entanto, tem-se questionado se estas lesões representam subcategorias distintas, na sua etiologia, apresentação e taxas de progressão, ou se devem ser consideradas como uma única identidade.

Na região periventricular, as lesões podem ser classificadas semi-quantitativamente de acordo com a área abrangida: adjacente ao corno frontal (*frontal capping* ou coifa frontal), adjacente à parede lateral dos ventrículos laterais (*bands*) e adjacente ao corno occipital (*occipital capping* ou coifa occipital), (12) numa escala de 0 a 3: “0” (ausente); “1” (coifas ou linhas hiperintensas finas, periventriculares); “2” (*halo ténue*); “3” (hiperintensidades periventriculares irregulares, que se estendem até à substância branca profunda) (fig. 1). (18)

Na região profunda e/ou subcortical, as lesões podem ser classificadas numa escala de 0 a 3: “0” (ausente), “1” (puntiformes - lesões isoladas < 10 mm e/ou áreas de lesões agrupadas < 20 mm em qualquer diâmetro); “2” (precocemente confluentes - lesões isoladas de 10 a 20 mm ou lesões agrupadas > 20 mm em qualquer diâmetro e não mais do que pontes de ligação entre as lesões); “3” (confluentes - lesões que se apresentam disseminadas > 20 mm em qualquer diâmetro e que demonstrem confluência evidente entre as lesões) (fig. 2). (18)

Com o tempo, as lesões precocemente confluentes têm tendência a progredir para lesões confluentes. Alguns autores defendem que as alterações puntiformes têm, provavelmente, etiologia não isquémica, nomeadamente ampliação do espaço perivascular ou heterotopia das células ganglionares, enquanto que as lesões precocemente confluentes e confluentes estão relacionadas com a doença dos pequenos vasos, representando destruição isquémica incompleta, muitas vezes com transição focal para verdadeiros enfartes. (19,20)

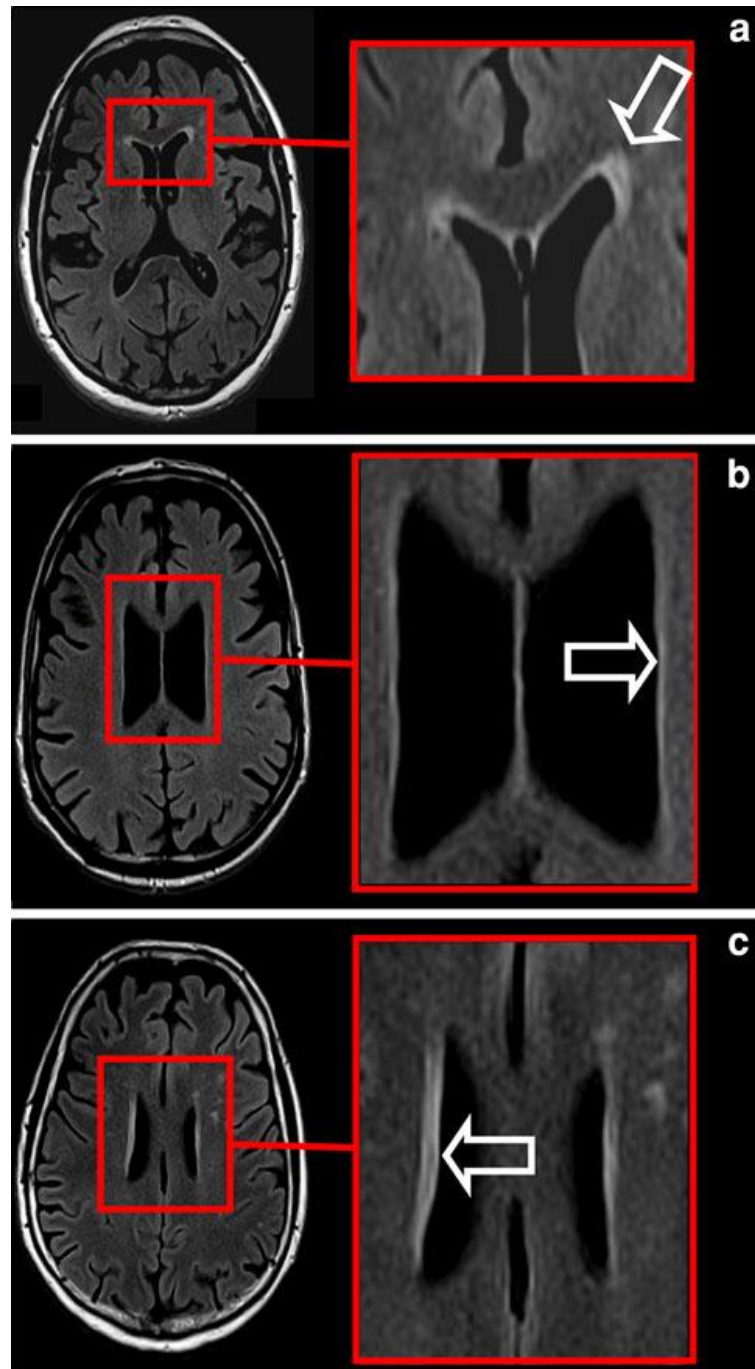


Fig. 1 - Sinal hiperintenso da região periventricular da substância branca detetado em sequência FLAIR na imagem por RM. As setas mostram caps (a), linhas hiperintensas finas periventriculares (b) e halo ténue (c). Adaptado de (21).

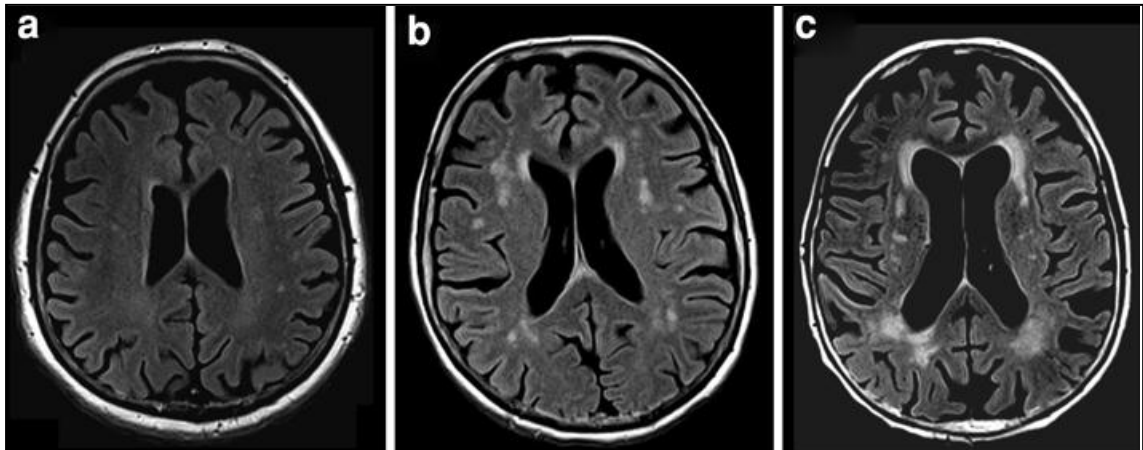


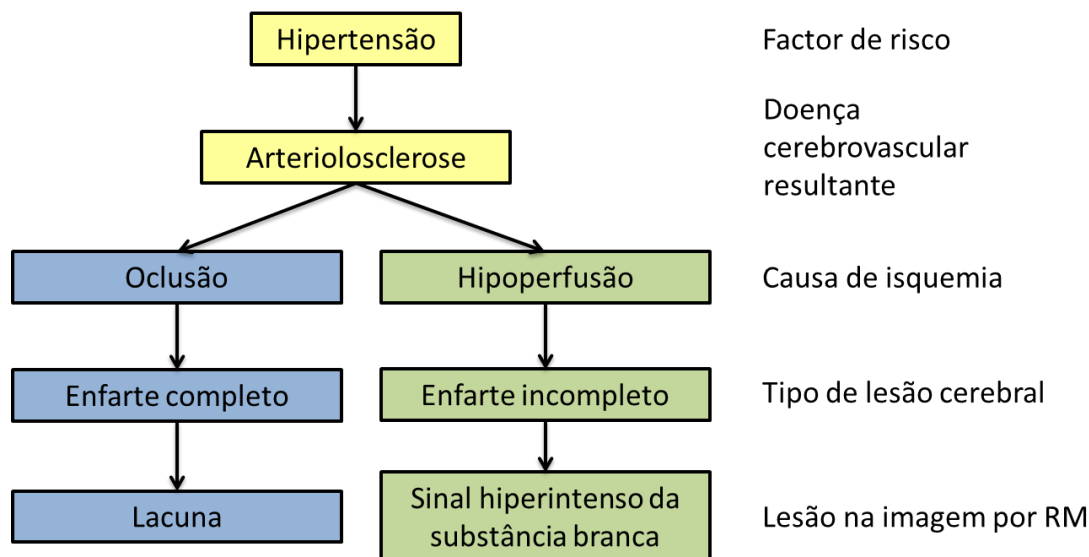
Fig 2 - Sinal hiperintenso da substância branca profunda detetado em sequência FLAIR na imagem por RM. Visualizam-se lesões puntiformes (a), precocemente confluentes (b) e confluentes (c). Adaptado de (21).

LSB menos extensas estão relacionadas com edema periventricular ou perturbações no transporte do líquido cefalorraquidiano (LCR), sendo comum no envelhecimento normal. (20,22,23) Por outro lado, lesões mais extensas têm, provavelmente, etiologia vascular, independentemente da sua localização. Existe uma forte associação entre os fatores de risco e a doença vascular, quando o volume das lesões é extenso, o que poderá levar a concluir que a patologia subjacente às lesões, depende mais da sua extensão global do que da sua categorização, em periventricular ou profunda. (17)

## 4.2 - Patologia e Fisiopatologia da Leucoaraiose

A fisiopatologia responsável pelo aparecimento e desenvolvimento das LSB é ainda pouco conhecida. No entanto, a forte associação epidemiológica que existe entre a LA e várias doenças cerebrovasculares (DCV) sugere que a isquemia poderá ser um fator predominante na sua fisiopatologia. Os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da LA, tais como envelhecimento, HTA crónica e DM, partilham em comum, o tipo de alterações produzidas nas pequenas artérias penetrantes e arteríolas da substância branca cerebral, nomeadamente, a substituição de células musculares lisas por material fibro-hialino, com espessamento da parede vascular e estreitamento do lúmen (arteriosclerose). A arteriosclerose, quase sempre presente na áreas de LSB, constitui um dos principais fatores, responsável pelo comprometimento da irrigação sanguínea da substância branca, e, conseqüentemente, pela formação de áreas isquémicas localizadas de necrose e cavitação (lacunas) ou áreas de rarefação difusa (LA). (7) Os enfartes lacunares são produzidos por isquemia focal e oclusão completa dos vasos, enquanto as LSB se formam, a partir da oclusão incompleta e hipoperfusão. (24)

A figura 3 esquematiza as duas vias principais, através das quais a isquemia pode provocar lesão cerebral. Enquanto na via da esquerda, a oclusão completa do lúmen arteriolar, devido a arteriosclerose, leva à formação de lacunas, na via da direita, a hipoperfusão de múltiplas arteríolas é responsável por enfartes incompletos e difusos da substância branca, com o conseqüente aparecimento de hiperintensidades na imagem por RM. Presume-se que as lacunas e as LSB possam resultar dos mesmos mecanismos fisiopatológicos e, na prática, ocorre sobreposição dos dois, sendo frequente a presença de lacunas e de LSB, no mesmo indivíduo. (25) No entanto, outros autores defendem que a fisiopatologia das lacunas é diferente da da LA. (26)



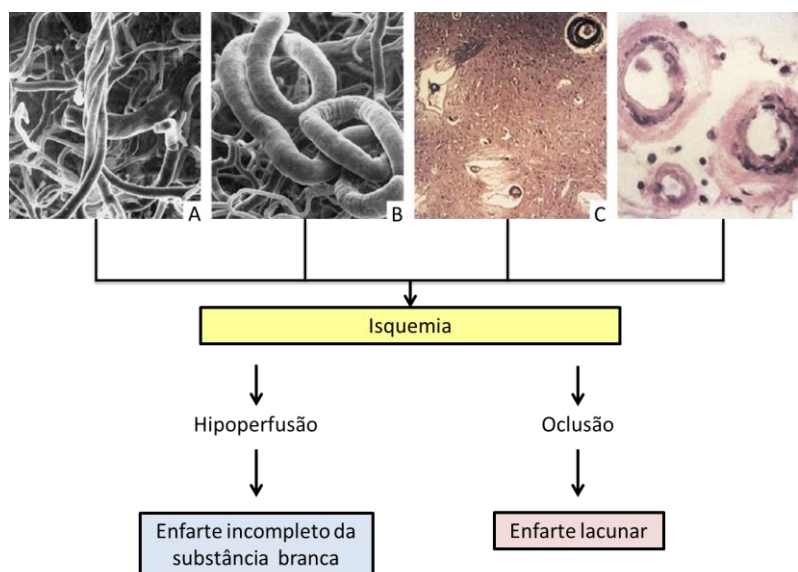
**Figura 3 - Esquema representativo de duas vias fisiopatológicas de lesão cerebral isquêmica.** A via da esquerda é iniciada pela oclusão do lúmen arterial, levando ao aparecimento de áreas discretas de enfarte completo (enfarte lacunar). A via da direita é definida por estenoses críticas e hipoperfusão de múltiplas arteríolas que irrigam a substância branca, levando ao aparecimento da LA.

A irrigação sanguínea da substância branca provém de múltiplas artérias penetrantes, longas e paralelas, com origem na rede arterial localizada na superfície cerebral. Estas artérias penetrantes provêm dos vasos subaracnóides e cursam através do córtex, perpendicularmente à superfície cerebral, progredindo na substância branca ao longo do trajeto das fibras nervosas mielinizadas. Estes vasos medem cerca de 20 a 50 mm de comprimento, dependendo da sua tortuosidade. Na sua origem, o diâmetro médio destas artérias medulares é de 100 a 200  $\mu\text{m}$ ; este calibre permanece inalterado até ao fim de cada vaso, a alguma distância da parede dos ventrículos laterais. Estes vasos dão origem a pequenas ramificações que irrigam a substância branca. A região de substância branca, imediatamente adjacente à parede dos ventrículos laterais, recebe suprimento sanguíneo dos vasos ventriculofugais que têm origem nas artérias subependimárias; estes ramos têm origem nas artérias coroidais ou dos ramos terminais dos *rami striati*. As artérias ventriculofugais irrigam partes dos gânglios basais, cápsula interna e parte do tálamo. Foi sugerido que este padrão de vascularização possa comprometer a região fronteira da substância branca periventricular, que é particularmente suscetível de ser lesionada, devido à diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. As fibras-U e o corpo caloso são normalmente poupados das alterações da LA, devido à sua própria vascularização. (7)

A ocorrência de LSB aumenta exponencialmente após os 65 anos de idade, o que realça a importância das alterações morfológicas da microvasculatura na sua patogénese. (27) As arteríolas que irrigam a substância branca profunda apresentam um longo trajeto no

cérebro e, com o avanço da idade, têm maior tendência para adquirir uma forma tortuosa, sendo este um achado comum, após os 70 anos de idade. A tortuosidade geralmente tem início abrupto, assim que a arteríola passa do córtex para a substância branca, sugerindo uma maior vulnerabilidade para que este fenômeno ocorra na substância branca; Esta aumenta o comprimento do vaso, o que por sua vez leva à perda de energia cinética do fluxo sanguíneo, sendo necessária uma maior pressão arterial para manter o fluxo. Deste modo, a tortuosidade dos vasos poderá ser um dos fatores contribuintes para o desenvolvimento de LA. (28) Além disso, o lúmen das arteríolas medulares nos idosos vai progressivamente reduzindo, devido à arteriosclerose. Ao microscópio óptico, são visualizadas fibras de colagénio lamelares e deposição de substâncias fibro-hialinas na camada adventícia. Ao microscópio electrónico, é visível a proliferação de fibras de colagénio e acumulação de detritos celulares e material amorfo na subadventícia. (25)

Na figura 4, é possível observar os fatores responsáveis pela hipoperfusão e isquemia cerebral nos indivíduos idosos.



**Figura 4 - Esquema representativo dos fatores responsáveis pela isquemia cerebral e hipoperfusão nos idosos.** As alterações morfológicas dos vasos cerebrais relacionadas com a idade incluem tortuosidade com a formação de emaranhados e alongamento das arteríolas corticais (A), originando alças (B), particularmente das longas arteríolas penetrantes, que irrigam a substância branca profunda. O aumento do comprimento do vaso sanguíneo eleva o limiar da pressão arterial de perfusão da substância branca periventricular, na extremidade distal destes vasos. Além disso, o lúmen está estenosado, devido à arteriosclerose (D), muitas vezes associada a calcificação dos vasos. (C, topo direito). Em condições normais, os mecanismos de autorregulação induzem vasodilatação, em resposta à diminuição da pressão arterial média de perfusão; estes mecanismos encontram-se prejudicados em indivíduos com arteriosclerose e vasos calcificados (C). O cérebro dos idosos está, por isso, mais suscetível à hipotensão e insuficiência cardíaca. A entrega de oxigénio aos tecidos e outras trocas metabólicas encontram-se prejudicadas pelo aumento da espessura da parede dos vasos (D) e *état criblé* (C) consequente ao alargamento dos espaços perivasculares de *Virchow-Robin*. Adaptado de (25).

Nos indivíduos com LA, a densidade vascular cerebral encontra-se diminuída cerca de 20%. Com a diminuição dos vasos, a angiogénese é estimulada pela hipoxia. No entanto, com o avanço da idade, a capacidade de angiogénese cerebral sofre um declínio, o que, por sua vez, conduz à hipoxia da substância branca. (29)

As alterações da regulação da pressão arterial poderão contribuir para a patogénese da LA. Os indivíduos com LA apresentam, frequentemente, não só níveis elevados de pressão arterial, mas também alteração do ritmo circadiano, caracterizado por perda da queda noturna fisiológica da pressão arterial e por ampla flutuação diária. A observação de crises de hipotensão, frequentes em indivíduos com LA, é consistente com a presença de comprometimento da autorregulação cerebral, em indivíduos hipertensos com LA severa, uma vez que a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral se encontra deslocada para um intervalo mais estreito de valores de pressão arterial mais elevados. Assim, a incapacidade dos vasos arterioloscleróticos em dilatar, em resposta à diminuição do fluxo sanguíneo, poderá conduzir a uma maior vulnerabilidade da substância branca à hipoperfusão e subsequente isquemia, mesmo para níveis de pressão arterial considerados normais para indivíduos normotensos. Eventualmente, a permeabilidade dos vasos poderá estar comprometida, devido à lesão endotelial, levando à quebra da barreira hemato-encefálica, com conseqüente extravasamento de macromoléculas para o espaço intersticial e parênquima cerebral, lesando, desta forma, os neurónios e as células da glia. Estas áreas danificadas podem aparecer como LSB, nos exames neurorradiológicos e nos cortes histológicos. (7) O efeito cumulativo destes fatores é responsável pela redução do fluxo sanguíneo cerebral basal, presente nos indivíduos com LA, e conseqüente hipoperfusão cerebral. (7) As LSB podem, por isso, resultar da isquemia crónica, da quebra da barreira hemato-encefálica e extravasamento de substâncias tóxicas para o cérebro, ou uma combinação de ambos os mecanismos.

As características patológicas da LSB incluem: palidez difusa da mielina (poupando as fibras em U), gliose astrocítica reativa, dilatação dos espaços periventriculares, perda de oligodendrócitos com conseqüente rarefação, espongiose (vacuolização) e perda de mielina e axónios, sem necrose definitiva (enfarte incompleto da substância branca). Estas alterações podem, por fim, culminar em necrose da substância branca e formação de lacunas. Nas áreas de LA, a arteriolosclerose dos vasos é invariavelmente encontrada, com espessamento da parede dos vasos, estreitamento do lúmen e calcificação tardia, sendo considerada um dos principais fatores responsáveis pela patogénese das alterações da substância branca nos idosos (7,24,25)

Outro achado comum nos indivíduos com LA é a colagenose venosa periventricular, uma condição degenerativa, frequentemente observada nos idosos. Um aumento da espessura

da parede das veias e vénulas da substância branca periventricular resulta no estreitamento ou mesmo oclusão dos vasos o que, por sua vez, leva ao comprometimento do retorno venoso. Deste modo, poderá ocorrer isquemia crónica e/ou edema da substância branca, com o consequente aparecimento das alterações da LA. (28)

### 4.3 - Características Imagiológicas

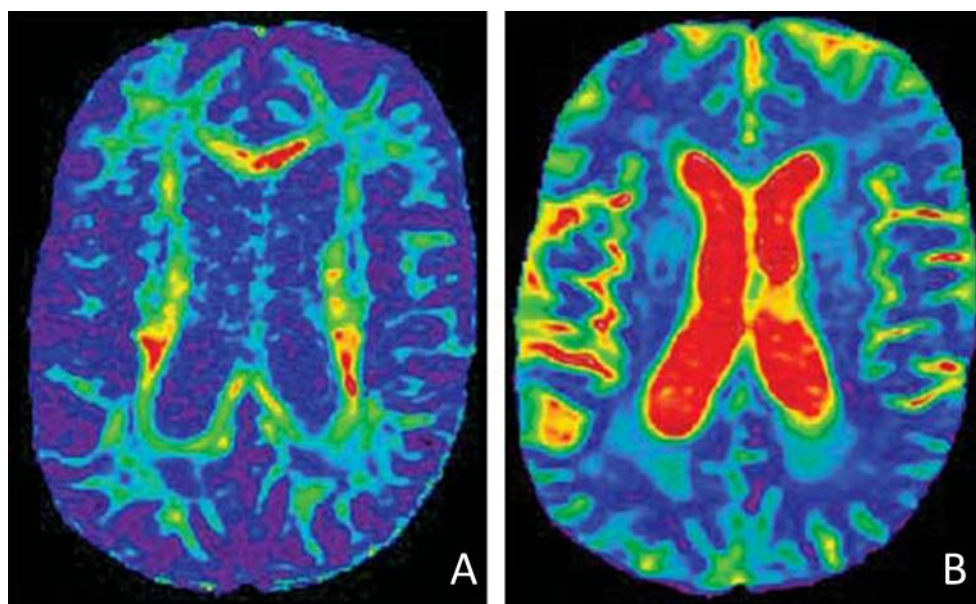
As LSB aparecem como áreas de baixa atenuação na TC e como áreas de sinal elevado na imagem por RM na sequência T2 ou em FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*). A imagem por RM é mais sensível do que a TC, principalmente na detecção de pequenas lesões. (30)

Devido ao elevado teor em água e à degeneração das estruturas macromoleculares, as LSB têm diferentes índices de relaxamento, quando comparadas com a substância branca sem alterações e, por isso, apresentam um sinal mais elevado, nas sequências de pulso *spin echo* na imagem por RM na sequência T2, na sequência de densidade protônica (DP) e em FLAIR. No entanto, a extensão das lesões pode não ser a mesma nas diferentes imagens. (31) A sequência FLAIR é bastante sensível à patologia da substância branca pois, ao anular o sinal do LCR, permite uma boa visualização da região periventricular e reduz o sinal da substância cinzenta, otimizando assim o contraste com a área circundante à lesão. As imagens em FLAIR permitem também distinguir entre LSB e lacunas, pois estas últimas apresentam uma aparência semelhante à do LCR. (21) Contudo, as imagens obtidas em FLAIR podem sobrestimar as lesões e são também menos sensíveis na detecção de alterações na fossa posterior. As imagens obtidas em FLAIR demonstram uma sensibilidade e especificidade de, aproximadamente, 95% e 71% para a LSB periventricular e de 86% e 80% para a LSB profunda, respetivamente. Apesar das sequências em T2 e DP apresentarem uma sensibilidade elevada, a taxa de falsos negativos não deve ser negligenciada. Por isso, a combinação das imagens obtidas nas sequências FLAIR e em T2, por exemplo, poderão reduzir os falsos positivos e aumentar a delimitação das lesões. (32)

A imagem por tensor de difusão (ITD) e a imagem de transferência de magnetização (ITM) são atualmente as duas técnicas mais promissoras, no que diz respeito ao acesso mais direto da composição e integridade da estrutura da substância branca. Estes dois métodos têm sido utilizados para explicar a razão pela qual o comprometimento cognitivo em indivíduos com LSB ultrapassa o esperado, apenas pelo volume da lesão. (21) Foi demonstrado que a doença dos pequenos vasos leva à perda de integridade da substância branca, na chamada substância branca de aparência normal (SBAN), visualizada na imagem por RM, um achado que tem sido relacionado com o declínio cognitivo nos idosos. (33)

A ITD (fig. 5) é uma técnica de imagem por RM que permite medir a mobilidade das moléculas de água nos tecidos cerebrais. (34) Na substância branca normal, o movimento das moléculas de água é restrito pelas fibras orientadas paralelamente e, por isso, a difusão é altamente anisotrópica. A degradação da organização microestrutural da substância branca é acompanhada por alterações dos parâmetros obtidos por ITD: diminuição da anisotropia

fracional e aumento da difusão média. A anisotropia fracional mede a organização e o desenvolvimento da substância branca, através do movimento das moléculas de água no tecido cerebral. A difusão média permite avaliar a mobilidade de água nos tecidos, que depende das barreiras estruturais a nível celular e subcelular. Deste modo, a ITD constitui um meio não invasivo, capaz de aceder à integridade microestrutural da substância branca. (34) Além disso, indivíduos com LSB apresentam alterações nos parâmetros medidos por ITD, não apenas nas áreas hiperintensas em T2, mas também em áreas de SBAN. Deste modo, a ITD é capaz de detetar alterações na substância branca, antes que estas possam ser visualizadas nas sequências usuais (T2, DP e FLAIR) sendo, por isso, um método promissor para explicar a razão porque as manifestações clínicas, relacionadas com a LSB, superam aquelas esperadas pelo volume de lesão. (35) Dois estudos (34,35) relacionaram a associação entre as variáveis obtidas por ITD e a função cognitiva em indivíduos com LSB e atrofia cerebral, concluindo que a difusibilidade na SBAN está mais fortemente relacionada com a função cognitiva do que o volume de lesão e a atrofia cerebral.



**Fig. 5 - Imagem por tensor de difusão.** Imagens axiais mostrando mapas de anisotropia fracional (A) e difusão média (B). As cores representam valores de cada parâmetro de ITD, sendo que o vermelho representa os valores mais elevados e o azul os mais baixos. Adaptado de (34).

A extensão das alterações na substância branca pode ser avaliada através de escalas visuais ou métodos volumétricos. As escalas visuais [p.e. *Fazekas scale*, (18) *Schmidt scale* (36) e *Scheltens scale*, (37)] constituem um método relativamente fácil e rápido para medir a extensão das alterações na substância branca, mas não mostram em detalhe o tamanho e o

local das lesões e, desta forma, não são precisas para avaliar a progressão das lesões. Por outro lado, as técnicas quantitativas, capazes de medir o volume de lesão, são mais confiáveis, sensíveis e objetivas, fornecendo mais informação sobre a localização e tamanho das lesões, mas, por outro lado, são mais difíceis e morosas de realizar. (38,39) No entanto, foi demonstrada uma boa correlação entre as várias escalas visuais e os métodos volumétricos, sugerindo assim, que os ganhos obtidos com o uso de escalas volumétricas mais sensíveis, na prática clínica diária sobre os métodos visuais mais simples, é limitado. No entanto, como os métodos volumétricos são mais precisos, serão mais desejáveis no contexto de investigação. (38)

#### 4.4 - Progressão da Leucoaraiose

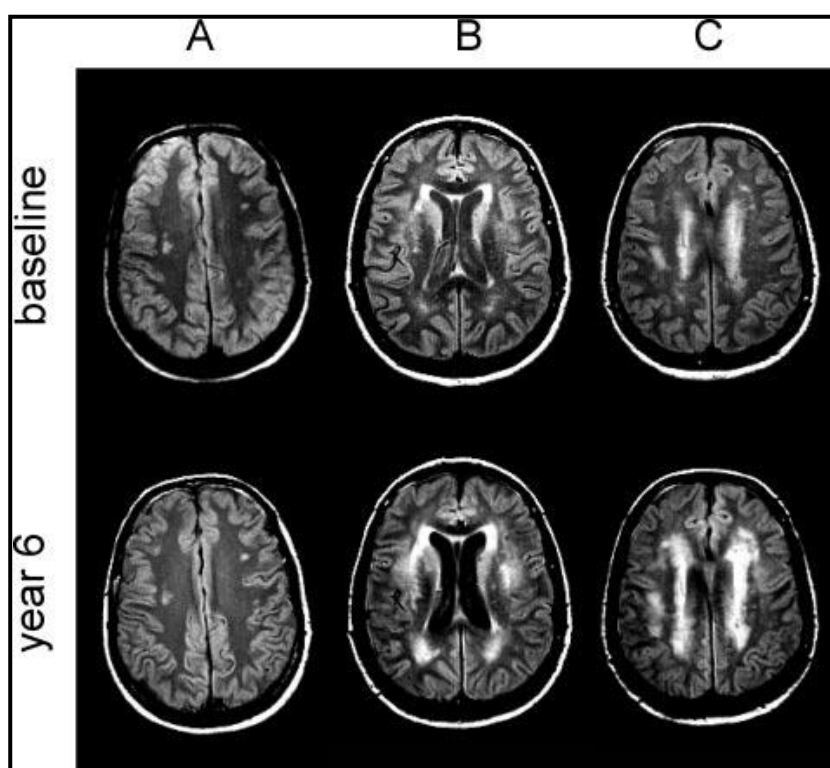
É fortemente evidente a progressão das LSB, como é demonstrado por vários estudos. (10,40-45) A tabela I apresenta resultados de alguns estudos. Apesar de existir uma variação considerável entre eles, não é possível realizar uma comparação direta, devido às diferenças existentes nos grupos estudados e às técnicas de análise utilizadas. Todos eles concluíram que a extensão das lesões, no início do estudo, representa um indicador *major* da progressão subsequente, ou seja, aqueles com lesões mais extensas de base apresentaram um aumento maior de volume de lesões durante o seguimento.

Tabela 1 - Progressão da leucoaraiose em estudos de imagem por RM em idosos.

Estudo	Amostra	Nº de Indivíduos	Anos de Seguimento	Medição	Frequência de Progressão	Aumento de Volume
Schmidt (42)	Residentes na Comunidade	296	6	Medição semiautomática do volume	17.2%	1.4 cm <sup>3</sup>
Van Dijk (43)	Residentes na Comunidade	636	3.3	Modified Rotterdam Progression scale	27% periventricular 32% subcortical	---
Longstreth (10)	Residentes na Comunidade	1919	5	Cardiovascular Health Study Scoring	28%	---
Sachdev (41)	Residentes na Comunidade	51	3	Medição semiautomática do volume	---	6.5 cm <sup>3</sup>

O *Austrian Stroke Prevention Study* (42) demonstrou que as lesões puntiformes não sofreram praticamente aumento de tamanho, enquanto que os indivíduos com lesões precocemente confluentes e confluentes apresentaram um aumento notavelmente rápido do volume. Ao realizar a RM, 3 e 6 anos após o início do estudo, os indivíduos com alterações confluentes de base demonstraram um aumento de volume da lesão de 5 cm<sup>3</sup> e 13 cm<sup>3</sup>, respetivamente. A figura 6 demonstra exemplos da diferente progressão das lesões, de acordo

com o tipo de lesão presente, no início do estudo. Aproximadamente dois terços dos participantes com lesões precocemente confluentes e todos com lesões confluentes apresentaram progressão após 6 anos. Por outro lado, os indivíduos normais, isto é, sem nenhuma alteração, no início do estudo, não apresentaram qualquer anormalidade após os 6 anos e apenas 14% dos participantes com lesões puntiformes apresentaram progressão das mesmas. Estes resultados, juntamente com as conclusões de outros estudos relativos à fisiopatologia da LA, (19,20) indicam que as lesões puntiformes têm, provavelmente, origem não isquêmica e são benignas, enquanto as alterações precocemente confluentes e confluentes têm etiologia isquêmica, são progressivas e malignas.



**Fig. 6-** Imagens por RM no início do estudo e após 6 anos de seguimento de 3 participantes no *Austrian Stroke Prevention Study*. O indivíduo A apresentava lesões puntiformes no início do estudo e, após 6 anos, nenhuma alteração foi visualizada. Os indivíduos B e C apresentavam LSB precocemente confluentes e confluentes no início do estudo, respectivamente. Estes indivíduos demonstraram uma progressão significativa das lesões, após 6 anos. Como está demonstrado em B e C, o padrão de progressão predominante foi o crescimento de lesões preexistentes, em vez da ocorrência de novas anormalidades.

Adaptado de (33).

Apesar da progressão da LA ocorrer de um modo difuso por todo o cérebro, existem algumas variações, de acordo com a região. (41) Assim sendo, o aumento das LSB profunda ou subcortical é maior do que o observado na região periventricular (41,45,46) e as lesões da

região frontal progridem mais do que as localizadas noutras. (21,41,47) Tem sido questionado se as LSB profunda e periventricular representam subcategorias distintas ou se devem ser consideradas como um *continuum*. Foi sugerido que a patogénese destes dois tipos de lesões é diferente, mesmo partilhando vários aspetos em comum. (41)

A afetação predominantemente frontal pode explicar as consequências funcionais da LA, que geralmente levam à diminuição da velocidade de processamento de informação e à síndrome disfuncional executiva. (25,40,48)

A progressão das LSB tende a seguir um padrão geral. As lesões periventriculares formam-se inicialmente na parte superior dos cornos dos ventrículos laterais (*capping*), mas com a progressão da severidade das lesões, estas estendem-se à volta dos ventrículos. A LSB profunda ocorre primariamente nos lobos frontais e, subsequentemente, afecta os lobos parieto-occipitais e, mais raramente, o tronco cerebral e os gânglios basais. As lesões invulgarmente estão presentes nos lobos temporais - uma característica importante da arteriopatía cerebral autossómica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL - *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), uma arteriopatía dos pequenos vasos, autossómica dominante, na qual os lobos temporais estão frequentemente afetados. (49)

## 4.5 - Manifestações Clínicas

As LSB podem ser encontradas em indivíduos com função cognitiva normal, mas a sua progressão está associada a demência. (10) A LA representa um fator de risco independente para o desenvolvimento de síndrome demencial. As LSB poderão ser interpretadas como um biomarcador de envelhecimento cerebral, representando, assim, um risco acrescido para o desenvolvimento de comprometimento cognitivo nos idosos. Alguns indivíduos, apesar de não apresentarem alterações da função cognitiva, têm história de quedas, comprometimento da função executiva e disfunção urinária. (4)

O comprometimento cognitivo vascular (CCV) abrange um grupo heterogêneo de perturbações cognitivas que partilham em comum uma provável causa vascular. O' Brien (11) e colaboradores propuseram que os indivíduos com CCV apresentam um perfil cognitivo específico, no qual a memória está preservada e a função executiva comprometida. Estima-se que cerca de 5% dos indivíduos com idade superior a 65 anos têm CCV. (50) O CCV constitui um assunto de interesse para os clínicos e investigadores, uma vez que é comum, dispendioso e, possivelmente, passível de ser prevenido.

Estima-se que a DV é a segunda causa mais prevalente de demência, sendo a primeira a DA. O conceito de DV surgiu no final dos anos 80, para designar o quadro demencial decorrente da doença cerebrovascular. Recentemente, o conceito foi expandido para CCV, abrangendo assim todo o espectro de alterações cognitivas decorrentes de doença cerebrovascular, desde o comprometimento cognitivo leve até à demência. Os principais subtipos de CCV são: demência pós-AVC; demência por múltiplos enfartes; doença vascular isquémica subcortical (DVIS), com ou sem demência; demência por enfarte estratégico; demência mista - quando existe associação entre DA e DV; comprometimento cognitivo leve vascular. (51)

A DVIS desenvolve-se a partir da doença dos pequenos vasos e hipoperfusão, sendo uma causa frequente de CCV nos idosos, mas muitas vezes subvalorizada. (12) O diagnóstico é baseado em achados radiológicos, nomeadamente na presença de lesão cerebral isquémica subcortical, podendo apresentar-se sob a forma de lesão difusa da substância branca ou por múltiplos enfartes lacunares. (52) Recentemente, foi demonstrado que estes dois subtipos partilham fatores de risco vasculares, sintomas neuropsicológicos e alterações de fluxo sanguíneo em comum, suportando assim a ideia de que a DVIS constitui uma identidade clínica e fisiopatológica relativamente única. (53) No entanto, um outro estudo (24) encontrou uma relação apenas moderada entre as LSB e as lacunas, sugerindo assim, que estas duas entidades possam representar duas expressões distintas da doença dos pequenos vasos.

Vários estudos verificaram uma forte associação entre as LSB e a função cognitiva, (24,52,54,55) tendo todos eles demonstrado, de forma consistente, a associação entre a progressão de LA e déficit cognitivo. Além disso, verificou-se que, tanto as LSB como as lacunas constituem dois achados neurorradiológicos que independentemente, influenciam a função cognitiva. (24,56,57) Foi também demonstrado que as LSB podem causar défices cognitivos subtis em indivíduos não dementes. (8,58)

Os indivíduos com DVIS apresentam, frequentemente, início sintomatológico insidioso, e os achados neurológicos focais são mínimos. (56) No *stroke cohort study* (54) a DVIS esteve associada a alterações motoras, declínio cognitivo progressivo, depressão e dependência nas AVD. As alterações cognitivas incluem declínio cognitivo global e défices na velocidade psicomotora, atenção e função executiva. (artigo 35) A lentidão psicomotora, em particular, parece caracterizar o perfil cognitivo dos indivíduos com DVIS. (52,58)

O *The Austrian Stroke Prevention Study* (9) demonstrou uma interação complexa, entre progressão da LA, atrofia cerebral e funcionamento cognitivo. Neste estudo, a alteração do volume cerebral esteve mais fortemente relacionada com o declínio cognitivo do que o aumento do volume das LSB. A progressão do volume da LSB relacionou-se significativamente com a perda de parênquima cerebral e com a diminuição de *performance* nos testes cognitivos de memória, concetualização e capacidade espaço-visual. É possível que os efeitos prejudiciais das lesões sobre a *performance* cognitiva sejam explicados pela perda de volume cerebral que está, por sua vez, associada ao avanço das lesões. Uma explicação para o efeito da atrofia cerebral em relação à progressão da LSB e déficit cognitivo poderá ser a presença concomitante da DA.

Indivíduos com DVIS apresentam graus mais severos de atrofia cortical e do lobo temporal medial, quando comparados com indivíduos sem estas alterações, (56) o que poderá indicar que a atrofia é uma consequência da isquemia provocada pela doença vascular. Além disso, fatores de risco cardiovasculares foram relacionados com menor volume cerebral e, por sua vez, com défices de atenção, função executiva e funções espaço-visuais. (59) No *Leukoaraiosis and Disability (LADIS) study* (60), um estudo longitudinal multicêntrico europeu, que tem como objetivo central, a investigação do papel das LSB na transição para a incapacidade em indivíduos sem limitações prévias, foi também demonstrado um risco quatro vezes superior de apresentar déficit cognitivo ligeiro, quando coexiste atrofia do lobo temporal medial e lesões severas da substância branca. Por outro lado, indivíduos com apenas uma ou outra alteração (atrofia do lobo temporal medial ou LSB), visíveis na imagem por RM, apresentaram défices cognitivos ligeiros, menos frequentemente. Estes resultados sugerem que poderá haver uma combinação entre os processos patológicos envolvidos na DA e os responsáveis pelas alterações vasculares presentes na LA. A combinação destes marcadores radiológicos poderá ser útil na identificação de indivíduos com risco aumentado de demência.

Foi também colocada a hipótese de que, em indivíduos com DVIS, a presença de déficit de memória seja devida à atrofia do lobo temporal medial, refletindo assim, a coexistência de patologia de DA. É então sugerido que, doentes com boa retenção, mas mau desempenho executivo, sofram de patologia vascular pura. Por outro lado, não está claro que a atrofia do lobo temporal indique DA, ou se é resultante de processos patológicos envolvidos na DVIS “pura”. (54) Foi ainda proposto que a atrofia hipocampal, em doentes com DVIS, resulte da mistura de processos isquémicos e degenerativos. (61)

Foi demonstrado que os indivíduos com DA apresentam pior desempenho nos testes de memória de reconhecimento, enquanto indivíduos com DVIS têm um pior desempenho nos testes de fluência verbal (COWAT - *Controlled Oral Word Association Test*), sugerindo assim, que a utilização de testes neuropsicológicos, que avaliam a memória de reconhecimento e a fluência verbal, poderão ser úteis na distinção dos indivíduos com DA, dos com DVIS. (62)

A associação entre a localização das LSB e a afetação de pontos estratégicos das vias colinérgicas na doença vascular poderá influenciar a apresentação clínica. Assim, alguns estudos demonstraram que as LSB periventricular e subcortical afectam a função cognitiva em diferentes graus, estando a primeira mais relacionada com o comprometimento cognitivo, do que a segunda (58,63,64). A razão pela qual as LSB periventricular e subcortical têm relações diferentes com a função cognitiva, ainda não está definida. São necessários mais estudos que avaliem os circuitos neuronais específicos que sofrem interrupção, para melhor esclarecimento da associação entre a localização anatómica das lesões e as manifestações clínicas na DVIS. (63)

Um dos domínios mais frequente e precocemente afetado nos indivíduos com LSB é a função executiva frontal, (25,54) que inclui a capacidade de volição, planeamento, organização, iniciação e mudança de tarefas, bem como inibição de comportamentos inapropriados e monitorização de objetivos direcionados. A perda da função executiva é um “componente maior” no CCV, conduzindo à perda de capacidade de planeamento e organização de tarefas, memória de trabalho, atenção, concentração, discriminação de estímulos, abstração, flexibilidade concetual e autocontrolo o que, por sua vez, leva ao comprometimento das AVD e conseqüentemente à perda da independência do indivíduo. (56) O'Brien (11) e colaboradores propuseram que a disfunção executiva faz parte dum perfil cognitivo específico que poderá distinguir o CCV da DA. Apesar do comprometimento da função executiva e, especificamente, do raciocínio abstrato ser uma possível característica capaz de diferenciar o CCV da DA, nem todos os estudos concordam com a importância da disfunção executiva no CCV. De facto, a disfunção executiva pode não ser específica do CCV. No entanto, apesar da disfunção executiva não ser específica para CCV, constitui uma característica proeminente desta identidade. (65) Um dos possíveis mecanismos por que a

disfunção executiva ocorre nos indivíduos com LA, é a afetação das conexões entre os gânglios da base e os núcleos do tálamo com o córtex pré-frontal dorsolateral. (63)

As alterações isquémicas da substância branca no lobo frontal estão também relacionadas com alterações da função motora, (66) nomeadamente da velocidade de marcha, equilíbrio e da capacidade em erguer-se da posição sentada, pelo que os indivíduos apresentam frequentemente dificuldades de deambulação e maior propensão para quedas. (3,56,66,67) De facto, as alterações da marcha e do equilíbrio estão frequentemente relacionadas com a LA, sendo já referidas, na clássica descrição de Binswanger. (48) Miguel Viana Baptista (3) e colaboradores demonstraram uma correlação significativa entre as LSB e a *performance* motora em idosos. Neste estudo, a LA esteve associada a alterações do equilíbrio, velocidade de marcha e agilidade dos membros superior e inferior. Esta associação foi estabelecida para as LSB localizadas na região frontal, mas não para as LSB parieto-occipitais, apesar de ambas as regiões apresentarem graus similares de alterações, sugerindo que as perturbações motoras nos indivíduos com LA possam ser originadas pela desconexão das regiões motoras e pré-motoras frontais com os gânglios basais.

Os indivíduos com LA apresentam, frequentemente, limitação nas caminhadas de curta (100 m) e longa (>1km) distâncias, na realização de trabalhos que exijam destreza motora, na participação em atividades moderadas (por exemplo, mover uma mesa, aspirar, jogar golf, *bowling*) ou vigorosas (por exemplo, correr, trabalho de carga, participar em desportos exigentes), subir um lance de escadas, flexão dos joelhos ou inclinação, tomar banho ou vestir-se. A associação entre a LA e alterações da função motora foi mais evidente com as LSB profunda ou subcortical do que com as LSB periventricular, apesar de ser relevante em ambas as regiões. (48) Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na síndrome fronto-subcortical são complexos. Estes poderão estar relacionados com a combinação de fatores de risco cardiovasculares, alterações neuronais relacionadas com a idade e lesão vascular microangiopática, responsáveis por LSB, enfartes lacunares e atrofia do lobo frontal. (56)

O achado de LSB na imagem por RM tem sido associado à presença de alterações urinárias, tais como urgência urinária (68) e incontinência. (69) A disfunção urinária está frequentemente presente em indivíduos com patologia vascular cerebral, sendo uma sequela comum em vítimas de AVC, em particular, a incontinência urinária. Foi demonstrado que a presença de urgência urinária poderá constituir um indicador de lesões severas da substância branca, o que sugere que estas poderão ser responsáveis pela ocorrência de distúrbios urinários, devendo por isso ser suspeitas, em idosos independentes que se queixam de urgência urinária. (68) Num estudo, cujo objetivo era avaliar os sintomas clínicos em relação com o volume das LSB, em doentes com DA, maiores volumes de lesão estiveram associados a incontinência urinária. (70) É provável que as vias responsáveis pelo envio de resposta

inibitória do reflexo miccional estejam lesionadas nos indivíduos com LA, levando assim à hiperreflexia do detrusor. (68)

Apesar do perfil psiquiátrico associado à patologia cerebrovascular ainda não estar completamente estabelecido, vários estudos demonstraram que as LSB estão relacionadas com a presença de sintomas depressivos, (54,71-76) assim como que os indivíduos com estas alterações apresentam pior prognóstico e pior resposta ao tratamento dos sintomas. (74) Num estudo desenvolvido por Groot (72) e colaboradores, indivíduos com idades compreendidas entre os 60 e os 90 anos de idade com LSB, apresentaram um risco três a cinco vezes superior de desenvolver sintomas depressivos, quando comparados com outros, sem alterações. Apesar da exata relação entre a área de LSB e a presença de sintomas depressivos ser controversa, vários autores demonstraram uma associação mais forte entre a presença de sintomas depressivos e LSB profunda do que com LSB periventricular. (71,72) Thomas (77) e colaboradores verificaram que a maioria das LSB profunda, presentes em indivíduos idosos com depressão severa tem, provavelmente, origem isquémica, especialmente quando estas lesões se encontram na região frontal. Surge assim a hipótese da “depressão vascular”, (73) a qual defende que a doença cerebrovascular poderá predispor, precipitar ou perpetuar a síndrome depressiva nos idosos, através da interrupção dos circuitos fronto-estriatais, que ligam o córtex pré-frontal aos gânglios basais. Esta hipótese sugere que a prevenção da DCV poderá reduzir o risco de depressão. Porém, outros estudos não encontraram uma relação significativa, entre a presença de LSB e sintomas depressivos. (56)

## 4.6 - Leucoaraiose e Acidente Vascular Cerebral

As LSB estão significativamente associadas a um risco acrescido de ocorrência de AVC, tanto na população em geral, como em populações de elevado risco com história de AVC ou doença vascular. (78,79)

A LA está relacionada com o aumento da mortalidade e morbidade cardiovascular e prognóstico funcional desfavorável em doentes com AVC. (29) A LA é mais comum e mais severa em indivíduos que sofreram AVC isquêmico ou hemorragia intracerebral, quando comparados com pessoas saudáveis. (79) De acordo com o *Framingham Heart Study*, (80) a presença de lesões severas da substância branca, no início do estudo, mais que duplicou a probabilidade de um AVC futuro. Este resultado vai ao encontro de outros estudos, nomeadamente o *Rotterdam Scan Study* (81) e o *Cardiovascular Health Study*, (10) nos quais foi verificada uma relação evidente entre a LA e o AVC, confirmando assim que a LA é um fator de risco independente para AVC. Estes estudos também demonstraram que o risco de AVC está relacionado com a severidade das LSB, sendo este risco tanto maior quanto for o volume das lesões. Deste modo, a presença de LA poderá ser utilizada para identificar os indivíduos com risco aumentado de AVC, especialmente quando associada a outros fatores de risco cardiovasculares, tais como HTA e DM. (82)

Para além de ser um marcador de risco aumentado de AVC, o volume de LA representa também um forte fator de prognóstico nos doentes com AVC, o que poderá ser explicado pelo facto de que o volume de LA, aquando do AVC isquêmico, está associado ao crescimento (extensão) do tamanho do enfarte. (29,83) Isto sugere que a LA poderá ser interpretada como um indicador de capacidade diminuída, para responder ao episódio isquêmico. (29) A LA poderá representar um marcador de comprometimento da perfusão tecidual, uma vez que está associada a alterações vasculares estruturais e funcionais (estenose arteriolosclerótica, alongamento, tortuosidade e comprometimento da autorregulação). Nos indivíduos com alterações extensas da substância branca, o fluxo sanguíneo basal poderá estar diminuído até 30%. A LA está também associada ao aumento da ativação plaquetar e hiper-coagulabilidade, o que agrava ainda mais a perfusão tecidual no AVC isquêmico agudo. Baixos níveis de anti-oxidantes, o aumento da ativação microglial e a disfunção da barreira hemato-encefálica podem também piorar o prognóstico da lesão tecidual, como resultado da sua associação com a LA. Portanto, é provável que existam vários mecanismos através dos quais a LA influencia o prognóstico da lesão tecidual. (29)

A LA é um fator de risco independente para hemorragia intracerebral após tratamento trombolítico no AVC agudo, (84) sendo este risco maior, quando coexistem enfartes lacunares. (85) Além disso, a LA está também associada a um maior risco de hemorragia

intracerebral, em indivíduos que recebem anticoagulação (varfarina) para prevenção secundária após AVC isquêmico. (86) A pré-existência de alterações crônicas da microcirculação cerebral parece aumentar o risco de ruptura de vasos e subsequente hemorragia. Apesar dos indivíduos com alterações moderadas a severas da substância branca serem mais velhos do que aqueles sem alterações, a LA permaneceu um fator de risco significativo para hemorragia intracerebral após ajuste da idade. (84)

## 4.7 - Fatores de Risco

Os fatores de risco para LA têm sido extensamente investigados e os resultados dos diferentes estudos são, muitas vezes, discordantes, possivelmente devido a diferenças nas metodologias utilizadas. Alguns deles são não-modificáveis, outros são adquiridos e tratáveis e outros podem simplesmente refletir variáveis de confusão.

Vários fatores estiveram associados à progressão da LA, tais como: a idade, (8,10,12,41,87) HTA, (41,44,87,88) pressão diastólica elevada, (8,10,40) DM, (45,88) tabagismo, (10,44) sexo feminino, (6,8,12,44) hiperfibrinogenemia, (87) hiperhomocisteinemia, hipotensão ortostática, (8) extensão das LSB, (40,41,44) enfartes lacunares (44) e corticais, (8,88) bem como doenças cardíacas (25) e cerebrovasculares. (8)

No *The Cardiovascular Health Study*, (8) a idade avançada foi o fator de risco mais fortemente associado com a LA, o que sugere que as alterações visíveis nos indivíduos com LSB poderão, em parte, refletir transformações associadas ao processo de envelhecimento, motivo pelo qual a LA é muitas vezes referida como “doença da substância branca cerebral relacionada com a idade”. No entanto, não está esclarecida a idade em que as LSB aparecem, nem a extensão de lesões que poderá ser considerada “normal”, para determinada idade. Não existe dúvida de que a LA é muito comum nos idosos e que se torna mais prevalente e severa, com o avançar da idade. (5)

Para além da idade, outros factores se relacionaram independentemente com a LA, nomeadamente, a ocorrência de AVC silencioso, pressão arterial sistólica elevada, baixo volume expiratório forçado e baixo estatuto socioeconómico. A associação existente entre AVC silencioso e LA sugere que a fisiopatologia de ambos poderá ser semelhante. Muitos dos fatores que aumentam o risco de LA poderão fazê-lo ao danificar as longas artérias penetrantes na substância branca subcortical e periventricular. O mesmo mecanismo poderá estar envolvido no AVC silencioso, particularmente nos que afetam os gânglios da base e tálamo, irrigados por artérias terminais. (8)

Vários artigos demonstraram que o principal fator de progressão da LA é a extensão das alterações na substância branca de base. (10,40-45) No *The Austrian Stroke Prevention Study*, (42) as lesões precocemente confluentes e confluentes demonstraram um aumento significativo de volume, o que não aconteceu com as lesões puntiformes, que praticamente não sofreram aumento do mesmo. Este estudo concluiu ainda que a extensão das lesões é um indicador de progressão mais forte do que a idade ou a HTA, constituindo um fator intermediário entre estes e a progressão das lesões.

Níveis elevados de pressão arterial constituem um fator de risco importante para o desenvolvimento de LSB em ambas as regiões, periventricular e subcortical. (89) A duração da HTA esteve relacionada com a presença de LSB, uma vez que o risco relativo aumentou com o aumento da sua duração. Foi também demonstrado que indivíduos hipertensos controlados têm um risco menor de apresentar LSB, quando comparados com indivíduos hipertensos não controlados. Esta observação é compatível com a hipótese de que o tratamento da HTA pode, de facto, prevenir ou reduzir o desenvolvimento da LSB. (89) O modo como a HTA contribui para o desenvolvimento da LA não está completamente compreendido. No entanto, pensa-se que a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, devido ao comprometimento da autorregulação cerebral seja uma possível causa. (7) Além disso, níveis elevados de pressão arterial podem originar alterações estruturais das arteríolas que irrigam a substância branca, tais como hialinização, tortuosidade, alongamento e estreitamento das mesmas, conduzindo, desta forma, à diminuição do fluxo sanguíneo e subsequente isquemia da substância branca. Apesar da HTA representar um forte fator de risco para a ocorrência de alterações na substância branca, estas lesões também foram descritas em indivíduos normotensos, o que significa que outros fatores deverão estar envolvidos na patogénese destas lesões. (89)

De acordo com o *Rotterdam Scan study*, (44) em que 668 pessoas, com idades compreendidas entre os 60 e os 90 anos, não dementes, se submeteram a repetir RM e testes neuropsicológicos após 3 anos de seguimento, são vários os fatores de risco, possivelmente associados à progressão da doença dos pequenos vasos, que abrangem a LSB e os enfartes lacunares. Assim, vários fatores estiveram relacionados com uma maior progressão da alteração da substância branca, nomeadamente, idade avançada, sexo feminino, pressão arterial elevada e tabagismo, bem como a presença de lesões severas da substância branca e enfartes lacunares, no início do estudo. Além disso, a presença de aterosclerose na artéria carótida esteve associada a enfartes lacunares, o que poderá ser explicado, através da diminuição de fluxo sanguíneo cerebral, devido à estenose provocada pelo ateroma e subsequente aumento do risco de isquemia crónica, bem como pela partilha de fatores de risco em comum. A progressão das LSB periventricular e a presença de enfartes lacunares estiveram relacionados com o declínio da função cognitiva, em particular da velocidade de processamento de informação.

Alguns estudos demonstraram que a severidade das LSB são mais prevalentes nas mulheres do que nos homens. (6,8,12,13) O *Rotterdam Scan Study* encontrou uma variação maior na relação entre as concentrações de colina, creatina, e N-acetil aspartato, na região periventricular frontal e concentrações daqueles metabolitos em todo o cérebro, nas mulheres do que nos homens. A razão pela qual poderão existir diferenças, de acordo com o sexo, não está esclarecida, mas pensa-se que poder-se-á dever a uma maior suscetibilidade das mulheres para a isquemia cerebral, secundária à redução da concentração de estrogénios, depois da menopausa. Os estrogénios desempenham importantes funções cerebrais,

nomeadamente, aumento do fluxo sanguíneo cerebral, proteção contra o *stress* oxidativo, estimulação da sinaptogénese e prevenção da atrofia neuronal. Assim, a redução dos níveis de estrogénio, após a menopausa, poderá ser um dos fatores responsáveis pela redução do fluxo sanguíneo cerebral e pelo comprometimento dos mecanismos de reparação neuronal. (12)

O *Austrian Stroke Prevention Study* (87) demonstrou que a idade avançada, níveis elevados de fibrinogénio, HTA e níveis baixos de alfa-tocoferol são fatores de risco significativos e independentes, para o desenvolvimento de doença dos pequenos vasos. O mecanismo por que níveis elevados de fibrinogénio contribuem para a progressão da doença dos pequenos vasos não é exatamente conhecido. No entanto, pensa-se que o fibrinogénio é responsável por uma variedade de processos envolvidos na aterogénese, tais como lesão endotelial, desorganização da monocamada endotelial, crescimento celular e proliferação e migração de fibroblastos e células musculares lisas, bem como libertação de fator de von Willebrand. Níveis baixos de alfa-tocoferol poderão representar um fator de risco para o desenvolvimento da doença dos pequenos vasos, dado que a diminuição dos valores desta vitamina favorece a oxidação da lipoproteína de baixa densidade, representando uma etapa precoce na evolução da aterosclerose. Além disso, a diminuição da capacidade antioxidante está relacionada com uma tendência aumentada para a peroxidação de ácidos gordos polinsaturados, o que resulta na predisposição aumentada para a trombose.

Um estudo recente, no qual indivíduos diabéticos com e sem LA foram comparados, concluiu que as pessoas com LSB apresentavam níveis mais elevados de insulina, sugerindo que a resistência à insulina poderá ser um fator de risco para LA. (90) No entanto, a força desta associação é incerta e o mecanismo patológico pouco claro.

Foi demonstrada uma maior prevalência de LA na população afro-americana, em comparação com as populações caucasianas, o que poderá ser justificado pela maior prevalência e severidade de HTA, nos primeiros. (91)

Existe uma associação modesta entre o consumo de álcool e tabaco e a LA. (4) Os constituintes do tabaco, tais como a nicotina, o monóxido de carbono e os gases oxidantes podem provocar dano na substância branca, por afetarem negativamente a pressão arterial, disponibilidade de oxigénio e coagulação. (10) Foi demonstrado que os consumidores de quantidades leves a moderadas de bebidas alcoólicas apresentam menos LSB e enfartes, na imagem por RM, bem como um risco menor de comprometimento cognitivo e demência, do que os abstinentes ou os consumidores pesados. (92)

Sachdev (93) e colaboradores verificaram que níveis elevados de homocisteína no plasma constituem um fator de risco independente para LA. Outro estudo verificou a

existência de associação entre valores baixos de vitamina B12 e a LA, em particular, com lesões periventriculares. (94)

Fatores genéticos poderão estar envolvidos na gênese das LSB e assim explicar as diferentes taxas de expressão. Foi demonstrada uma associação entre o polimorfismo do angiotensinogénio M235T, um conhecido fator de risco para HTA, e a LA. A homozigotia do alelo T esteve relacionada a um risco de 3.19 vezes superior de progressão das lesões, quando comparada com outros genótipos (95) Tais fatores genéticos poderão determinar uma tendência aumentada para desenvolver fatores de risco para LA.

A Angiopatia Amilóide Cerebral (AAC), presente em 80 a 100% dos cérebros dos indivíduos com a DA, (96) é responsável pelo enfraquecimento das artérias de médio e pequeno calibres, através da deposição de substância amilóide na parede dos vasos. (89) Apesar dos indivíduos com DV subcortical raramente apresentarem deposição de substância amilóide nos vasos corticais, a AAC poderá estar relacionada com a presença de LSB, uma vez que a deposição de substância amilóide nas artérias meningeais e intracorticais induz hipoperfusão cerebral crónica e acumulação de fluido na substância branca. As formas hereditárias de AAC não são comuns, mas a prevalência da forma esporádica aumenta de 10%, em indivíduos com idades compreendidas entre os 60 e os 70 anos de idade, para 50%, em indivíduos com idade superior a 90 anos. (89)

As LSB são também observadas em indivíduos com CADASIL, embora representem uma percentagem muito pequena de casos de LA. Mutações do gene Notch3, localizadas no cromossoma 19, provocam o espessamento das arteríolas cerebrais, com conseqüente redução no fluxo sanguíneo e isquemia cerebral. (89)

Foi também constatado que um menor nível educacional está relacionado com um maior risco de apresentar LSB, (56) o que poderá ser explicado pelo facto de que níveis de educação mais baixos estão associados a um menor controlo dos fatores de risco vasculares.

## 4.8 - Potenciais Biomarcadores

Um modo de tentar compreender a fisiopatologia e as consequências clínicas da LA é estudar a sua relação com os biomarcadores estruturais de neurodegeneração, presentes no LCR.

Johnsson (97) e colaboradores estudaram a relação existente entre a extensão das LSB, visualizadas na imagem por RM, em indivíduos idosos não dementes, e os níveis de biomarcadores estruturais, presentes no LCR, associados à DA e ao CCV. Foi sugerido que os níveis de *neurofilament light protein* (NFL), um marcador de lesão axonal, principalmente subcortical, no LCR, representam um marcador de LSB nos idosos, em resposta à DVIS. O NFL é encontrado principalmente em grandes axónios mielinizados que se estendem subcorticalmente e, por isso, os níveis de NFL no LCR aumentam preferencialmente em distúrbios, onde ocorre dano da substância branca, tais como: esclerose múltipla, DV subcortical e após traumatismo crânio-encefálico. Por outro lado, os níveis de proteína tau total (T-tau) no LCR permaneceram normais. A T-tau está presente nos axónios corticais e aumenta no LCR, preferencialmente em doenças com dano ou degeneração cortical, como a DA e a doença de *Creutzfeld-Jakob*. Foi também verificado um aumento dos níveis de sulfatídeo, um marcador de dano da mielina, em indivíduos com lesões moderadas a severas, da substância branca. (97) Não foi encontrada associação entre as LSB e os biomarcadores da DA, nomeadamente, a P-tau 181 (proteína tau hiperfosforilada) e o AB42 (fragmentos de aminoácidos da substância B amilóide 42), o que vai contra a hipótese de que o CCV e a DA partilham mecanismos patogénicos semelhantes. (97)

A proteína C reativa (PCR) é um marcador inflamatório sistémico sensível, não específico, e interveniente na resposta inflamatória endotelial, estando relacionado com a ação de várias citocinas, nomeadamente a interleucina 1, a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral. A PCR é um conhecido fator de risco para doença coronária cardíaca, doença vascular periférica e doença cerebrovascular. (43) A hipótese de que níveis elevados de PCR estejam relacionados com a presença e progressão da LSB é um assunto controverso. Enquanto o *Austrian Stroke Prevention Study* (98) não encontrou nenhuma associação entre os níveis de PCR e a severidade ou progressão da LSB, o mesmo não aconteceu com o *Rotterdam Scan Study*, (43) no qual níveis elevados de PCR estiveram associados à presença e progressão de LSB, nas regiões periventricular e subcortical. Apesar de não serem observadas células inflamatórias na parede dos vasos com arteriosclerose, a ativação inflamatória endotelial poderá desempenhar um papel importante na doença dos pequenos e grandes vasos. (43)

## 4.9 - Prevenção e Tratamento

O prognóstico de um indivíduo com LA é imprevisível. A presença de LA, especialmente de lesões mais severas, representa um fator de mau prognóstico na população em geral e, por isso, a necessidade de medidas de prevenção primárias e secundárias é óbvia. Com o envelhecimento da população, a prevalência da LA tende a aumentar e, por isso, o desenvolvimento de estratégias para a sua prevenção e controlo representa um assunto urgente. Devido à falta de dados terapêuticos baseados na evidência, não existe apenas um único plano de tratamento. No entanto, algumas orientações, baseadas na associação entre vários estudos, podem ser seguidas.

O desenvolvimento de estratégias preventivas primárias depende do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos, envolvidos no aparecimento e progressão da LA. A DCV é compreendida como sendo uma manifestação de vários processos sistémicos que afetam os vasos sanguíneos. Dado que os fatores de risco vasculares envolvidos são responsáveis por alterações vasculares silenciosas, mesmo em idades precoces, a intervenção sobre os fatores de risco primários poderá constituir uma estratégia fundamental na prevenção de tais eventos secundários. (11) Neste contexto, o seu tratamento, como a HTA, a dislipidemia, a hiperhomocisteinemia, a DM, bem como doenças cardíacas associadas, poderá intervir na progressão da LA. (96)

A adoção de estilos de vida saudáveis contribuem para a redução da pressão arterial, redução do risco de DM e controlo da dislipidemia. Neste contexto, várias medidas podem ser tomadas: praticar exercício físico aeróbico regular, tal como caminhar cerca de 30 a 35 minutos diariamente; manter um peso corporal considerado saudável (valor de índice de massa corporal compreendido entre 18.5 e 24.9 Kg/m<sup>2</sup>); reduzir o consumo de sódio para valores  $\leq 100$  mmol/d (2.4g de sódio ou 6g de cloreto de sódio); moderar o consumo diário de álcool para 1 onça ou 30 ml de etanol. Semelhante à relação entre o consumo de álcool e a pressão arterial, o consumo de álcool leve a moderado poderá estar associado a um risco menor de LA quando comparado com a abstinência ou consumo pesado. (99) Todos os doentes devem ser motivados a deixar de fumar. Além dos efeitos diretos nos vasos sanguíneos, o declínio da saturação de oxigénio na doença pulmonar obstrutiva crónica poderá aumentar a progressão da LA. Isto ocorre porque os mecanismos de autorregulação, que causam aumento compensatório do fluxo sanguíneo cerebral em resposta à diminuição da saturação de oxigénio, se encontram comprometidos nos indivíduos com LA. (4)

Em associação a hábitos saudáveis, o tratamento farmacológico da dislipidemia tem como objectivo, atingir valores de lipoproteína de baixa densidade, inferiores a 100 mg/dl,

de triglicéridos inferiores a 150 mg/dl e de lipoproteína de alta densidade superior, a 40 mg/dL (homem) ou 50 mg/dL (mulher). (99)

O tratamento anti-hipertensivo poderá não só atrasar o aparecimento da LA, como também diminuir a progressão de lesões já existentes. Este efeito benéfico foi comprovado pelo estudo *PROGRESS*, (100) no qual o tratamento com um diurético (indapamida), associado a um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (perindopril), preveniu a progressão da doença em indivíduos com LSB, principalmente naqueles que possuíam lesões severas de base. O tratamento da HTA deverá combinar os estilos de vida saudáveis com a intervenção farmacológica, para diminuir a pressão arterial para valores  $\leq 130/80$  mmHg. Nos indivíduos com LA, a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral poderá estar deslocada para um intervalo superior e mais estreito de pressão arterial. Assim, a diminuição acentuada da pressão arterial nos indivíduos com HTA ou hipotensão ortostática considerável, comum nos idosos, poderá exacerbar a isquemia da substância branca, apesar de tal consequência ainda não estar confirmada. (99)

A LA está não só associada a um maior risco de AVC, (10,80,81) como também a história de AVC anterior está relacionada com uma maior prevalência e severidade de LA. (79) Assim, a redução do risco de AVC, através da utilização de terapia de prevenção secundária, poderá reduzir o risco de aparecimento de LA, bem como diminuir a progressão das lesões. Os agentes utilizados na prevenção secundária de AVC, nomeadamente os fármacos antiplaquetários e as estatinas, poderão ter efeitos benéficos na prevenção da progressão da LA. (4) As estatinas poderão reduzir a progressão das LSB, ao melhorar a disfunção endotelial e a reatividade vasomotora cerebral. (101) O ácido acetilsalicílico (aspirina), ao inibir a ciclooxigenase responsável pela produção de radicais superóxido, poderá reduzir o dano endotelial e, conseqüentemente, a progressão da LA. (102) O uso de cistolazol, um inibidor seletivo da fosfodiesterase, poderá ter uma ação eficaz, na prevenção secundária de AVC, em indivíduos com doença dos pequenos vasos. (103) No entanto, não existe evidência atual de que os agentes antiplaquetários podem, de facto, reduzir a progressão da doença ou melhorar o prognóstico dos indivíduos com LA.

Como já foi mencionado anteriormente, a LA é um fator de risco independente para hemorragia intracerebral, após tratamento trombolítico no AVC agudo (84) e está também associada a um maior risco de hemorragia intracerebral, em indivíduos que recebem anticoagulação (varfarina), para prevenção secundária após AVC isquémico. (86) No entanto, como uma causa possível da LA é a isquemia crónica da substância branca cerebral, e como a LA é, por si só, um fator de risco para AVC isquémico, o uso destes agentes deverá ser ponderado. (4)

Apesar da associação entre a doença vascular carotídea e o agravamento da LA não estar comprovada, um estudo recente (104) verificou que a presença de placas instáveis na artéria carótida poderá estar relacionada com níveis mais severos de LA, sugerindo assim que a endarterectomia poderá reduzir a progressão da LA. Embora não exista evidência científica de que a endarterectomia da carótida, em indivíduos com estenose severa da artéria carótida, possa desacelerar a progressão da LA, alguns estudos demonstraram algum benefício. (105)

Tal como na DA, o défice colinérgico é observado em indivíduos com DV, podendo, desta forma, contribuir para o comprometimento cognitivo. As estruturas colinérgicas, nomeadamente os neurónios do hipocampo, são particularmente vulneráveis à isquemia. Dado que a atrofia do hipocampo é comum em indivíduos com DV, os inibidores da acetilcolinesterase, tal como o donepezil, poderão ser úteis, na medida em que aumentam a transmissão colinérgica. (106) De facto, vários estudos abordaram o uso potencial dos inibidores da acetilcolinesterase, em indivíduos com provável ou possível DV, diagnosticados de acordo com os critérios do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) and the *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (AIREN) (107) e demonstraram que o donepezil melhora significativamente as funções cognitivas e global, em comparação com o placebo, sendo, para além disso, um fármaco bem tolerado. (108-110) Um outro estudo verificou uma melhoria significativa da função executiva, em indivíduos com DVIS tratados com rivastigmina, um inibidor não específico de duas enzimas, a acetilcolinesterase e a butirilcolinesterase. (111)

Um estudo (112) avaliou o uso da memantina, um antagonista do recetor de glutamato NMDA (N-metil-D-aspartato), em indivíduos com provável DV. Neste estudo, a maior parte dos participantes apresentava LSB e/ou lacunas (> 80%), verificando-se uma melhoria significativa dos indivíduos tratados com memantina, em comparação ao placebo, nomeadamente no domínio cognitivo, apresentando ainda boa tolerância e segurança. No entanto, apesar de um dos critérios de exclusão deste estudo ser a presença de outro tipo de demência, nomeadamente a DA, é provável que alguns dos indivíduos apresentassem DA concomitante, uma vez que muitas vezes é difícil excluir os casos mistos de demência, dada a coexistência comum das duas patologias, nos idosos.

A nicergolina, um derivado ergot, amplamente usado no tratamento de perturbações cognitivas, afetivas e comportamentais em indivíduos idosos, esteve associada a uma ligeira melhoria em vários domínios da função cognitiva, nomeadamente da memória, atenção e concentração, em indivíduos hipertensos com LA. (113)

O uso crónico da nimodipina, um bloqueador de canais de cálcio, em indivíduos com LA, revelou efeitos benéficos na função cognitiva. (114)

Os níveis plasmáticos de homocisteína podem ser facilmente diminuídos para valores inferiores a 15  $\mu\text{mol/L}$ , através da terapia multi-vitáminica (vitaminas B6 e B12), de baixo custo e virtualmente livre de efeitos secundários, ou através do uso de folato oral (1 a 5 mg/d). (99)

Os antipsicóticos atípicos, tais como a risperidona e a olanzapina, poderão ser úteis em indivíduos que apresentem psicose, agressão e agitação, embora, em alguns doentes, a medicação colinérgica ajude no controlo destes sintomas. Antiepilépticos, como o valproato de sódio e a carbamazepina, também podem ser eficientes no alívio da agitação e da agressão. (96)

Os antidepressivos, nomeadamente os inibidores da recaptção da serotonina, poderão ser utilizados no tratamento de sintomas depressivos e de ansiedade. Não é recomendado o uso de antidepressivos tricíclicos nos idosos com CCV, devido aos seus efeitos anticolinérgicos, incluindo a hipotensão ortostática. (25) A amantadina pode também ser utilizada para diminuir a apatia. (96)

## 5 - Conclusão

Dada a disponibilidade de técnicas neurorradiológicas cada vez mais desenvolvidas, a elevada prevalência e relevância clínica das LSB tem sido crescentemente reconhecida nos últimos anos. A idade representa um dos fatores de risco mais importantes relacionados com a LA e, à medida que a população envelhece, a prevalência de LSB e, conseqüentemente, das suas implicações clínicas, tende a aumentar. A LA é frequentemente subdiagnosticada, estando associada a déficit cognitivo, bem como a distúrbios de mobilidade, disfunção urinária e AVC, resultando, muitas vezes, na perda de independência do indivíduo e em elevados custos para os Sistemas de Saúde. Neste contexto, um melhor conhecimento dos fatores de risco, prevenção e tratamento da LA, revela-se um aspeto importante na manutenção da qualidade de vida e redução dos custos em saúde.

Apesar de ser bastante a discordância quanto ao tratamento da LA, a evidência atual sugere que o tratamento vigoroso dos fatores de risco cardiovasculares, dos quais se destaca a HTA, poderá desempenhar um papel importante na prevenção do aparecimento e redução da progressão da LA, bem como na redução dos seus riscos inerentes, nomeadamente, o AVC e a demência. As intervenções dirigidas ao controlo dos fatores de risco cardiovasculares devem ser realizadas em idade precoce, no sentido de prevenir o comprometimento funcional, relacionado com a LA. A sua prevenção poderá também diminuir o risco de hemorragia, relacionada com o uso da varfarina e dos agentes trombolíticos. Os inibidores da acetilcolinesterase, tais como o donepezil e a rivastigmina, atualmente utilizados no tratamento da DA, revelam-se como potenciais agentes farmacológicos, no tratamento dos indivíduos com comprometimento cognitivo vascular, dado os resultados promissores dos estudos já efetuados.

Os estudos futuros deverão ser orientados no sentido de esclarecer os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no aparecimento e progressão da LA e, assim, identificar os fatores de risco passíveis de serem tratados, com o objetivo de definir a melhor terapêutica, prevenindo e minorando, deste modo, as suas conseqüências.

## 6 - Bibliografia

1. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis: an ancient term for a new problem. *Can J Neurol Sci.* 1986;13(4):533-4.
2. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol.* 1987;44:21-3.
3. Viana-baptista M, Bugalho P, Ribeiro O. Motor dysfunction correlates with frontal white matter ischemic changes in patients with leucoaraiosis. *J Aging Res.* 2011;2011:1-6.
4. Helenius J, Tatlisumak T. Treatment of leucoaraiosis: a futuristic view. *Current drug targets.* 2007 Jul;8(7):839-45.
5. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: A review. *Stroke.* 1995 Jul 1;26(7):1293-301.
6. Breteler MMB, Van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, Van Den Hout JHW, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology.* 1994;44:1246-52.
7. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leucoaraiosis. *Stroke.* 1997;28:652-9.
8. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1996;27:1274-82.
9. Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, Petrovic K, Smith S, Schmidt H, et al. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann Neurol.* 2005 Oct;58(4):610-6.
10. Longstreth WT, Arnold AM, Beauchamp NJ, Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 2005 Jan;36(1):56-61.
11. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. 2003;2:89-98.
12. Leeuw F-E, Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos L, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:9-14.
13. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC study. *Stroke.* 1996;27:2262-70.
14. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2011 - resultados provisórios [Internet]. 2011 [cited 2012 Apr 21]; Available from: [http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=122073978&PUBLICACOESstema=00&PUBLICACOESmodo=2](http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=122073978&PUBLICACOESstema=00&PUBLICACOESmodo=2)

15. Instituto Nacional de Estatística. Projecções de população residente em Portugal 2008-2060 [Internet]. 2009 [cited 2012 Apr 21]; Available from: [http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=65944632&PUBLICACOESstema=55466&PUBLICACOESmodo=2&xlang=pt](http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=65944632&PUBLICACOESstema=55466&PUBLICACOESmodo=2&xlang=pt)
16. Van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Breteler MM. Frequency of white matter lesions and silent lacunar infarcts. *J Neural Transm Suppl.* 2002;62:25-39.
17. Decarli C, Fletcher E, Ramey V, Harvey D, Jagust WJ. Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH). *Stroke.* 2005;36:50-5.
18. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman AR. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging deficiency. *Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351-6.
19. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, et al. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12:915-21.
20. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology.* 1993;43:1683-9.
21. Schmidt R, Grazer A, Enzinger C, Ropele S, Homayoon N, Pluta-Fuerst A, et al. MRI-detected white matter lesions: do they really matter? *J Neural Transm.* 2011 May;118(5):673-81.
22. Fazekas F, Schmidt R, Scheltens P. Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1998;9(1):2-5.
23. Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, Kapeller P, Roob G, Flooh E. The spectrum of age-associated brain abnormalities: their measurement and histopathological correlates. *J Neural Transm Suppl.* 1998;53:31-9.
24. van der Flier WM, van Straaten ECW, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke.* 2005 Oct;36(10):2116-20.
25. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 2002;1(7):426-36.
26. Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:702-6.
27. Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke.* 1991 Apr 1;22(4):442-6.
28. Brown WR, Thore CR. Review: Cerebral microvascular pathology in aging and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37(1):56-74.
29. Ay H, Arsava EM, Rosand J, Furie KL, Singhal AB, Schaefer PW, et al. Severity of leukoaraiosis and susceptibility to infarct growth in acute stroke. *Stroke.* 2008 May;39(5):1409-13.

30. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjogren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001 Jun 1;32(6):1318-22.
31. Filippi M, Rovaris M, Campi A, Pereira C, Comi G. Semi-automated thresholding technique for measuring lesion volumes in multiple sclerosis: effects of the change of the threshold on the computed lesion loads. *Acta Neurol Scand*. 1996;93(1):30-4.
32. Kim KW, Macfall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in the elderly. *Biol Psychiatry*. 2008;64(4):273-80.
33. Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2619-25.
34. Vernooij MW, Ikram MA, Vrooman HA, Wielopolski PA, Krestin GP, Hofman A, et al. White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(5):545-53.
35. Schmidt R, Ropele S, Ferro J, Madureira S, Verdelho A, Petrovic K, et al. Diffusion-weighted imaging and cognition in the leukoaraiosis and disability in the elderly study. *Stroke*. 2010 May;41(5):402-8.
36. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol*. 1992;49(8):825-7.
37. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114(1):7-12.
38. Gouw AA, Van der Flier WM, van Straaten ECW, Barkhof F, Ferro JM, Baezner H, et al. Simple versus complex assessment of white matter hyperintensities in relation to physical performance and cognition: the LADIS study. *J Neurol*. 2006 Sep;253(9):1189-96.
39. van Straaten ECW, Fazekas F, Rostrup E, Scheltens P, Schmidt R, Pantoni L, et al. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke*. 2006 Mar;37(3):836-40.
40. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology*. 1999;53(1):132-9.
41. Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H. Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology*. 2007;68:214-22.
42. Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2046-8.
43. van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Circulation*. 2005 Aug 9;112(6):900-5.

44. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke*. 2008 Oct;39(10):2712-9.
45. Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, Van Straaten ECW, Pantoni L, Poggesi A, et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke*. 2008 May;39(5):1414-20.
46. van del Heuvel DMJ, Admiraal-Behloul F, ten Dam VH, Olofsen H, Bollen ELEM, Murray HM, et al. Different progression rates for deep white matter hyperintensities in elderly men and women. *Neurology*. 2004;63:1699-701.
47. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*. 2004;63:246-53.
48. Sachdev PS, Wen W, Christensen H, Jorm AF. White matter hyperintensities are related to physical disability and poor motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Mar;76(3):362-7.
49. Grueter BE, Schulz UG. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgrad Med J*. 2012 Feb;88(1036):79-87.
50. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*. 2000;54(2):447-51.
51. Engelhardt E, Tocquer C, André C, Moreira DM, Okamoto IH, Sá Cavalcanti JL. Demência vascular. *Dement Neuropsychol*. 2011;5:49-77.
52. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, van der Flier WM, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease - the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009 Jan;27(4):384-91.
53. Shim Y, Yang D-W, Kim B-S, Shon Y, Chung Y-A. Comparison of regional blood flow in two sets of subcortical ischemic vascular dementia: statistical parametric mapping analysis of SPECT. *J Neurol Sci*. 2006;250:85-91.
54. Jokinen H, Kalska H, Mäntylä R, Pohjasvaara T, Ylikoski R, Hietanen M, et al. Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jan;77(1):28-33.
55. Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, Poggesi A, Basile AM, Chabriat H, et al. Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Arch Intern Med*. 2007 Jan 8;167(1):81-8.
56. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, Gouw A, et al. MRI-defined subcortical ischemic vascular disease: baseline clinical and neuropsychological findings - The LADIS Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009 Jan;27(4):336-44.
57. Madureira S, Verdelho A, Ferro J, Basile A-M, Chabriat H, Erkinjuntti T, et al. Development of a neuropsychological battery for the Leukoaraiosis and Disability in the Elderly Study (LADIS): experience and baseline data. *Neuroepidemiology*. 2006 Jan;27(2):101-16.

58. de Groot J, de Leeuw F, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. 2000;47(2):145-51.
59. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Elias MF, Au R, Kase CS, et al. Stroke risk profile, brain volume, and cognitive function: the Framingham Offspring Study. Neurology. 2004;63:1591-9.
60. van der Flier WM, van Straaten ECW, Barkhof F, Ferro JM, Pantoni L, Basile AM, et al. Medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities are associated with mild cognitive deficits in non-disabled elderly people: the LADIS study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Nov;76(11):1497-500.
61. Fein G, Di Sclafani V, Tabane J, Cardenas V, Weiner MW, Jagust WJ, et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. Neurology. 2000;55:1626-35.
62. Tierney MC, Black SE, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nadon G, et al. Recognition memory and verbal fluency differentiate probable alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. Arch Neurol. 2001;58(10):1654-9.
63. Alves GS, Oliveira Alves CE, Oliveira Lanna ME, Ericeira-Valente L, Sudo FK, Moreira D, et al. Clinical characteristics in subcortical ischemic white matter disease. Arq Neuropsiquiatr. 2009;67:173-8.
64. van den Heuvel DMJ, ten Dam VH, de Craen AJM, Admiraal-Behloul F, Olofsen H. Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:149-53.
65. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. Lancet Neurol. 2008;7:246-55.
66. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriat H, et al. Association of gait and balance disorders with age related white matter changes: the LADIS study. Neurology. 2008;70:935-42.
67. Starr JM, Leaper SA, Murray AD, Lemmon HA, Staff RT, Deary IJ, et al. Brain white matter lesions detected by magnetic resonance imaging are associated with balance and gait speed. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:94-8.
68. Poggesi A, Pracucci G, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Verdelho A, et al. Urinary complaints in nondisabled elderly people with age-related white matter changes: the Leukoaraiosis And Disability (LADIS) Study. J Am Geriatr Soc. 2008 Sep;56(9):1638-43.
69. Tarvonen-Schröder S, Røyttä M, Rähä I, Kurki T, Rajala T, Sourander L. Clinical features of leuko-araiosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996 Apr;60(4):431-6.
70. Hirono N, Kitagaki H, Kazui H, Hashimoto M, Mori E. Impact of white matter changes on clinical manifestation of alzheimer's disease: a quantitative study. Stroke. 2000 Sep 1;31(9):2182-8.
71. Krishnan MS, Brien JTO, Firbank MJ, Pantoni L, Carlucci G, Erkinjuntti T, et al. Relationship between periventricular and deep white matter lesions and depressive symptoms in older people . The LADIS Study. 2006;21:983-9.

72. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB, et al. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:1071-1076.
73. Alexopoulos G. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365:1961-70.
74. Teodorczuk A, O'Brien JT, Firbank MJ, Pantoni L, Poggesi A, Erkinjuntti T, et al. White matter changes and late-life depressive symptoms: longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2007;191:212-7.
75. Steffens DC, Krishnan KRR, Crump C, Burke GL. Cerebrovascular disease and evolution of depressive symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke*. 2002;33:1636-44.
76. O'Brien JT, Firbank MJ, Krishnan MS, Van Straaten EC, van der Flier WM, Petrovic K, et al. White matter hyperintensities rather than lacunar infarcts are associated with depressive symptoms in older people: the LADIS study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:834-41.
77. Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, Ballard C, Barber R, Kalaria RN, et al. Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:785-92.
78. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:1-9.
79. Smith EE. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):139-43.
80. Debette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali J, Kelly-Hayes M, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2010;41:600-6.
81. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: The Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003;34:1126-9.
82. Kuller LH, Longstreth WT, Arnold AM, Bernick C, Bryan RN, Beauchamp NJ. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke*. 2004;35(8):1821-5.
83. Arsava EM, Rahman R, Rosand J, Lu J, Smith EE, Rost NS, et al. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology*. 2009 Apr 21;72(16):1403-10.
84. Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, Fiehler J, Gass A, Humpich M, et al. Leukoaraiosis is a risk factor symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke*. 2006;37:2463-6.
85. Pantoni L. Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis. *Stroke*. 2008;39:1401-3.
86. del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jul;65(1):1-9.

87. Schmidta R, Fazekas F, Haync F, Schmidt H, Kapellera P, Rooba G. Risk factors for microangiopathy-related cerebral damage in the Austrian stroke prevention study. *J Neurol Sci.* 1997;152(1):15-21.
88. Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, Basile A-M, Chabriat H, Erkinjuntti T, et al. Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Dec;78(12):1325-30.
89. de Leeuw F-E, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JCM, Hofman A, van Gijn J, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain.* 2002 Apr;125:765-72.
90. Anan F, Masaki T, Eto T, Iwao T, Shimomura T, Umeno Y, et al. Visceral fat accumulation is a significant risk factor for white matter lesions in Japanese type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(5):368-74.
91. Gottesman RF, Coresh J, Catellier DJ, Sharrett AR, Rose KM, Coker LH, et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2010 Jan;41(1):3-8.
92. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, van Duijn CM, et al. Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia. *Am J Clin Nutr.* 2004 Oct;80(4):992-7.
93. Sachdev S, Parslow R, Salonikas C, Lux O, Wen W, Kumar R, et al. Homocysteine and the brain in midadult life. *Arch Neurol.* 2004;61:1369-76.
94. de Lau LM, Smith AD, Refsum H, Johnston C, Breteler MMB. Plasma vitamin B12 status and cerebral white-matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:149-57.
95. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F, Launer LJ, Niederkorn K, Kapeller P, et al. Angiotensinogen polymorphism M235T, carotid atherosclerosis, and small-vessel disease-related cerebral abnormalities. *Hypertension.* 2001;38:110-5.
96. Tomimoto H. Subcortical vascular dementia. *Neurosci Res.* 2011;71(3):193-9.
97. Jonsson M, Zetterberg H, van Straaten E, Lind K, Syversen S, Edman A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions - cross-sectional results from the LADIS study. *Eur J Neurol.* 2010 Mar;17(3):377-82.
98. Schmidt R, Schmidt H, Pichler M, Enzinger C, Petrovic K, Niederkorn K, et al. C-reactive protein, carotid atherosclerosis, and cerebral small-vessel disease: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke.* 2006 Dec;37(12):2910-6.
99. Schwartz GL, Fornage M, Mosley T, Turner ST. Treatment of leukoaraiosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2005;7(3):173-7.
100. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besançon V, Bousser M-G, Guillon P, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation.* 2005 Sep 13;112:1644-50.
101. Mok VC, Lam WW, Fan YH, Wong A, Ng PW, Tsoi TH, et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion: Post hoc analysis of the ROCAS (Regression of Cerebral Artery Stenosis) study. *J Neurol.* 2009;256(5):750-7.

102. Ovbiagele B, Saver JL. Cerebral white matter hyperintensities on MRI: Current concepts and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(2-3):83-90.
103. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(10):959-68.
104. Altaf N, Daniels L, Morgan PS, Lowe J, Gladman J, Macsweeney ST, et al. Cerebral white matter hyperintense lesions are associated with unstable carotid plaques. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;31:8-13.
105. Soenne L, Helenius J, Saimanen E, Salonen O, Lindsberg PJ, Kaste M, et al. Brain diffusion changes in carotid occlusive disease treated with endarterectomy. *Neurology.* 2003;61(8):1061-5.
106. Román GC, Kalaria RN. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging.* 2006;27(12):1769-85.
107. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;43(2):250-60.
108. Black S, Román GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke.* 2003 Oct;34(10):2323-30.
109. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003;61(4):479-86.
110. Wilkinson D, Román G, Salloway S, Hecker J, Boundy K, Kumar D, et al. The long-term efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Mar;25(3):305-13.
111. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a comparison trial on efficacy and tolerability for 12 months follow-up. *Eur J Neurol.* 2001;8(4):361-2.
112. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke.* 2002 Jul 1;33(7):1834-9.
113. Bès A, Orgogozo J-marc, Poncet M, Rancurel G, Weber M, Bertholom N, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur. J. Neurol.* 1999;6(3):313-22.
114. Pantoni L, Carosi M, Amigoni S, Mascalchi M, Inzitari D. A preliminary open trial with nimodipine in patients with cognitive impairment and leukoaraiosis. *Clin Neuropharmacol.* 1996;19(6):497-506.