**A) Título:**

Aterosclerose e alterações da substância branca – uma falsa relação

Atherosclerosis and white matter changes – a phony relationship

**B) Autores:**

Ricardo Félix Morais1, João Sargento-Freitas 2, Fernando Silva 2 , Gustavo Cordeiro2, César Nunes1, Joana Ribeiro3, Miguel Cordeiro1, Cristina Moura1, Luís Cunha2

1 – Departamento de Imagem Médica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

2 – Departamento de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

3 - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Os dois primeiros autores contribuíram de igual forma para o artigo.

**C) Bolsas/ Subsídios:**

**-**

**D)**

**Morada:**

Urbanização Casal da Eira, lote 13, 4ºB

3030-329 Coimbra

**E-mail:**

ricardofelixmorais@gmail.com

**E) Título cabeçalho:**

Alterações da substância branca

**a)**

Alterações da substância branca – etiologia e factores de risco

**b)**

**Resumo**

**Introdução:**

As hipodensidades da substância branca de provável etiologia vascular (HSBPEV), são uma causa importante de morbilidade, condicionando deterioração cognitiva. No entanto, numerosas dúvidas persistem quanto à sua fisiopatologia. O objectivo deste estudo é clarificar o papel da aterosclerose e outros factores de risco vascular no seu desenvolvimento.

**Materiais e métodos:**

Realizou-se uma avaliação imagiológica, por tomografia computadorizada crânio-encefálica e ecografia carotídea, com menos de um mês de intervalo, durante o ano de 2011. Procedeu-se à recolha de informação sobre os dados de risco vascular. Realizamos uma regressão logística multivariada, para determinar associações independentes entre HSBPEV, espessura da intima media carotídea, factores de risco vascular.

**Resultados:**

472 doentes foram incluídos, idade média de 67.32 (DP: 14.75), 274 (58.1%) sexo masculino. Os preditores independentes da HSBPEV foram: idade (B: 0.025, 95% IC: 0.018 – 0.031, p<0.001) e a hipertensão (B: 0.206, 95% IC: 0.033- 0.379, p=0.02). Não foi encontrada uma associação entre a espessura da intima média carotidea e HSBPEV (p=0.402).

**Discussão:**

Novas evidências questionam a hipótese desta patologia ser secundária à aterosclerose, sugerindo a disfunção endotelial como mecanismo etiológico. A disfunção endotelial, causa um aumento da sua permeabilidade com edema perivascular resultante, que sendo tóxico condiciona desmielinização e rarefacção da substância branca, traduzidas imagiologicamente por hipodensidades nos estudos tomodensitométricos e em hiperintensidades nos estudos por ressonância magnética

**Conclusão:**

Os resultados do nosso estudo, corroboram a nova hipótese etiológica de que as HSBPEV não tem relação com patologia aterosclerótica.

**a)**

White matter hypodensities– etiology and risk factors.

**b)**

**Abstract**

**Introduction:**

White matter hypodensities of presumed vascular origin (WMHPVO), are recognized as an important cause of morbidity with established clinical and cognitive consequences. Nonetheless, many doubts remain on its physiopathology. Our goal is to clarify the differential contribute of carotid atherosclerosis and vascular risk factors, in WMHPVO etiology.

**Material & Methods:**

We included patients that underwent CT brain scan and neurosonologic evaluation within a one-month period, during the year 2011. Full assessment of vascular risks factors was performed. We conducted a multiple logistic regression analysis to determine independent associations between WMHPVO, carotid intima-media thickness and vascular risk factors. Statistical significance was set for p<0.05.

**Results:**

472 patients were included, mean age was 67.32 (SD: 14.75), 274 (58.1%) were male. The independent predictors of WMHPVO were age (B: 0.025, 95% IC: 0.018 – 0.031, p<0.001) and hypertension (B: 0.206, 95% IC: 0.033- 0.379, p=0.02). No association was found between IMT and WMHPVO (p=0.402).

**Discussion:**

Despite earlier association of some common risk factors with WMHPVO, recent evidences question the hypothesis that this clinical-imaging syndrome is mediated by atherosclerotic pathology, rather supportting the theory that early diffuse cerebrovascular endothelial failure is a main precipitant of sporadic small vessel disease; leading to loss of normal autoregulation and increased permeability with toxic perivascular edema, producing rarefaction and demyelination seen on CT scans white matter hypodensitites and in MRI imaging as white matter hyperintensities.

**Conclusion:**

The findings in our study, favours the hypothesis that the etiology of WMHPVO is not atheromatous related.

**c)**

**Palavras-chave (Keywords - MeSH):**

# Leukoaraiosis; [Leukoencephalopathies](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68056784); [Cerebral Small Vessel Diseases](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68059345)

**Introdução:**

As alterações da substância branca são identificadas nos estudos imagiológicos crânio-encefálicos, em 11-21% dos adultos com 64 anos e em até 94% dos adultos com 82 anos [1]. Numerosos termos têm sido empregues para as designar. Hachinski, em 1987 [2], introduziu o termo leukoaraiosis (do grego “leuko” – branco ; “araiosis” – rarefação) para denominar as alterações da substância branca peri-ventriculares ou profundas, visíveis na TC e/ou RMN. Estas alterações traduzem-se por áreas de hipersinal em T2, densidade protónica (DP), fluid attenuated inversion recovery **(** FLAIR) e hiposinal em T1, nos estudos por RMN, sendo a ponderação FLAIR a mais sensível para a sua identificação. Nos estudos por TC, traduzem-se por áreas hipodensas de bordos mal definidos [3]. Outros termos tem sido empregues para as designar, nomeadamente : leucoencefalopatia microcirculatória isquémica, hiperintensidades da substância branca, alterações da substância branca dependentes da idade. Efetivamente a diversidade da nomenclatura existente traduz as dúvidas que persistem na sua fisiopatologia e a sua controversa correlação clinico-radiológica. Recentemente, fruto de um consenso internacional, foi decidido uniformizar a nomenclatura, devendo estas alterações serem referidas como hipodensidades da substância branca de provável etiologia vascular (HSBPEV) nos estudos por tomografia computadorizada ou por hiperintensidades da substância branca nos estudos por ressonância magnética [3] .Diversos estudos demonstram que as alterações da substância branca estão associadas a declínio cognitivo[4,5]. Sendo a sua extensão e progressão factores determinantes desta deterioração. Encontram-se também associadas a alterações da marcha ; incontinência urinária ; depressão e quedas [6] e a um risco aumentado de AVC [7]. Outros estudos identificaram uma associação entre a presença de lesões da substância branca extensas e um aumento da mortalidade [8]. As alterações da substância branca terão provavelmente um substrato fisiopatológico multifactorial. Sendo certo o crescimento da proporção da população idosa, a prevalência quase endémica destas alterações nessa faixa etária e a sua associação a comorbilidades e mortalidade aumentada, torna-se crucial identificar os factores de risco que contribuem para o seu desenvolvimento, afim de ser possível desenvolver acções terapêuticas primárias e/ou secundárias. Alguns estudos, sugerem que a aterosclerose possa desempenhar um papel fisiopatológico no aparecimento desta patologia [9]. A espessura da intima média (EIM) da artéria carotídea é um dos marcadores mais usados de aterosclerose extra-craniana e tem sido relacionada com complicações cerebrovasculares e corornárias [10] . Assim, será interessante avaliar qual a relação e importância da aterosclerose extracraniana no desenvolvimento de alterações da susbtância branca .

Este estudo, tem assim como objectivo, ajudar a esclarecer o contributo diferencial de diversos factores de risco cerebrovasculares, no desenvolvimento de alterações da substância branca.

**Material e Métodos:**

**Doentes:**

Incluíram-se doentes submetidos a uma tomografia computadorizada crânio-encefálica e estudo ecográfico carotídeo, com menos de 1 mês de intervalo, durante o ano 2011. Nestes doentes realizou-se uma investigação dos factores de risco vasculares que apresentavam, nomeadamente hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva, tabagismo e obesidade. Excluíram-se os doentes que apresentavam patologias com tradução imagiológica cerebral grave tais como tumores e hemorragias intra-cranianas extensas, que limitariam a correcta avaliação das alterações da substância branca.

**Avaliação imagiológica - Classificação Age-Related White Matter Changes :**

A avaliação imagiológica das alterações da substância branca foi realizada de forma independente por 2 neurorradiologistas cegos à informação clínica, com igual experiência. As alterações da susbtância branca foram classificadas quanto ao seu grau de forma semiquantitativa recorrendo à escala Age-Related White Matter Changes (ARWMC) [11]. Segundo esta escala, 0 corresponde à ausência de alterações da substância branca, 1 - alterações focais, 2 - lesões parcialmente confluentes, 3 - lesões confluentes. Quando o grau atribuido foi discrepante entre os 2 neurorradiologistas, o “score” final foi decidido por consenso. As hipodensidades da substância branca a nível dos gânglios da base e do tronco cerebral não foram incluídas na avaliação, de acordo com as novas regras de consenso [3]. As lesões vasculares do tipo lacunar foram excluídas, tendo estas sido definidas como lesões de bordos bem delimitados, morfologia arredondada, diâmetro 3-15mm, com densidade idêntica à do liquido cefalorraquidiano [3,11].

Todos os estudos tomodensitométricos cranioencefálicos, foram efectuados num equipamento de tomografia computadorizada GE Light Speed, 64 detectores, com os seguintes parâmetros técnicos: matriz 512 x 512, SFOV 25cm, CTDlvol 76 mGy, 330 mAs, 120 Kv. A espessura de corte foi de 2,5 mm para região infra-tentorial a 5 mm para a região supra-tentorial.

**Ecografia carotídea:**

A avaliação hemodinâmica foi realizada por dois neurossonologistas de igual experiência, utilizando um ecógrafo General Electric® modelo Logiq 7, com uma sonda linear de 7,5 MHz para a avaliação extra-craniana. A obtenção das imagens foi realizada com o doente em decúbito dorsal, com o pescoço ligeiramente estendido e a cabeça rodada contralateralmente ao lado examinado. A espessura da intima média foi medida na artéria carótida comum, a 10 mm proximal da sua bifurcação, recorrendo a ângulos de insonação ideais [10]. A espessura da intima média (EIM) foi medida em ambas as artérias carótidas comuns e a média destas usada na análise estatística.

**Factores de risco vasculares:**

Os factores de risco vascular considerados neste estudo, são: hipertensão arterial (HTA), dislipidémia, diabetes mellitus (DM) tipo 1 e 2 (para análise estatística as formas tipo 1 e 2 foram analisadas em conjunto), obesidade, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), fibrilhação auricular (FA) e tabagismo (activo ou antigo); foram identificados por questionário ao médico assistente que requereu o exame imagiológico e confirmados por consulta dos registos clínicos.

**Análise estatística:**

A análise estatística foi realizada recorrendo ao software SPSS Statistics, versão 17. Realizámos um estudo seccional cruzado de todos os doentes incluídos. Após caracterização da amostra em estudo, incluindo a média (desvio padrão) para as variáveis continuas e número absoluto (percentagem) para as variáveis categóricas, efectuámos regressão logística multivariada incluindo todos os factores de risco vascular e espessura da intima média. Assumimos significado estatístico para p<0.05.

**Resultados:**

## População

Foram incluídos um total de 472 doentes. A caracterização demográfica da população em estudo, assim como a prevalência dos factores de risco vascular e a medição da espessura da intima média, é apresentada na tabela 1 :

*Inserir tabela 1 aqui*

**Factores de risco**

Na tabela 2 expressão-se os resultados da análise multivariada dos factores preditores de leucoencefalopatia isquémica microcirculatória.

*Inserir tabela 2 aqui*

**Discussão**

Na análise efectuada entre os factores de risco vascular e HSBPEV, destaca-se a associação independente com a idade (B=0.025, IC 95%: 0.018-0.031, p<0.001) e hipertensão arterial (B=0.206, IC 95%: 0.033-0.379, p=0.2). Não foi encontrada uma associação independente entre a espessura da intima média da artéria carotídea e HSBPEV.

Estes dados, reforçam a hipótese etiológica recentemente proposta no âmbito de uma revisão alargada da literatura por sociedades envolvidas no estudo desta patologia [3,12], de que as hipodensidades da substância branca de provável etiologia vascular, tem como etiologia um processo de disfunção do endotélio e não num processo aterosclerótico. A disfunção endotelial, resultará num aumento da sua permeabilidade com extravasamento de plasma, perda da normal arquitectura arteriolar e da sua capacidade de autoregulação. O edema perivascular resultante é tóxico para o parenquima cerebral condicionando desmielinização e rarefacção [12,13], traduzidas imagiologicamente por hipodensidades da substância branca nos estudo tomodensitométricos e em hiperintensidades nos estudos por ressonância magnética. [12,14] . O mesmo mecanismo, a disfunção endotelial, poderá condicionar diferentes manifestações imagiológicas, atendendo a diferenças da anatomia vascular, nas quais se incluem além das alterações da susbtância branca, as lacunas de provável etiologia vascular, os enfartes lacunares subcorticais, as microhemorragias, os espaços perivasculares alargados. Assim os vasos que nutrem os centros semi-ovais e que apresentam um endotélio menos coeso irão precocemente condicionar alterações da substância branca, enquanto que os vasos perfurantes que nutrem os gânglios da base irão preferencialmente condicionar enfartes subcorticais de pequenas dimensões (enfartes lacunares), atendendo ao seu endotélio coeso e revestimento duplo pelas leptomeninges [3,12].

**Analisando outros factores de risco:**

- Hipertensão:

Tanto a hipertensão sistólica como diastólica têm sido associados a alterações da substância branca [15,16]. A hipertensão arterial induz, nas artérias de pequeno calibre, processos de degeneração fibrinoide e lipohialinose da túnica média, o que contribui para o estreitamento e eventual obliteração do lúmen das pequenas artérias e arteríolas perfurantes que suprem a substância branca profunda/subcortical [12]. As artérias perfurantes possuem um sistema anastomótico relativamente pobre, tornando assim a substância branca na sua dependência vulnerável à lesão destes vasos. A hipertensão induz também alterações da barreira hemato-encefálica e subsequentemente pode causar lesões da substância branca por edema, destruição enzimática, activação astrocitária, secundários à alteração da permeabilidade da BHE [12,17], sendo por isso um factor de risco directo na indução da disfunção endotelial. Estes fenómenos, poderão estar na base da associação positiva encontrada neste estudo entre a presença hipertensão arterial e as HSBPEV. No entanto outro aspecto deve ser tido em conta, tem sido demonstrada uma associação genética entre alterações da substância branca e a hipertensão [18,19], assim, não serão apenas os efeitos directos da hipertensão mas também a sua base genética a condicionar este associação.

- Idade :

As alterações da substância branca mais frequentes em pessoas idosas, são as de grau 1 da escala ARWMC e encontram-se presentes em mais de metade dos doentes assintomáticos com mais de 55 anos [20] Tornando-se endémicas em população mais idosas, com uma prevalência de cerca de 92% [1,21] , razão pela qual estas alterações são por vezes apelidadas de alterações da substância branca dependentes da idade. A permeabilidade do endotélio cerebrovascular aumenta com a idade, de forma exponencial[22]; como em muitos dos eventos relacionados com a idade, a perda da integridade endotelial cerebrovascular, pode iniciar-se em diferentes idades e progredir de forma diferentes, no entanto a idade é um dos seus factores predictores mais importantes na indução da disfunção endotelial. É também interessante notar-se que tem sido demonstrado aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica [22] em doentes com demência de Alzheimer .

- Diabetes Mellitus

A correlação entre Diabetes Mellitus (DM) e alterações da substância branca, não é isenta de controvérsia. Diversos mecanismos parecem influir no seu possível efeito patogénico : um dos mecanismos inicialmente propostos foi o da isquemia devido a oclusão microvascular por agregação eritrocitária [23] . No entanto, estudos mais recentes têm demonstrado que a DM se repercute sobre a integridade da barreira hemato-encefálica (BHE) pelo menos em modelos experimentais de ratos insulinopénicos [24,25], promovendo alterações morfológicas e funcionais, nomeadamente no que diz respeito ao modo como a própria insulina é transportada através da BHE [26,27]. Em consequência destas alterações poderá haver aumento da permeabilidade da BHE e acumulação de produtos de glicosilação avançada no parênquima cerebral [28], promovendo processos neurotóxicos. A deterioração da BHE não ocorre de forma homogénea em todo o cérebro e progride concomitantemente com a progressão da DM [29]. Huber et al mostrou que a primeira zona da BHE a ser afectada localiza-se a nível do mesencéfalo, seguida do hipocampo, córtex e gânglios da base [29]. Estes fenómenos, associados a outras alterações relacionadas com o envelhecimento [30] poderão justificar a associação positiva encontrada em alguns estudos entre a presença de diabetes mellitus e alterações da substância branca [31].

**Limitações do estudo:**

Este estudo apresenta diversas limitações, tais como o possível viés na selecção da amostra, pelo facto de ser tratar de um estudo unicêntrico mas também por todos doentes terem sido recrutados baseando-se na sua necessidade de cuidados médicos e avaliação neuroimagiológica, podendo portanto representar um grupo de risco acrescido para patologia em comparação com a população geral.

A duração e gravidade dos factores de risco analisados não foram tidos em conta, na análise com a correlação da localização das lesões da substância branca. Esta opção deveu-se à dificuldade de obter com confiança este dados de forma retrospectiva.

O recurso da TC CE para avaliação do grau de leucoencefalopatia isquémica microcirculatória, poderá ser referido como limitação, no entanto a literatura existente, refere que os estudos por TC podem ser utilizados com esse intuito, sendo que a vantagem da RMN se traduz essencialmente numa maior detecção das lesões de menor grau [11], tendo em conta que neste estudo só as lesões de grau superior a 1 na escala de ARWMC foram consideradas na identificação de associações independentes entre os factores de risco e as HSBPEV, este aspecto terá um impacto limitado.

**Conclusões:**

Os resultados deste estudo sugerem que as alterações da substância branca não tenham, a aterosclerose como substrato fisiopatológico principal. À luz dos novos conhecimentos, a disfunção do endotélio cerebrovascular, promove o aparecimento destas lesões, devendo estas alterações serem integradas num quadro global que traduz a presença de patologia microcirculatória (doença dos pequenos vasos). A idade e hipertensão arterial foram os únicos factores de risco que se associaram de forma independente a estas alterações.

**Referências:**

1 - American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 tg ed. APA, 1994.

2 - Hachinski VC, Potter P, Merskey H. [Leuko-araiosis.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3800716) Arch Neurol. 1987 ;44(1):21-3.

3 - Joanna W., Eric S., Geert B., Charlotte C., Franz F., Richard F. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013; 12: 822–38

4 - [Mok VC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mok%20VC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15026497), [Wong A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wong%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15026497), [Lam WW](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lam%20WW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15026497), [Fan YH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fan%20YH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15026497), [Tang WK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tang%20WK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15026497), [Kwok T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kwok%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15026497), et al. “Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease”. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2004; 75( 4): 560–566.

5 - van der Flier WM, Van Straaten EC, Barkhof F, et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. Stroke. 2005;36(10):2116–2120

6 - [van der Flier WM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=van%20der%20Flier%20WM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16141425), [van Straaten EC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=van%20Straaten%20EC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16141425), [Barkhof F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Barkhof%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16141425), [Verdelho A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Verdelho%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16141425), [Madureira S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Madureira%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16141425), [Pantoni L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pantoni%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16141425),  et al. Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. Stroke. 2009;40(1):175–180

7 - [Buyck JF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Buyck%20JF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19443799), [Dufouil C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dufouil%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19443799), [Mazoyer B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mazoyer%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19443799), [Maillard P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Maillard%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19443799), [Ducimetière P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ducimeti%C3%A8re%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19443799), [Alpérovitch A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Alp%C3%A9rovitch%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19443799), et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-city dijon study. Stroke. 2009;40(7):2327–233

8 - [Oksala NK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Oksala%20NK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19237385), [Oksala A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Oksala%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19237385), [Pohjasvaara T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pohjasvaara%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19237385), [Vataja R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Vataja%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19237385), [Kaste M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kaste%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19237385), [Karhunen PJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Karhunen%20PJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19237385), et al. Age related white matter changes predict stroke death in long term follow-up. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2009;80(7):762–766

9 - Jong G, Kessels F, Lodder J. Two types of lacunar infarcts: further arguments from a study on prognosis. Stroke. 2002; 33: 2072–76

10 - Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Radiology. 2003; 229(2):340-346.

# 11 - [Wahlund LO](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wahlund%20LO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11387493), [Barkhof F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Barkhof%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11387493), [Fazekas F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fazekas%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11387493), [Bronge L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bronge%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11387493), [Augustin M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Augustin%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11387493), [Sjögren M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sj%C3%B6gren%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11387493), et al.  [European Task Force on Age-Related White Matter Changes](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=European%20Task%20Force%20on%20Age-Related%20White%20Matter%20Changes%5BCorporate%20Author%5D). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. Stroke. 2001; 32(6):1318-22.

12 -  Joanna W., Colin S., Martin D. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. Lancet Neurol. 2013; 12: 483–97

13 - Stevenson SF, Doubal FN, Shuler K, Wardlaw JM. A systematic review of dynamic cerebral and peripheral endothelial function in lacunar stroke versus controls. Stroke. 2010; 41: 434–42.

14 - Fazekas F, Ropele S, Enzinger C, et al. MTI of white matter hyperintensities. Brain. 2005; 128: 2926–32.

15 - 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. Stroke 1996; 27(8):1274–1282.

16 - [Breteler MM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Breteler%20MM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8035924), [van Swieten JC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=van%20Swieten%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8035924), [Bots ML](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bots%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8035924), [Grobbee DE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Grobbee%20DE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8035924), [Claus JJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Claus%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8035924), [van den Hout JH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=van%20den%20Hout%20JH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8035924), et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. Neurology. 1994; 44(7):1246–1252.

17 - [Schmidt R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Schmidt%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21706175), [Schmidt H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Schmidt%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21706175), [Haybaeck J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Haybaeck%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21706175), [Loitfelder M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Loitfelder%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21706175), [Weis S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Weis%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21706175), [Cavalieri M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cavalieri%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21706175), et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. [Acta Neuropathol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21706175) 2011;122(2):171-85.

18 - Kochunov P, Glahn D, Lancaster J, Winkler A, Kent JW, Jr., Olvera RL, et al.

Whole brain and regional hyperintense white matter volume and blood pressure: overlap

of genetic loci produced by bivariate, whole-genome linkage analyses. Stroke. 2010;

41(10):2137-2142.

19 - Kochunov P, Glahn DC, Lancaster J, Winkler A, Karlsgodt K, Olvera RL, et al. Blood pressure and cerebral white matter share common genetic factors in Mexican Americans. Hypertension. 2011; 57(2):330-335

20 - [Xiong YY](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Xiong%20YY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21876810), [Mok V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mok%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21876810). Age-related white matter changes. J Aging Res. 2011; 2011:617927

21 - de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 70(1):9-14.

22 - Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood brain barrier: ageing and microvascular disease: systemic review and meta-analysis. Neurobiol Aging. 2007; 30: 337–52

23 - Beamer N, Giraud G, Clark W, Wynn M, Coull B. Diabetes, hypertension and erythrocyte aggregation in acute stroke. Cerebrovasc Dis. 1997;7:144–149.

24 - Horani MH and Mooradian AD. The effect of diabetes on the blood brain barrier. Curr Pharm Des. 2003;9: 833–840.

25 - Lorenzi M. The blood-brain barrier in diabetes mellitus. Circulating Regulatory Factors and Neuroendocrine Function. 1990:381–390.

26 - Banks WA, Jaspan JB, and Kastin AJ. Effect of diabetes mellitus on the permeability of the blood-brain barrier to insulin. Peptides. 1997;18: 1577–1584.

27 - Kastin AJ and Akerstrom V. Glucose and insulin increase the transport of leptin through the blood-brain barrier in normal mice but not in streptozotocin-diabetic mice. Neuroendocrinology. 2001;73: 237–242.

28 - Finch CE, Cohen DM. Aging, metabolism and Alzheimer disease: review and hypotheses. Exp Neurol. 1997; 143(1):82–102.

29 - Huber JD, VanGilder RL, and Houser KA. Streptozotocin-induced diabetes progressively increases blood-brain barrier permeability in specific brain regions in rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;291: H2660–H2668.

30 - Tessari P. Changes in protein, carbohydrate, and fat metabolism with aging: possible role of insulin. Nutr Rev. 2000; 58(1): 11–19.

31 - Lee CK, Weindruch R, Prolla TA. Gene expression profile of the ageing brain in mice. Nat Genet. 2000; 25(3):294–297.

**Tabelas:**

Tabela 1:

Caracterização dos factores de risco vascular e da espessura da intima media carotídea na população em estudo.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Variável | Total população (n= 472) | Sem hipodensidades da substância branca (n=160) | Com hipodensidades da substância branca  (n=312) |
| Idade | 67.32 (14.75) | 58.33 (15.16) | 71.93 (12.21) |
| Sexo masculino | 274 (58.1%) | 103 (64.4%) | 171 (54.8%) |
| HTA | 331 (70.1%) | 90 (56.3%) | 241 (77.2%) |
| DM | 112 (23.7%) | 27 (16.9%) | 85 (27.2%) |
| Dislipidemia | 219 (46.4%) | 72 (45.0%) | 147 (47.1%) |
| Tabagismo | 42 (8.9%) | 21 (13.1%) | 21 (6.7%) |
| FA | 88 (18.6%) | 15 (9.4%) | 73 (23.4%) |
| Obesidade | 41 (8.7%) | 11 (6.9%) | 30 (9.6%) |
| ICC | 46 (9.7%) | 10 (6.3%) | 36 (11.5%) |
| EIM | 0.79 (0.19) | 0.71 (0.20) | 0.83 (0.19) |

HTA: Hipertensão arterial; FA: Fibrilhação auricular; DM: Diabetes Mellitus; ICC: Insuficiência cardiacat congestiva; EIM – Espessura da intima média da artéria carótida comum.

Tabela 2:

Análise multivariada – Factores preditores independentes das hipodensidades da substância branca

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variável** | **B** | **IC 95 %** | | **P (0.05)** |
| EIM | 0,187 | -0,251 | 0,626 | 0,402 |
| Tabagismo | -0,144 | -0,409 | 0,121 | 0,287 |
| FA | -0,010 | -0,212 | 0,193 | 0,924 |
| ICC | 0,139 | -0,115 | 0,394 | 0,283 |
| **Idade** | **0,025** | **0,018** | **0,031** | **<0.001** |
| **HTA** | **0,206** | **0,033** | **0,379** | **0,020** |
| Dislipidemia | -0,053 | -0,203 | 0,096 | 0,483 |
| Obesidade | 0,026 | -0,237 | 0,289 | 0,848 |
| DM | 0,055 | -0,122 | 0,233 | 0,540 |
| Sexo masculino | -0,007 | -0,162 | 0,147 | 0,924 |

HTA: Hipertensão arterial; FA: Fibrilhação auricular; DM: Diabetes Mellitus; ICC: Insuficiência cardíacat congestiva; EIM – Espessura da intima media da artéria carótida comum.