



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Correlação entre os níveis elevados de Hemoglobina Glicada e a presença de Leucoencefalopatia na Tomografia Computorizada

Raquel Moreira Rodrigues

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

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco
Co-orientador: Doutor Francisco Álvarez

Covilhã, Maio de 2011

Dedicatória

Aos meus pais, pelo carinho e apoio constantes, por acreditarem sempre em mim e me guiarem nos momentos de maior escuridão.

Ao meu irmão, pela amizade, compreensão e paciência.

Aos meus avós pelo carinho e pela confiança.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Miguel Castelo-Branco, pela sua disponibilidade, generosidade e profissionalismo, pelo seu incentivo e apoio na concretização deste trabalho.

Ao Dr. Francisco Álvarez, pela sua ajuda empenhada, encorajamento e disponibilidade fundamentais para a progressão deste trabalho.

A todos os profissionais da Unidade de AVC do CHCB EPE, pela simpatia e amizade com que sempre me receberam.

Resumo

Introdução: O termo leucoencefalopatia refere-se à desmielinização da substância branca cerebral, manifestando-se por lesões hipodensas na tomografia computadorizada, conhecidas como leucoaríose. É um achado frequente na neuroimagem de indivíduos idosos e parece estar fortemente associada a vários factores de risco vasculares. Na diabetes mellitus, em doentes com mau controlo, que apresentam um risco superior de doença vascular encontram-se muitas vezes níveis elevados de hemoglobina glicada. Este trabalho tem como objectivos averiguar a existência de correlação entre a leucoencefalopatia na tomografia computadorizada com o nível de hemoglobina glicada e outros factores de risco vasculares, em doentes com acidente vascular cerebral isquémico ou acidente isquémico transitório, internados na Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais do Centro Hospitalar Cova da Beira EPE.

Métodos: Foi realizado um estudo de carácter retrospectivo no qual se incluíram os doentes internados na Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais durante 6 meses consecutivos. Os dados foram recolhidos através do suporte informático e dos processos clínicos. Para a classificação do grau de severidade da leucoaríose na tomografia computadorizada utilizou-se uma escala semi-quantitativa de 0 a 4. Procurou-se uma correlação entre a presença/grau de leucoaríose e a hemoglobina glicada e outros factores de risco vasculares, tendo sido calculados os valores de *odds ratio* das variáveis significativas.

Resultados: Foram incluídos 135 indivíduos no estudo, tendo a prevalência de leucoaríose sido de 56,30%. Não foi encontrada nenhuma correlação entre a leucoencefalopatia na tomografia computadorizada e a hemoglobina glicada. No entanto, verificaram-se associações da leucoaríose com a idade ($p < 0,001$), hábitos tabágicos ($p = 0,020$), glicose em jejum ($p = 0,032$) e índices de pulsatibilidade ($p < 0,001$) e resistência ($p < 0,001$) das artérias cerebrais médias. Com análise multivariada, apenas a idade revelou uma relação independente e significativa com a presença e o grau de leucoaríose (OR=1,148 IC 95% [1,019-1,293]) e OR=1,103 IC 95% [1,008-1,207], respectivamente).

Conclusão: A idade avançada é o predictor mais forte da leucoencefalopatia na tomografia computadorizada. Não se conseguiu explicar com clareza a variabilidade da severidade das lesões hipodensas através da análise multivariada, o que sugere a existência de outros factores de risco ainda não identificados. O reconhecimento destes factores de risco seria importante, uma vez que o seu controlo poderia reduzir a taxa de progressão da leucoaríose.

Palavras-chave

Leucoencefalopatia, Leucoariose, Hemoglobina glicada, Tomografia computadorizada.

Abstract

Introduction: Leukoencephalopathy refers to demyelination of the white matter, and usually manifests as hypodense areas on computed tomography, known as leukoaraiosis. It is a common finding in the neuroimaging of elderly persons and seems to be strongly related to several cardiovascular risk factors. In individuals with poorly controlled diabetes, increases in the quantities of glycated hemoglobin are noted. The purpose of this study is to investigate the correlation between leukoencephalopathy in computed tomography and glycated hemoglobin and other cardiovascular risk factors, in individuals with acute ischemic stroke or transient ischemic attack, admitted to the “Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais” of Centro Hospitalar Cova da Beira EPE.

Methods: This was a retrospective study which included patients admitted to “Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais” with diagnosis of ischemic stroke or transient ischemic attack, during 6 consecutive months. Data was collected from the digital support and from the clinical records. Classification of the severity of leukoaraiosis in computed tomography was obtained through the application of a semi-quantitative scale (0-4). A correlation between the presence/severity of leukoaraiosis and glycated hemoglobin and other cardiovascular risk factors was studied. Odds ratio values were calculated for the statistically significant variables.

Results: The study included 135 individuals. The prevalence of leukoaraiosis was 56,30%. There was not correlation between leukoencephalopathy in computed tomography and glycated hemoglobin. However, there were associations of leukoaraiosis with age ($p<0,001$), smoking habits ($p=0,020$), fasting glucose level ($p=0,032$) and pulsatility index ($p<0,001$) and resistance index ($p<0,001$) of the medial cerebral arteries. After multivariate analysis only age remained as an independent variable related to the presence and severity of leukoaraiosis (OR=1,148 IC 95% [1,019-1,293] and OR=1,103 IC 95% [1,008-1,207], respectively).

Conclusion: Advanced age is the stronger predictor of leukoencephalopathy in computed tomography. The multivariate analysis did not explain the variability of severity of hypodense lesions, suggesting that additional risk factors may be present. These factors were not yet identified and they are relevant because its control may reduce the rate of progression of leukoaraiosis.

Keywords

Leukoencephalopathy, Leucoaraiosis, Glycated hemoglobin, Computed tomography.

Índice

1. Introdução	1
2. Metodologia	3
2.1 Critérios de inclusão e exclusão	3
2.2 Recolha de dados	3
2.3 Variáveis de estudo	3
2.4 Definição de leucoariose na TC	4
2.5 Análise Estatística	4
3. Resultados	7
3.1 Ausência de Leucoariose vs Presença de Leucoariose	8
3.2 Ausência de Leucoariose vs Grau de Leucoariose	10
3.3 Variáveis associadas à Leucoariose	14
3.3.1 Ausência de Leucoariose vs Presença de Leucoariose	14
3.3.2 Ausência de Leucoariose vs Grau de Leucoariose	15
4. Discussão	17
4.1 Aspectos positivos	17
4.2 Prevalência da leucoariose	17
4.3 Factores de risco vasculares	18
4.3.1 Idade	18
4.3.2 Diabetes Mellitus, Glicose em jejum e HbA1c	18
4.3.3 Hipertensão	20
4.3.4 Triglicéridos, colesterol total e suas sub-fracções	20
4.3.5 Hábitos tabágicos e alcoólicos	21
4.3.6 Doppler transcraniano	21
4.3.7 SIV	22
4.4 Limitações do estudo	23
5. Conclusões e Sugestões	25
6. Bibliografia	27
7. Anexos	33
7.1 Anexo 1	33

Lista de Gráficos

Gráfico 3.1 – Distribuição da amostra segundo sexo e idade dos doentes	7
Gráfico 3.2 – Distribuição dos casos com ou sem leucoarrose na amostra	8
Gráfico 3.3 – Distribuição dos diferentes graus de leucoarrose na amostra	10
Gráfico 3.4 – Probabilidade de ter leucoarrose detectável na TC em função da idade	14
Gráfico 3.5 – Probabilidade de cada um dos graus de leucoarrose em função da idade	16

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características dos grupos “ausência de leucoarrose” e “presença de leucoarrose”	9
Tabela 2 – Características do grupo sem leucoarrose e dos grupos com leucoarrose de diferentes graus (1 a 4)	11
Tabela 3 – Características do SIV e dos valores do doppler transcraniano do grupo sem leucoarrose e dos grupos com leucoarrose de diferentes graus (1 a 4)	12
Tabela 4 – Coeficientes da regressão logística binária e sua significância	14
Tabela 5 – Coeficientes da regressão logística ordinal e sua significância	15

Lista de Siglas e Acrónimos

ACM	Artéria Cerebral Média
AIT	Acidente Isquémico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CHCB EPE	Centro Hospitalar Cova da Beira Entidade Pública Empresarial
DM	Diabetes Mellitus
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HTA	Hipertensão arterial
IC	Intervalo de confiança
IP	Índice de pulsabilidade da ACM
IR	Índice de resistência da ACM
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
OR	Odds Ratio
RM	Ressonância Magnética
SAM	Sistema de Apoio ao Médico
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SIV	Septo Interventricular
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TA	Tensão Arterial
TAC-CE	Tomografia Axial Computorizada Crânio-encefálica
TC	Tomografia Computorizada
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
V _m	Velocidade média de fluxo sanguíneo da ACM
V _s	Velocidade sistólica de fluxo sanguíneo da ACM

1. Introdução

O termo leucoencefalopatia refere-se à desmielinização da substância branca cerebral, manifestando-se por lesões hipodensas na TC e hiperintensas na RM, conhecidas como leucoarrose. A leucoarrose é um achado frequente na neuroimagem de indivíduos idosos (1), existindo, no entanto, uma grande discrepância quanto à prevalência relatada, dependendo daquela do estudo efectuado, da sua população e do método de classificação da leucoarrose (2-4).

O exame com maior sensibilidade na detecção destas lesões é a RM-T2, não sendo usualmente visíveis na ponderação T1. É frequente classificar a leucoarrose em lesões periventriculares e subcorticais (centrum semioval) e aplicar uma escala de acordo com a sua severidade (5). As lesões periventriculares, em redor dos cornos frontais e occipitais, são mais frequentemente detectadas.

Embora a sua origem seja controversa, parece provável que a leucoencefalopatia resulte da isquémia cerebral. Várias teorias têm sido sugeridas: alterações degenerativas dos pequenos vasos cerebrais levando a uma hipoperfusão crónica, alteração da permeabilidade vascular e acumulação de líquido cefalorraquidiano (6). A proposta de que esta doença dos pequenos vasos seja uma condição sistémica, afectando não só o cérebro, mas ainda outros tecidos ricamente perfundidos (7), também foi avançada.

A sua distribuição radiológica, tão constante, sugere que as zonas lesionadas são mais vulneráveis à isquémia (8-11). A região periventricular é a zona onde termina a substância branca e estudos através do SPECT e do doppler transcraniano confirmam uma menor perfusão nesta região (12,13). Assim, é possível que alterações degenerativas das artérias perfurantes estejam na base deste distúrbio. Para além disso, estudos histopatológicos postmortem demonstram desmielinização, perda de oligodendrócitos e gliose astrocitária associadas ao aumento da espessura e do diâmetro externo das arteríolas (14).

Existe uma forte associação epidemiológica entre a leucoarrose e os vários factores de risco vasculares, o que também aponta para uma causa isquémica. Sabe-se que a leucoarrose está fortemente relacionada com a idade, mas demonstra também uma relação independente com a HTA, DM, história de AVC, VEF1, enfarte do miocárdio e níveis de colesterol no sangue (2-4,15).

A significância clínica da leucoarrose permanece imprecisa. Foi demonstrado, no entanto, que a presença de leucoarrose severa está correlacionada com um aumento do risco de AVCs (16,17) e que poderá ser um forte predador do desenlace de AVCs (18). Uma possível

explicação para esta associação é o facto de a leucoaríose nestes pacientes poder ser um marcador de uma pobre circulação sanguínea colateral, o que favoreceria o risco de um AVC isquémico mais extenso (19).

Adicionalmente, aqueles com leucoaríose severa têm maior risco de vir a desenvolver subsequentemente demência (1,2,16).

Alguns indivíduos permanecem assintomáticos por períodos prolongados, mas outros experimentam déficits em funções cognitivas específicas, como distúrbios da marcha, reflexo plantar extensor, reflexos primitivos (20,21) e, ainda, transtornos psiquiátricos (22).

Tendo em vista o aumento da proporção de pessoas idosas na população, seria desejável identificar a importância dos factores de risco vasculares que poderiam ser controlados para a prevenção/tratamento da leucoaríose.

Na DM, em doentes com mau controlo, que apresentam um risco superior de doença vascular, encontram-se muitas vezes níveis elevados de HbA1c. Poucos estudos foram realizados com o objectivo de averiguar uma associação entre a HbA1c e a leucoaríose, e desses poucos, uns encontraram uma correlação entre as duas variáveis (23), outros não (24).

Tem como objectivo este trabalho averiguar a existência de correlação entre a leucoencefalopatia na TC e o nível de HbA1c sérica nos doentes com AVC isquémico agudo ou AIT internados na Unidade de AVC do CHCB.

Hipóteses de trabalho:

1. Verificar se existe uma correlação positiva entre os níveis de HbA1c, independentemente do diagnóstico prévio de diabetes, e a presença/grau de leucoencefalopatia na TC.
2. Verificar se existe alguma correlação entre vários dos factores de risco vasculares e a presença/grau de leucoencefalopatia na TC.

2. Metodologia

A população-alvo escolhida para este estudo consistiu em todos os indivíduos que foram internados na Unidade de AVC do CHCB EPE. Esta escolha da população foi condicionada pela maior disponibilidade da TAC-CE realizada em doentes internados na Unidade de AVC.

Realizou-se um estudo do tipo retrospectivo no qual se incluíram os doentes internados durante um período de 6 meses consecutivos: de 1 de Maio a 31 de Outubro de 2010.

Foi obtida autorização do Presidente do Conselho de Administração do CHCB e do Director do Departamento de Urgência-Emergência do CHCB para a consulta dos processos clínicos (Anexo 1). O parecer da Comissão de Ética foi dispensável, desde que o investigador se compromettesse a manter a confidencialidade dos dados recolhidos.

2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão deste estudo foram: diagnóstico de AVC isquémico ou de AIT e TAC-CE realizada durante o seu internamento na Unidade. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico diferente de AVC ou de AVC hemorrágico.

2.2 Recolha de dados

De forma a colher a amostra, foi requisitada na Unidade de AVC uma lista de todos os doentes que deram entrada na Unidade dentro do período definido. Subsequentemente, foi realizada a recolha a partir dos processos clínicos dos doentes e dos sistemas informáticos SAM e Centricity Clinisoft.

2.3 Variáveis de estudo

Consideraram-se como variáveis primárias a leucoarrose - variável dependente - e o nível de HbA1c sérica (%) - variável independente. Como variáveis secundárias estudaram-se alguns dos factores de risco cardiovasculares, como a idade (anos), sexo, antecedentes de HTA, antecedentes de DM, hábitos tabágicos, hábitos alcoólicos, valores da TA sistólica e média (mmHg), nível dos triglicéridos, do colesterol total e suas sub-fracções LDL e HDL (mg/dL), da glicose em jejum (mg/dL), os valores obtidos no doppler transcraniano das ACMs - Vs, Vm (cm/s), IP e IR - e a espessura do SIV (mm) obtida na ecocardiografia.

Em relação aos hábitos tabágicos, os doentes foram categorizados em dois grupos: fumadores correntes e ex-fumadores vs doentes que nunca fumaram. Também os hábitos alcoólicos foram categorizados em: sujeitos com hábitos alcoólicos vs sujeitos sem hábitos alcoólicos.

2.4 Definição da leucoarrose na TC

A leucoarrose foi definida como lesões hipodensas detectadas na TC, de localização periventricular, em redor dos cornos frontais e occipitais. Para o estudo da presença de leucoarrose foram observadas as TAC-CE realizadas durante o internamento dos vários doentes na Unidade de AVC.

De forma a classificar o grau da leucoarrose, foi usado um método semi-quantitativo semelhante ao de *van Swieten* (25). Foi avaliada a presença de hipodensidades periventriculares nos cornos frontais e occipitais separadamente. Para as lesões localizadas anteriormente, analisaram-se os cortes axiais ao nível do plexo coróide e da sela média; para as lesões posteriores observaram-se os cortes ao nível da sela média e do centro semioval. De seguida, foi atribuída uma pontuação a cada uma das lesões (anteriores vs posteriores) de acordo com o seu grau de extensão. Para a ausência de leucoarrose atribuiu-se uma pontuação igual a 0; para lesões restringidas à região adjacente aos ventrículos, a pontuação de 1; para lesões que se estendiam dos ventrículos à região subcortical, atribuiu-se 2. De seguida, foram somadas as pontuações obtidas para cada uma das regiões, anterior e posterior, obtendo-se, assim, uma escala cujo valor mínimo é de 0 e o máximo de 4. Por exemplo, para um grau de leucoarrose de 2 para os cornos frontais e de 1 para os occipitais, tem-se no total um grau 3 de leucoarrose para esse doente.

Quando eram encontradas assimetrias entre os hemisférios esquerdo e direito, era tido em conta o lado mais afectado. No caso de não ser possível visualizar um dos hemisférios cerebrais, devido à presença de lesões isquémicas extensas, era avaliado o hemisfério oposto.

2.5 Análise Estatística

Os dados reunidos foram analisados no programa SPSS Statistics® 17.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*). De forma a facilitar a análise e comparação dos dados obtidos, a amostra foi abordada de duas formas diferentes. Numa primeira abordagem, a variável leucoarrose foi dicotimizada em: grupo sem leucoarrose (“ausência de leucoarrose”) vs grupo com lesão identificada na TC (“presença de leucoarrose”). A segunda abordagem foi feita com a divisão da amostra em 5 grupos, obtidos segundo o sistema de classificação da leucoarrose explicado anteriormente: grupo sem lesão detectada na TC (“ausência de leucoarrose”), e grupos com leucoarrose de grau 1, de grau 2, de grau 3 e de grau 4.

Foi feita a análise univariada das várias variáveis através das medidas de tendência central e de dispersão. Os dados foram relatados sob a forma de Média \pm Desvio Padrão para as variáveis com distribuição normal e sob a forma de 2ºQuartil (1ºQuartil – 3ºQuartil) para as restantes variáveis quantitativas. Para identificar as variáveis qualitativas significativamente relacionadas com a leucoarrose foi usado o teste do Qui-quadrado. Com o mesmo objectivo, recorreu-se ao teste t-student e ao teste de Mann-Whitney *U* para o estudo da variável

dicotômica dependente (ausência vs presença de leucoarrose) com as variáveis quantitativas, conforme estas apresentassem uma distribuição normal ou não. Para avaliar quais as variáveis que influenciavam significativamente o grau de leucoarrose (1 a 4) recorreu-se ao teste ANOVA *one-way* e ao de Kruskal-Wallis. Estes foram seguidos da aplicação do teste *post-hoc* HSD de Tukey e do de Mann-Whitney *U*, de forma a detectar entre que grupos da leucoarrose se obtiveram diferenças significativas em relação às variáveis em estudo (26).

Os valores dos OR com um IC de 95% foram calculados como uma medida da força de associação entre a presença ou o grau da leucoarrose e as restantes variáveis. A sua determinação foi feita através da regressão logística. Para a variável leucoarrose dicotômica (ausência vs presença), aplicou-se a regressão logística binária, tendo o valor do OR sido retirado directamente da tabela fornecida pelo SPSS. Para os diferentes graus de leucoarrose utilizou-se a regressão logística ordinal e calculou-se o OR (26,27) através da expressão abaixo indicada (1) onde o valor da estimativa é fornecido pelo SPSS:

$$OR = e^{\text{estimativa}} \quad (1)$$

Para todos os procedimentos estatísticos aplicou-se um nível de significância de 0,05% (α). A normalidade da distribuição das variáveis foi inferida através do teste de Kolmogorov-Smirnov.

3. Resultados

Durante os seis meses de recolha de dados, deram entrada na Unidade de AVC do CHCB 188 doentes. Destes, 165 foram internados com o diagnóstico de AVC, dos quais 12 eram hemorrágicos. Um dos doentes internados com um enfarte agudo do miocárdio foi também considerado, pois durante o seu internamento sofreu um AVC isquémico. Destes 154 foram excluídos 15 doentes por terem outro diagnóstico de alta que não o de AVC isquémico ou AIT. Houve ainda 4 doentes internados por duas vezes neste espaço de tempo na Unidade, tendo apenas sido considerado o seu primeiro internamento.

Assim, foram incluídos na amostra 135 doentes. Destes, 68 eram do sexo feminino e 67 do masculino. A média das idades foi de $75,26 \pm 11,958$, com uma idade mínima de 42 anos e uma idade máxima de 98 anos.

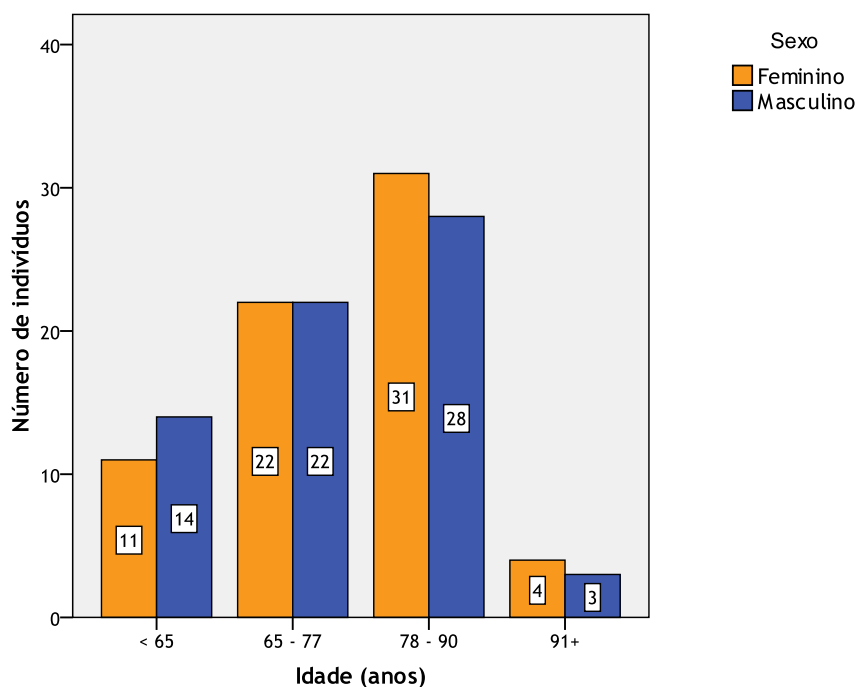


Gráfico 3.1 - Distribuição da amostra segundo sexo e idade dos doentes

3.1 Ausência de Leucoaríose vs Presença de Leucoaríose

No gráfico 3.2 encontra-se a distribuição de casos com leucoaríose presente na TC versus os casos onde não foi observado qualquer sinal de leucoaríose.

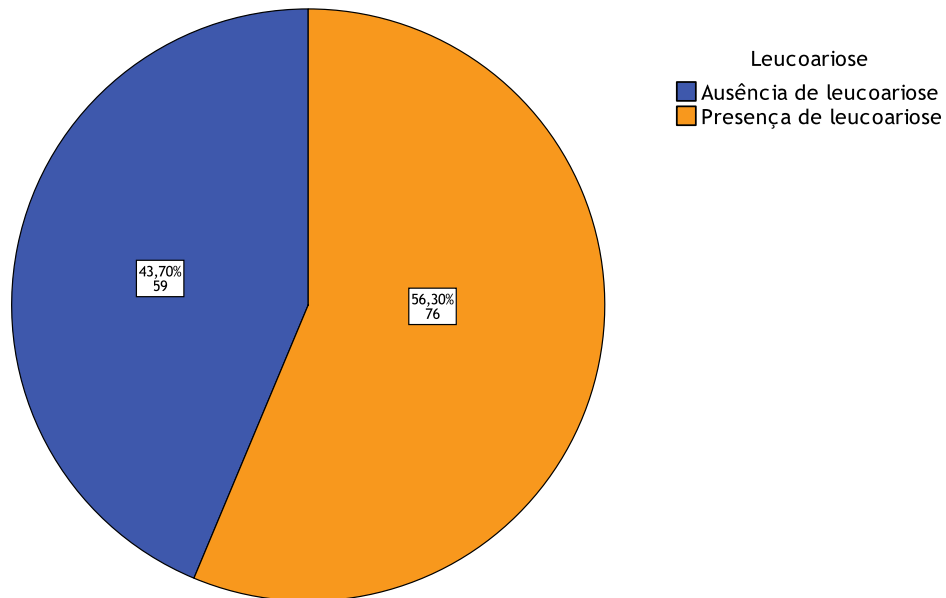


Gráfico 3.2 - Distribuição dos casos com ou sem leucoaríose na amostra

As características dos grupos “ausência de leucoaríose” e “presença de leucoaríose”, apresentam-se na tabela 3.1.

Não foi possível obter todos os dados referentes a todos os indivíduos incluídos na amostra. Assim, dos doentes sem leucoaríose, desconhecem-se os dados referentes a 1 (1,7%) indivíduo em relação aos antecedentes de HTA e de DM; 37 (62,7%) em relação aos hábitos tabágicos e 42 (71,2%) aos hábitos alcoólicos.

No grupo de doentes com leucoaríose, são desconhecidos os antecedentes de HTA de 1 indivíduo (1,3%); os de DM de 3 indivíduos (3,9%) e os hábitos tabágicos e alcoólicos de 57 (75%) indivíduos.

Correlação entre os níveis elevados de Hemoglobina Glicada
e a presença de Leucoencefalopatia na Tomografia Computorizada

Tabela 3.1 - Características dos grupos “ausência de leucoarrose” e “presença de leucoarrose”. Para as variáveis contínuas, os dados estão apresentados sob a forma de Média \pm Desvio Padrão ou de 2ºQuartil (1ºQuartil – 3ºQuartil). Para as variáveis dicotômicas estão expostos o número de casos afirmativos para cada uma delas [n (%)].

M- masculino, F- feminino, Ant HTA- antecedentes de hipertensão, Ant DM- antecedentes de diabetes mellitus, Tabaco- hábitos tabágicos, Álcool hábitos alcoólicos, HbA1c- hemoglobina glicada, Gl jejum- glicose em jejum, TAs- tensão arterial sistólica, TAm- tensão arterial média, Col total- colesterol total, LDL- lipoproteína de baixa densidade, HDL- lipoproteína de alta densidade, Tgl- triglicéridos, SIV- septo interventricular, Vs-Esq- velocidade de fluxo sistólica da ACM esquerda, Vm-Esq- velocidade de fluxo média da ACM esquerda, Vs-Dt- velocidade de fluxo sistólica da ACM direita, Vm-Dt- velocidade de fluxo média da ACM direita, IP-Esq- índice de pulsabilidade da ACM esquerda, IR-Esq- índice de resistência da ACM esquerda, IP-Dt- índice de pulsabilidade da ACM direita, IR-Dt- índice de resistência da ACM direita.

*Qui-quadrado, **t-student, †Mann-Whitney

	Ausência de leucoarrose (N = 59)		Presença de leucoarrose (N = 76)		<i>p-value</i>
Idade	69,76 \pm 12,784	59	79,53 \pm 9,320	76	< 0,001**
Sexo					0,197*
M	33 (55,9%)		34 (44,7%)		
F	26 (44,1%)		42 (55,3%)		
Ant HTA	47 (79,7%)		65 (85,5%)		0,377*
Ant DM	15 (25,4%)		23 (30,3%)		0,479*
Tabaco	18 (30,5%)		9 (11,8%)		0,020*
Álcool	12 (20,3%)		12 (15,8%)		0,637*
HbA1c	5,7 (5,3 - 6,3)	41	5,75 (5,4 - 6,4)	56	0,522†
Gl jejum	104,0 (98,0-114,5)	32	112,5 (101,75 - 134,25)	38	0,113†
TAs	147,18 \pm 22,772	55	152,66 \pm 23,688	67	0,099**
TAm	113,657 \pm 15,78	54	118,627 \pm 17,679	67	0,110**
Col total	181,37 \pm 34,595	51	183,21 \pm 47,119	68	0,807**
LDL	108,86 \pm 29,603	51	109,21 \pm 41,500	68	0,958**
HDL	45,22 \pm 11,136	51	45,78 \pm 13,078	68	0,805**
Tgl	121 (98 - 177)	51	122,50 (89,75 - 179,25)	68	0,910†
SIV	10 (9 - 13)	43	11 (9 - 13)	60	0,970†
Vs- Esq	92 (76 - 106)	29	81,5 (69,5 - 96,0)	32	0,206†
Vm - Esq	52 (44,5 - 63,5)	29	47,5 (39,0 - 55,0)	32	0,092†
Vs- Dt	80 (72 - 90,75)	28	83,0 (69,5 - 108,0)	29	0,528†
Vm - Dt	50 (40,25 - 63)	28	46,0 (38,5 - 59,0)	29	0,443†
IP - Esq	1,034 \pm 0,355	29	1,163 \pm 0,282	32	0,119**
IR - Esq	0,600 \pm 0,091	29	0,651 \pm 0,069	32	0,017**
IP - Dt	0,940 \pm 0,354	28	1,253 \pm 0,259	29	< 0,001**
IR - Dt	0,568 \pm 0,106	28	0,688 \pm 0,086	29	< 0,001**

De acordo com a análise bivariada, os indivíduos com leucoarrose têm em média mais 9,764 \pm 1,978 anos que os indivíduos sem leucoarrose, valores de IP da ACM esquerda em média 0,313 \pm 0,082 mais elevados e valores de IR em média mais elevados em 0,051 \pm 0,021 para a ACM esquerda e em 0,120 \pm 0,026 para a ACM direita.

3.2 Ausência de Leucoaríose vs Grau de Leucoaríose

No gráfico 3.3 encontra-se a distribuição dos diferentes graus de leucoaríose na amostra. Note-se que a maioria dos indivíduos observados se incluíam na categoria “ausência de leucoaríose” (43,70%), enquanto que foram poucos os sujeitos classificados nos estágios mais avançados da lesão.

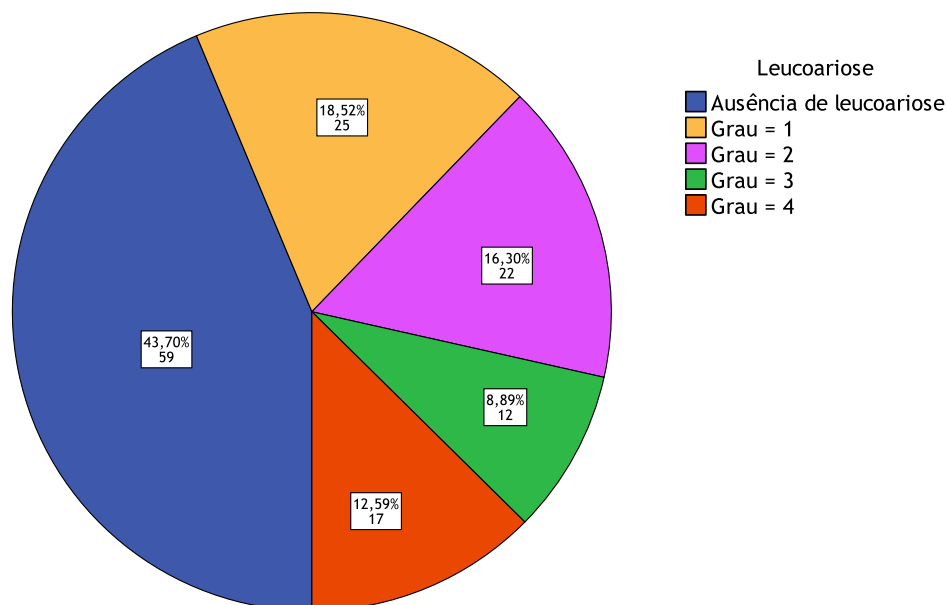


Gráfico 3.3 - Distribuição dos diferentes graus de leucoaríose na amostra

As características dos diferentes grupos de leucoaríose são apresentadas nas tabelas 3.2 e 3.3.

No grupo “ausência de leucoaríose” são desconhecidos os dados referentes aos antecedentes de HTA de 1 indivíduo (1,7%); os hábitos tabágicos de 37 (62,7%) e os hábitos alcoólicos de 42 (71,2%).

No grupo “Grau = 1” são desconhecidos os dados referentes aos antecedentes de HTA e DM de 1 indivíduo (4%); os hábitos tabágicos de 19 (76%) e os hábitos alcoólicos de 20 (80%).

No grupo “Grau = 2” são desconhecidos os dados referentes aos antecedentes de DM de 1 indivíduo (4,5%) e os hábitos tabágicos e alcoólicos de 17 (77,3%).

No grupo “Grau = 3” são desconhecidos os dados referentes aos hábitos tabágicos e alcoólicos de 5 indivíduos (41,7%).

No grupo “Grau = 4” são desconhecidos os dados referentes aos antecedentes de DM de 1 indivíduo (5,9%); os hábitos tabágicos de 16 (94,1%) e os hábitos alcoólicos de 15 (88,2%).

Correlação entre os níveis elevados de Hemoglobina Glicada
e a presença de Leucoencefalopatia na Tomografia Computorizada

Tabela 3.2 - Características do grupo sem leucoarrose e dos grupos com leucoarrose de diferentes graus (1 a 4). Para as variáveis contínuas, os dados estão apresentados sob a forma de Média \pm Desvio Padrão ou 2ºQuartil (1ºQuartil - 3ºQuartil). Em relação às variáveis dicotômicas estão expostos o número de casos afirmativos para cada uma delas [n (%)].

M- masculino, F- feminino, Ant HTA- antecedentes de hipertensão, Ant DM- antecedentes de diabetes mellitus, Tabaco- hábitos tabágicos, Álcool hábitos alcoólicos, HbA1c- hemoglobina glicada, Gl jejum- glicose em jejum, TAs- tensão arterial sistólica, TAm- tensão arterial média, Col total- colesterol total, LDL- lipoproteína de baixa densidade, HDL- lipoproteína de alta densidade, Tgl- triglicéridos.

*Qui-quadrado, **ANOVA, †Kruskal-Wallis

	Ausência de leucoarrose (N = 59)	Grau 1 (N = 25)	Grau 2 (N = 22)	Grau 3 (N = 12)	Grau 4 (N = 17)	p-value
Idade	69,76 \pm 12,784 59	75,92 \pm 9,648 25	82,5 \pm 8,354 22	79,92 \pm 9,615 12	80,71 \pm 8,851 17	<0,001**
Sexo						0,384*
M	33 (55,9%)	12 (48%)	7 (31,8%)	7 (58,3%)	8 (52,9%)	
F	26 (44,1%)	13 (52%)	15 (68,2%)	5 (41,7%)	9 (47,1%)	
Ant HTA	47 (79,7%)	21 (84%)	20 (90,9%)	10 (83,3%)	14 (82,4%)	0,839*
Ant DM	15 (25,4%)	10 (40%)	5 (22,7%)	4 (33,3%)	4 (23,5%)	0,617*
Tabaco	18 (30,5%)	4 (16%)	2 (9,1%)	3 (25%)	0 (0%)	0,109*
Álcool	12 (20,3%)	4 (16%)	4 (18,2%)	3 (25%)	1 (5,9%)	0,566*
HbA1c	5,7 (5,3-6,3) 41	6,3 (5,7-7,0) 17	5,8 (5,5-5,9) 16	5,3 (5,1-6,0) 10	5,6 (5,4-6,8) 13	0,135†
Gl jejum	104 (98 -114,5) 32	124 (108-180) 11	113 (100-138,5) 13	115 (97,5-148,5) 8	100 (93,8-108,2) 6	0,032†
TAs	147,18 \pm 22,772 55	145,48 \pm 15,264 23	155,05 \pm 27,577 19	160 \pm 26,900 12	155,08 \pm 26,209 13	0,253**
TAm	113,657 \pm 15,78 54	113,609 \pm 12,137 23	118,658 \pm 17,812 19	123,042 \pm 20,157 12	123,385 \pm 22,546 13	0,170**
Col total	181,37 \pm 34,595 51	179,5 \pm 46,390 24	188,8 \pm 45,559 20	174,1 \pm 38,083 10	188,07 \pm 58,605 14	0,874**
LDL	108,86 \pm 29,603 51	107,04 \pm 38,341 24	110,65 \pm 43,613 20	105,7 \pm 36,203 10	113,36 \pm 50,480 14	0,984**
HDL	45,22 \pm 11,136 51	42,71 \pm 11,219 24	48,25 \pm 13,510 20	48,9 \pm 8,279 10	45,29 \pm 17,609 14	0,554**
Tgl	121 (98 - 177) 51	148 (117-196) 24	133 (90,75-183) 20	87,5 (78-121,25) 10	111 (87 - 228) 14	0,148†

Tabela 3.3 - Características do SIV e dos valores do doppler transcraniano do grupo sem leucoarrose e dos grupos com leucoarrose de diferentes graus (1 a 4). Para as variáveis contínuas, os dados estão apresentados sob a forma de Média \pm Desvio Padrão ou 2ºQuartil (1ºQuartil - 3ºQuartil). Em relação às variáveis dicotômicas estão expostos o número de casos afirmativos para cada uma delas [n (%)].

SIV- septo interventricular, Vs- velocidade de fluxo sistólica da ACM, Esq- esquerda, Dt- direita, Vm- velocidade de fluxo média da ACM, IR- índice de resistência da ACM, IP- índice de pulsabilidade da ACM

**ANOVA, †Kruskal-Wallis

	Ausência de leucoarrose (N = 59)	Grau 1 (N = 22)	Grau 2 (N = 22)	Grau 3 (N = 12)	Grau 4 (N = 17)	p-value
SIV	10 43 (9 - 13)	10 20 (9 - 13,8)	10 16 (8,3-12,8)	11 11 (10 - 12)	12 13 (11 - 13)	0,561 [†]
Vs						
Esq	92 29 (76 -106)	81 13 (77 - 93)	71,5 6 (66,8-107)	100,5 6 (70,3-195)	82 7 (67 - 83)	0,334 [†]
Dt	80 28 (72-90,8)	79 12 (72,8-110)	87 6 (56,3-107,3)	105 5 (75-169,5)	75,5 6 (58,3-90,3)	0,508 [†]
Vm						
Esq	52 29 (44,5-63,5)	48 13 (41 - 55)	39 6 (36,5-62,8)	51 6 (36,5-110)	44 7 (39 - 55)	0,387 [†]
Dt	50 28 (40,3-63)	48 12 (40 - 63,5)	51 6 (32,3-60,5)	44 5 (39 - 99,5)	37,5 6 (32,8-50,5)	0,391 [†]
IR						
Esq	0,600 29 \pm 0,091	0,636 13 \pm 0,078	0,678 6 \pm 0,038	0,703 6 \pm 0,026	0,610 \pm 7 0,067	0,024 ^{**}
Dt	0,568 28 \pm 0,1063	0,689 12 \pm 0,111	0,688 6 \pm 0,037	0,708 5 \pm 0,095	0,670 \pm 6 0,073	0,001 ^{**}
IP						
Esq	1,034 29 \pm 0,355	1,139 13 \pm 0,373	1,210 6 \pm 0,108	1,342 6 \pm 0,105	1,016 \pm 7 0,232	0,204 ^{**}
Dt	0,940 28 \pm 0,354	1,207 12 \pm 0,243	1,218 6 \pm 0,115	1,412 5 \pm 0,397	1,248 \pm 6 0,271	0,007 ^{**}

Após a análise bivariada, concluiu-se que a idade, o IR da ACM esquerda, o IP e o IR da ACM direita são significativamente diferentes entre, pelo menos, dois dos grupos. De forma a perceber em que grupos foram encontradas essas diferenças aplicaram-se os testes de Tukey HSD e de Mann-Whitney.

Verificou-se, assim, que o grupo com “ausência de leucoaríose”:

- Tem em média menos $12,737 \pm 2,723$ anos ($p < 0,001$) que o grupo de leucoaríose de grau 2, menos $10,154 \pm 3,452$ anos ($p = 0,031$) que o de leucoaríose de grau 1 e menos $10,943 \pm 3,001$ anos ($p = 0,003$) que o de leucoaríose de grau 4.
- Tem em média menos $0,103 \pm 0,035$ ($p = 0,037$) no IR da ACM esquerda que o grupo com leucoaríose de grau 3.
- Tem em média menos $0,472 \pm 0,152$ ($p = 0,025$) no IP da ACM direita que o grupo com leucoaríose de grau 3.
- Tem em média menos $0,121 \pm 0,034$ ($p = 0,007$) no IR da ACM direita que o grupo com leucoaríose de grau 1 e menos $0,140 \pm 0,048$ ($p = 0,041$) que o grupo de leucoaríose grau 3.

Em relação à glicose em jejum, o grupo com leucoaríose de grau 1 apresenta valores significativamente mais elevados do que os indivíduos sem leucoaríose na TC ($p = 0,007$). Observou-se, também, que o grupo com leucoaríose de grau 4 mostra níveis de glicose em jejum significativamente mais baixos que os do grupo de leucoaríose de grau 1 ($p = 0,005$).

3.3 Variáveis associadas à Leucoaríose

3.3.1 Ausência de Leucoaríose vs Presença de Leucoaríose

Na regressão logística binária foram utilizadas as variáveis relacionadas de forma estatisticamente significativa com a presença de leucoaríose: idade, IR da ACM direita e hábitos tabágicos. Foi, também, incluída a variável Antecedentes de HTA, devido aos diversos estudos que apoiam a sua correlação com a leucoaríose, e a HbA1c por ser a principal variável em estudo neste trabalho.

A única variável independentemente significativa sobre a probabilidade de se ter leucoaríose detectável na TAC-CE, é a idade. Na tabela 4 estão resumidos os coeficientes de regressão logística e a sua significância no modelo.

Tabela 3.4 - Coeficientes da regressão logística binária e sua significância							
Função: Forward LR							
Variável	B	S.E.	χ^2_{Wald}	g.l.	p-value	Exp(B)	I.C. a 95% para Exp(B)
Idade	0,138	0,061	5,145	1	0,023	1,148	[1,019-1,293]
Constante	-9,945	4,302	5,344	1	0,021	0,000	

Pela visualização do gráfico 3.4, facilmente se percebe que a probabilidade de se ter presente uma lesão aumenta com a idade (OR = 1,148 IC 95% [1,019-1,293]). Por outras palavras, por cada ano de idade, o risco de se observar uma lesão hipodensa na TC, relativamente a não se observar nenhuma, aumenta 14,8%.

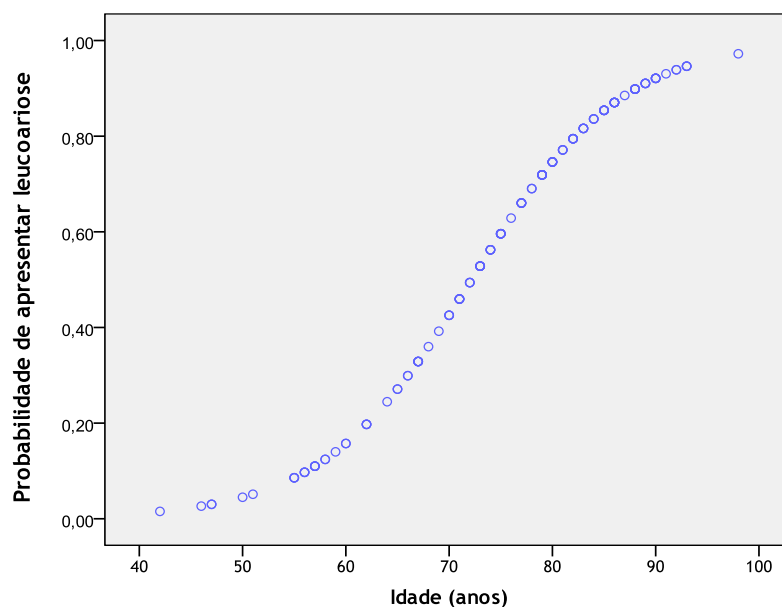


Gráfico 3.4 - Probabilidade de ter leucoaríose detectável na TC em função da idade

3.3.2 Ausência de Leucoarrose vs Grau de Leucoarrose

Na regressão logística ordinal incluíram-se as variáveis significativamente associadas ao grau de leucoarrose - idade, IR da ACM direita e a glicose em jejum - juntamente com os antecedentes de HTA e de DM e, ainda, com a HbA1c.

Os coeficientes e a sua significância no modelo ordinal são apresentados na tabela 3.5.

Tabela 3.5 - Coeficientes da regressão logística ordinal e sua significância						
Função Link: Logit.						
Parâmetros	Estimativa	Erro - -padrão	X^2_{Wald}	g.l.	p-value	Intervalo de confiança a 95%
Idade	0,098	0,046	4,542	1	0,033	[0,008-0,188]
IR	4,493	4,247	1,119	1	0,290	[-3,831-12,818]
Glicose jejum	0,011	0,026	0,185	1	0,667	[-0,039-0,061]
HbA1c	-0,510	0,586	0,757	1	0,384	[-1,659-0,639]
Ant HTA = 0	0,584	1,251	0,218	1	0,640	[-1,868-3,036]
Ant DM = 0	-1,721	1,212	2,018	1	0,155	[-4,096-0,653]

A única variável que apresenta um efeito independente significativo sobre a probabilidade de se observar um grau de leucoarrose de maior ordem é a idade com um OR = 1,103 e IC a 95% de [1,008-1,207] ($e^{0,098} = 1,103$). Ou seja, por cada ano de idade, a probabilidade de se observarem graus maiores de leucoarrose, comparativamente à probabilidade de se observarem graus menores, aumenta 10,3%.

A probabilidade de cada um dos graus de leucoarrose em função da idade é ilustrada no gráfico 3.5. É de referir que a situação mais provável de se verificar num indivíduo é a ausência de lesão, embora a probabilidade de não se observar lesão diminua com a idade de forma marcada.

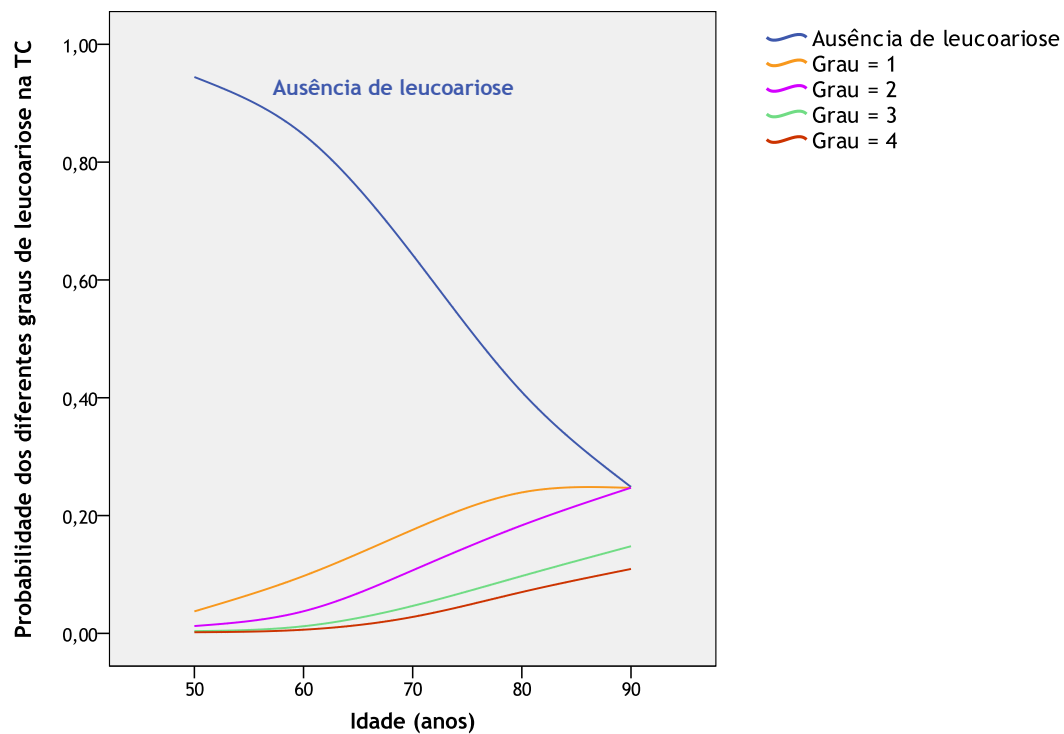


Gráfico 3.5 - Probabilidade de cada um dos graus de leucoarrose em função da idade

4. Discussão

Segundo o estudo realizado, não existe correlação entre a HbA1c e a leucoencefalopatia. No entanto, confirmou-se que a idade mais avançada é um predictor de lesões da substância branca encontradas nas TCs. Para além disso, os achados obtidos sugerem, também, uma correlação da leucoaríose com os hábitos tabágicos, a glicose em jejum e os valores do IR e IP do doppler transcraniano.

Não foi encontrada nenhuma associação da leucoaríose com a DM, HTA, os níveis de triglicéridos, colesterol total, LDL e HDL, hábitos alcoólicos, SIV e a Vs e Vm das ACMs.

4.1 Aspectos positivos

Apontam-se como aspectos positivos deste trabalho o facto de terem sido incluídos diferentes factores de risco vasculares na análise realizada e ter sido feito um estudo multivariado. Embora a regressão logística múltipla seja o método mais usado neste tipo de estudos, aqui optou-se por aplicar uma regressão logística ordinal, por se considerar mais adequada, visto manter o valor ordinal da escala aplicada na classificação da severidade da leucoaríose.

4.2 Prevalência da leucoaríose

No presente estudo, a prevalência de leucoaríose foi de 56,30%. Estudos anteriores demonstraram prevalências bastante díspares, desde 27% (1) no estudo de Rotterdam, realizado em indivíduos dos 65 aos 85 anos, a 87% (3) em indivíduos com mais de 65 anos, no estudo Cardiovascular Health Study. Estas diferenças devem-se provavelmente às diferentes populações estudadas e aos métodos de estudo aplicados.

Acredita-se que a leucoaríose resulte da isquémia, estando a sua probabilidade aumentada em indivíduos com factores de risco vasculares (1-3). Estudos demonstraram, também, que se encontra correlacionada com um aumento do risco de AVC (16,17). Tendo tudo isto em consideração seria de esperar uma maior prevalência de leucoaríose na população em estudo: doentes com AVC/AIT. Também num outro estudo prospectivo, realizado em indivíduos com AVC agudo ou AIT (28), a leucoaríose foi apenas detectada em 15% dos sujeitos incluídos. Estes resultados podem despertar a curiosidade sobre a possível existência de outros factores de risco da leucoaríose que não os vasculares conhecidos.

4.3 Factores de risco vasculares

4.3.2 Idade

De todos os factores estudados, nos mais diversos trabalhos, a idade é aquele que mais fortemente se associa às lesões da substância branca (1-3). Este facto volta-se a confirmar neste estudo, onde a idade foi a variável com uma associação mais significativa tanto com a presença como com o grau de severidade da leucoaríose.

De acordo com a análise logística binária realizada, a idade é um predictor independente da presença de leucoencefalopatia, com um OR de aproximadamente 1,15. Este valor é bastante semelhante ao de um outro estudo (29), onde através de uma análise logística múltipla, se obteve um OR de 1,16 para a idade.

A severidade das lesões também aumenta com a idade. Segundo a análise logística ordinal, o OR de se observarem graus maiores de leucoaríose, relativamente a graus de severidade menores, é de 1,10. Este resultado é semelhante ao obtido na análise binária.

Esta associação da leucoencefalopatia na TC com a idade sugere a presença de algum factor cumulativo na sua patogénese. Uma possível explicação seria a diminuição progressiva da perfusão cerebral por alterações degenerativas dos pequenos vasos cerebrais.

4.3.3 Diabetes Mellitus, Glicose em jejum e HbA1c

Sabe-se que a DM está relacionada com a doença vascular. Sendo a causa provável da leucoaríose em idosos, a isquémia, seria lógico pensar que a DM estivesse associada à presença de lesões hipodensas na TC. No entanto, diversos estudos demonstraram resultados contraditórios.

Neste trabalho, não foi encontrada nenhuma associação entre a DM e o grau de leucoaríose. Em relação à glicose em jejum, verificaram-se níveis significativamente mais elevados no grupo de leucoaríose de grau 1 comparativamente ao grupo sem lesão. É possível que o valor da glicose tenha alguma influência no grau de lesão observado, apesar de a análise logística ordinal não ter encontrado nenhuma correlação significativa entre esta variável e o grau de leucoaríose. Também noutros estudos, não se encontrou tal relação para a DM ou o nível de glicose em jejum (1-3), ao contrário de outros, onde se concluiu que estes dois factores de risco vasculares são predictivos da progressão das lesões da substância branca (15,30,31). Outra diferença significativa observada neste trabalho foi entre o grupo sem lesão e o grupo de leucoaríose de grau 4, o qual apresentava valores de glicose em jejum mais baixos, o que parece vir contrariar o que foi exposto anteriormente. Estes achados poderão ser resultado de uma selecção natural. Alguns estudos demonstraram uma diminuição da importância de

alguns dos factores de risco cardiovasculares com a idade (32,33). Visto estes factores de risco se encontrarem associados a uma maior mortalidade, poder-se-á concluir que pessoas muito idosas formam um grupo excepcional de selecção natural. Uma outra explicação para esta contradição poderá ser um número insuficiente de doentes incluídos na amostra.

A relação entre a HbA1c e a presença de lesões da substância branca continua pouco clara, nos dias de hoje. Neste estudo, não foi encontrada nenhuma correlação entre as duas. Também noutros trabalhos não se conseguiu correlacionar estas duas variáveis (24,34), quer fossem realizados em doentes com AVC isquémico quer na comunidade geral. Por outro lado, noutro estudo (23), foi encontrada uma correlação positiva entre estas duas variáveis. Os diferentes resultados obtidos podem dever-se à diferente população de estudo e aos diferentes métodos estatísticos utilizados. Neste último estudo (23) foram incluídos sujeitos mais idosos (78-79 anos), residentes na comunidade geral, ao contrário deste trabalho que teve como população-alvo indivíduos com diagnóstico de AVC isquémico ou AIT, com uma média de idades de 75 anos. Este facto pode ter enviesado os resultados obtidos, relativamente à prevalência da leucoarrose, da DM e dos níveis de HbA1c.

Outros factores que poderão explicar todas as contradições encontradas entre os vários estudos realizados são as diferenças entre a severidade e a duração da DM nas populações estudadas. Infelizmente, neste estudo não se obtiveram dados referentes à duração da DM, informação que nem sempre está disponível nos processos clínicos. É possível que a duração da DM esteja mais correlacionada com o grau de leucoarrose encontrado, do que uma única medição da glicose em jejum, que irá depender da produção de glicose na altura do teste, não reflectindo os efeitos que outros factores, como a dieta e o exercício físico, podem ter na homeostase da glicose. O mesmo se passa com os valores da HbA1c registados. Apesar de esta reflectir a média aproximada dos níveis de glicose de um período de tempo mais alargado (cerca de 3 meses), a verdade é que a formação e progressão das lesões hipodensas pode não ser fruto desses 3 meses apenas, mas sim do efeito cumulativo de altos níveis de glicose ao longo de vários anos.

Um outro aspecto, que poderá justificar os diferentes resultados obtidos, é o diferente número de doentes diabéticos incluídos nos diferentes estudos. Por exemplo, enquanto que nalguns estudos (1,2,30,31) a percentagem de diabéticos rondava os 10%, no presente trabalho, o número de indivíduos diabéticos conhecidos foi de 28,2%.

É, ainda, possível que a DM seja um fraco predictor das lesões periventriculares, encontrando-se mais relacionada com as lesões subcorticais (34,35), as quais não foram tidas em consideração neste trabalho. Estes achados apontam para uma diferente patogénese entre os dois tipos de localização das lesões da substância branca.

4.3.4 Hipertensão

Os resultados obtidos em relação à HTA não foram os esperados. Tanto a HTA sistólica como a diastólica são conhecidos factores de risco para a leucoariose (30,36,37,38). No entanto, neste estudo não se obteve qualquer correlação entre os valores da TA e as lesões da substância branca. É lógico pensar que os valores da TA média ao longo da vida serão mais indicativos da presença de lesões que uma única medição anormal da TA. Teria sido interessante recolher o tempo de duração da HTA em cada um dos doentes.

Também não se encontrou nenhuma associação entre a leucoariose e os antecedentes de HTA. Estes resultados foram igualmente obtidos por outros estudos (28,31), tendo um deles sido realizado numa cohort de doentes com AVC/AIT (28). Uma explicação para este desfecho poderá estar no facto de todos estes doentes fazerem parte de uma população com doença cardiovascular generalizada, não existindo um grupo de controlo de indivíduos sem história de AVC/AIT com o qual se possam comparar os resultados obtidos. Outra explicação poderá residir num número insuficiente de indivíduos incluídos na amostra.

Para além disso, muitos destes doentes poderiam estar a fazer medicação anti-hipertensiva, a qual atenuaria os efeitos nefastos da HTA na incidência/progressão da leucoariose. Esta teoria é apoiada por alguns estudos que mostram que indivíduos com HTA controlada têm uma menor progressão das lesões hiperintensas que indivíduos com HTA não controlada (36,39).

4.3.5 Triglicéridos, colesterol total e suas sub-fracções

Não foram encontradas correlações entre o nível de triglicéridos, de colesterol total ou qualquer uma das suas sub-fracções com a leucoariose. Resultados semelhantes foram obtidos em vários estudos (23,41). No entanto, num outro estudo (1), encontrou-se uma associação entre níveis mais elevados de colesterol total e as lesões hiperintensas detectadas na RM, mas apenas em sujeitos com mais de 65 anos. Também já se conseguiram correlacionar elevados níveis de triglicéridos e de LDL e baixos níveis de HDL com a apresentação de novas lesões hiperintensas na RM (3,30). Curiosamente, ao contrário destes últimos, alguns estudos demonstraram que indivíduos com lesões hiperintensas tinham concentrações de colesterol total mais baixas (40), níveis de LDL mais baixos e níveis de HDL mais elevados (3,38) que indivíduos sem estas lesões, sugerindo, assim, um efeito protector destes factores de risco vasculares contra a leucoariose.

O facto de não se ter conseguido encontrar qualquer tipo de relação entre estas variáveis e a leucoariose pode ser resultado, mais uma vez, do tipo de população estudada. Para além disso, existe a possibilidade de que muitos destes doentes estivessem a fazer tratamento farmacológico para dislipidémias, o que poderia manter os níveis de colesterol mais

controlados e, assim, mais homogenizados entre os vários indivíduos. Num estudo, onde foram excluídos todos os doentes que estivessem a fazer tratamento para dislipidémia, não foram encontradas quaisquer associações entre as lesões periventriculares e os elevados níveis de colesterol total, LDL, HDL ou triglicéridos (41).

4.3.6 Hábitos alcoólicos e tabágicos

Verificou-se uma associação entre os hábitos tabágicos e a presença de lesão na TC, mas o mesmo já não se verificou em relação ao grau de leucoarrose. Nem todos os estudos apoiam esta associação (28,42) (hábitos tabágicos - grau de leucoarrose), no entanto, noutros estudos mais recentes (37,41), foi encontrada uma correlação entre hábitos tabágicos correntes e a progressão de lesões da substância branca.

Em relação aos hábitos alcoólicos, não foi encontrada qualquer associação com a leucoarrose. Num estudo (28) realizado em doentes com AVC isquémico ou AIT, verificou-se que o consumo moderado reduzia o risco de leucoarrose, em oposição ao consumo pesado que tendia a aumentar o risco.

No presente estudo não foi feita qualquer distinção entre fumadores correntes e ex-fumadores nem entre hábitos alcoólicos moderados e pesados. Para além disso, é necessário lembrar que os dados conseguidos em relação a estas duas variáveis são escassos, especialmente em relação aos hábitos alcoólicos.

4.3.7 Doppler transcraniano

Durante a análise estatística deste estudo os valores do IR e do IP obtidos pelo doppler transcraniano mostraram tendência para se correlacionarem com o grau de leucoarrose. Pressupõe-se que elevados valores de IR e IP marcam um aumento de resistência e uma diminuição da elasticidade das ACMS e dos seus ramos. Estas alterações poderão ser resultado da deposição de substâncias como o colesterol ou da gliose astrocitária, a qual está associada ao aumento da espessura e do diâmetro externo das arteríolas (14) e, conseqüentemente, à obliteração do seu lúmen. Assim, o facto de haver um aumento do IR e um aumento do IP leva-nos a imaginar que haverá uma redução do fluxo sanguíneo nesses vasos. Isto faz sentido, pois, uma vez que se acredita que a isquémia seja a causa das lesões da substância branca, a região afectada irá demonstrar uma menor perfusão. Vários estudos (12,43,44) verificaram que as lesões da substância branca tinham um menor fluxo sanguíneo cerebral comparativamente à substância branca normal.

Neste trabalho, ao contrário de outros estudos (13), não se encontraram associações significativas entre a velocidade de fluxo das ACMs e a presença ou o grau de leucoaríose.

As principais diferenças encontradas foram em relação ao IR, o qual apresentava valores significativamente mais elevados nos grupos de leucoaríose 1 e 3 quando comparado com os valores do grupo sem lesão. Quanto aos valores do IP, apenas se encontraram diferenças significativas em relação à ACM direita. Esta diferença encontrada entre os hemisférios esquerdo e direito pode ser explicada pelo facto de o doppler transcraniano ser um exame dependente do operador, o qual poderá ter uma maior dificuldade em realizá-lo correctamente do lado esquerdo do doente. Uma outra explicação é a presença de AVCs lacunares, que poderão ter interferido com o IR e IP. Teria sido interessante saber qual dos hemisférios de cada doente foi afectado pelo AVC e ver até que ponto isso influenciaria os valores do doppler transcraniano, mas, eventualmente, esse será objecto de outro estudo a ser feito.

Não existem muitos estudos que procurem correlacionar os valores do IR e IP do doppler transcraniano das ACMs com lesões da substância branca. No entanto, alguns encontraram uma associação entre valores mais elevados do IP com a presença de leucoaríose (45).

Não se conseguiu encontrar uma associação significativa entre estes parâmetros e a presença ou o grau de severidade da leucoaríose através da análise logística.

4.3.8 SIV

Procurou-se correlacionar a leucoencefalopatia com a hipertrofia ventricular esquerda através da espessura do SIV. Vários estudos conseguiram correlacionar estas duas variáveis (46,47,48). Sendo a hipertrofia ventricular um marcador de HTA severa e/ou de longa duração, estes resultados sugerem que a leucoaríose poderá estar associada à severidade e duração da HTA.

No entanto, neste trabalho, assim como não foi encontrada nenhuma correlação entre a HTA e a leucoaríose, também não se verificou nenhuma associação entre o SIV e a leucoaríose. Mais uma vez, estes resultados poderão ser explicados pelo tipo de população estudada e pela possibilidade de que muitos dos indivíduos incluídos na amostra fizessem tratamento anti-hipertensivo, o que preveniria algumas das complicações da HTA severa, como a hipertrofia ventricular esquerda.

4.4 Limitações do estudo

Uma das grandes limitações deste estudo prende-se com o tipo da população estudada. O facto de o estudo ter sido realizado em doentes com AVC isquémico ou AIT, população onde a maioria dos indivíduos tem doença cerebrovascular generalizada, pode ter condicionado as relações estudadas entre os factores de risco vasculares e a leucoarrose. Para além disso, a prevalência de leucoarrose obtida pode não ser representativa da população, pois estudos mostram que esta poderá estar aumentada em doentes com AVC (16).

O tamanho da amostra é outra das limitações deste trabalho. Seria aconselhado um maior número de indivíduos no estudo para melhor assegurar os resultados obtidos, aumentando o seu grau de confiança, mas tal não foi conseguido durante o tempo estabelecido para recolha de dados (Gráfico 2).

Outra limitação do estudo é a falta de dados relativamente a algumas variáveis. Nem todos os doentes realizaram doppler transcraniano ou ecocardiografia, mas as variáveis onde se recolheram menos dados foram os hábitos tabágicos e alcoólicos dos indivíduos, pois estas são informações que raramente constam nos processos clínicos dos doentes.

O facto de o estudo realizado ser retrospectivo não permite estabelecer uma relação temporal entre as variáveis estudadas e a prevalência/grau de severidade da leucoarrose.

Pode também ser feita uma crítica em relação ao método imagiológico usado. Sabe-se que a TC não é o método mais sensível para a detecção de lesões da substância branca e que o ideal teria sido a realização da RM em T2 e em FLAIR. Contudo, o facto de a TC ser o exame mais facilmente disponível condicionou a escolha deste método. Outra limitação do estudo é relativa ao método usado para a classificação do grau de leucoarrose. A escala utilizada depende muito do observador que a aplica e nem sempre é fácil classificar com segurança determinado grau, devido às margens mal-definidas das lesões hipodensas. Também os enfartes lacunares, bastante comuns na nossa população, nem sempre se distinguem facilmente deste tipo de lesões. Para além disso, a determinação do grau de severidade da leucoarrose foi feita tendo-se o conhecimento prévio dos antecedentes patológicos de cada doente, o que poderá ter suscitado a atribuição de determinado grau a certos doentes. Por outras palavras, o estudo realizado não foi um estudo cego.

5. Conclusões e Sugestões

- A idade avançada é o predictor mais forte da leucoencefalopatia na TC. Não foi encontrada uma correlação entre a HbA1c e a leucoencefalopatia. De todos os outros factores de risco vasculares apenas os hábitos tabágicos, a glicose em jejum e os valores do IR e IP do doppler transcraniano revelaram uma possível associação com a leucoaríose.
- Não foi possível explicar com clareza a variabilidade da severidade das lesões hipodensas através da análise multivariada. Isto sugere que ou existem outros factores de risco ainda não identificados, sobre os quais se possa actuar de forma a prevenir a progressão da leucoencefalopatia, ou que este tipo de modelo estatístico não é o mais adequado para o estudo destas relações.
- O tipo de estudo talvez mais adequado é um estudo de follow-up que permita seguir os seus doentes de forma mais sistematizada e contínua. Assim, não só facilitaria o estabelecimento das diversas relações causa-efeito aqui estudadas, como possibilitaria avaliar o efeito de intervenções nos factores de risco vasculares (p. ex.: modificação da dieta, terapêutica farmacológica para reduzir os níveis de colesterol ou do açúcar no sangue...) na prevalência e evolução da leucoaríose e nas manifestações clínicas associadas.
- Não se sabe até que ponto a distribuição das lesões entre as regiões anterior e posterior tem um significado patológico. Um estudo interessante seria verificar a correlação entre a distribuição das lesões e o deficit neuropsicológico que parece estar associado a alguns destes doentes.

6. Bibliografia

1. 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 Jul;44:1246-52.
2. Longstreth WT Jr, 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. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke* 1996;27:1274-82.
3. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, Poirier V, O'Leary DH, Gardin JM, et al. Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1994;25:318-27.
4. Lindgren A, Roijer A, Rudling O, Norrving B, Larsson EM, Eskilsson J, et al. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke. A population-based study. *Stroke* 1994 Mai;25:929-34.
5. 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? For the European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Stroke* 2002 Dez;33:2827-33.
6. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of Leukoaraiosis: A Review. *Stroke* 1997;28:652-59.
7. Thompson CS, Hakim AM. Living Beyond Our Physiological Means: Small Vessel Disease of the Brain Is an Expression of a Systemic Failure in Arteriolar Function: A Unifying Hypothesis. *Stroke* 2009;40:e322-e330.
8. Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral White Matter Is Highly Vulnerable to Ischemia. *Stroke* 1996;27:1641-47.
9. Jones DK, Lythgoe D, Horsfield MA, Simmons A, Williams SCR, Markus HS. Characterization of White Matter Damage in Ischemic Leukoaraiosis with Diffusion Tensor MRI. *Stroke* 1999;30:393-97.
10. Arakawa S, Wright PM, Koga M, Phan TG, Reutens DC, Lim I, et al. Ischemic Thresholds for Gray and White Matter: A Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Study. *Stroke* 2006;37:1211-16.

11. Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, et al. White Matter Lesions in an Unselected Cohort of the Elderly: Molecular Pathology Suggests Origin From Chronic Hypoperfusion Injury. *Stroke* 2006;37:1391-98.
12. Holland CM, Smith EE, Csapo I, Gurol ME, Brylka DA, Killiany RJ, et al. Spatial Distribution of White-Matter Hyperintensities in Alzheimer Disease, Cerebral Amyloid Angiopathy, and Healthy Aging. *Stroke* 2008 Apr; 39:1127-33.
13. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Transcranial Doppler Hemodynamic Parameters and Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* 2007;38:2453-58.
14. van Swieten JC, van den Hout JHW, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JHJ, van Gijn J. Periventricular Lesions in the White Matter on Magnetic Resonance Imaging in the Elderly. A Morphometric Correlation with Arteriosclerosis and Dilated Perivascular Spaces. *Brain* 1991;114:761-74.
15. 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 Aug;49:825-27.
16. DeBette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Hayes MK, 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 Apr;41:600-6.
17. Hénon H, Vrolyand P, Durieu I, Pasquier F, Leys D. Leukoaraiosis More Than Dementia Is a Predictor of Stroke Recurrence. *Stroke* 2003 Dez; 34:2935-40.
18. Kissela B, Lindsell CJ, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, et al. Clinical Prediction of Functional Outcome After Ischemic Stroke: The Surprising Importance of Periventricular White Matter Disease and Race. *Stroke* 2009;40:530-36.
19. 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 Mai;39:1409-13.
20. Steingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox AJ, Diaz F, Cape R, et al. Cognitive and Neurologic Findings in Subjects With Diffuse White Matter Lucencies on Computed Tomographic Scan (Leuko-Araiosis). *Arch Neurol* 1987;44:32-5.


21. Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, Carlucci G, Barkhof F, Chabriat H, et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ* 2009;339:b2477.
22. Campbell JJ, Coffey CE. Neuropsychiatric Significance of Subcortical Hyperintensity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001 Mai ;13:261-88.
23. Murray AD, Staff RT, Shenkin SD, Deary IJ, Starr JM, Whalley LJ. Brain White Matter Hyperintensities: Relative Importance of Vascular Risk Factors in Nondemented Elderly People. *Radiology* 2005; 237:251-57.
24. Heo SH, Lee SH, Kim BJ, Kang BS, Yoon BW. Does glycated hemoglobin have clinical significance in ischemic stroke patients? *Clin Neurol Neurosurg* 2010 Fev;112(2):98-102.
25. van Swieten JC, Hijdra A, Koudstaal PJ, van Gijn J. Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53:1080-83.
26. Maroco J. Análise estatística. Com utilização do SPSS. 3ª ed. Lisboa: Edições Sílabo; 2007. p. 147-153,156-160,219-227,229-237,687-741,761-794.
27. O'Connell AA. Logistic regression models for ordinal response variables. United States of America: Sage Publications; 2006. p. 39-41. Series: Quantitative applications in the social sciences; no. 146.
28. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Leukoaraiosis in Stroke Patients. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1995;26:588-92.
29. Sullivan P, Pary R, Telang F, Rifai AH, Zubenko GS. Risk factors for white matter changes detected by magnetic resonance imaging in the elderly. *Stroke* 1990;21:1424-28.
30. Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten ECW, Pantoni L, Poggesi A. Progression of White Matter Hyperintensities and Incidence of New Lacunes Over a 3-Year Period: The Leukoaraiosis and Disability Study. *Stroke* 2008;39:1414-20.
31. Taylor WD, MacFall JR, Provenzale JM, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, et al. Serial MR Imaging of Volumes of Hyperintense White Matter Lesions in Elderly Patients: Correlation with Vascular Risk Factors. *AJR* 2003 Ago;181:571-76.
32. Hakala SM, Tilvis RS, Strandberg TE. Blood pressure and mortality in an older population. A 5-year follow-up of the Helsinki Ageing Study. *Eur Heart J* 1997;18:1019-23.

33. Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH, Miettinen TA. Cholesterol and Glucose Metabolism and Recurrent Cardiovascular Events Among the Elderly: A Prospective Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:708-14.
34. Manschot SM, Brands AMA, van der Grond J, Kessels RPC, Algra A, Kappelle LJ, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Correlates of Impaired Cognition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2006;55:1106-13.
35. van Harten B, Oosterman JM, van Loon BJP, Scheltens P, Weinstein HC. Brain Lesions on MRI in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Eur Neurol* 2007;57:70-4.
36. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and Severity of Cerebral White Matter Lesions and Hypertension, Its Treatment, and Its Control. The ARIC Study. *Stroke* 1996;27:2262-70.
37. 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;39:2712-19.
38. Longstreth Jr WT, Arnold AM, Beauchamp Jr 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;36:56-61.
39. Fukuda H, Kitani M. Differences Between Treated and Untreated Hypertensive Subjects in the Extent of Periventricular Hyperintensities Observed on Brain MRI. *Stroke* 1995;26:1593-97.
40. Schmidt R, Hayn M, Fazekas F, Kapeller P, Esterbauer H. Magnetic Resonance Imaging White Matter Hyperintensities in Clinically Normal Elderly Individuals. Correlations With Plasma Concentrations of Naturally Occurring Antioxidants. *Stroke* 1996;27:2043-47.
41. Fukuda H, Kitani M. Cigarette Smoking Is Correlated With the Periventricular Hyperintensity Grade on Brain Magnetic Resonance Imaging. *Stroke* 1996;27:645-49.
42. Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Leukoencephalopathy in patients with ischemic stroke. *Stroke* 1987;18:896-99.
43. Marstrand JR, Garde E, Rostrup E, Ring P, Rosenbaum S, Mortensen EL, et al. Cerebral Perfusion and Cerebrovascular Reactivity Are Reduced in White Matter Hyperintensities. *Stroke* 2002;33:972-76.

44. Kobari M, Meyer JS, Ichijo M. Leuko-Araiosis, Cerebral Atrophy, and Cerebral Perfusion in Normal Aging. *Arch Neurol* 1990;47:161-65.
45. Pérez RMS, Lorigo RH, Pérez MDC, Marín CD, Ruiz JC, Jordà JMM. Estudio de los parámetros hemodinámicos en pacientes con leucoaraiosis mediante Doppler Transcraneal. *Rev Neurol* 2003;37:301-11.
46. Wiszniewska M, Devuyst G, Bogouslavsky J, Ghika J, van Melle G. What Is the Significance of Leukoaraiosis in Patients With Acute Ischemic Stroke? *Arch Neurol* 2000 Jul;57:967-73.
47. Kohara K, Zhao B, Jiang Y, Takata Y, Fukuoka T, Igase M, et al. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1999 Feb;83:367-70.
48. Kawamoto A, Shimada K, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Factors associated with silent multiple lacunar lesions on magnetic resonance imaging in asymptomatic elderly hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991 Sep;18(9):605-10.


7. Anexos

7.1 Anexo 1

 Centro
Hospitalar
Cova da Beira, E.P.E.

ENVIADO A
Dr.ª Rosa Saraiva
15/04/10

05/04/2010

Parecer:	Despacho: <u>CA</u> <i>autorizado</i> <i>FR FR</i>
ASSUNTO: Projecto de Investigação nº24/2010 - "Os níveis de hemoglobina glicada elevada correlacionam-se com a presença de leucoencefalopatia na TC?"	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	N.º 23/2010
DE: Núcleo de Investigação	Data 05/04/2010
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Raquel Moreira Rodrigues, aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Os níveis de hemoglobina glicada elevada correlacionam-se com a presença de leucoencefalopatia na TC?", a realizar no Departamento de Urgência e Emergência deste Centro Hospitalar.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e normas do Núcleo de Investigação.</p> <p>Informo ainda que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Acta nº 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009:" A Comissão de Ética decidiu ainda: -----</p> <p>Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto directo com os doentes, como é o caso de consulta de processos clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade;...".</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p>P'lo Núcleo de Investigação</p> <p> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p>	