



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Estudo da Etiopatogenia da Mononeuropatia Isquémica

Ana Carolina Almeida Rodrigues

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

Covilhã, Abril de 2018

Dedicatória

Às minhas avós, Maria Augusta e Lucinda Maria.

Os meus dois pilares.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, o Professor Doutor Francisco José Alvarez Pérez pela sua prontidão, crítica sempre construtiva e eficiência com que solucionou cada adversidade. A sua ajuda em todos os momentos da construção deste trabalho foi fulcral.

Ao meu pai, apesar de alguma reticência inicial em levantar a redoma, foi com um sorriso que viu a sua garota crescer. Pela criatividade em me arrancar uma gargalhada, pela forma assertiva como observa e me incita a ver o mundo e pela preocupação constante, um grande obrigado.

À minha mãe, não conheço mais ninguém com tão grande coração. Pela presença e apoio incondicional em todos os momentos desta caminhada, pela paciência interminável, por me fazer acreditar que os meus sonhos são reais e pelo amor que não se esgota, um obrigado nunca será suficiente.

Aos meus primos, Sofia, Marisa, João, Luís e Majó, pela proteção carinhosa, pelo espírito de entreadjuada e pelas boas recordações que nunca hão-de parar.

Ao meu padrinho, aos meus tios e tias, pela sorte de crescer numa família de tão boa gente.

Ao João Miguel, rebento de alegria.

Às minhas avós, Maria Augusta e Lucinda Maria, por assentarem os pilares da família.

Ao Rui, por me fazer acreditar que a seguir a um dia cinzento, vem um dia cheio de cor. Obrigado pelo afeto, pelo espírito positivo, pela perseverança na adversidade, pelo apoio incansável. A uma cumplicidade que não se esgota. Da Flor.

Aos amigos que compartilharam comigo a aventura pela Guiné-Bissau, Tânia, Joana e Filipe, obrigado por um mês que a memória não apagará. Vimos o rosto da fome, da pobreza e da doença. Vimos um mundo inimaginável.

Às minhas amigas Débora e Joana, pelos desabafos noite dentro, pelos sorrisos e pelas lágrimas, pela compreensão da minha ausência e pelos passeios que põem qualquer atleta profissional à prova. Os quilómetros que nos separam nunca chegarão para travar esta amizade.

A todas as amigadas que forjei na universidade, sem elas este percurso não seria pautado por tão bons momentos.

À Faculdade que me acolheu e que tornou 6 anos em 6 segundos.

Resumo

Introdução: a neuropatia aguda de um nervo oculomotor no adulto é frequentemente atribuída a isquemia microvascular do nervo envolvido. O diagnóstico é frequentemente sugerido pela história natural típica da doença, num adulto com fatores de risco vasculares. A confirmação definitiva é apenas possibilitada por estudos anatomopatológicos, que revelam *vasa nervorum* espessados por depósito de material hialino, desmielinização e perda axonal. Pensou testar-se a possibilidade de estes doentes apresentarem marcadores sugestivos de alterações microvasculares cerebrais difusas, semelhante ao que acontece em doentes com acidente vascular cerebral lacunar.

Metodologia: procedeu-se a uma investigação observacional e retrospectiva através da consulta de registos clínicos de doentes admitidos na unidade de acidentes vasculares cerebrais do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. Foram incluídos os doentes com diagnóstico de neuropatia aguda provavelmente isquémica de um nervo oculomotor entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2017. Para estudo comparativo, consideraram-se dois grupos: um grupo de doentes com diagnóstico de acidente vascular cerebral lacunar e um grupo de controlo composto por doentes sem patologia cerebrovascular, internados na mesma unidade, entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2012. Em cada grupo, procedeu-se à caracterização dos seguintes marcadores indiretos de microangiopatia cerebral: grau de leucoaraiose na tomografia computadorizada crânio-encefálica e parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral obtidos por eco-doppler transcraniano. Usando o SPSS *Statistics* versão 23.0, para cada variável, fez-se uma análise comparativa entre os grupos em estudo.

Resultados: relativamente aos graus de leucoaraiose anterior, posterior e total, não se identificaram diferenças entre o grupo de doentes com mononeuropatia isquémica e o grupo com acidente vascular cerebral lacunar, mas ambos tiveram graus superiores de lesão na substância branca profunda quando comparados com o grupo de controlo. Doentes com acidente vascular cerebral lacunar mostraram valores médios dos índices de pulsatilidade e resistividade superiores em relação ao grupo de controlo, no entanto esta diferença não foi identificada entre o grupo mononeuropatia isquémica e o controlo. É de ressaltar valores de prova próximos da unidade nas comparações dos índices de pulsatilidade e resistividade entre o grupo mononeuropatia isquémica e acidente vascular cerebral lacunar.

Discussão: os doentes com neuropatia aguda presumivelmente isquémica de um nervo oculomotor apresentaram um perfil demográfico, de fatores de risco vasculares e marcadores sugestivos de alterações microvasculares cerebrais semelhantes aos de doentes com acidente vascular cerebral lacunar.

Palavras-chave

Mononeuropatia isquêmica, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, microangiopatia cerebral, eco-doppler transcraniano.

Abstract

Introduction: the acute neuropathy of an oculomotor nerve in adults is often attributed to the microvascular ischemia of the involved nerve. The diagnosis is often suggested by an expected natural history of the disease in an adult with vascular risk factors. The definitive diagnosis is only possible by anatomopathological studies, which reveal *vasa nervorum* thickened by hyaline deposit, demyelination and axonal loss. The tested hypothesis was that these patients have markers suggestive of diffuse cerebral microvascular abnormalities, similar to what happens in patients with lacunar stroke.

Methods: a retrospective observational research was performed through the consultation of clinical records of patients admitted to the stroke unit of the Cova da Beira Hospital Center. The patients with a diagnosis of acute probably ischemic neuropathy of an oculomotor nerve between January 1st 2007 and December 31st 2017 were included. To perform a comparative study, two groups were considered: a group of patients with a diagnosis of lacunar stroke and a control group of patients without cerebrovascular disease, hospitalized in the same unit between January 1st 2007 and December 31st 2012. In each group, the following indirect markers of cerebral microangiopathy were characterized: leukoaraiosis severity on computed tomography and cerebral blood flow parameters obtained by transcranial doppler. Using SPSS Statistics version 23.0, for each variable, a comparative analysis between groups was done.

Results: no differences were identified regarding the severity of anterior, posterior and total leukoaraiosis between the group of patients with ischemic mononeuropathy and the group of patients with lacunar stroke, but both groups had higher degrees of lesion in the deep white matter when compared to the controls. Patients with lacunar stroke had mean values of pulsatility and resistivity indexes higher than those of the control group, however this difference was not identified between the ischemic mononeuropathy group and the control group. It is important to point out p-values close to unity in comparisons of pulsatility and resistivity indexes between the ischemic mononeuropathy and lacunar stroke groups.

Discussion: the patients with acute probably ischemic neuropathy of an oculomotor nerve had a demographic profile, vascular risk factors and markers suggestive of cerebral microvascular abnormalities similar to those of patients with lacunar stroke.

Keywords

Ischemic mononeuropathy, arterial hypertension, diabetes mellitus, cerebral small vessel disease, transcranial doppler ultrasound.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Palavras-chave	vi
Abstract.....	vii
Keywords	viii
Índice	ix
Lista de Figuras.....	x
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Acrónimos.....	xii
Introdução.....	1
Metodologia	3
Tipo de estudo	3
Amostra.....	3
Recolha dos dados	5
Variáveis.....	6
Análise Estatística	7
Resultados.....	9
Seleção da amostra.....	9
Nervo oculomotor lesado	10
Demografia e antecedentes pessoais.....	11
Marcadores indiretos de microangiopatia cerebral	13
Grau de leucoaraiose cerebral	13
Parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral	16
Correlação entre diferentes marcadores indiretos de microangiopatia cerebral	21
Parâmetros ecocardiográficos	24
Discussão	25
Bibliografia.....	31

Lista de Figuras

Figura 1. Três cortes sequenciais para avaliação da leucoaraiose anterior e posterior. Adaptado de (29).	6
Figura 2. Fluxograma de seleção da amostra para o grupo mononeuropatia isquêmica	9
Figura 3. Nervo oculomotor lesado no grupo de doentes com mononeuropatia isquêmica	10
Figura 4. Distribuição do grau de leucoaraiose anterior nos três grupos em estudo.....	13
Figura 5. Distribuição do grau de leucoaraiose posterior nos três grupos em estudo	14
Figura 6. Distribuição do grau de leucoaraiose total nos três grupos em estudo.....	14
Figura 7. Intervalo de confiança de 95% para a média de IP-h nos três grupos.....	18
Figura 8. Intervalo de confiança de 95% para a média de IP-c nos três grupos.....	18
Figura 9. Intervalo de confiança de 95% para a média de IR-h nos três grupos.....	19
Figura 10. Intervalo de confiança de 95% para a média de IR-c nos três grupos	19
Figura 11. Intervalo de confiança de 95% para a média de IP-h em cada grau de leucoaraiose total	21
Figura 12. Intervalo de confiança de 95% para a média de IP-c em cada grau de leucoaraiose total	22
Figura 13. Intervalo de confiança de 95% para a média de IR-h em cada grau de leucoaraiose total	22
Figura 14. Intervalo de confiança de 95% para a média de IR-c em cada grau de leucoaraiose total	23

Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios de inclusão para os três grupos em estudo.....	4
Tabela 2. Critérios de exclusão para os três grupos em estudo	5
Tabela 3. Gravidade da leucoaraiose anterior e posterior. Adaptado de (29).	7
Tabela 4. Comparação das variáveis da caracterização demográfica e antecedentes pessoais entre os grupos.....	11
Tabela 5. Comparações múltiplas das variáveis da caracterização demográfica e antecedentes pessoais entre os grupos.....	12
Tabela 6. Comparação do grau de leucoaraiose cerebral entre os grupos	13
Tabela 7. Comparações múltiplas entre os grupos dos graus de leucoaraiose cerebral.....	14
Tabela 8. Testes de normalidade para os parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral nos três grupos	16
Tabela 9. Comparação dos parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral entre os grupos.....	17
Tabela 10. Comparações múltiplas entre os grupos dos parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral	17
Tabela 11. Correlação entre grau de leucoaraiose e índices de resistência ao fluxo sanguíneo cerebral distal	21
Tabela 12. Testes de normalidade para os parâmetros ecocardiográficos nos três grupos.....	24
Tabela 13. Comparação dos parâmetros ecocardiográficos entre os grupos	24

Lista de Acrónimos

ACM	Artéria cerebral média
AE	Aurícula esquerda
AVC	Acidente vascular cerebral
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E
eDTC	Eco-doppler transcraniano
IP	Índice de pulsatilidade
IP-c	Índice de pulsatilidade na artéria cerebral média contralateral ao evento isquémico ou direita no caso do grupo de controlo
IP-h	Índice de pulsatilidade na artéria cerebral média homolateral ao evento isquémico ou esquerda no caso do grupo de controlo
IR	Índice de resistividade
IR-c	Índice de resistividade na artéria cerebral média contralateral ao evento isquémico ou direita no caso do grupo de controlo
IR-h	Índice de resistividade na artéria cerebral média homolateral ao evento isquémico ou esquerda no caso do grupo de controlo
NC	Nervo craniano
RM	Ressonância magnética
TC-CE	Tomografia computadorizada crânio-encefálica
VE	Ventrículo esquerdo
VFD	Velocidade no fim da diástole
VFD-c	Velocidade no fim da diástole medida na artéria cerebral média contralateral ao evento isquémico ou direita no caso do grupo de controlo
VFD-h	Velocidade no fim da diástole medida na artéria cerebral média homolateral ao evento isquémico ou esquerda no caso do grupo de controlo
VM	Velocidade média
VM-c	Velocidade média na artéria cerebral média contralateral ao evento isquémico ou direita no caso do grupo de controlo
VM-h	Velocidade média na artéria cerebral média homolateral ao evento isquémico ou esquerda no caso do grupo de controlo
VPS	Velocidade de pico sistólico

Estudo da Etiopatogenia da Mononeuropatia Isquêmica

- VPS-c Velocidade de pico sistólico medida na artéria cerebral média contralateral ao evento isquêmico ou direita no caso do grupo de controlo
- VPS-h Velocidade de pico sistólico medida na artéria cerebral média homolateral ao evento isquêmico ou esquerda no caso do grupo de controlo

Introdução

A neuropatia aguda de um nervo oculomotor (lesão do nervo craniano (NC) III, IV ou VI) no adulto é frequentemente atribuída a isquemia microvascular do nervo envolvido (1). Outras etiologias frequentes são compressão por neoplasia ou aneurisma e trauma craniano (1-4). É no entanto de ressaltar que, numa importante proporção dos casos e apesar da extensa investigação adicional, a etiologia é indeterminada. De entre os nervos oculomotores, o NC VI é o mais afetado, seguido pelo III e por último o IV (2).

Atualmente, a fisiopatologia da neuropatia aguda isquêmica de um nervo oculomotor está pouco esclarecida (5). A este respeito, três estudos *post mortem* publicados relataram os achados patológicos em doentes diabéticos com paralisia do NC III. A análise histológica revelou zonas de desmielinização (na porção subaracnoideia ou intracavernosa) e de perda axonal na região central do nervo (com preservação das fibras periféricas). A parede das arteríolas no interior do nervo encontrava-se espessada por depósito de material hialino, com conseqüente estreitamento do lúmen. Em nenhum dos casos foi encontrada oclusão vascular (6-8).

Efetivamente, não dispomos de métodos imagiológicos com resolução suficiente para visualizar diretamente estes vasos de pequeno calibre, sendo o diagnóstico definitivo apenas proporcionado pela histologia. Assim, o estabelecimento *in vivo* da etiologia isquêmica microvascular é presuntivo e baseado na clínica. De entre os fatores de risco sugeridos estão a idade, hipertensão arterial e diabetes *mellitus*. O risco também aumenta com hipercolesterolemia, hipertrofia do ventrículo esquerdo, consumo de tabaco e consumo de álcool (9). Tipicamente, a oftalmoparesia tem um início agudo e estão ausentes outros sintomas ou sinais de disfunção neurológica, com exceção da cefaleia ou dor periorbital homolateral que ocorre em cerca de 2/3 dos indivíduos e que geralmente precede a diplopia em horas a dias (5,9). Comumente, a afeção do NC III mantém intacta a função pupilar (9). Quando os doentes são observados no início do curso da doença, a progressão da oftalmoparesia nos primeiros dias é comum (10). Mas, após um período de estabilidade, resolve de forma espontânea em aproximadamente três meses, em mais de 3/4 dos casos (5). A recorrência já foi relatada e, num estudo retrospectivo envolvendo doentes com neuropatia isquêmica do NC VI, foi relatado que quase 1/3 destes doentes teve pelo menos um episódio de neuropatia aguda isquêmica de um nervo oculomotor nos anos seguintes (11).

A doença dos pequenos vasos ou microangiopatia cerebral compreende um conjunto de alterações patológicas dos pequenos vasos do cérebro. O seu diagnóstico tem sido feito com o apoio da neuroimagem, identificando determinadas lesões no parênquima que se presumem serem causadas por esta patologia. O espectro destas lesões engloba tanto conseqüências isquêmicas (leucoaraiose) como hemorrágicas (micro e macrohemorragias). Também o acidente vascular cerebral (AVC) lacunar tem sido considerado uma manifestação de microangiopatia cerebral (12-14). Trata-se de um subtipo de AVC isquêmico que, presumivelmente, resulta da

oclusão trombótica de uma pequena artéria perfurante (30-300 μm) por microaterosclerose ou lipohialinose (15). As localizações mais frequentes são os gânglios da base, tálamo, ponte, cápsula interna e coroa radiada (13).

De facto, os marcadores indiretos sugestivos de microangiopatia cerebral amplamente estudados e aceites são os imagiológicos. No entanto, está em investigação a utilidade de outros métodos complementares como o eco-doppler transcraniano (eDTC). O eDTC é um exame não invasivo, passível de ser realizado à cabeceira do doente e de baixo custo, que fornece informação respeitante à hemodinâmica cerebral em tempo real (16). Calculado pela fórmula de *Gosling*, o índice de pulsatilidade (IP) descreve a forma da onda espectral. Este índice reflete, a partir do ponto onde é medido, o grau de resistência cerebrovascular distal, no sentido em que o aumento da resistência dos leitos vasculares a jusante aumenta o IP (17). Assim, tem sido proposto por vários estudos que o eDTC pode ser um recurso útil na avaliação da presença e gravidade da microangiopatia cerebral arteriosclerótica. Por mecanismos que envolvem o espessamento difuso da parede dos pequenos vasos cerebrais por depósito de material hialino e fibrótico, esta patologia pode causar aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, que se repercute a montante nas grandes artérias de onde estes pequenos vasos derivam, elevando o IP (14,17-19). De forma semelhante, o índice de resistividade (IR) ou de *Pourcelot* é uma medida da resistência periférica do fluxo sanguíneo. Leitos vasculares de resistência elevada apresentam velocidades diastólicas baixas, elevando o IR (20).

Esta investigação propõe-se fazer um estudo *in vivo* da etiopatogenia da mononeuropatia craniana isquémica. A hipótese que se coloca é a de a mononeuropatia craniana isquémica poder coexistir com um processo de microangiopatia cerebral difuso, semelhante ao que acontece com doentes com AVC lacunar. Neste sentido, o principal objetivo é estudar marcadores indiretos sugestivos de doença dos pequenos vasos cerebrais em doentes com neuropatias agudas presumivelmente isquémicas de um nervo oculomotor e comparar os resultados com dois grupos distintos: um grupo de doentes com AVC lacunar e um grupo de doentes sem patologia cerebrovascular. Com isto, pretende-se sugerir linhas de atuação clínica e fundamentar estratégias preventivas para o futuro.

Metodologia

Tipo de estudo

O presente estudo compreendeu uma investigação observacional e retrospectiva, realizada através da consulta de registos clínicos, informatizados e em papel, de doentes admitidos no Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. (CHCB).

O protocolo da investigação foi submetido e aprovado pelo Gabinete de Investigação e Inovação, pela Diretora de Serviço da Unidade de AVC, pelo Conselho de Administração e pela Comissão de Ética do CHCB.

Amostra

A amostra deste estudo está dividida em três grupos distintos.

O grupo mononeuropatia isquémica é composto por todos os doentes admitidos na unidade de AVC do CHCB com diagnóstico de neuropatia aguda provavelmente isquémica de um nervo oculomotor (lesão do NC III, IV ou VI), no período entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2017. Foram excluídos os doentes com suspeita de uma etiologia alternativa para a lesão do nervo oculomotor, com suspeita de uma etiologia alternativa para a oftalmoparesia ou oftalmoplegia e os doentes com uma condição clínica que altere o fluxo sanguíneo cerebral. Este primeiro grupo englobou um total de sete doentes.

O nervo oculomotor lesado foi definido com base na apresentação clínica. A lesão do NC III é sugerida por diplopia binocular e estrabismo divergente - desvio do olho para fora e para baixo. Neste caso pode-se observar-se ptose da pálpebra superior e midríase. É de notar que o envolvimento pupilar em casos de neuropatias de etiologia microvascular é menos frequente comparativamente com casos de neuropatias compressivas (3). A lesão do NC IV pode provocar diplopia vertical e desvio para cima do olho afetado em adução. Diplopia binocular horizontal e estrabismo convergente sugerem afeção do NC VI (5,21,22).

O grupo AVC lacunar é constituído por todos os doentes admitidos na unidade de AVC do CHCB entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2012 com diagnóstico de AVC lacunar, tendo sido excluídos os doentes com suspeita de uma etiologia alternativa para o AVC (cardioembólica, aterotrombótica ou outra etiologia menos comum) e doentes com uma condição clínica que altere o fluxo sanguíneo cerebral. Este grupo é composto por cento e onze doentes.

No grupo controlo foram incluídos todos os doentes admitidos entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2012 na unidade de AVC do CHCB por patologia não cerebrovascular, tendo sido excluídos doentes com clínica ou imagem cerebral sugestiva de AVC e doentes com uma

condição clínica que altere o fluxo sanguíneo cerebral. Este último grupo englobou um total de trinta e dois doentes.

Os dados relativos aos grupos AVC lacunar e controlo foram obtidos a partir de uma base de dados pré-existente.

Nas Tabelas 1 e 2 apresentam-se os critérios de inclusão e exclusão desta investigação para os três grupos em estudo.

Tabela 1. Critérios de inclusão para os três grupos em estudo

Critérios de inclusão

1. Mononeuropatia isquêmica: doentes admitidos na unidade de AVC do CHCB com diagnóstico de neuropatia aguda provavelmente isquêmica de um nervo oculomotor entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2017;
AVC lacunar: doentes admitidos na unidade de AVC do CHCB com diagnóstico de AVC lacunar entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2012;
Controlo: doentes admitidos na unidade de AVC do CHCB por patologia não cerebrovascular entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2012.
2. Realização de tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) durante o internamento na unidade de AVC:
 - i) imagens disponíveis no *Centricity CliniSoft*.
3. Realização de eDTC durante o internamento na unidade de AVC:
 - i) boa janela óssea, pelo menos unilateralmente;
 - ii) medições obtidas de espectros referentes à artéria cerebral média (ACM) em profundidades entre 50 a 55mm a partir da janela temporal (23);
 - iii) relatório disponível no processo clínico em papel.

Tabela 2. Critérios de exclusão para os três grupos em estudo

Critérios de exclusão
1. Mononeuropatia isquêmica: <ul style="list-style-type: none">i) suspeita de uma etiologia alternativa para a lesão do nervo oculomotor:<ul style="list-style-type: none">a) trauma crânio-encefálico ou intervenção neurocirúrgica recente, compressão por neoplasia ou aneurisma, esclerose múltipla, enxaqueca oftalmoplégica, arterite de células gigantes, herpes zoster oftálmico ou outra (4,5,22).ii) suspeita de uma etiologia alternativa para a oftalmoparesia ou oftalmoplegia:<ul style="list-style-type: none">a) miastenia gravis, oftalmopatia tiroideia ou outra (4,5,22).
2. AVC lacunar: suspeita de uma etiologia alternativa para o AVC: <ul style="list-style-type: none">i) cardioembólica:<ul style="list-style-type: none">a) fibrilhação auricular, enfarte agudo do miocárdio recente, estenose mitral reumática, válvula cardíaca mecânica, cardiomiopatia dilatada ou outra (15,24).ii) aterotrombótica:<ul style="list-style-type: none">a) doença aterosclerótica carotídea, com detecção no doppler dos vasos do pescoço de estenose superior a 50% da artéria carótida interna;b) doença aterosclerótica intracraniana, com detecção no eDTC de estenose superior a 50% de um grande vaso intracraniano (15).iii) outras etiologias menos comuns incluem:<ul style="list-style-type: none">a) estado pró-trombótico;b) trombose do seio venoso;c) displasia fibromuscular;d) vasculite: sistêmica ou primária do sistema nervoso central (15).
3. Controlo: presença de clínica ou imagem cerebral sugestiva de AVC.
4. Presença de uma condição clínica que altere o fluxo sanguíneo cerebral: <ul style="list-style-type: none">i) hipotireoidismo (25);ii) anemia ou policitemia (20);iii) hidrocefalia (26,27);iv) neoplasia intracraniana (28).

Recolha dos dados

Após autorização, os dados foram colhidos através da consulta dos processos clínicos em formato digital (*SClinico* e *Centricity CliniSoft*) e papel (relatório de eDTC). A confidencialidade dos dados consultados foi respeitada, em todo e qualquer momento.

Variáveis

Para a caracterização demográfica dos três grupos em estudo recolheu-se informação referente às variáveis sexo e idade.

Em relação aos antecedentes pessoais - doenças e hábitos, tendo em conta a informação diagnóstica registada no processo clínico, colheram-se dados respeitantes às seguintes variáveis: hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia, consumo de tabaco (atual ou pregresso ao evento) e consumo de álcool (atual ou pregresso ao evento).

Os marcadores indiretos de microangiopatia cerebral em estudo compreenderam:

- grau de leucoaraiose cerebral na TC-CE;
- parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral obtidos por eDTC.

Para avaliação do grau de leucoaraiose cerebral na TC-CE usou-se o *score* de *van Swieten*, que tem em conta as duas regiões mais frequentemente afetadas por este processo.

A leucoaraiose anterior (alterações na substância branca na região que rodeia os cornos anteriores dos ventrículos laterais) avalia-se nos seguintes cortes de TC-CE:

- corte que atravessa o plexo coróide dos cornos posteriores;
- corte que passa pela *cella media*.

A leucoaraiose posterior (alterações na substância branca na região junto à parte posterior da *cella media* e centro semioval) avalia-se nos seguintes cortes de TC-CE:

- corte que passa pela *cella media*;
- corte que atravessa o centro semioval (29).

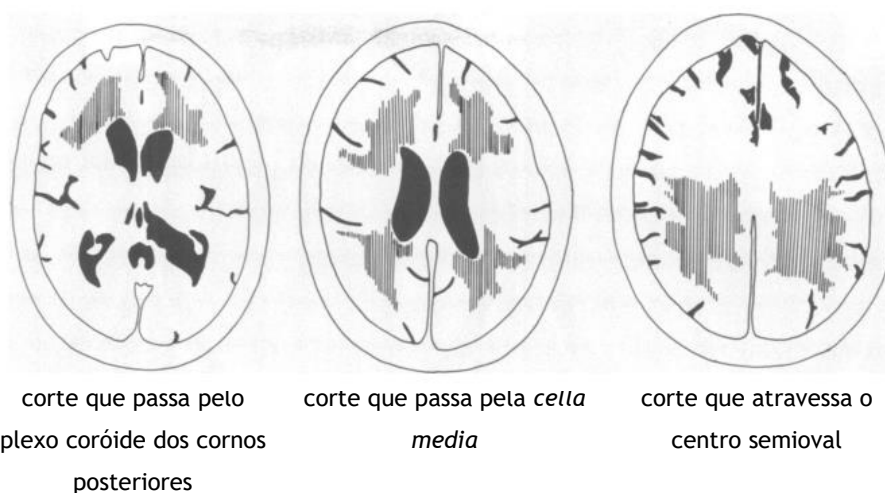


Figura 1. Três cortes sequenciais para avaliação da leucoaraiose anterior e posterior. Adaptado de (29).

Caso esteja presente, a gravidade das alterações da substância branca é graduada em 1 ou 2 para cada uma das regiões em análise, como evidenciado na Tabela 3.

Tabela 3. Gravidade da leucoaraiose anterior e posterior. Adaptado de (29).

Grau	Imagem na TC CE
0	Sem lesão visível.
1	Hipodensidade restrita à região adjacente aos ventrículos laterais.
2	Hipodensidade envolvendo toda a região entre os ventrículos laterais e o córtex.

Para o cálculo do grau de leucoaraiose total soma-se o grau de leucoaraiose anterior e posterior (29).

No que aos parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral diz respeito, registou-se os valores de velocidade de pico sistólico (VPS) e velocidade no fim da diástole (VFD) na ACM homolateral (h) e contralateral (c) ao evento isquémico (ou esquerda e direita, no caso do grupo de controlo). A VPS corresponde à velocidade máxima do fluxo sanguíneo registada durante a sístole cardíaca. A VFD é a velocidade do fluxo sanguíneo mínima registada no final do ciclo cardíaco (20). A velocidade média (VM) na ACM foi calculada com recurso à seguinte fórmula:

$$VM = \frac{VPS}{3} + \frac{VFD \times 2}{3} \quad (1)$$

Os índices de pulsatilidade e resistividade foram calculados a partir das fórmulas que a seguir se apresentam.

$$IP = \frac{VPS - VFD}{VM} \quad (2)$$

$$IR = \frac{VPS - VFD}{VPS} \quad (3)$$

Por último, no que aos parâmetros ecocardiográficos concerne, registou-se os valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE), espessura da parede do VE e diâmetro da aurícula esquerda (AE).

Análise Estatística

A análise estatística foi executada através do *software* IBM SPSS *Statistics*, versão 23.0 para *Windows 64 bits*, e avaliada com um nível de significância de 5%.

O método de análise incluiu a estatística descritiva e inferencial.

As variáveis foram tratadas como dicotómicas (sexo, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia, consumo de tabaco e consumo de álcool), quantitativas ordinais (leucoaraiose anterior, leucoaraiose posterior e leucoaraiose total) e quantitativas contínuas (idade, VPS, VFD, VM, IP, IR, fração de ejeção do VE, espessura da parede do VE e diâmetro da AE).

Para a análise dos resultados, foram utilizadas medidas descritivas como frequências, representações gráficas, medidas de localização e medidas de dispersão. As variáveis

dicotômicas e quantitativas ordinais foram apresentadas como número (percentagem) e as variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio padrão.

Mediante as características das variáveis, optou-se pelos testes mais adequados nas comparações entre os grupos.

A análise comparativa entre grupos da distribuição dos doentes nas categorias das variáveis demográficas e antecedentes pessoais fez-se recorrendo ao teste do Qui Quadrado ou, caso os dados se dispusessem numa tabela de contingência 2x2, ao teste Exato de *Fisher*. Quando necessário um método de reamostragem recorreu-se à simulação de Monte Carlo.

Testou-se a normalidade das variáveis recorrendo aos testes de *Kolmogorov-Smirnov* e *Shapiro-Wilk* (quando $n \leq 30$). Com o objetivo de comparar médias para mais do que dois grupos recorreu-se a uma análise das variâncias (ANOVA). Em alternativa, quando os pressupostos do teste paramétrico não se verificassem, neste caso comparando medianas entre os grupos, recorreu-se ao teste de *Kruskal-Wallis*.

Para avaliar o grau de relacionamento entre duas ou mais variáveis, recorreu-se ao coeficiente de correlação de *Pearson* ou coeficiente de *Spearman* nas situações em que o relacionamento das duas variáveis não é linear ou uma delas não é contínua.

Resultados

Seleção da amostra

O grupo mononeuropatia isquémica é composto por treze doentes admitidos na unidade de AVC do CHCB entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2017 com o diagnóstico de neuropatia aguda provavelmente isquémica de um nervo oculomotor. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obteve-se uma amostra final de sete doentes. A Figura 2 representa o fluxograma de seleção da amostra para o grupo em questão.

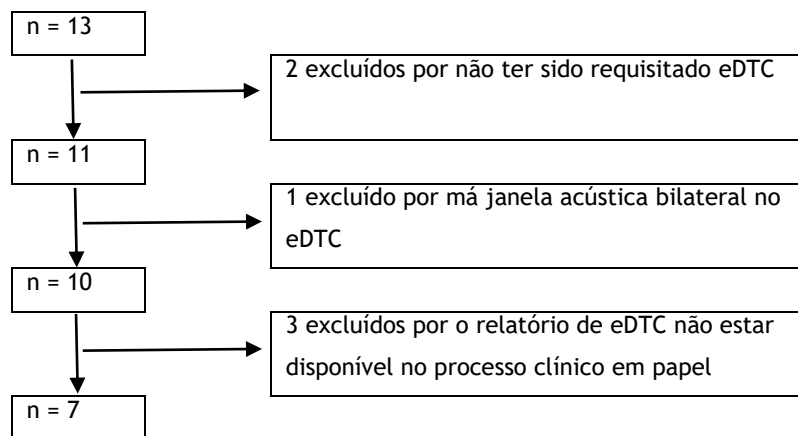


Figura 2. Fluxograma de seleção da amostra para o grupo mononeuropatia isquémica

O grupo AVC lacunar é composto por cento e onze doentes admitidos na unidade de AVC do CHCB entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2012 com diagnóstico de AVC lacunar.

O grupo controlo é composto por trinta e dois doentes admitidos na unidade de AVC do CHCB entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2012 por patologia não cerebrovascular. Na sua maioria, foram internados por vertigem periférica, crise convulsiva ou distúrbio psiquiátrico.

Nervo oculomotor lesado

A Figura 3 ilustra, para o grupo de doentes com mononeuropatia isquêmica, o nervo oculomotor lesado, definido com base na apresentação clínica.

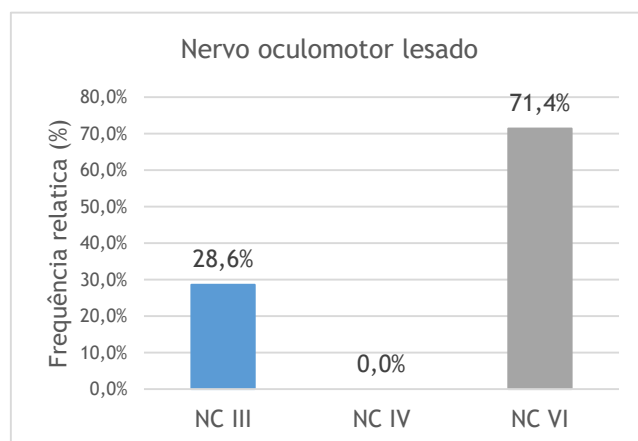


Figura 3. Nervo oculomotor lesado no grupo de doentes com mononeuropatia isquêmica

O NC mais frequentemente lesado foi o NC VI, seguido pelo NC III. Nenhum doente incluído neste grupo apresentou mononeuropatia de etiologia provavelmente isquêmica do NC IV.

Demografia e antecedentes pessoais

Nas tabelas 4 e 5 resumem-se os dados da caracterização demográfica (sexo e idade) e antecedentes pessoais - doenças e hábitos (hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia, consumo de tabaco e consumo de álcool) para os três grupos em estudo. Apresenta-se também a comparação das supracitadas variáveis entre os grupos.

Tabela 4. Comparação das variáveis da caracterização demográfica e antecedentes pessoais entre os grupos

Variáveis	Mononeuropatia isquêmica (n=7)	AVC lacunar (n=111)	Controlo (n=32)	Valor-p
Sexo: n (%)				
Masculino	7 (100%)	71 (64,0%)	14 (43,8%)	<u>0,012*</u>
Feminino	0 (0,0%)	40 (36,0%)	18 (56,3%)	
Idade: média ± desvio padrão				
	62,0 ± 12,5	69,1 ± 11,0	63,6 ± 11,3	<u>0,021***</u>
Hipertensão arterial: n (%)				
Sim	6 (85,7%)	87 (78,4%)	18 (56,3%)	<u>0,033*</u>
Não	1 (14,3%)	24 (21,6%)	14 (43,8%)	
Diabetes <i>mellitus</i>: n (%)				
Sim	5 (71,4%)	47 (42,3%)	6 (18,8%)	<u>0,010*</u>
Não	2 (28,6%)	64 (57,7%)	26 (81,3%)	
Dislipidemia: n (%)				
Sim	7 (100,0%)	64 (57,7%)	16 (50,0%)	0,052*
Não	0 (0,0%)	47 (42,3%)	16 (50,0%)	
Consumo de tabaco: n (%)				
Sim	3 (42,9%)	29 (26,1%)	4 (12,5%)	0,152**
Não	4 (57,1%)	82 (73,9%)	28 (87,5%)	
Consumo de álcool: n (%)				
Sim	2 (28,6%)	34 (30,6%)	4 (12,5%)	0,122**
Não	5 (71,4%)	77 (69,4%)	28 (87,5%)	

*Teste do Qui Quadrado **Teste do Qui Quadrado com simulação de Monte Carlo ***Teste ANOVA

Estudo da Etiopatogenia da Mononeuropatia Isquêmica

Tabela 5. Comparações múltiplas das variáveis da caracterização demográfica e antecedentes pessoais entre os grupos

Variáveis	Mononeuropatia isquêmica - AVC lacunar	Mononeuropatia isquêmica - Controlo	AVC lacunar - Controlo
	Valor-p	Valor-p	Valor-p
Sexo	0,094*	<u>0,010*</u>	<u>0,044*</u>
Idade	0,187**	0,759**	<u>0,018**</u>
Hipertensão arterial	1,000*	0,216*	<u>0,022*</u>
Diabetes <i>mellitus</i>	0,238*	<u>0,012*</u>	<u>0,021*</u>
Dislipidemia	<u>0,041*</u>	<u>0,029*</u>	0,545*

*Teste Exato de Fisher **Teste ANOVA

A análise da Tabela 4 permite concluir que existem diferenças estatisticamente significativas na distribuição entre sexos nos três grupos em estudo ($p=0,012$). A proporção de mulheres é maior no grupo de controlo em relação ao grupo mononeuropatia isquêmica e em relação ao grupo AVC lacunar ($p=0,010$ e $p=0,044$, respetivamente). Para um nível de significância de 5%, rejeitamos a hipótese de igualdade das médias da idade entre os grupos ($p=0,021$), sendo que o grupo AVC lacunar apresenta uma média de idades superior comparativamente com o grupo de controlo ($p=0,018$). Podemos também notar que não existe uma distribuição equitativa relativamente à proporção de doentes com diagnóstico de hipertensão arterial e diabetes *mellitus* entre os três grupos em estudo ($p=0,033$ e $p=0,010$, respetivamente). Estes diagnósticos mostraram-se mais frequentes no grupo de doentes com AVC lacunar em relação ao grupo de controlo ($p=0,022$ e $p=0,021$, respetivamente). Como observado nas Tabelas 4 e 5, a proporção de doentes pertencentes ao grupo mononeuropatia isquêmica com diabetes *mellitus* e dislipidemia é superior à proporção de doentes do grupo de controlo com estes diagnósticos ($p=0,012$ e $p=0,029$, respetivamente). É de ressaltar que, com exceção da dislipidemia, não se observaram diferenças com significância estatística nas variáveis da caracterização demográfica e antecedentes pessoais entre os grupos de doentes com mononeuropatia isquêmica e AVC lacunar.

Marcadores indiretos de microangiopatia cerebral

Grau de leucoaraiose cerebral

Nesta seção apresentam-se os resultados relativos à aplicação do *score* de *van Swieten* às imagens de TC-CE para avaliação do grau de leucoaraiose cerebral.

Tabela 6. Comparação do grau de leucoaraiose cerebral entre os grupos

Variáveis	Mononeuropatia isquêmica (n=7)	AVC lacunar (n=111)	Controlo (n=32)	Valor-p
Leucoaraiose anterior: n (%)				
0	2 (28,6%)	40 (36,0%)	31 (96,9%)	<0,001*
1	5 (71,4%)	58 (52,3%)	1 (3,1%)	
2	0 (0,0%)	13 (11,7%)	0 (0,0%)	
Leucoaraiose posterior: n (%)				
0	3 (42,9%)	35 (31,5%)	31 (96,9%)	<0,001*
1	4 (57,1%)	60 (54,1%)	1 (3,1%)	
2	0 (0,0%)	16 (14,4%)	0 (0,0%)	
Leucoaraiose total: n (%)				
0	1 (14,3%)	27 (24,3%)	31 (96,9%)	<0,001*
1	3 (42,9%)	21 (18,9%)	0 (0,0%)	
2	3 (42,9%)	42 (37,8%)	1 (3,1%)	
3	0 (0,0%)	13 (11,7%)	0 (0,0%)	
4	0 (0,0%)	8 (7,2%)	0 (0,0%)	

* Teste de Kruskal-Wallis

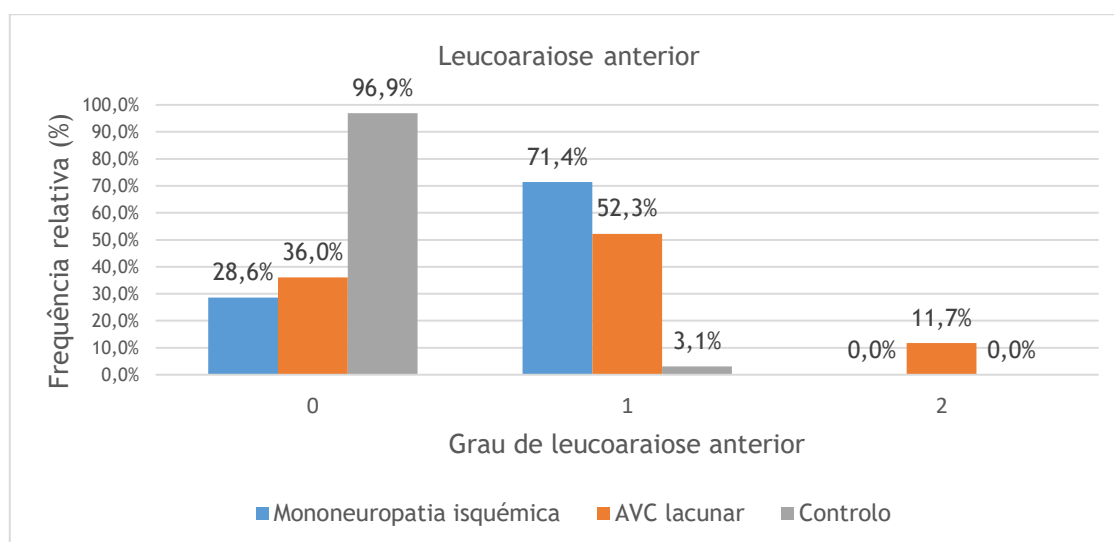


Figura 4. Distribuição do grau de leucoaraiose anterior nos três grupos em estudo

Estudo da Etiopatogenia da Mononeuropatia Isquêmica

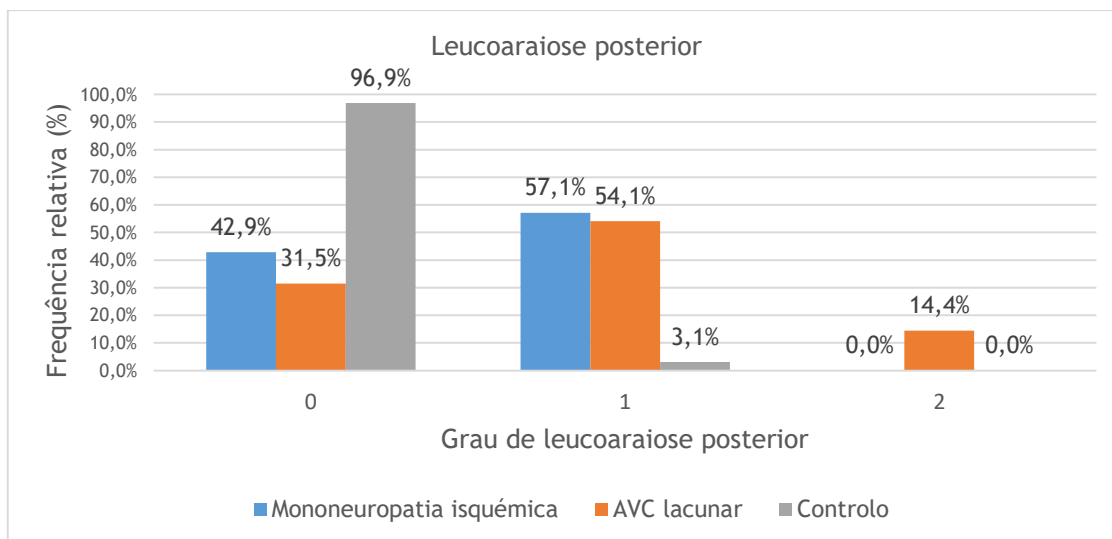


Figura 5. Distribuição do grau de leucoaraiose posterior nos três grupos em estudo

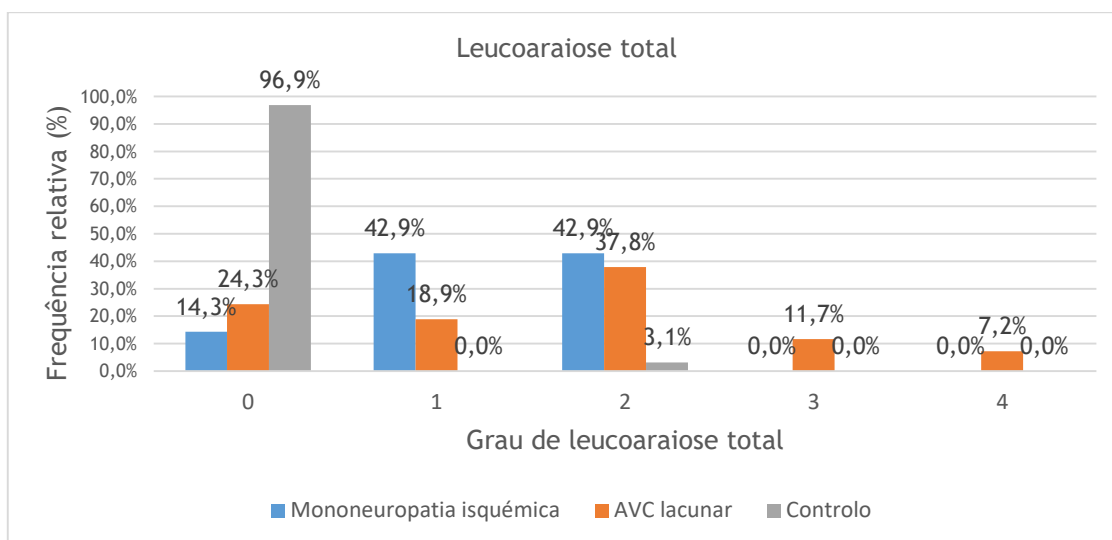


Figura 6. Distribuição do grau de leucoaraiose total nos três grupos em estudo

Tabela 7. Comparações múltiplas entre os grupos dos graus de leucoaraiose cerebral

Variáveis	Mononeuropatia isquêmica - AVC lacunar	Mononeuropatia isquêmica - Controlo	AVC lacunar - Controlo
	Valor-p	Valor-p	Valor-p
Leucoaraiose anterior	0,964*	<0,001*	<0,001*
Leucoaraiose posterior	0,334*	<0,001*	<0,001*
Leucoaraiose total	0,510*	<0,001*	<0,001*

*Teste de Kruskal-Wallis

A Tabela 6 mostra que existe pelo menos um grupo onde o grau de leucoaraiose anterior, posterior e total detetado na TC-CE é significativamente diferente dos restantes ($p < 0,001$).

Quando efetuadas as comparações múltiplas entre os diferentes grupos para as mesmas variáveis, identificaram-se diferenças significativas no nível de lesão entre o grupo mononeuropatia isquêmica e o grupo de controlo, tendo o primeiro grupo graus superiores de lesão relativamente ao segundo ($p < 0,001$). Como é possível observar nas Figuras 5 e 6, a maioria dos doentes com mononeuropatia isquêmica apresenta grau 1 de lesão nas localizações anterior e posterior, enquanto a maioria dos doentes que compõem o grupo de controlo apresenta grau 0 de lesão nessas localizações.

De forma semelhante, o grupo AVC lacunar apresenta graus de leucoaraiose superiores relativamente ao grupo de controlo ($p < 0,001$). É de ressaltar que, mesmo correspondendo a frequências relativas baixas dentro do grupo, apenas os doentes com diagnóstico de AVC lacunar apresentaram lesões mais extensas na substância branca profunda (grau 2 de leucoaraiose anterior e posterior e graus 3 e 4 de leucoaraiose total).

Entre o grupo de doentes com mononeuropatia isquêmica e o grupo de doentes com AVC lacunar não se observaram diferenças com significância estatística nos graus de leucoaraiose anterior, posterior e total.

Parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral

Nesta secção abordam-se as variáveis VPS, VFD, VM, IP e IR da ACM bilateralmente.

Apresentam-se, na tabela em seguida, os testes de normalidade efetuados.

Tabela 8. Testes de normalidade para os parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral nos três grupos

Variáveis	Mononeuropatia isquêmica		AVC lacunar		Controlo	
	n	Valor-p	n	Valor-p	n	Valor-p
VPS-h	7	0,055**	111	<u>0,009*</u>	32	0,556*
VFD-h	7	0,811**	111	<u><0,001*</u>	32	<u>0,046*</u>
VM-h	7	0,359**	111	0,057*	32	0,140*
VPS-c	7	0,703**	108	<u>0,011*</u>	32	0,176*
VFD-c	7	0,252**	108	<u><0,001*</u>	32	0,861*
VM-c	7	0,465**	108	0,142*	32	0,525*
IP-h	7	0,633**	111	0,172*	32	0,419*
IP-c	7	0,405**	108	0,200*	32	0,733*
IR-h	7	0,770**	111	<u>0,017*</u>	32	0,771*
IR-c	7	0,670**	108	0,200*	32	0,597*

*Teste de Kolmogorov-Smirnov **Teste de Shapiro-Wilk

Tendo em conta o Teste de Kolmogorov-Smirnov, os valores de prova para os dados de VPS-h, VFD-h, VPS-c, VFD-c e IR-h no grupo AVC lacunar levam a rejeitar a hipótese de que os dados provêm de uma população com distribuição Normal ($p=0,009$, $p<0,001$, $p=0,011$, $p<0,001$ e $p=0,017$, respetivamente). Da mesma forma, considerando o Teste de Shapiro-Wilk, o valor de prova para os dados de VFD-h no grupo de controlo leva a rejeitar a hipótese de que os dados provêm de uma população com distribuição Normal ($p=0,046$). Relativamente às restantes variáveis, os valores de prova associados levam a não rejeitar a hipótese de que os dados provêm de uma população com distribuição Normal. Contudo, para estas situações foi possível encontrar uma função de linearização das variáveis, tendo-se obtido $p>0,05$ nos testes de normalidade para as variáveis descritas em cada um dos três grupos.

A seguir é apresentada a descritiva dos parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral e a comparação dos seus valores médios entre os grupos.

Estudo da Etiopatogenia da Mononeuropatia Isquêmica

Tabela 9. Comparação dos parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral entre os grupos

Variáveis: média ± desvio padrão	Mononeuropatia isquêmica	AVC lacunar	Controlo	Valor-p
VPS-h	85,14 ± 16,85	86,37 ± 24,44	77,63 ± 15,07	0,210*
VFD-h	31,14 ± 8,93	32,51 ± 15,02	34,00 ± 8,19	0,391*
VM-h	49,14 ± 11,16	51,26 ± 16,03	49,78 ± 9,70	0,986*
VPS-c	82,43 ± 26,94	83,53 ± 21,89	81,59 ± 13,94	0,960*
VFD-c	31,29 ± 11,12	32,29 ± 14,62	35,78 ± 9,14	0,136*
VM-c	48,28 ± 15,80	49,90 ± 13,57	51,72 ± 11,43	0,733*
IP-h	1,12 ± 0,21	1,09 ± 0,27	0,90 ± 0,18	<u>0,001*</u>
IP-c	1,08 ± 0,25	1,06 ± 0,27	0,92 ± 0,19	<u>0,015*</u>
IR-h	0,64 ± 0,07	0,64 ± 0,10	0,57 ± 0,07	<u>0,001*</u>
IR-c	0,63 ± 0,07	0,63 ± 0,08	0,59 ± 0,08	<u>0,013*</u>

* Teste ANOVA

Tabela 10. Comparações múltiplas entre os grupos dos parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral

Variáveis	Mononeuropatia isquêmica - AVC lacunar	Mononeuropatia isquêmica - Controlo	AVC lacunar - Controlo
	Valor-p	Valor-p	Valor-p
IP-h	0,931*	0,074*	<u><0,001*</u>
IP-c	0,992*	0,290*	<u>0,012*</u>
IR-h	0,996*	0,141*	<u>0,001*</u>
IR-c	0,982*	0,417*	<u>0,010*</u>

* Teste ANOVA

Estudo da Etiopatogenia da Mononeuropatia Isquêmica

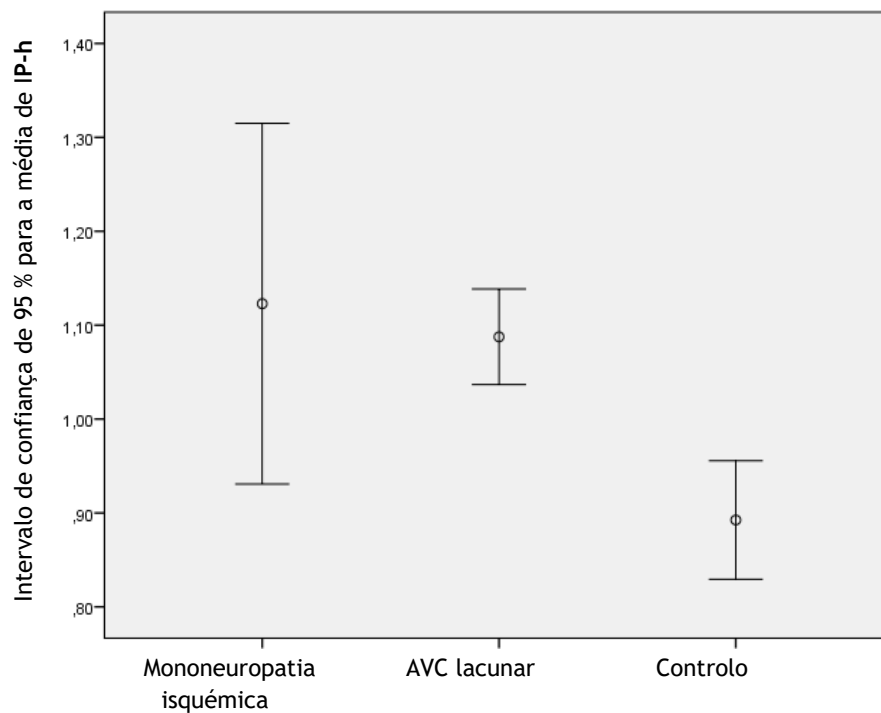


Figura 7. Intervalo de confiança de 95% para a média de IP-h nos três grupos

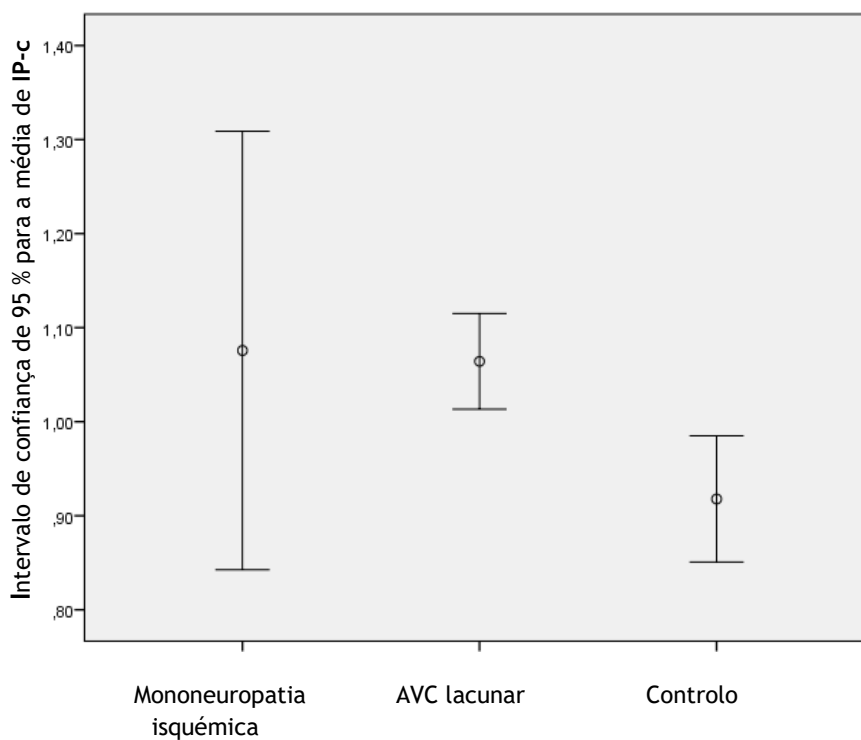


Figura 8. Intervalo de confiança de 95% para a média de IP-c nos três grupos

Estudo da Etiopatogenia da Mononeuropatia Isquêmica

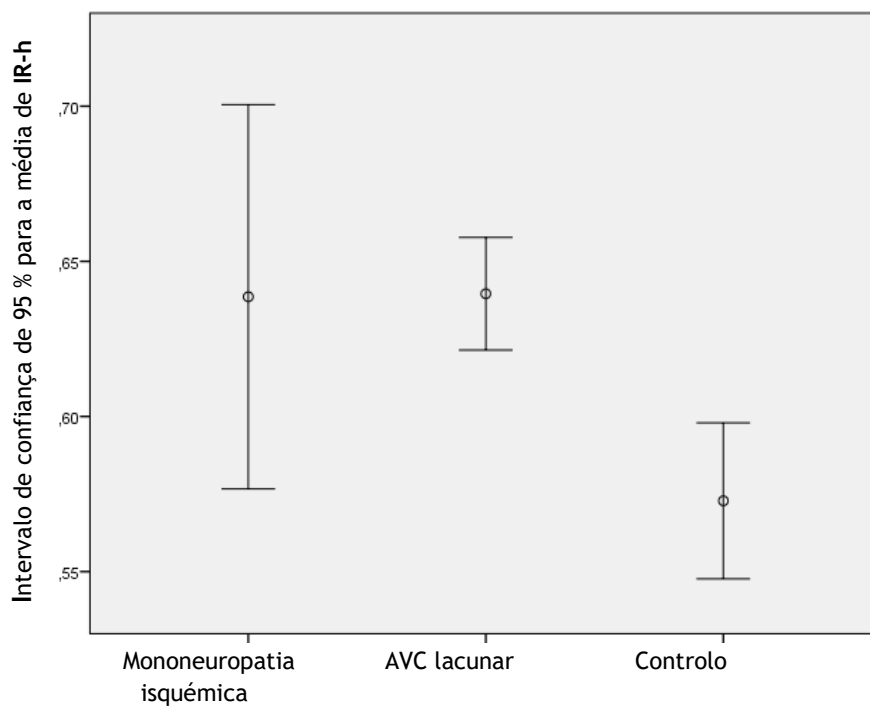


Figura 9. Intervalo de confiança de 95% para a média de IR-h nos três grupos

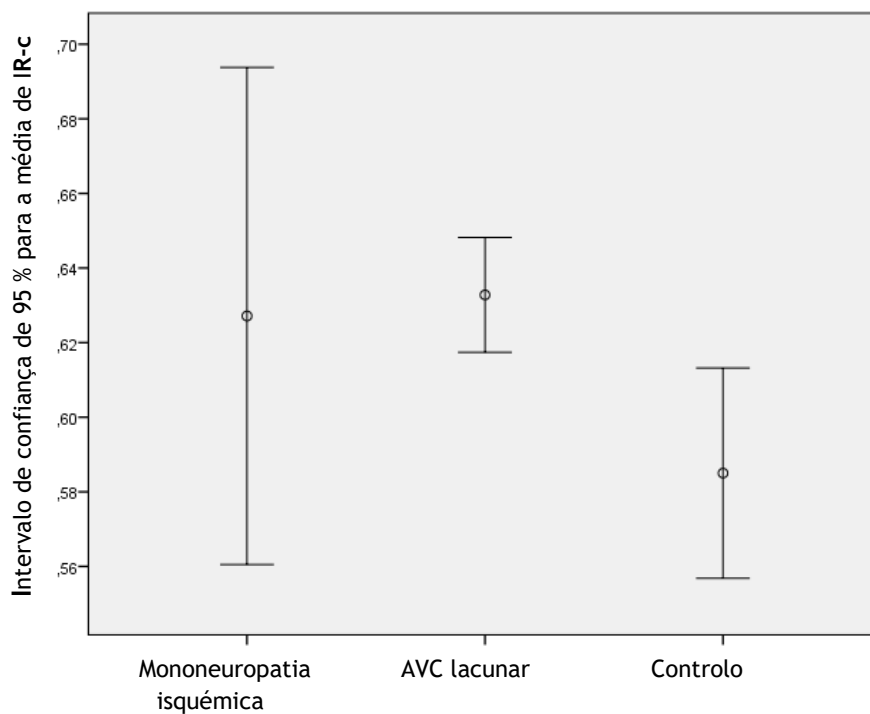


Figura 10. Intervalo de confiança de 95% para a média de IR-c nos três grupos

Na análise das diferenças entre os valores médios das observações relativas aos parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral, os parâmetros de velocidade medidos na ACM bilateralmente (VPS, VFD, VM) não mostraram diferenças com significância estatística entre os três grupos em estudo. Mas identificaram-se diferenças estatisticamente significativas para as variáveis IP-h, IP-c, IR-h e IR-c entre os grupos ($p=0,001$, $p=0,015$, $p=0,001$, $p=0,013$, respectivamente).

Nas comparações múltiplas entre os diferentes grupos identificaram-se para as variáveis IP-h, IP-c, IR-h e IR-c diferenças significativas no valor médio das suas observações entre o grupo de doentes com AVC lacunar e o grupo de controlo ($p<0,001$, $p=0,012$, $p=0,001$, $p=0,010$, respectivamente). Entre o grupo de doentes com mononeuropatia isquêmica e o grupo de controlo não se observaram diferenças em relação às variáveis atrás referidas. É no entanto de ressaltar que os valores de prova observados nas comparações dos índices de pulsatilidade e resistividade entre o grupo mononeuropatia isquêmica e o grupo AVC lacunar se aproximam da unidade.

Nas Figuras 8 - 11 estão expressos os gráficos dos intervalos de confiança de 95% para as médias dos índices de pulsatilidade e resistividade bilateralmente para os três grupos. Como pode ser observado, o intervalo de confiança de 95% para a média no grupo de doentes com AVC lacunar não se sobrepõe com o do grupo de controlo para as variáveis em estudo. Tal não acontece entre os restantes grupos.

Correlação entre diferentes marcadores indiretos de microangiopatia cerebral

Apresenta-se em seguida a correlação entre os graus de leucoaraiose anterior, posterior e total e os índices de resistência ao fluxo sanguíneo cerebral distal.

Tabela 11. Correlação entre grau de leucoaraiose e índices de resistência ao fluxo sanguíneo cerebral distal

Variáveis	Leucoaraiose anterior		Leucoaraiose posterior		Leucoaraiose total	
	Valor-p	ρ^*	Valor-p	ρ^*	Valor-p	ρ^*
IP-h	<u><0,001</u>	0,454	<u><0,001</u>	0,471	<u><0,001</u>	0,497
IP-c	<u><0,001</u>	0,449	<u><0,001</u>	0,460	<u><0,001</u>	0,492
IR-h	<u><0,001</u>	0,457	<u><0,001</u>	0,479	<u><0,001</u>	0,502
IR-c	<u><0,001</u>	0,448	<u><0,001</u>	0,437	<u><0,001</u>	0,477

* Coeficiente de correlação de Spearman

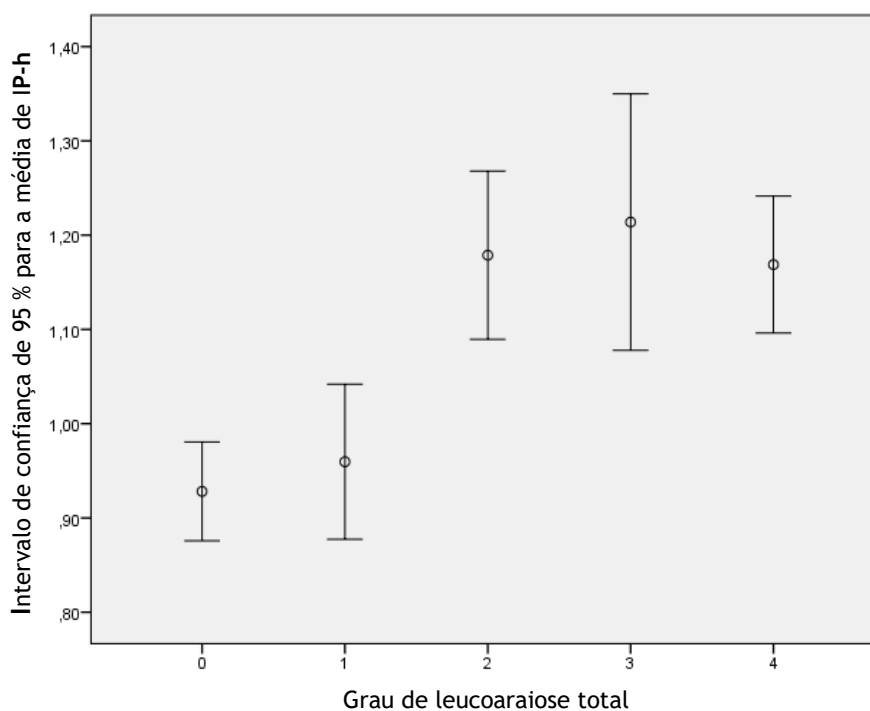


Figura 11. Intervalo de confiança de 95% para a média de IP-h em cada grau de leucoaraiose total

Estudo da Etiopatogenia da Mononeuropatia Isquêmica

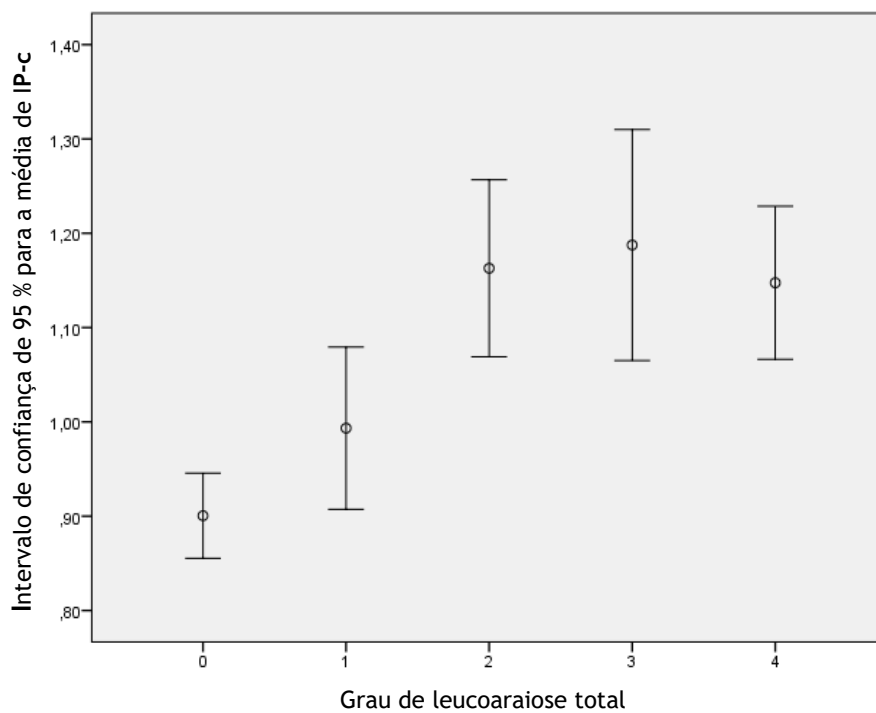


Figura 12. Intervalo de confiança de 95% para a média de IP-c em cada grau de leucoaraiose total

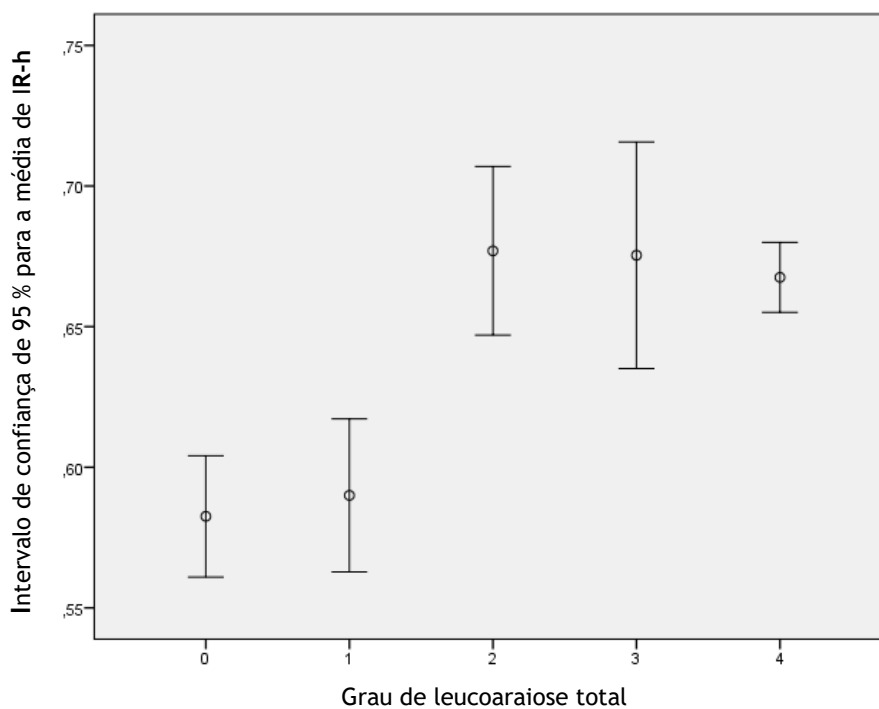


Figura 13. Intervalo de confiança de 95% para a média de IR-h em cada grau de leucoaraiose total

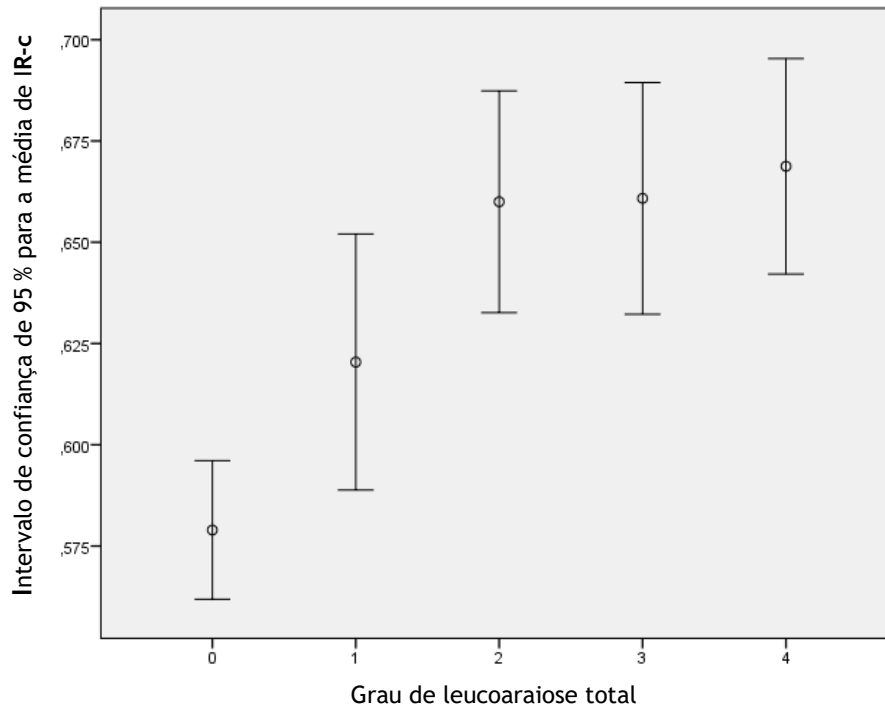


Figura 14. Intervalo de confiança de 95% para a média de IR-c em cada grau de leucoaraiose total

Como expresso na Tabela 11, existe uma correlação moderada ($0,437 < \rho < 0,502$) estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre o grau de leucoaraiose anterior, posterior e total e os índices de pulsatilidade e resistividade bilaterais. No mesmo sentido, a análise das Figuras 12 - 15 permite constatar que graus crescentes de leucoaraiose total se associam a valores médios dos índices de resistência cerebrovascular distal progressivamente superiores.

Parâmetros ecocardiográficos

Nesta secção resumem-se os resultados relativos aos seguintes parâmetros ecocardiográficos: fração de ejeção do VE, espessura da parede do VE e diâmetro da AE.

Tabela 12. Testes de normalidade para os parâmetros ecocardiográficos nos três grupos

Variáveis	Mononeuropatia isquêmica		AVC lacunar		Controlo	
	n	Valor-p	n	Valor-p	n	Valor-p
Fração de ejeção do VE	7	0,676**	96	0,200*	22	0,149**
Espessura da parede do VE	7	0,456**	96	<u><0,001*</u>	22	0,270**
Diâmetro da AE	7	0,436**	96	<u>0,004*</u>	22	0,982**

*Teste de Kolmogorov-Smirnov **Teste de Shapiro-Wilk

Tendo em conta o Teste de *Kolmogorov-Smirnov*, os valores de prova para os dados da espessura da parede do VE e diâmetro da AE para o grupo de doentes com AVC lacunar levam a rejeitar a hipótese de que os dados provêm de uma população com distribuição Normal ($p < 0,001$ e $p = 0,004$, respetivamente). Contudo, para a variável diâmetro da AE foi possível encontrar uma função de linearização, tendo-se obtido $p > 0,05$ nos testes de normalidade em cada um dos três grupos.

Na Tabela 13 apresenta-se a descritiva e a comparação dos parâmetros ecocardiográficos entre os três grupos que compõem esta investigação.

Tabela 13. Comparação dos parâmetros ecocardiográficos entre os grupos

Variáveis: média ± desvio padrão	Mononeuropatia isquêmica	AVC lacunar	Controlo	Valor-p
Fração de ejeção do VE	69,43 ± 10,74	66,04 ± 9,55	66,82 ± 8,86	0,642*
Espessura da parede do VE	8,71 ± 1,38	10,86 ± 2,78	10,23 ± 1,74	0,068**
Diâmetro da AE	36,86 ± 4,63	35,84 ± 6,16	37,41 ± 5,23	0,424*

*Teste ANOVA **Teste de Kruskal-Wallis

Na análise das diferenças entre os valores médios das observações relativas aos parâmetros ecocardiográficos, os parâmetros estudados não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos em estudo.

Discussão

Esta investigação tinha como objetivo principal o estudo de marcadores indiretos sugestivos de microangiopatia cerebral difusa em doentes com neuropatia aguda provavelmente isquêmica de um nervo oculomotor e comparar os resultados com dois grupos distintos: um grupo de doentes com AVC lacunar e um grupo de controlo. Com isto, pretende-se compreender a etiopatogenia das mononeuropatias cranianas isquémicas, a fim de sugerir linhas de atuação clínica e fundamentar estratégias preventivas para o futuro.

A doença dos pequenos vasos ou microangiopatia refere-se a um conjunto de alterações patológicas dos pequenos vasos do cérebro, a saber, pequenas artérias, arteríolas, capilares e pequenas veias. A etiologia destas alterações da microvasculatura é diversa, sendo a arteriosclerose uma das formas mais prevalentes. A idade, a diabetes *mellitus* e a hipertensão arterial são os três principais fatores de risco associados à microangiopatia arteriosclerótica. Patologicamente, é caracterizada por perda de células musculares lisas e deposição de material fibrótico e hialino na parede dos vasos, com espessamento e redução do lúmen. Outros achados patológicos incluem microateromas e microaneurismas (12).

A importância da doença dos pequenos vasos em saúde pública é grande, sendo responsável por cerca de 20% de todos os AVC's e constituindo a principal causa de demência vascular. No entanto, a sua patogénese ainda não está completamente esclarecida (30). No centro da investigação atual está a disfunção endotelial. Pensa-se que esta seja um marco importante e inicial na patogénese desta doença, uma vez que, por mecanismos que envolvem o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, pode conduzir ao extravasamento de plasma para o espaço perivascular. A reação inflamatória gerada pode lesar a parede dos vasos, causar desmielinização, perda de oligodendrócitos e perda da capacidade de autorregulação do tónus vascular (31).

Uma vez que só o método histológico proporciona o diagnóstico definitivo, o diagnóstico presuntivo *in vivo* da doença dos pequenos vasos cerebrais tem sido feito com recurso a uma história clínica sugestiva e com o apoio da neuroimagem. Os métodos imagiológicos auxiliam o diagnóstico pela identificação de determinadas lesões parenquimatosas presumivelmente causadas por esta patologia. De fato, ainda não dispomos de métodos de imagem com resolução suficiente para visualizar diretamente estes vasos de pequeno calibre. O espectro das lesões em exames de neuroimagem engloba tanto as isquémicas (leucoaraiose e enfarte lacunar) como as hemorrágicas (micro e macrohemorragias) (12,32). Mais recentemente, também o aumento dos espaços perivasculares tem sido considerado como marcador imagiológico de doença dos pequenos vasos (33).

Leucoaraiose (do grego *leuko* que significa branco e *araios* que significa rarefação) é um termo usado para descrever áreas de lesão na substância branca em exames de imagem cerebral, que são em geral bilaterais, simétricas e nos hemisférios cerebrais. Na TC surge como áreas de

hipodensidade periventricular ou subcortical e na ressonância magnética (RM) como áreas de hiperintensidade em T2 (12,34). Tem sido demonstrada uma associação entre leucoaraiose e aumento do risco de AVC, demência e morte (35).

Neste estudo, para avaliação do grau de leucoaraiose cerebral recorreu-se a imagens de TC-CE, uma vez que este era o exame imagiológico disponível na grande maioria dos processos clínicos consultados. De entre as diversas escalas visuais para avaliação do grau de leucoaraiose, usou-se o *score* de *van Swieten* por ser uma escala adequada para imagens de TC, de fácil aplicação, adequada para avaliação de um volume significativo de doentes e possuir um alto grau de concordância entre observadores diferentes (29,36).

Neste trabalho, o grupo AVC lacunar apresentou graus de leucoaraiose superiores relativamente ao grupo de controlo. A leucoaraiose e o enfarte lacunar são ambas consideradas lesões imagiológicas do espectro da isquemia sugestivas de doença dos pequenos vasos. Por um lado, a leucoaraiose traduz lesões isquémicas crónicas e difusas, por outro lado, o enfarte lacunar corresponde a uma lesão isquémica aguda e localizada (12). Assim sendo, os estudos publicados apontam no sentido de doentes com enfarte lacunar terem maior prevalência de outros marcadores indiretos de doença dos pequenos vasos, especialmente leucoaraiose (37), facto corroborado nesta investigação.

Identificaram-se também graus superiores de lesão na substância branca profunda no grupo de doentes com mononeuropatia isquémica relativamente ao grupo de controlo. No entanto, entre o grupo mononeuropatia isquémica e o grupo AVC lacunar não se observaram diferenças com significância estatística para os graus de leucoaraiose anterior, posterior e total. Este achado é sugestivo de a mononeuropatia aguda provavelmente isquémica de um nervo oculomotor poder coexistir com um processo de microangiopatia cerebral difuso.

No entanto, é de ressaltar que a avaliação do grau de leucoaraiose cerebral recorrendo a imagens de TC-CE é uma limitação deste trabalho. Além disso, a presença e a extensão de outros marcadores de doença dos pequenos vasos cerebrais (microhemorragias, espaços perivasculares aumentados) não foi avaliada. Por a RM ser mais sensível que a TC na deteção de alterações da substância branca cerebral (36), sugere-se que estudos futuros recorram a imagens de RM e que se estenda a análise para outros marcadores imagiológicos de microangiopatia cerebral.

De facto, os marcadores indiretos de microangiopatia cerebral amplamente estudados e aceites são os imagiológicos. No entanto, a TC expõe os doentes a radiação ionizante e a RM, apesar de produzir imagens com melhor qualidade que a TC, é muito cara. Assim sendo, nos últimos anos, a utilidade de outros marcadores auxiliares do diagnóstico tem despertado interesse. Os parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral obtidos por eDTC são um exemplo desses novos marcadores (17).

Tem sido sugerido que o IP e o IR refletem o grau de resistência ao fluxo sanguíneo cerebral a jusante do vaso onde são feitas as medições (17-19). Como já explicitado, a doença dos pequenos vasos associa-se a substituição de células musculares lisas por material fibrinóide e hialino na parede dos vasos da microcirculação cerebral (12). Pensa-se que vasos endurecidos e com menor lúmen oferecem maior resistência ao fluxo sanguíneo e, assim, o IP e o IR poderão ser usados como marcadores indiretos de microangiopatia cerebral (17-19). Uma revisão bibliográfica recente concluiu que a maioria dos estudos publicados a este respeito mostrou uma associação entre o aumento do IP da ACM e a presença de leucoaraiose ou enfarte lacunar em exames de imagem, após se ajustar para os fatores de confusão, nomeadamente idade e pressão arterial (32).

Passa-se agora à análise dos resultados relativos aos parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral obtidos por eDTC neste estudo. Os parâmetros de velocidade medidos na ACM bilateralmente (VPS, VFD, VM) não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos em estudo. Em oposição, verificaram-se diferenças com significância estatística para as variáveis IP-h, IP-c, IR-h e IR-c entre os grupos. Uma vez que os índices de resistência cerebrovascular distal são calculados a partir das velocidades (20) e estas não mostraram capacidade discriminativa entre os grupos, é lícito questionar as razões de se obter diferenças no IP e IR entre os grupos. Uma hipótese é as operações matemáticas efetuadas poderem tornar evidentes as diferenças entre os grupos. Outra possível explicação pode recair sobre o trabalho de *Tarnoki et al.*, que realizou medições de VM e IP na ACM em gémeos monozigóticos e dizigóticos. Como sugerido no estudo supracitado, a VM parece depender mais de fatores genéticos e familiares (30,6% e 47,7%, respetivamente), enquanto são os fatores ambientais não familiares que mais parecem influenciar o IP (54,2%) (38). Assim sendo, a variabilidade da VM entre indivíduos não relacionados do ponto de vista genético parece ser maior e isto pode explicar a ausência de diferenças com significância estatística para os parâmetros de velocidade de fluxo entre os três grupos em estudo. Por outro lado, o estilo de vida individual parece contribuir grandemente para a variância do IP, levando a que indivíduos com perfis de fatores de risco cardiovasculares diferentes possam apresentar diferenças discriminadoras nos índices de resistência cerebrovascular distal.

Para as variáveis IP-h, IP-c, IR-h e IR-c verificaram-se diferenças no valor médio das suas observações entre o grupo de doentes com AVC lacunar e o grupo de controlo. Visualmente isto é traduzido nas Figuras 8-11 como a não sobreposição dos intervalos de confiança de 95% para a média entre estes dois grupos para as variáveis citadas. Isto está em linha com estudos semelhantes previamente publicados, no sentido em que doentes com achados imagiológicos sugestivos de microangiopatia cerebral apresentam índices de resistência ao fluxo sanguíneo cerebral superiores aos de doentes sem evidência desta patologia (17,18,32). Assim, sendo um exame não invasivo, de baixo custo e que não expõe o doente a radiação ionizante (16), o eDTC pode ser uma ferramenta útil na deteção precoce de um processo de microangiopatia cerebral difuso. Em estudos prospetivos futuros, é necessário averiguar se os valores de IP e IR poderão

ser considerados fatores de risco com capacidade preditiva para eventos cerebrovasculares agudos. Revelando a sua importância clínica no diagnóstico precoce e previsão de eventos cerebrovasculares agudos, a realização de rastreio com eDTC em doentes de alto risco pode ser útil na prevenção destes eventos, caso exista uma estratégia preventiva eficaz para tal.

Para além disto, verificou-se também neste trabalho uma correlação moderada entre o grau de leucoaraiose e os índices de pulsatilidade e resistividade. Quer isto dizer que graus crescentes de leucoaraiose total se associaram a valores médios dos índices de resistência cerebrovascular progressivamente superiores. Neste sentido, o aumento progressivo dos valores de IP e IR pode estar relacionado com gravidade crescente de doença dos pequenos vasos. Isto abre a possibilidade de o eDTC ser usado na monitorização da progressão da doença e da resposta à terapêutica. No entanto, são necessários mais estudos a fim de avaliar a eficácia desta monitorização pelo eDTC antes de se propor a sua utilização em ensaios clínicos e perceber se tem interesse fazê-lo na prática clínica.

Entre o grupo mononeuropatia isquémica e o grupo controlo não se observaram diferenças relativamente aos índices de resistência cerebrovascular distal. Neste caso, como visível nas Figuras 8-11, o intervalo de confiança de 95% para média dos índices de pulsatilidade e resistividade entre estes dois grupos sobrepõe-se numa pequena faixa. No entanto, esta análise poderá ter ficado limitada pelas pequenas dimensões da amostra, especialmente do grupo mononeuropatia isquémica. Mesmo com a extensão para um período de análise de onze anos, este grupo é apenas composto por sete doentes. Estudos com amostras maiores são necessários para confirmar os resultados obtidos.

Uma outra limitação deste trabalho prende-se com o facto de, nos doentes incluídos neste estudo, o eDTC ter sido realizado por técnicos diferentes. Sendo um exame operador-dependente (38), abre-se a possibilidade de existir alguma variabilidade entre técnicos nos valores medidos. A inclusão de doentes com eDTC realizado pelo mesmo técnico poderia eliminar esta limitação em estudos posteriores.

É de ressaltar que os valores de prova observados nas comparações dos valores médios dos índices de pulsatilidade e resistividade entre o grupo mononeuropatia isquémica e o grupo AVC lacunar se aproximam da unidade. Este achado é também sugestivo de a mononeuropatia aguda provavelmente isquémica de um nervo oculomotor poder coexistir com um processo de microangiopatia cerebral difuso.

Relativamente aos resultados obtidos na secção demografia e antecedentes pessoais, a proporção de doentes pertencentes ao grupo mononeuropatia isquémica com diabetes *mellitus* foi superior à proporção de doentes do grupo de controlo com este diagnóstico. Efetivamente, a diabetes *mellitus* constitui a principal causa de neuropatias periféricas e é uma causa conhecida de mononeuropatias cranianas (15). A incidência de mononeuropatias cranianas isquémicas em diabéticos é dez vezes superior à de não diabéticos (39). Outras características diferenciadoras entre estes dois grupos foram o sexo e a dislipidemia. Os estudos publicados

referem que também a hipertensão arterial, o consumo de tabaco e o consumo de álcool sejam fatores de risco para mononeuropatias agudas provavelmente isquêmicas de um nervo oculomotor.

A proporção de doentes com diagnóstico de hipertensão arterial e diabetes *mellitus* no grupo com AVC lacunar mostrou-se superior quando comparada com a do grupo de controlo. Estes resultados estão em linha com o esperado, uma vez que são dois fatores de risco bem estudados para AVC lacunar (40). Também a idade e o sexo se mostraram como características diferenciadoras entre estes dois grupos.

A análise dos resultados relativos à secção antecedentes pessoais relava-se difícil devido à natureza retrospectiva deste trabalho. Dependendo exclusivamente dos registos clínicos efetuados, são aspetos que enfraquecem a análise a impossibilidade de identificar com total confiança dados relativos a vários doentes, a existência de observações contraditórias nos registos clínicos e a possibilidade de existirem informações que tenham sido colhidas durante o internamento ou nas consultas subsequentes que não tenham sido registadas. Apesar desta limitação inerente ao *design* do estudo, a realização de um estudo prospetivo pode revelar-se ineficiente no estudo de doenças com uma ocorrência mais rara (41).

É de ressaltar que, com exceção da dislipidemia, não se observaram diferenças nas variáveis demográficas e dos antecedentes pessoais entre o grupo mononeuropatia isquêmica e AVC lacunar. Neste trabalho mostraram ser dois grupos com perfis demográficos, de fatores de risco vasculares e com marcadores sugestivos de alterações microvasculares cerebrais semelhantes. Pode isto levantar a hipótese de a base fisiopatológica ser também semelhante, possivelmente relacionada com a disfunção endotelial, algo já proposto para a neuropatia isquêmica do nervo ótico (42). O que fica por esclarecer é porque uns doentes têm lesões agudas que atingem o sistema nervoso central e outros apresentam clínica de lesão aguda do sistema nervoso periférico.

De ressaltar que, a confirmação da coexistência de um processo de microangiopatia cerebral em doentes com mononeuropatias cranianas isquêmicas apenas será possível com recurso a exames anatomopatológicos *post mortem*. Seria muito interessante proceder-se ao estudo comparativo das lesões da microvasculatura cerebral em doentes com neuropatias cranianas isquêmicas e doentes com AVC lacunar.

Neste contexto, parece razoável propor a doentes com mononeuropatias cranianas de etiologia presumivelmente isquêmica uma estratégia que passe pelo controlo dos fatores de risco vasculares e pela anti-agregação, devido ao alto risco de doença cardiovascular e cerebrovascular (9), muito semelhante ao que se faz em doentes com AVC lacunar (43).

Uma vez que a maioria dos doentes incluídos nesta investigação realizou um ecocardiograma durante o internamento na unidade de AVC, pensou-se estudar a possibilidade de existência de alterações ecocardiográficas sugestivas de cardiopatia hipertensiva em doentes com

marcadores sugestivos de lesões microangiopáticas cerebrais. A cardiopatia hipertensiva resulta de adaptações dos miócitos à sobrecarga de pressão imposta pela hipertensão arterial. Em resposta, há hipertrofia concêntrica do VE, com diminuição do lúmen desta câmara cardíaca e consequente disfunção diastólica. Com o tempo, o relaxamento diastólico prejudicado origina uma sobrecarga de volume da AE, o que provoca a sua dilatação (44). A dilatação do VE e disfunção sistólica podem ocorrer em estádios avançados de cardiopatia hipertensiva (15).

Estudos recentes mostraram que a hipertrofia ventricular esquerda é um achado comum em doentes com AVC lacunar e um preditor independente da recorrência do evento isquêmico. Inclusive demonstrou-se uma associação entre hipertrofia do ventrículo esquerdo e achados imagiológicos de doença dos pequenos vasos cerebrais (45,46). Isto, no entanto, não foi comprovado neste estudo. Para os parâmetros do ecocardiograma estudados, não se observaram diferenças com significância estatística entre os grupos. Por um lado, esta análise é limitada pelo número reduzido da amostra e pela diferente proporção de doentes com diagnóstico de hipertensão arterial nos três grupos. Por outro lado, poderá ter existido um viés no envio dos doentes para realização de ecocardiograma, tendo-se enviado prioritariamente os doentes com antecedentes de patologia cardíaca.

Concluindo, os objetivos a que este trabalho de investigação se propunha foram alcançados. Verificaram-se marcadores sugestivos de alterações microangiopáticas cerebrais difusas em doentes com clínica cerebrovascular e em doentes sem clínica cerebrovascular mas que se apresentaram com uma neuropatia aguda presumivelmente isquêmica de um nervo oculomotor. Doentes com mononeuropatias cranianas de provável etiologia isquêmica devem ser alvo de intenso controlo dos fatores de risco vasculares e de uma estratégia de antiagregação plaquetária.

Bibliografia

1. Tamhankar M, Biousse V, Ying G, Prasad S, Subramanian P, Lee M, et al. Isolated third, fourth and sixth cranial nerve palsies from presumed microvascular versus other causes: a prospective study. *Ophthalmology*. 2013;120(11):1-13.
2. Richards B, Jones F, Younge B. Causes and prognosis in 4278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear, and abducens cranial nerves. *Am J Ophthalmol*. 1992;113(5):489-96.
3. Fang C, Leavitt J, Hodge D, Holmes J, Mohny B, Chen J. Incidence and etiologies of acquired third nerve palsy using a population-based method. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(1):23-8.
4. Adams R, Victor M, Ropper A. Principles of neurology. 6th ed. International edition: McGraw-Hill; 1997.
5. Kung N, Van Stavern G. Isolated ocular motor nerve palsies. *Semin Neurol*. 2015;35(5):539-48.
6. Dreyfus P, Hakim S, Adams R. Diabetic ophthalmoplegia: report of case, with postmortem study and comments on vascular supply of human oculomotor nerve. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1957;77(4):337-49.
7. Weber R, Daroff R, Mackey E. Pathology of oculomotor nerve palsy in diabetics. *Neurology*. 1970;20(8):835-8.
8. Asbury A, Aldredge H, Hershberg R, Fisher C. Oculomotor palsy in diabetes mellitus: a clinico-pathological study. *Brain*. 1970;93(5):555-66.
9. Galtrey C, Schon F, Nitkunan A. Microvascular non-arteritic ocular motor nerve palsies: what we know and how should we treat? *Neuro-ophthalmology*. 2015;39(1):1-11.
10. Jacobson DM. Progressive ophthalmoplegia with acute ischemic abducens nerve palsies. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(2):278-9.
11. Sanders SK, Kawasaki A, Purvin VA. Long-term prognosis in patients with vasculopathic sixth nerve palsy. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(1):81-4.
12. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689-701.
13. Caplan LR. Lacunar infarction and small vessel disease: pathology and pathophysiology. *J stroke*. 2015;17(1):2-6.
14. Kim Y, Lee H, An SA, Yim B, Kim J, Kim OJ, et al. The effect of pulsatility index on infarct volume in acute lacunar stroke. *Yonsei Med J*. 2016;57(4):950-5.

15. Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
16. Yeo L, Sharma V. Role of transcranial doppler ultrasonography in cerebrovascular disease. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2010;5(1):1-13.
17. Ghorbani A, Ahmadi M, Shemshaki H. The value of transcranial doppler derived pulsatility index for diagnosing cerebral small-vessel disease. *Adv Biomed Res.* 2015;4(54):1-4.
18. Kidwell CS, El-Saden S, Livshits Z, Martin NA, Glenn TC, Saver JL. Transcranial doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. *J Neuroimaging.* 2001;11(3):229-35.
19. Heliopoulos I, Artemis D, Vadikolias K, Tripsianis G, Piperidou C, Tsvigoulis G. Association of ultrasonographic parameters with subclinical white-matter hyperintensities in hypertensive patients. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2012;2012:616572.
20. Babikian V, Wechsler L. Transcranial doppler ultrasonography. 2nd ed. Woburn: Butterworth-Heinemann; 1999.
21. Soares JLD. Semiologia médica: princípios, métodos e interpretação. 2nd ed. Lisboa: LIDEL; 2017.
22. Lang G. Ophthalmology: a pocket textbook atlas. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
23. Bathala L, Mehndiratta MM, Sharma VK. Transcranial doppler: technique and common findings (part 1). *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16(2):174-9.
24. Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(3):150-61.
25. Utku U, Gokce M, Ozkaya M. Changes in cerebral blood flow velocity in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):465-8.
26. Rainov N, Weise J, Burkert W. Transcranial doppler sonography in adult hydrocephalic patients. *Neurosurg Rev.* 2000;23(1):34-8.
27. Momjian S, Oowler B, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard J. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain.* 2004;127(Pt5):965-72.
28. Nakayama Y, Tanaka A, Kumate S, Yoshinaga S. Cerebral blood flow in normal brain tissue of patients with intracranial tumors. *Neurol Med Chir.* 1996;36(10):709-14.
29. Van Swieten JC, Van Gijn J, Hijdra A, Koudstaal PJ. Grading white matter lesions on CT

- and MRI: a simple scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(12):1080-3.
30. Tan RYY, Traylor M, Rutten-Jacobs L, Markus HS. New insights into mechanisms of small vessel disease stroke from genetics. *Clin Sci*. 2017;131(7):515-31.
 31. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms underlying sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):70060-7.
 32. Shi Y, Thrippleton M, Marshall I, Wardlaw J. Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(1):157-71.
 33. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int J Stroke*. 2015;10(3):376-81.
 34. Grueter BE, Schulz UG. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgrad Med J*. 2012;88(1036):79-87.
 35. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2010;341(c3666):1-9.
 36. Pantoni L, Simoni M, Pracucci G, Schmidt R, Barkhof F, Inzitari D. Visual rating scales for age-related white matter changes (leukoaraiosis): can the heterogeneity be reduced? *Stroke*. 2002;33(12):2827-33.
 37. Feng C, Tan Y, Wu YF, Xu Y, Hua T, Huang J, et al. Leukoaraiosis correlates with the neurologic deterioration after small subcortical infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(6):1513-8.
 38. Tarnoki AD, Tarnoki DL, Giannoni MF, Baracchini C, Meneghetti G, Cardaioli G, et al. Heritability of cerebral arterial velocity and resistance. *J Cardiovasc Med*. 2017;18(1):28-33.
 39. Johnson LN, Stetson SW, Krohel GB, Cipollo CL, Madsen RW. Aspirin use and the prevention of acute ischemic cranial nerve palsy. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(3):367-71.
 40. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2015;3(5):418-29.
 41. Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. *Basic epidemiology*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2006.
 42. Jedrychowska-Jamborska J, Kulig-Stochmal A, Kubicka-Trzaska A, Romanowska-Dixon B. Leukoaraiosis as a cause of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case report. *Klin Oczna*. 2014;116(1):32-4.
 43. Bath PM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small

- vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke*. 2015;10(4):469-78.
44. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins basic pathology*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007.
 45. Field T, Pearce L, Asinger R, Smyth N, De S, Hart R, et al. Left ventricular geometry on transthoracic echocardiogram and prognosis after lacunar stroke: the SPS3 trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(6):1423-9.
 46. Muscari A, Puddu G, Fabbri E, Napoli C, Vizioli L, Zoli M. Factors predisposing to small lacunar versus large non-lacunar cerebral infarcts: is left ventricular mass involved? *Neurol Res*. 2013;35(10):1015-21.