



WAGNER MAUAD AVELAR

**AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA
BRANCA E CINZENTA CEREBRAL NOS PACIENTES COM
DOENÇA CAROTÍDEA ASSINTOMÁTICA**

CAMPINAS

2013



**Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas**

WAGNER MAUAD AVELAR

**AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DA SUBSTÂNCIA
BRANCA E CINZENTA CEREBRAL NOS PACIENTES COM
DOENÇA CAROTÍDEA ASSINTOMÁTICA**

Orientador: Prof. Dr. Fernando Cendes

Tese de Doutorado apresentado ao programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia Médica, área de concentração em Neurociências.

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pelo aluno **WAGNER MAUAD AVELAR** e orientado pelo **PROF. DR. FERNANDO CENDES**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2013

iii

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

Av32a Avelar, Wagner Mauad, 1976-
Avaliação das alterações da substância branca e
cinzenta cerebral nos pacientes com doença carotídea
assintomática / Wagner Mauad Avelar. -- Campinas, SP :
[s.n.], 2013.

Orientador : Fernando Cendes.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Imagem por ressonância magnética. 2. Estenose
das carótidas. 3. Isquemia encefálica. I. Cendes,
Fernando, 1962-. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Evaluation of brain white and gray matter in patients with asymptomatic carotid disease.

Palavras-chave em inglês:

Magnetic resonance imaging

Carotid stenosis

Brain ischemia

Área de concentração: Neurociências

Titulação: Doutor em Fisiopatologia Médica

Banca examinadora:

Fernando Cendes [Orientador]

Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Marcondes Cavalcante França Junior

Sheila Cristina Ouriques Martins

Gisele Sampaio Silva

Data da defesa: 30-01-2013

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

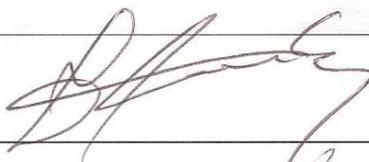
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

WAGNER MAUAD AVELAR

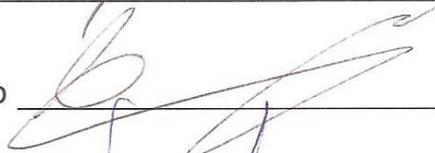
Orientador (a) PROF(A). DR(A). FERNANDO CENDES

MEMBROS:

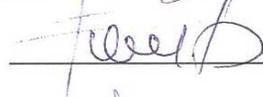
1. PROF(A). DR(A). FERNANDO CENDES



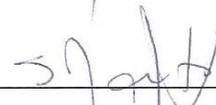
2. PROF(A). DR(A). CARLOS ALBERTO MANTOVANI GUERREIRO



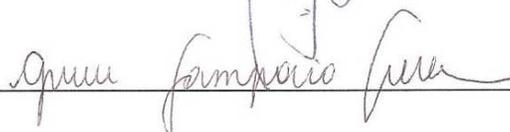
3. PROF(A). DR(A). MARCONDES CAVALCANTE FRANCA JUNIOR



4. PROF(A).DR(A). SHEILA CRISTINA OURIQUES MARTINS



5. PROF(A).DR(A). GISELE SAMPAIO SILVA



Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 30 de Janeiro de 2013

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Inicialmente, gostaria de agradecer aos meus pais, Wagner e Adélia, e ao meu irmão, Flávio, pelos ensinamentos e pelos caminhos a mim mostrados. Sem eles, este caminho que trilhei até aqui não seria realidade.

Ao meu orientador, Dr Fernando Cendes, que em todos os momentos me apoiou e sempre me incentivou. Um exemplo a ser seguido, não somente como um cientista extremamente competente, mas, também, como uma pessoa humana e humilde.

À querida Carol, que durante esses últimos dois anos esteve comigo, compartilhando e me incentivando no desenvolvimento desse trabalho, o qual sem sua colaboração não teria o mesmo resultado.

Aos meus professores e amigos Dr. Li Li Min e Dr. Carlos Alberto Guerreiro, os quais me estimularam, durante esses anos, e me ensinaram a ser uma pessoa melhor, tanto no âmbito pessoal quanto no profissional.

À minha co-orientadora e amiga Anelyssa, que sempre acreditou no meu trabalho.

À minha amiga Marcinha, que nesses 10 anos de formados, sempre esteve junto ora dando conselhos magistrais ora recebendo broncas minhas.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas-Unicamp por me oferecer todas as condições necessárias para a realização deste projeto.

Aos pacientes e seus familiares pela colaboração e disponibilidade.

A todos os professores, pela minha formação acadêmica e por todo conhecimento comigo dividido. Em especial, aos professores do departamento de neurologia por me acolherem e pelas oportunidades que me proporcionaram durante todo esse período.

À equipe de neurologia vascular na figura do Dr. Li Li Min, Dr. Leonardo de Deus Silva, Dra. Cynthia Resende Herrera Campos e Dr. Fabrício Oliveira Lima e a enfermeira Isilda Andreoli.

Aos funcionários do ambulatório de neurologia, Solaine, Sônia, Ivonilde e Cida, pela imensa ajuda e disponibilidade durante toda essa trajetória.

Ao Dr Benito Damasceno e a Dra Anamarli Nucci, os quais foram responsáveis pela minha opção em realizar residência em neurologia, escolha esta que foi uma das mais sábias da minha vida.

Aos amigos, pelo companheirismo e apoio nas dificuldades e por compartilharem momentos prazerosos, especialmente ao Fabrício Lima, Leonardo, Lidiane, Marcondes e ao residente Alberto Martinez.

Aos amigos do Laboratório de Neuroimagem pela carinhosa amizade.

Agradeço também à disciplina de Cirurgia Vascular, especialmente a Prof. Dra. Ana Terezinha Guillaumon, Prof. Dr Fabio Menezes e ao ex-residente Germano Oliveira, que sem a contribuição e colaboração esse estudo não teria ganhado corpo.

Ao Dr. Carlos Molina, Dr. Marc Ribó e Dra Marta Rubiera, responsáveis pela unidade de AVC do Hospital Vall d'Hebron-Barcelona, pelo aprendizado adquirido durante os 9 meses em que lá estagiei.

À CAPES, pelo suporte financeiro durante esses 4 anos.

Aos componentes da banca examinadora, pela presença e pelas valiosas contribuições.

“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein



RESUMO

A prevalência da estenose carotídea assintomática (>50%) aumenta com a idade, sendo 10% nos homens acima de 80 anos. A conduta, nesses pacientes, quanto ao tratamento clínico ou correção por angioplastia ou endarterectomia ainda gera discussões. Os primeiros estudos com endarterectomia indicavam um benefício em diminuir o risco de evento cerebrovascular em 5 anos. Com a melhora do tratamento clínico, em que o risco absoluto caiu de 2,5 em meados da década de 80 para 1% ano, a correção de tais estenoses se tornou motivo de discórdia, visto que existe um risco de 2,5% para angioplastia e 1,4% para endarterectomia, como mostrado no estudo CREST, publicado em 2010. Portanto, o uso indiscriminado do procedimento não parece justificado nesse grupo de pacientes. Desta forma, o procedimento cirúrgico somente é recomendado em pacientes selecionados com base na idade, fatores de risco, expectativa de vida e risco peri-procedimento.

Entretanto, há estudos que evidenciaram declínio cognitivo em pacientes com estenoses assintomáticas >70%, os quais tiveram melhora após a angioplastia, além de casos de distúrbios do movimento, em especial hemicoreia, os quais reverteram após correção da mesma.

Nosso trabalho avaliou 25 pacientes com estenose de carótida/oclusão, assintomáticos quanto as possíveis alterações de substância branca e cinzenta. A estenose/oclusão foi definida pela angiotomografia e então todos os pacientes foram submetidos a ressonância magnética de encéfalo e as imagens foram analisadas através do método de morfometria baseada em voxel (VMB) e através de imagens de tensor de difusão (DTI). Para comparação estatística, usamos imagens de 25 indivíduos saudáveis, pareados por idade.

Neste estudo, ambas as análises, de VBM e DTI, demonstraram anormalidades significativas da substância branca quando comparado com ao grupo controle. Tais achados foram difusos e simétricos em ambos hemisférios (ipsilateral e contralateral a estenose). Diferentemente, a análise de VBM da substância cinzenta demonstrou assimetria da atrofia, predominantemente em áreas correspondendo a circulação anterior do hemisfério ipsilateral à estenose.

Nossos achados sugerem que as estenoses/oclusões carotídeas assintomáticas estão associadas a alterações (atrofia) da substância cinzenta do hemisfério ipsilateral à estenose. Esse achado está em concordância com os dados prévios da literatura, como a existência de declínio cognitivo e os distúrbios de movimento, uma vez que estabelece uma associação entre estenose carotídea e perda de substância cinzenta, provavelmente secundário à alteração hemodinâmica. É o primeiro trabalho que pode justificar tais achados.



ABSTRACT

The prevalence of asymptomatic carotid stenosis (>50%) increases with age, affecting 10% of men 80 years or older. However there is still no consensus whether clinical, angioplasty or endarterectomy is the best therapeutic option. In earlier studies, endarterectomy showed a benefit in reducing the risk of event in 5 years. The advances in medical treatment though, decreased the absolute risk of stroke to 1% per year and surgical treatment was put in check, since both angioplasty and endarterectomy carry a stroke risk of 2,5 and 1,4 % respectively, as shown in the CREST study. Therefore, the indiscriminate use of the procedure does not seem justified in this group of patients and it should only be recommended in selected patients based on age, risk factors, life expectancy and the risks associated with the procedure.

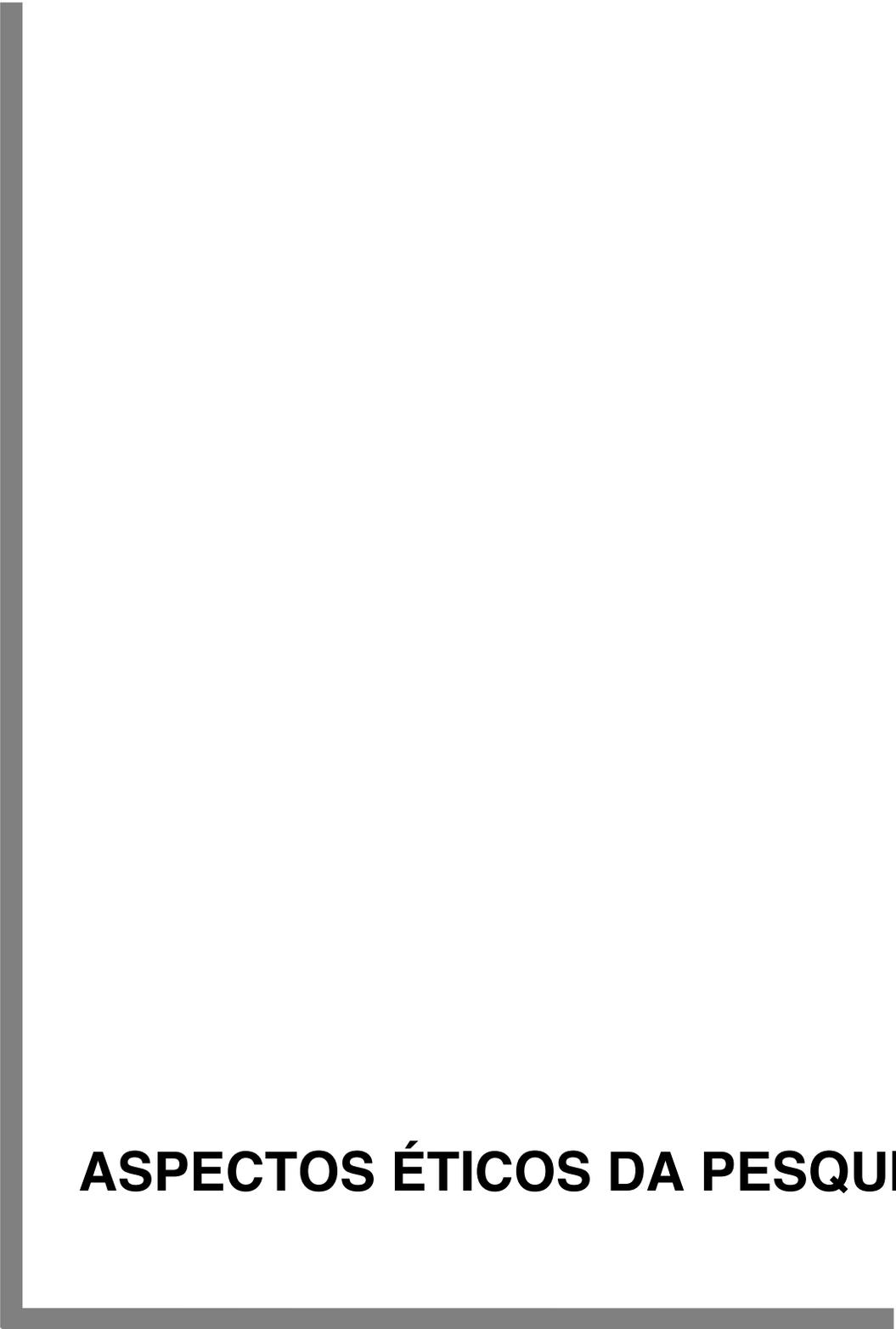
However, studies have demonstrated cognitive decline in patients with asymptomatic carotid stenosis >70%, which showed improvement after angioplasty, and case reports described patients with hemichorea contralateral to the stenosis, which reversed after the surgical procedure.

We studied the white and grey matter changes in 25 patients with asymptomatic carotid stenosis/occlusion. The stenosis/occlusion was defined by angiography and all patients underwent brain MRI. Images were analyzed by the method of voxel-based morphometry (VBM) and through diffusion tensor images. Our control group involved 25 healthy subjects, matched for sex and age.

We found that both DTI and VBM analyzes showed significant abnormalities of white matter compared to controls, and these findings were diffuse and symmetrical in both hemispheres (ipsilateral and contralateral stenosis). Unlike DTI, the VBM analysis showed gray matter atrophy predominantly in areas corresponding to the anterior circulation in the hemisphere ipsilateral to the stenosis.

Our findings suggest that the stenosis/occlusion is associated with asymptomatic alterations (atrophy) of the gray matter in the hemisphere ipsilateral to the stenosis.

This finding is in agreement with previous clinical data in the literature, such as the existence of cognitive decline and movement disorders, since it establishes an association between carotid stenosis and loss of gray mater, probably secondary to hemodynamic changes.



ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (parecer 055/2008).

Todos os participantes foram instruídos sobre os procedimentos a serem realizados e informados de que sua participação era voluntária. Informamos ainda que a desistência na participação poderia ocorrer a qualquer momento durante a duração da pesquisa, sem prejuízo no acompanhamento e tratamento do sujeito em questão.

Todos os indivíduos foram informados dos riscos e dos procedimentos e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da realização de qualquer atividade relacionada ao desenvolvimento do projeto.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACAS-	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACC-	Artéria Carótida Comum
ACE-	Artéria Carótida Externa
ACI-	Artéria Carótida Interna
ACIE-	Artéria Carótida Interna Esquerda
ACST-	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
ADC-	Coeficiente de Difusão Aparente
AIT-	Acidente Isquêmico Transitório
ANGIO-TC-	Angiografia por Tomografia de Computadorizada
ANGIO-RM-	Angiografia por Ressonância Magnética
AVC-	Acidente Vascular Cerebral
AVCH-	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
AVCI-	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
DAC-	Doença Arterial Carotídea
DM-	Diabete Melito
DTI-	(<i>Diffusion Tensor Imaging</i>) - Imagem por tensor de difusão
DWI-	(<i>Diffusion-Weighted Imaging</i>) - Imagem Pesada Por Difusão

EC-	Estenose Carotídea
ECA-	Estenose Carotídea assintomática
ECS-	Estenose Carotídea Sintomática
ECST-	European Carotid Stenosis Trial
FA-	Anisotropia Fracionada
HAS-	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM-	Infarto Agudo do Miocárdio
LDL-	Lipoproteína de Baixa Densidade
MD-	Média de Difusão
NASCET-	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
RM-	Ressonância Magnética
SB-	Substância Branca
SC-	Substância Cinzenta
T-	Tesla. Unidade de Densidade de Fluxo Magnético ou Indução Magnética
T1-	Tempo de Relaxamento Longitudinal, parâmetro utilizado na realização em exames de imagem por rm. Corresponde ao tempo necessário para que a magnetização longitudinal retorne a 63% do seu valor inicial

- T2-** Tempo de Relaxamento Transversal, parâmetro utilizado na realização de exames em imagens por rm. Corresponde ao tempo necessário para que 63% da magnetização transversal seja perdida
- TE-** Tempo de Eco- duração entre o pulso e a recepção do sinal de RM
- TR-** Tempo de Repetição- duração do intervalo entre os trens de impulso em alta frequência
- TC-** Tomografia Computadorizada
- VBM-** Morfometria baseada em Voxel

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Dados demográficos do grupo acometido.....	75
Tabela 2 Prevalência dos fatores de risco no grupo co EC.....	76
Tabela 3 Áreas de diminuição de densidade de SB através da análise de MBV; pacientes com EC x controles.....	77
Tabela 4 Locais de diminuição significativa de SC nos pacientes com EC quando comparados a controles.....	80
Tabela 5 Áreas cerebrais onde houve diminuição da SC no hemisfério ipsilateral.....	81
Tabela 6 Áreas onde houve redução de FA (pacientes com EC x controles).....	84

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Áreas de atrofia de SB (controle x EC).....	77
Figura 2 Áreas de atrofia de SB (hemisfério ipsi x contralateral a EC).....	78
Figura 3 Áreas de perda de SC (controles x acometidos).....	79
Figura 4 Áreas de perda de SC (hemisfério ipsi x contralateral a EC).....	81
Figura 5 Máscara do mapa de FA.....	82
Figura 6 Mapa de FA (controles x grupo acometidos).....	83

	Pág.
RESUMO	xv
ABSTRACT	xix
ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	xxiii
1- INTRODUÇÃO	41
1.1- Etiologia do acidente vascular cerebral	43
1.2- Fisiopatologia da estenose carotídea	45
1.3- Investigação das estenoses carotídeas	46
1.4- Estenoses carotídeas e AVC	48
1.5- Estenoses carotídeas assintomáticas (ECA)	50
1.6- Análise do parênquima cerebral em pacientes com EC	53
2- JUSTIFICATIVA	55
3- OBJETIVOS	59
3.1- Objetivos gerais	61
3.2- Objetivos específicos	61
4- MATERIAL E MÉTODOS	63
4.1- Questões éticas	65
4.2- Sujeitos	65
4.3- Procedimentos	66

4.4- Grupo controle.....	67
4.5- Avaliação clínica e neurológica.....	67
4.6- Aquisição da imagem.....	67
4.6.1- Imagens para definição dos critérios de inclusão.....	67
4.6.2- Imagens para avaliação das alterações de substância branca e cinzenta.....	68
4.7- Análise visual das imagens de RM.....	68
4.8- Análise dos exames de DTI.....	69
4.8.1- Análise de DTI.....	70
4.8.2- Passos do TBSS.....	70
4.9- VBM.....	70
5- RESULTADOS.....	73
5.1- Resultados da análise do VBM da SB.....	76
5.2- Resultados da análise do VBM da SC.....	79
5.3- Resultados da análise do DTI.....	82
6- DISCUSSÃO.....	85
7- CONCLUSÃO.....	93
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
9- ANEXOS.....	109



1- INTRODUÇÃO

A estenose carotídea (EC) é caracterizada pelo estreitamento da luz da artéria carótida, resultado do espessamento da placa aterosclerótica que ali se forma (1) e é responsável por cerca de 15% dos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCIs). No entanto, em indivíduos com porcentagens significativas de oclusão desse vaso, porém sem manifestações clínicas aparentes, há debate sobre o real benefício da intervenção cirúrgica e sobre as repercussões clínicas e hemodinâmicas (2,3).

1.1- Etiologia do acidente vascular cerebral

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é atualmente a segunda maior causa de morte no mundo e a primeira em nosso país. Conceitualmente, AVC é uma síndrome, caracterizada pelo início súbito de déficit neurológico, o que reflete envolvimento focal do sistema nervoso central, cuja causa é um distúrbio da circulação sanguínea cerebral, seja por oclusão de um vaso (AVCI) que correspondem a aproximadamente 80% dos casos de AVC, seja pela ruptura de um vaso cerebral (AVCH) em 15 a 20 % dos casos. Ambos são evidenciados por métodos de imagem: tomografia computadorizada (TC) do crânio ou ressonância magnética de crânio (RM) (4). O impacto social do AVC é extremamente importante, sendo que 70% dos indivíduos acometidos não retornam ao trabalho, 30 a 50% ficam dependentes e a mortalidade pode chegar a 60% em cinco anos (5).

A identificação das possíveis causas que possam estar implicadas na gênese do AVCI é importante na prática clínica por ser fundamental para a decisão da conduta terapêutica na fase aguda e na prevenção secundária, além de nos informar quanto ao prognóstico e possível evolução. As ECs carotídeas são uma das grandes causas de AVC, sendo responsável por cerca de 15% de todos os eventos isquêmicos.

Adams Jr e colaboradores publicaram, em 1993 (6), uma categorização dos subtipos de AVCI baseado na etiologia, e derivada do Estudo *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*, conhecida como classificação TOAST,

a qual tem sido amplamente utilizada por neurologistas. A classificação TOAST, inclui 5 possíveis categorias: **1-** aterosclerose de grandes artérias; **2-** cardioembolia; **3-** oclusão de pequenas artérias; **4-** outras causas determinadas; **5-** AVC de causa indeterminada. Para tanto, são considerados os achados clínicos, exames de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética), imagem cardíaca, *doppler* colorido de artérias carótidas e vertebrais, arteriografias e exames laboratoriais para avaliar estados pró-trombóticos.

1- Aterosclerose de grandes artérias: Neste caso, os pacientes que apresentam achados clínicos de disfunção cortical (afasia, hemianopsia, estereognosia entre outros) ou cerebelar, com neuroimagem evidenciando lesão maior que 1,5cm e estenose maior que 50% na artéria carótida interna ou em uma artéria intracraniana, decorrente de doença aterosclerótica. História de Acidente Isquêmico Transitório (AIT) no mesmo território vascular ou sopro carotídeo ajudam no diagnóstico.

2- Cardioembolia: oclusão de uma artéria cerebral devido a passagem de um êmbolo proveniente do coração. Pelo menos uma causa cardíaca deve ser identificada, como fibrilação atrial, valvopatias ou cardiopatias dilatadas. Os achados de neuroimagem são semelhantes aos encontrados em aterosclerose de grandes artérias.

3- Oclusão de pequenas artérias: clinicamente, os pacientes apresentam uma síndrome lacunar clássica, e não devem ter evidências de disfunção cortical. História de diabetes e hipertensão arterial sistêmica fortalecem o diagnóstico clínico. Neuroimagem apresenta lesão menor que 1,5cm em tronco encefálico ou em região subcortical.

4- Outras causas determinadas: pacientes com causas raras de AVCi, como vasculopatia não aterosclerótica, estados de hipercoagulabilidade, trombofilias, uso de drogas, dissecações.

5- Causas indeterminadas: pacientes que, apesar de uma extensa investigação, não apresentam causa determinada para o AVCi ou pacientes que preenchem critérios para mais de uma das categorias acima.

Dentre estas, a aterosclerose de grandes artérias é a principal causa de AVCI, sendo responsável por 30% dos eventos. As estenoses carotídeas, tema desta dissertação, nesse contexto, assumem papel importante, já que são responsáveis por 15% de todos os eventos isquêmicos.

1.2- Fisiopatologia da estenose carotídea

A EC, na maioria dos casos, é o resultado de doença aterosclerótica, sendo que apenas uma pequena parte é secundária a outras causas, como dissecções ou vasculopatias não-aterosclerótica (7).

Aterosclerose é conceitualmente uma doença progressiva, a qual já começa na infância e adolescência (1). De maneira sucinta, o processo inicia-se quando fatores de risco como: hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipercolesterolemia, *diabetes mellitus* (DM), tabagismo e as alterações na liberação de óxido nítrico vascular ou mesmo componentes genéticos, como expressão de moléculas de adesão de células vasculares (VCAM-1), isolados ou em associação, levam em primeira instância, à disfunção e a lesão endotelial (8,9,10,11). Esta lesão endotelial expõe proteoglicanos, os quais somados a distúrbio do fluxo laminar, particularmente nas bifurcações arteriais, que acarretam o acúmulo de lipoproteína de baixa densidade (LDL) no subendotélio (10) e sofre oxidação, se tornando LDL-oxidada, a qual é mais imunogênica. O LDLox acabam por liberar fosfolípidios bioativos, os quais ativam receptores de integrina de superfície que interagem com moléculas de adesão intracelular (ICAM-1), com moléculas de adesão ao endotélio (VCAM-1), e com moléculas de adesão dos leucócitos endotelial (ELAM-1) que sinalizam e facilitam a entrada de células inflamatórias para dentro da íntima (12). Macrófagos, linfócitos T, e células MAST produzem mediadores pró e anti-aterogênicos, os quais irão regular o recrutamento celular, a migração, proliferação e produção da matrix extracelular (11,13). As lesões ateroscleróticas no estágio mais precoce aparecem como xantoma intimal ou estrias de gorduras ou como espessamento

médio-intimal. O acúmulo de gordura nesses locais de espessamento levam à formação de placa que, em última instância, podem causar estenose extremamente significativa da luz do vaso ou mesmo a oclusão (13).

As placas ateroscleróticas então começam gradativamente a se tornarem mais espessas. Há um centro rico em lipídio (core lipídico) o qual é revestido por uma capa fibrosa. Quando há ruptura dessa capa fibrosa, o contato do núcleo lipídico com o conteúdo do lúmen ativa plaquetas, podendo ainda ativar a cascata de coagulação e promover o depósito de trombos (tanto branco quanto vermelho) na superfície da placa (14). Fragmentos desse trombo podem, então, se desprender da parede arterial e embolizar vasos distalmente. Este mecanismo explicaria os episódios isquêmicos transitórios ou definitivos.

Os locais de bifurcação arterial, onde se tem alteração do fluxo laminar, são mais propensos a lesão endotelial e, portanto, mais susceptíveis a formação de placas ateroscleróticas. Desta forma, a artéria carótida é um dos sítios mais propícios para que isso ocorra. A lesão usualmente começa na porção distal da artéria carótida comum (ACC) e se estende até a porção proximal da artéria carótida interna (ACI) e a artéria carótida externa (ACE).

1.3- Investigação das estenoses carotídeas

A investigação da EC nos indivíduos assintomáticos ocorre quando, acidentalmente, durante o exame físico geral se ausculta sopro carotídeo ou durante a avaliação desses vasos, através da ultrassonografia. Já nos pacientes sintomáticos, tal investigação se faz obrigatória, uma vez que a associação de estenoses e AVC já está muito bem documentada (15,16,17,18).

Para quantificação do grau de estenose, os métodos mais utilizados são aqueles derivados do estudo NASCET (16) e ECST (17), ambos avaliando o grau de estenose, através da porcentagem de redução do diâmetro da luz do vaso utilizando, para isso, medidas dos diâmetros no plano axial (NASCET: calcula

relação entre o diâmetro da luz no sítio da estenose e o diâmetro da luz em um sítio distal, livre da placa aterosclerótica. O ECST utiliza-se da relação entre o diâmetro da luz residual e o diâmetro da carótida total (intra-placa). Tais métodos, foram calculados utilizando angiografia convencional.

A ultrassonografia com ecodoppler é atualmente, o primeiro exame para triagem da doença aterosclerótica das artérias carotídeas (19). Tem como vantagem ser um método não invasivo, barato, que pode ser feito na beira do leito. A grande desvantagem é o fato de ser operador dependente, com grande variabilidade interpessoal. Ainda assim, a ultrassonografia com ecodoppler apresenta boa sensibilidade (86%) e especificidade (87%) nas estenoses >70%, quando comparado com angiografia digital (20).

Para quantificar o grau de estenose, utiliza-se da avaliação da morfologia da placa e das velocidades de pico sistólico, sendo este último o mais utilizado. O valor de pico sistólico que corresponde a estenose >70% pelo NASCET, ainda é questionado; Saba e colaboradores (21), encontraram que velocidades de pico sistólicas >283 cm/s, corresponderiam a estenoses >70%, enquanto outro estudo (22) sugere que 230cm/s é o *cut-off*, sendo atualmente o adotado pela sociedade de radiologia.

Os critérios diagnósticos para lesão obstrutiva na ACI, utilizando a ultrassonografia, estão no anexo 2.

Outros métodos diagnósticos não invasivos e de excelente acurácia são: angiotomografia (Angio-TC) e angiorressonância (Angio- RM).

A Angio-TC, segundo estudo de Koelemay e colaboradores (23), apresenta sensibilidade de 85% e especificidade de 93%, nas estenoses entre 70-99% e nas oclusões 97% e 99%, respectivamente. Tem como vantagem a rapidez do exame porém, expõe o paciente a radiação e ao uso de contraste iodado.

A Angio-RM, quando comparada à angiografia digital, apresenta sensibilidade de 95% e especificidade de 90% nas estenoses de 70-99%, e, nas oclusões, uma sensibilidade de 98% e especificidade de 100% (20).

O padrão-ouro continua sendo a arteriografia por subtração, mas cada vez mais ela vem sendo menos utilizada, pois é cara, invasiva, e com taxas de complicação em torno de 1,3% (24).

1.4- Estenoses carotídeas e AVC

O papel da EC ficou desconhecido por muito tempo e somente na metade do século 20 foi reconhecida sua importância na gênese do AVCI.

As primeiras descrições de EC relacionada a eventos cerebrovasculares datam do século XVII. T. Willis (1621-1675) e J. Wepfer (1620-1695) (7). Em 1905, Chiari (25) e, alguns anos mais tarde, Hunt, Moniz e Hultquist (26,27,28).

Porém, o atual entendimento da DAC e a doença cerebrovascular, começou em 1951, quando Dr. Charles Miller Fisher descreveu os achados clínicos e anátomo-patológicos de oito pacientes com oclusão da artéria carotídea na porção cervical (29). Até então, os AVCIs da circulação anterior eram atribuídos exclusivamente a doença da artéria cerebral média e acreditava-se que o principal mecanismo era o vasoespasma (30).

Miller Fisher alertou a comunidade de que pacientes poderiam apresentar sintomas e sinais que precederiam um AVCI. Ele reconheceu que a amaurose fugaz e sintomas isquêmicos hemisféricos eram diagnósticos de doença arterial carotídea (DAC). Ele denominou esses episódios de AIT (31). Em seu artigo, Fisher já anunciava o futuro: “É até concebível que um dia a cirurgia vá encontrar uma maneira de contornar a oclusão da carótida, durante o período de sintomas fugazes”.

A primeira intervenção cirúrgica das ECs não demorou a acontecer. Em 1954, Felix Eastcott relatou a primeira cirurgia carotídea em uma mulher com AIT. Era o início da indicação cirúrgica para prevenção do AVCI (32). Desde então, com a melhora nos métodos diagnósticos, anestésias mais seguras e avanços na técnica cirúrgica, aumentou-se exponencialmente o número de indicações cirúrgicas para DAC. Em 1985, aproximadamente 107.000 endarterectomias foram realizadas nos EUA, sendo um dos três procedimentos mais indicados (33). Porém, muitos pacientes que se submeteram a cirurgia eram diferentes daquele descrito por Eastcott e colaboradores, uma vez que eram assintomáticos, ou seja, não haviam apresentado, em nenhum momento em sua vida, sintomas ou sinais condizentes com AIT, infarto retiniano ou AVC. Tais pacientes carregam um risco anual de AVC ou morte de aproximadamente 2%, sendo que após cirurgia, esse risco diminui para menos de 1%. No entanto, mesmo nas mãos de cirurgiões vasculares experientes, o procedimento tem um risco combinado de 3%, sendo que em média, as complicações giram em torno de 6% (34,35).

Para tentar responder as questões quanto ao real benefício da correção da EC para prevenção do AVC, quatro grandes estudos devem que ser citados.

O *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) e *European Carotid Surgery Trial* (ECST) (16,17), avaliaram indivíduos com doença carotídea sintomática. O primeiro, publicado em 1991, avaliou 2885 pacientes e o segundo, publicado em 1998, avaliou 3024 pacientes. No primeiro, o risco de AVCI, no grupo com estenose maior que 70%, que não se submeteram à intervenção (apenas com aspirina), foi 28,3% em 3 anos, comparado com 8,9 % no grupo que se submeteu a endarterectomia, com uma redução no risco absoluto de 19,4% e, do relativo, de 69%. As estenoses entre 50 a 69% também tiveram benefício, porém mais modesto. No ECST, o risco anual de AVCI, naqueles com estenoses de alto grau, foi de 7%, e também mostrou uma redução de 8,5% e 45% nos riscos absoluto e relativo, respectivamente. Os resultados de ambos os estudos permitem a recomendação do tratamento das doenças carotídeas sintomáticas (com estenoses maiores 70%).

1.5- Estenoses carotídeas assintomáticas (ECA)

As ECA, tema principal dessa tese são, diferentemente das estenoses sintomáticas, um assunto que gera discussões quanto ao melhor tratamento a ser utilizado (2).

A EC, maior que 50%, é um achado comum nos idosos e em pacientes com outros sintomas vasculares, como doença coronariana ou doença arterial periférica, sendo que sua prevalência é significativamente menor entre os indivíduos abaixo de 70 anos (3,6% vs 9,3%). Dependendo da população estudada, o risco de AVC ipsilateral à lesão é de 1 a 3%, sendo que graus maiores de estenose estão associados a um risco também maior (36,37,38).

Estudos, como *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) (39), que avaliou 1662 pacientes e o *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST) (40), com 3120 pacientes, mostraram um benefício modesto, na prevenção de AVC, naqueles com estenose maior que 60%, com uma redução do risco absoluto de AVC/morte em 5 anos de 5,9% e 5,4%, respectivamente. Porém, o grupo de cirurgiões responsáveis pelos procedimentos era bastante experiente, com taxa de complicações de 2,3%, muito abaixo dos centros médicos em geral. Esses dois estudos foram publicados em um intervalo de nove anos e, ao analisarmos, verificamos que o primeiro, de 1995, mostrou uma taxa de AVC ipsilateral, de 11%, no grupo com uso de medicamento e o segundo, publicado em 2009, evidencia taxa de 11,8% na ocorrência de todo tipo de AVC. Isso indica que houve uma melhora na história natural da doença, devendo-se, principalmente ao melhor tratamento clínico e controle dos fatores de risco, como o uso de estatinas (41). Com o desenvolvimento do tratamento clínico, em que o risco absoluto cai para 1% ao ano (41,42,43), o tratamento cirúrgico para todos os casos já não é indicação absoluta, visto que há um risco de 2,5% para angioplastia e 1,4% para endarterectomia, como mostrado no estudo CREST (44).

Porém, o critério de inclusão foi somente quanto ao grau de estenose (critério NASCET), não considerando as características como o grau de alteração hemodinâmica cerebral (diminuição do fluxo sanguíneo), que tal estenose pode

causar. Ou seja, será que todas as estenoses assintomáticas são inocentes? Será que esta estenose não é suficiente, para causar hipoperfusão cerebral, levando a outras consequências que não somente o AVC?

Estudos mais recentes relatam que nem todas as estenoses classificadas como assintomáticas, apresentam o mesmo risco. As ECs podem levar a um prejuízo da hemodinâmica cerebral, e os pacientes podem ter um risco aumentado de desenvolver AVC (45). Silverstrini e colaboradores (46) publicaram, em 2000, um estudo longitudinal, cego e prospectivo, que avaliou a vasorreatividade cerebral de 94 pacientes com estenose assintomática e concluíram que aqueles pacientes com vasorreatividade da artéria cerebral média prejudicada do lado ipsilateral, teriam um risco anual de desenvolverem AVC de 13,9% quando comparados àqueles com vasorreatividade normal. Esta foi a primeira evidência de que algumas estenoses implicam também em um prejuízo da hemodinâmica cerebral. Em 2011, um outro estudo publicado por King e colaboradores, não achou essa relação, porém o estudo não apresentou potência suficiente, visto que apresentou baixas taxas de evento(AVC/AIT) durante o seguimento (47).

Claiborne Johnston e colaboradores, em estudo publicado em 2004, mostraram que estenoses $\geq 75\%$ na artéria carótida Interna esquerda (ACIE), em pacientes sem evidência de doença cerebrovascular, estavam associadas a declínio cognitivo, concluindo como principal mecanismo para tal, isquemia cerebral silenciosa ou hipoperfusão (48). Tal achado foi confirmado pelo estudo brasileiro liderado por Suemoto e colaboradores (49), publicado em 2011, que avaliaram a morfometria da placa nas estenoses carotídeas em autópsias, e também encontraram uma associação entre estenose de alto grau e demência, mesmo nos pacientes sem evidência de AVC, o que não foi visto nos pacientes com espessamento médio-intimal. Mais uma vez, a explicação pode ser devido a diferenças na hemodinâmica cerebral. Nesse mesmo estudo, a presença de doença de pequenos vasos foi semelhante entre aqueles com e sem demência, fortalecendo o papel da estenose na condição demencial.

Recentemente (2012), Balucani e colaboradores (50), avaliaram 333 pacientes, sendo 127 com ECA bilateral, 73 com ECA à esquerda e 77 com ECA à direita e compararam com 56 controles. Neste estudo, pacientes com estenose bilateral e/ou EC à esquerda, com prejuízo da vasorreatividade deste lado, apresentaram resultados neuropsicológicos, voltados para a avaliação da função cortical esquerda (fluência verbal fonêmica e categórica), significativamente menores quando comparados com o grupo controle. O mesmo aconteceu quando se avaliou pacientes com prejuízo da vasorreatividade cerebral à direita em comparação com os controles, quando da avaliação de funções corticais direita (teste de cópia de desenhos complexos e matrizes progressivas coloridas). Este trabalho estabeleceu uma associação entre prejuízo hemodinâmico e declínio cognitivo.

Além destes estudos, outros trabalhos também suportam a ideia de que as estenoses não são tão inocentes quanto pareciam. Shumizu e colaboradores (51) publicaram em 2001, um caso de paciente com hemibalismo/hemicoreia com estenose bilateral de carótidas. Segundo os mesmos, a explicação poderia estar no mecanismo hemodinâmico, mas a assimetria dos movimentos nos dois lados do corpo pode, também, ser secundária à microembolizações das placas. A razão da não existência de hemiparesia ainda não tem explicação. Estudos durante o período interictal mostram hipoperfusão compatível com diminuição do fluxo sanguíneo. O *striatum* é conhecido por ser sensível a isquemia ou hipóxia. A hipóxia/isquemia pode induzir a liberação de neurotransmissores como a dopamina. Essa manifestação pode ser secundária a vulnerabilidade seletiva de neurônios estriatais, a privação de oxigênio e a demanda diminuída de energia, acompanhada de uma liberação excessiva de dopamina. O núcleo subtalâmico é outra estrutura que pode estar envolvida, uma vez que também é vascularizado pela artéria coroídea anterior, originada também da circulação anterior (carótida interna ou comunicante posterior). Já é conhecido também que a "*Limb Shaking Syndrome*" está associado a estenoses carotídeas de alto grau ou oclusão, a qual também parece ser causada por um estado de baixo fluxo cerebral e não por

embolias, baseado na vasorreatividade prejudicada, nesse grupo de pacientes, e pela presença até 7 vezes maior, de artérias colaterais leptomeníngicas (52,53).

Na literatura, há relato do desenvolvimento de quadros de movimentos coreiformes, associados a DAC, os quais melhoraram após a correção cirúrgica da estenose (54). Nosso grupo, encontrou em 2 pacientes com quadro de EC >70% e desenvolvimento de hemicoreia, sem lesão (isquêmica, hemorrágica, neoplasia ou infecção) na RM de encéfalo, os quais tiveram remissão completa após endarterectomia (ver em Anexo 1). Tais observações também sustentam a hipótese hemodinâmica.

1.6- Análise do parênquima cerebral em pacientes com EC

A técnica de imagem por tensor de difusão (DTI) permite avaliar a microestrutura da substância branca (SB) cerebral.

DTI é baseada na teoria de que a água encontrada nos tecidos apresenta propriedades de difusão anisotrópicas, ou seja, a difusão não é igual em todas as direções. Através desta sequência de RM, pode-se medir a tendência do movimento das moléculas de água em um dado meio. A anisotropia fracionada (FA) é considerada um marcador seguro da integridade da SB, pois reflete a densidade e a mielinização na SB, usando uma escala arbitrária entre 1 e zero para descrever grau de anisotropia. O valor zero significa que a difusão é isotrópica, ou seja, é igualmente restrita em todas as direções. O valor 1, significa que a difusão ocorre ao longo de um só eixo, sendo restrita em todas as outras direções, nos informando então que a difusão é anisotrópica (55,56).

Inue e colaboradores (57), em 2003, compararam os valores de FA em pacientes com estenoses/oclusão sintomáticas, nos centros semiovais e concluíram que o lado ipsilateral apresentava valores significativamente menores de FA ($p < 0,001$), porém não reportaram quanto às alterações pré-existentes.

Diferentemente, Herweh e colaboradores (58), analisando 15 pacientes com estenoses assintomáticas, não encontraram diferenças nos valores de FA nas regiões subcorticais e periventriculares, nos lobos frontais e parietais, entre os hemisférios ipsilateral a estenose e contralateral.

Outros dois parâmetros, obtidos através da imagem de difusão são: a média de difusão (MD) e o coeficiente de difusão aparente (ADC). A MD nos auxilia quanto à magnitude da difusão, enquanto o ADC nos fornece informações quanto à provável fisiopatologia.

Avaliando esses parâmetros, Soinne e colaboradores (59), avaliaram o ADC em 45 pacientes sintomáticos e assintomáticos e comparando-os com 45 controles e encontraram que o valor de ADC na substância branca ipsilateral era maior que no lado contralateral (nas regiões de fronteiras), a qual não foi encontrada quando comparados sintomáticos e assintomáticos. Relataram ainda um maior grau de leucaraiose no hemisfério ipsilateral.

A morfometria baseada em voxel (VBM) é uma técnica de análise de imagens de RM, automática; assim não é operador dependente, em que se consegue detectar diferenças estruturais entre substância branca (SB), cinzenta (SC) e liquor entre 2 grupos. Na neurologia, destacam-se estudos de VBM em pacientes com epilepsia, por exemplo (60). Porém, na literatura, não há relato de estudos com VBM e estenoses carotídeas, e se a possível alteração hemodinâmica acarreta prejuízos estruturais ao cérebro. O estudo com VBM/DTI nesse grupo de pacientes é uma boa oportunidade para avaliar se há alterações estruturais que justifiquem os achados até aqui publicados.



2- JUSTIFICATIVA

As ECs, quando sintomáticas e $\geq 70\%$, são responsáveis por aproximadamente 20% dos AVCI, sendo que a intervenção através de angioplastia ou endarterectomia está bem estabelecida nesses casos. Porém, há evidências na literatura de que mesmo aquelas assintomáticas podem levar a alterações hemodinâmicas, com consequente declínio cognitivo ou mesmo distúrbios de movimento. O atual estudo, portanto, avaliará se há alterações de substância branca e/ou cinzenta nos pacientes com EC assintomática e assim, identificar se tais EC são mesmo inocentes do ponto de vista estrutural. Na literatura, não há relato de estudos morfométricos e estenoses carotídeas, e se de fato a alteração hemodinâmica acarreta prejuízos ao cérebro.



3- OBJETIVOS

3.1- Objetivos gerais

Avaliar se há alteração na substância branca e cinzenta nos pacientes portadores de estenose carotídea assintomática, isto é, sem história clínica de AVC/AIT ou lesão aparente na ressonância magnética.

3.2- Objetivos específicos

- 1- Determinar se há alterações de SC quando se compara pacientes com EC e o grupo controle.
- 2- Determinar se há alterações na SC, através da análise de VBM, quando se compara hemisférios ipsilateral *versus* contralateral.
- 3- Determinar se há alterações na FA dos pacientes com DC, quando comparados ao grupo controle.
- 4- Determinar se há possíveis alterações na FA do hemisfério ipsilateral à EC e comparar com o hemisfério contralateral no grupo de pacientes portadores de DC.



4- MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Neuroimagem e no Ambulatório de Neurologia Vascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

4.1- Questões éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp e ofereceu riscos mínimos aos indivíduos avaliados.

Os participantes foram devidamente esclarecidos quanto aos objetivos da pesquisa, quanto à segurança e riscos dos procedimentos realizados e quanto ao sigilo da informação médica. Todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido específico para tal estudo.

4.2- Sujeitos

Os indivíduos, que preenchiam os critérios discutidos abaixo, foram recrutados, consecutivamente, no Ambulatório de Neurologia Vascular.

Os critérios de inclusão foram:

- 1-** História clínica e exame neurológico compatíveis com ausência de sinais ou sintomas condizentes com AVC ou AIT;
- 2-** Presença de estenose $\geq 70\%$, confirmados por Angi-TC ou Arteriografia digital;
- 3-** Idade superior a 18 anos;
- 4-** Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão para a participação no projeto de pesquisa foram:

- 1- História de alcoolismo;
- 2- Antecedente de AVCI, AVCH ou AIT;
- 3- Doenças neurológicas prévias ou neurodegenerativa associada;
- 4- Estenose maior que 50% ou oclusão em carótida contralateral;
- 5- Gravidez;
- 6- Contraindicações clínicas para a realização do exame de RM (marca-passo cardíaco, claustrofobia, implantes metálicos);
- 7- Lesão silente compatível com AVC ao exame de TC ou RM;
- 8- Não aceitação dos termos previstos no TCLE;
- 9- Presença de fibrilação arterial.

O grupo controle foi formado por voluntários saudáveis, sem antecedentes, do HC e banco de imagem do Laboratório de Neuroimagem.

4.3- Procedimentos

Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram duas cópias do TCLE, sendo que uma foi dada ao paciente ou seu responsável. Após a assinatura do termo, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e exames de imagem para quantificar a placa e análise do parênquima cerebral, como será explicado posteriormente.

4.4- Grupo controle

O grupo controle foi composto por 25 imagens selecionadas randomicamente do banco de imagens do laboratório de Neuroimagem-Unicamp. Foram pareadas por idade.

4.5- Avaliação clínica e neurológica

Os pacientes foram consultados por um neurologista, especializado em doenças cerebrovasculares, a fim de se determinar sinais de AVC prévios. Foi feita anamnese detalhada quanto aos fatores de risco, exame neurológico, escala do NIHSS para AVC e escala de Rankin modificada (protocolo de atendimento - anexo 3).

Quanto aos fatores de risco, foi perguntado na anamnese a existência de antecedentes como: HAS (diagnosticado e/ou em uso de anti-hipertensivos), DM (diagnosticado e em uso de medicamento), tabagismo, dislipidemia colesterol total >240mg/dl ou LDL >160mg/dl), ex-tabagismo (pelo menos 1 ano sem fumar), doença arterial periférica (diagnosticado por um médico ou já submetido a colocação de *stent* em femoral ou amputação), infarto agudo miocárdio/angina pectoris.

4.6- Aquisição da imagem

4.6.1- Imagens para definição dos critérios de inclusão

Para avaliação da provável EC, foi realizada, primeiramente, ultrassonografia dos vasos cervicais (Phillips HD-11 XE). Se positivo, os pacientes eram submetidos à Angio-TC dos vasos cervicais (Toshiba Aquilion, 64 canais) e, caso se confirmassem as estenoses, eram submetidos à RM de crânio. Para tanto, os pacientes tinham que apresentar um exame de Angio-TC de vasos

cervicais, com estenose $\geq 70\%$, de acordo com critério NASCET, já citado acima ou angiografia de subtração digital, datada dos últimos 6 meses. Esses pacientes foram encaminhados de outro serviço já com tal imagem realizada (em nosso trabalho não foi solicitado Angiografia de subtração digital).

4.6.2- Imagens para avaliação das alterações de SB e SC cerebral:

As imagens do encéfalo, foram adquiridas em RM de 3T (Phillips Achieva), no Hospital das Clínicas da Unicamp. Imagens ponderadas em T1 e T2 foram adquiridas nos planos axial, coronal e sagital, com cortes finos. Nós obtivemos duas sequências específicas que foram usadas, posteriormente, para as análises de VBM e DTI.

1- VBM: Imagem Volumétrica T1 (3D) gradiente eco - adquirida no plano sagital com espessura de 1mm (ângulo de *flip* = 35° , TR = 7,1ms, TE = 3,2ms, matriz = 240 x 240, FOV = 24 x 24cm).

2- DTI: *Diffusion tensor imaging* - sequência não-colinear ecoplanar em 32 direções (ângulo de *flip* = 90° , tamanho do voxel = 2 x 2 x 2mm³, TR = 8500ms, TE = 61ms, matriz = 128 x 128, FOV = 256 x 256mm, 70 cortes com 3mm de espessura, b-valor = 1,000).

4.7- Análise visual das imagens de RM

As imagens estruturais foram inspecionadas visualmente por um neurorradiologista, a fim de se detectar a presença de possível anormalidade estrutural, incluindo AVC prévio, quando existente.

4.8- Análise dos exames de DTI

O pré-processamento e análise dos dados foram feitos através do software *FSL 4.1* (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). As imagens DICOM foram convertidas em arquivos Nifti, através do software *MRICroN* (<http://www.cabiatl.com/mricro/mricron/>). As imagens foram alinhadas a uma imagem de referência e as transformações lineares, resultantes das matrizes, foram então aplicadas para imagens ponderadas em difusão seguindo cada imagem inicial. Foi realizada a correção da imagem, utilizando-se *eddy currents* e três repetições foram calculadas para melhorar a relação sinal-ruído. Uma máscara binária possibilitou a diferenciação entre o cérebro e a calota craniana, sendo calculada para a extração do cérebro e aplicada a todas as imagens através da ferramenta *Brain Extraction* (BET). Em seguida, FA foi gerada através do algoritmo *DTIfit* (61).

Para a análise estatística voxel a voxel, utilizou-se o TBSS, contido no programa FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/tbss/index.html>).

Primeiramente, os mapas de FA foram escalados para um intervalo de intensidade aproximada entre 0 e 1 para as etapas posteriores do processamento. Em seguida, todos os mapas de FA foram alinhados para o espaço padrão (FMRIB58) 1 x 1 x 1mm, usando um template de FA com registro não-linear (62). Através da média dos mapas individuais de FA, uma imagem média é gerada. Um esqueleto representando os tratos mais importantes é, então, derivado de mapas de FA e visualmente inspecionado, para se determinar um limite adequado (um limiar de 0,2 foi utilizado). O limiar final do esqueleto de FA, para cada indivíduo (contida em uma imagem 4D-Nifti), é calculado e utilizado para a realização da estatística baseada em voxel. A análise dos grupos foi realizada utilizando FSL *randomize*, com 10000 permutações (61).

4.8.1- Análise de DTI

Utilizamos a ferramenta *Tract Based Spatial Statistics* (TBSS) que foi desenvolvida para realizar testes estatísticos de FA. Os mapas de FA de cada indivíduo são projetados em um espaço comum de maneira que não dependa de um registro linear perfeito. Obtém-se assim, um esqueleto de FA, no qual estará representado os feixes que são comuns a ambos os grupos estudados.

As imagens com EC à esquerda foram flipadas/rodadas no sentido esquerda- direita para que todos os hemisférios ipsilaterais a estenose ficassem a direita, podendo assim ser comparados.

4.8.2- Passos do TBSS

- 1- Identificação de um registro comum e alinhamento das imagens de FA de todos os indivíduos, através de registro não linear.
- 2- Criação de uma média das imagens de FA alinhadas.
- 3- Projeção dos dados de FA de cada individuo para que seja criado um esqueleto da média principal de FA.
- 4- Análise estatística voxel a voxel dos sujeitos através dos dados de FA do esqueleto.

4.9- VBM

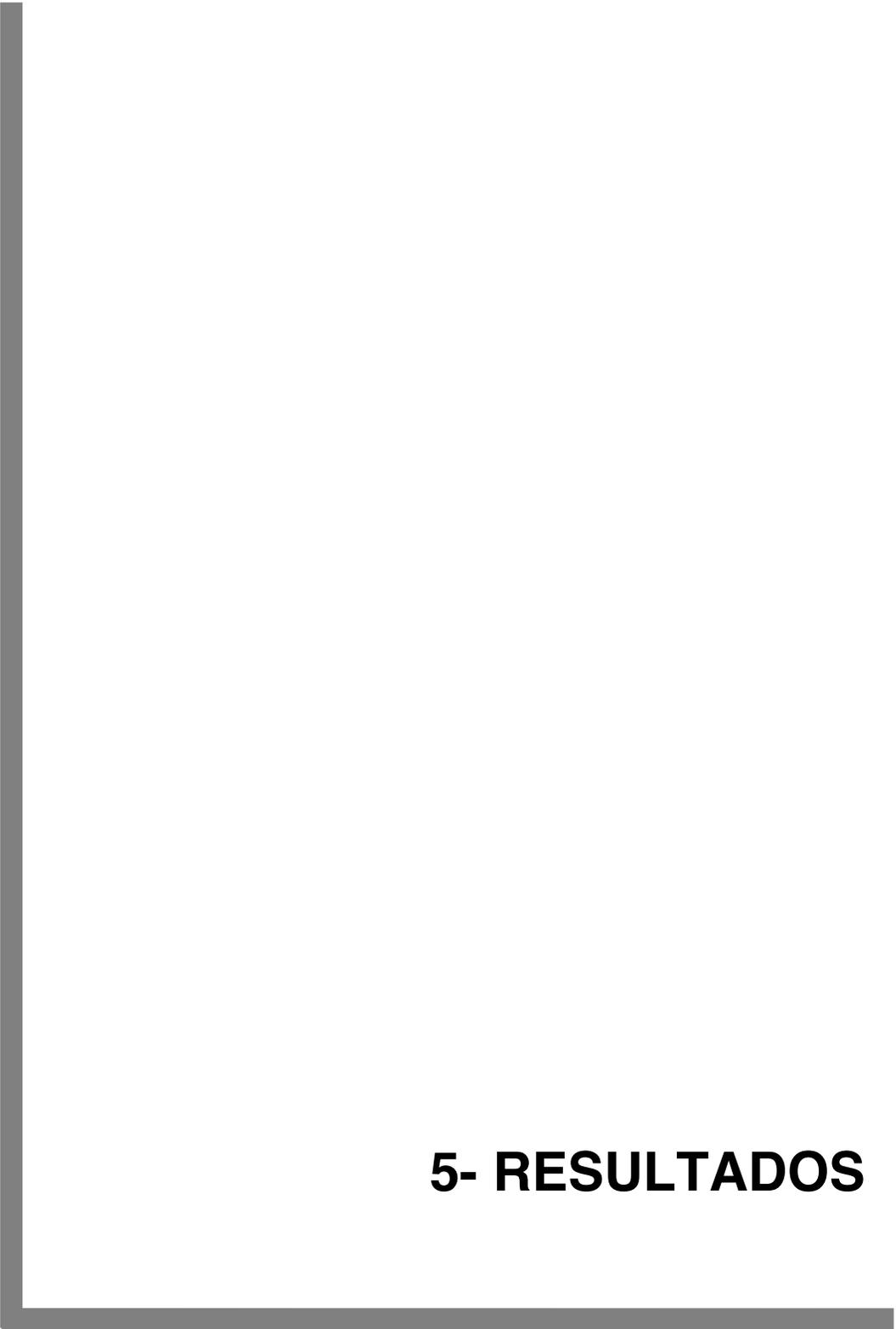
VBM é uma técnica que permite a avaliação do cérebro inteiro e a comparação do volume ou concentração de substância cinzenta e branca de diferentes grupos de indivíduos, através de um sistema automatizado de pós-processamento de imagens de RM (63). Foram realizadas análises de VBM em imagens 3D, sagital T1, com espessura de 1mm (TR = 22ms, TE = 9ms,

o ângulo de inclinação = 35°, a matriz = 256 x 220) através do *software* SPM8/DARTEL (*Wellcome* Departamento de Neurologia Cognitiva, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) em execução em MATLAB 7.0 (*The Math-Works, Natick, MA, EUA*). O processamento do VBM incluiu as etapas de segmentação em seis diferentes tecidos, de normalização espacial para o mesmo espaço estereotáxico (com a comparação de imagem de cada indivíduo com um modelo criado com as imagens de todos os pacientes e controles), de modulação (a fim de corrigir as possíveis alterações de volume de normalização) (64) e de suavização (com uma largura de 8mm à meia altura (FWHM)). Além disso, o uso da técnica de DARTEL na etapa de pré-processamento também aumenta a precisão do alinhamento entre os sujeitos (65). As imagens de substâncias branca e cinzenta pós-processadas, de ambos os grupos, foram comparadas a fim de se determinar áreas de atrofia no grupo de pacientes. Para cada estrutura (SB e SC) foram realizadas duas diferentes estatísticas:

1- Pacientes vs controles: As imagens dos 25 pacientes foram comparados com as imagens dos 25 controles. As imagens dos pacientes com estenoses carotídeas à esquerda (13) foram flipadas para a direita, com o intuito de que os hemisférios ipsilaterais às estenoses carotídeas de todos os pacientes ficassem alinhados. Para uma comparação adequada, as imagens dos primeiros 13 controles também foram flipadas para a direita, a fim de o mesmo número de hemisférios direitos e esquerdos, nos grupos de controle e pacientes pudessem ser comparados. A análise estatística foi realizada com Teste-t para duas amostras, com correção para múltiplas análises (FDR, $p < 0,05$) e limite mínimo de 20 voxels agrupados).

2- Paciente-Hemisfério ipsilateral à estenose vs Paciente-Hemisfério contralateral à estenose: As imagens dos pacientes com os hemisférios ipsilaterais às estenoses carotídeas (imagens de pacientes com estenoses à esquerda flipados para a direita, com os hemisférios ipsilaterais às estenoses alinhados à direita) foram comparadas com os hemisférios contralaterais às estenoses carotídeas (imagens de pacientes com estenoses à direita flipados para

a esquerda, com os hemisférios contralaterais às estenoses alinhados à direita). A análise estatística foi realizada com Teste-t pareado, com correção para múltiplas análises ($p < 0,001$ não corrigido) e limite mínimo de 20 voxels agrupados).



5- RESULTADOS

Realizamos um estudo transversal, com 25 pacientes com EC maior que 70% ou oclusão, os quais não apresentavam evidência clínica ou de imagem de AVC/AIT. Foram comparados com grupo de indivíduos saudáveis.

Assinaram o TCLE 50 pacientes, porém 12 pacientes tinham antecedente de AVC, 5 pacientes apresentaram AIT nos últimos 5 anos e 8 pacientes apresentaram imagem condizente com lacunas na RM e por isso foram excluídos do estudo.

Quanto aos dados demográficos, a idade média foi 68 anos, a maioria era da raça branca (23 pacientes), sendo 17 homens e apenas 2 pacientes apresentavam oclusão carotídea. Em relação ao lado acometido, 12 apresentavam EC à direita e 13 à esquerda. (Ver tabela 1).

Tabela 1- Dados demográficos do grupo acometido

Idade (Média)	51- 78 (68)
Raça	
Branca	23 (92%)
Negra	1 (4%)
Parda	1(4%)
Sexo	
Masculino	17 (68%)
Feminino	8 (32%)
Grau de Estenose	
Maior ou igual 70%	23 (92%)
Oclusão	2 (8%)
Lado Acometido	
Direito	12 (48%)
Esquerdo	13 (52%)

Quanto aos principais fatores de risco para doença cardiovascular, a prevalência no grupo dos pacientes acometidos pode ser vista na tabela 2.

Tabela 2- Prevalência dos fatores de risco no grupo co EC

Fatores de Risco	Pacientes (%)
Hipertensão arterial sistêmica	20 (80%)
Dislipidemia (LDL/ colesterol total)	13 (52%)
Tabagismo	09 (36%)
Ex-tabagismo	06 (24%)
IAM/Angina	06 (24%)
Doença arterial periférica	05 (20%)

5.1- Resultados da análise do VBM da SB

As análises de VBM da SB, quando comparamos pacientes acometidos com o grupo controle, mostraram atrofia de SB tanto em hemisfério ipsilateral (lobo temporal, lobo frontal), quanto em hemisfério contralateral (nos lobos occipital, frontal parietal, giro fusiforme, corpo caloso, ínsula), (Pacientes *versus* controles: Teste-T para duas amostras, $p < 0,05/FDR$, não corrigido para múltiplas análises). Vale ressaltar que para a análise, as imagens foram redirecionadas no sentido esquerdo para direita (assim o lado direito nas figuras correspondem ao lado ipsilateral à EC).

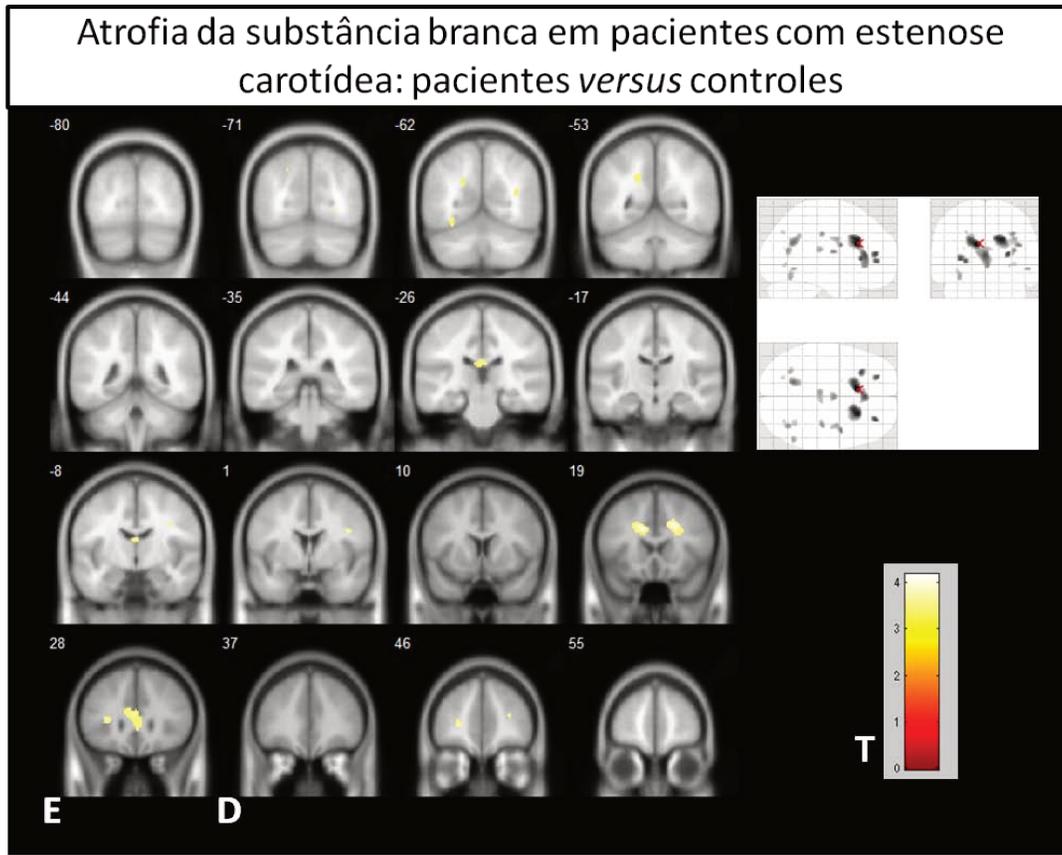


Figura 1- Na imagem acima, as áreas em amarelo correspondem a locais de atrofia da SB. O mesmo pode ser melhor visualizado, na figura no canto superior direito (pontos escuros correspondem a áreas de atrofia). Note que a distribuição se dá em ambos hemisférios)

Tabela 3- Áreas de diminuição de densidade de SB através da análise de MBV; Pacientes com EC x controles

N voxel	T	X, Y, Z	Região
60	3.48	-31.5, -61.5, -15	HE, lobo occipital, <u>giro fusiforme</u>
85	3.83	-30, 27, 7.5	HE, lobo frontal, <u>ínsula</u>
59	3.55	36, -64.5, 16.5	HD, lobo temporal, <u>giro temporal médio</u>
57	3.58	0, -7.5, 16.5	<u>Região inter-hemisférica</u>
106	3.50	-4.5, -24, 19.5	HE, <u>corpo caloso</u>
224	3.68	-18, -57, 28.5	HE, lobo parietal
110	3.63	42, 1.5, 25.5	HD, lobo frontal

HD= hemisfério direito / HE= hemisfério esquerdo

Quanto à análise da SB do hemisfério ipsilateral à EC comparado ao hemisfério contralateral à EC, não foram encontradas diferenças quanto ao grau de atrofia, como pode ser visto na figura 2 (Pacientes-hemisfério ipsilateral *versus* Pacientes-hemisfério contralateral: Teste-T pareado, $p < 0,001$, não corrigido para múltiplas análises).

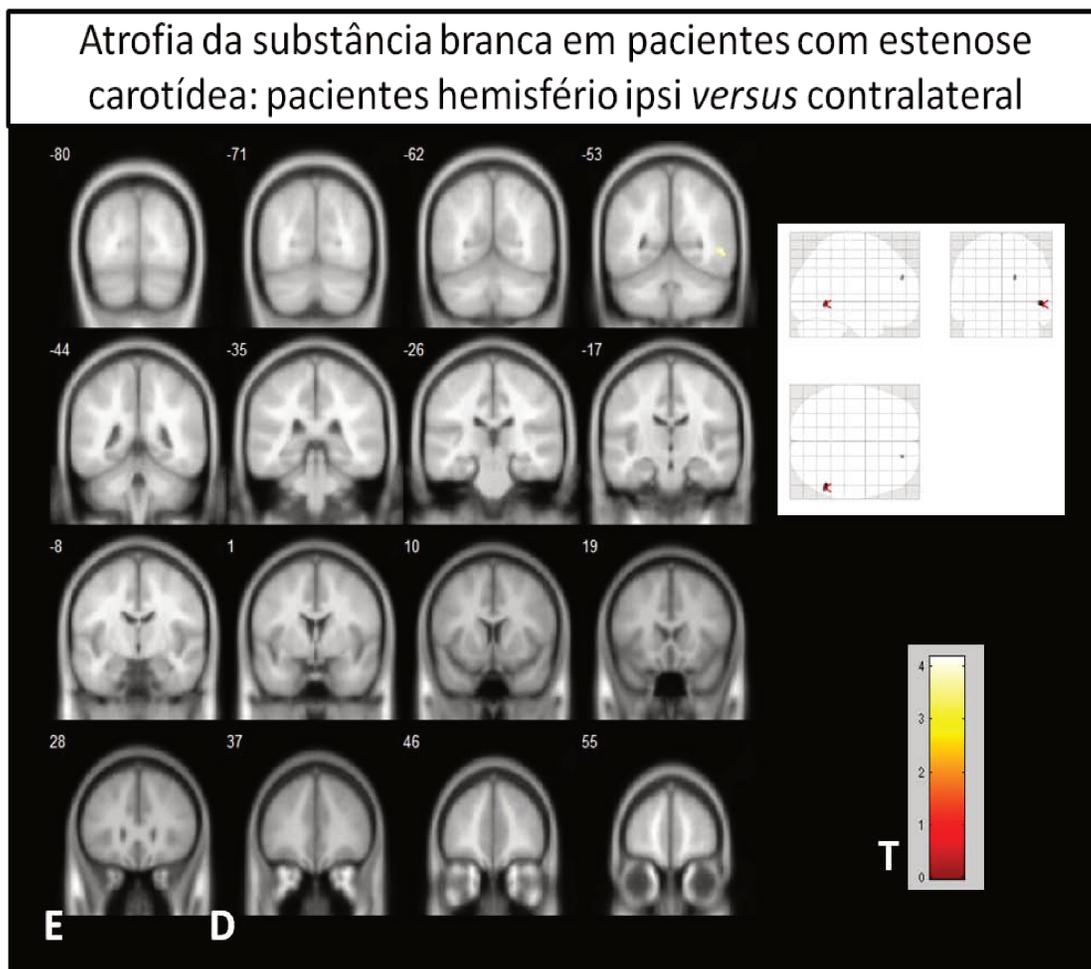


Figura 2- Não há diferença quanto atrofia de SB entre hemisfério ipsilateral *versus* hemisfério contralateral a EC

5.2- Resultados da análise de VBM da SC

Nas análises de VBM da SC, quando comparamos o grupo com EC e o grupo controle, observamos atrofia da SC no grupo acometido em ambos os hemisférios cerebrais, porém mais acentuada no hemisfério ipsilateral às EC (Pacientes *versus* controles: Teste-T para duas amostras, $p=0,001$, $FDR=0,05$). Na figura 3 e tabela 4, estão mostradas as principais regiões onde houve atrofia significativa.

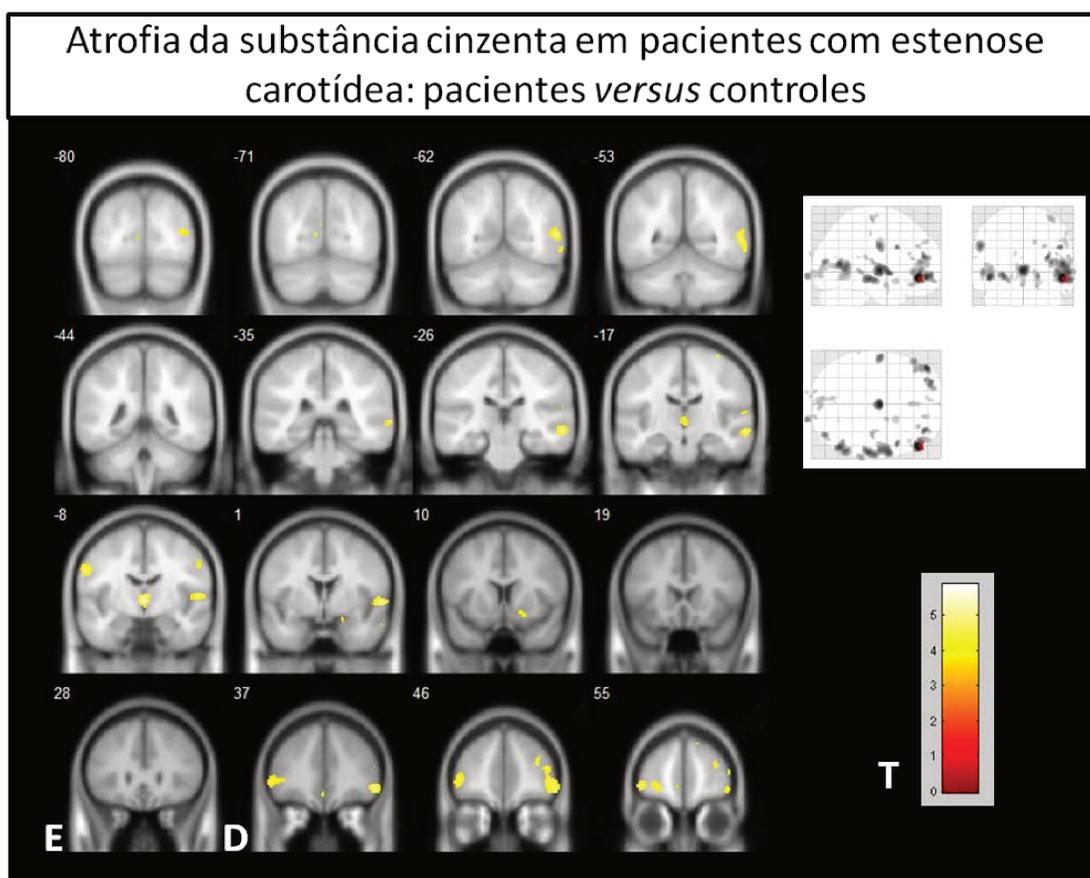


Figura 3- Áreas de perda de SC encontradas nos pacientes com EC quando comparados a controles. Observe na figura no canto direito superior, que há mais atrofia à direita quando comparado à esquerda (pontos negros)

Tabela 4- Locais de diminuição significativa de SC nos pacientes com EC quando comparados aos controles

CLUSTER	T	X,Y,Z	REGIÃO
889	5.87	51,42,-7,5	HD, lobo frontal (giro médio- parte orbital;giro inferior-parte orbital/parte triangular)
796	5.17	52, 5, -63.9	HD, lobo temporal (giro médio,superior e inferior)
736	5.32	-45, 54, -6	HE, lobo frontal (giro frontal inferior-parte triangular e parte orbital;giro médio-parte orbital)
615	5.12	1,5, -1,42, -14	HD, lobo temporal (giro superior,pólo temporal superior, giro transverso),lobo frontal, lobo parietal, giro pré e pós central, e ínsula
433	5.07	60, -24, -7,5	HD, lobo temporal (giro superior e giro médio)
392	5.47	0, -9, 3	Tálamo bilateral, núcleo dorsal medial, mesencéfalo, tronco encefálico bilateral
291	4.14	-7.5, -85,5, 4.5	Lobo occipital esquerdo (calcarino, lingual, cuneus)
265	4.88	-57, -9, 33	HE, lobo frontal (giro pré e pós central)
212	4.87	-27, 58.5, -3	HE, lobo frontal (giro frontal médio- parte orbital,giro frontal inferior-parte orbital)
150	4.92	33, 49,5, 19,5	HD, lobo frontal(giro frontal superior, frontal médio)
133	4.56	19,5, -106.5,-4.5	HD, lobo occipital (giro calcarino e cuneus)
120	4.71	37.5, -82.5, 12	HD, lobo occipital (giro occipital médio)
83	4.30	37.5, -19.5, 66	HD, lobo frontal (giro pré central)
78	4.04	55.5, -7,5, 39	HD, lobo frontal (giro pré e pós central)
70	4.14	-1.5, 34.5, -15	HE, lobo frontal(giro frontal medial- parte orbital, giro reto)
63	4.38	66, -36, 1.5	HD, lobo temporal (giro médio)
58	4,03	18, 12, -10.5	HD, lobo frontal , putamen, núcleo lentiforme.

HD= hemisfério direito / HE= hemisfério esquerdo

Quando comparamos o acometimento da SC entre o hemisfério ipsilateral a EC e o hemisfério contralateral, observamos uma diminuição significativa da SC no hemisfério ipsilateral, nos lobos: temporal (giro médio temporal) e frontal (giro frontal medial, médio e superior) (Pacientes-hemisfério ipsilateral *versus* Pacientes-hemisfério contralateral: Teste-T pareado, $p < 0,001$, não corrigido para múltiplas análises). Tais áreas correspondem exclusivamente a região dependente exclusivamente da circulação anterior (território carotídeo), como evidenciados na figura 4 e tabela 5.

Atrofia da substância cinzenta em pacientes com estenose carotídea: pacientes hemisfério ipsi *versus* contralateral

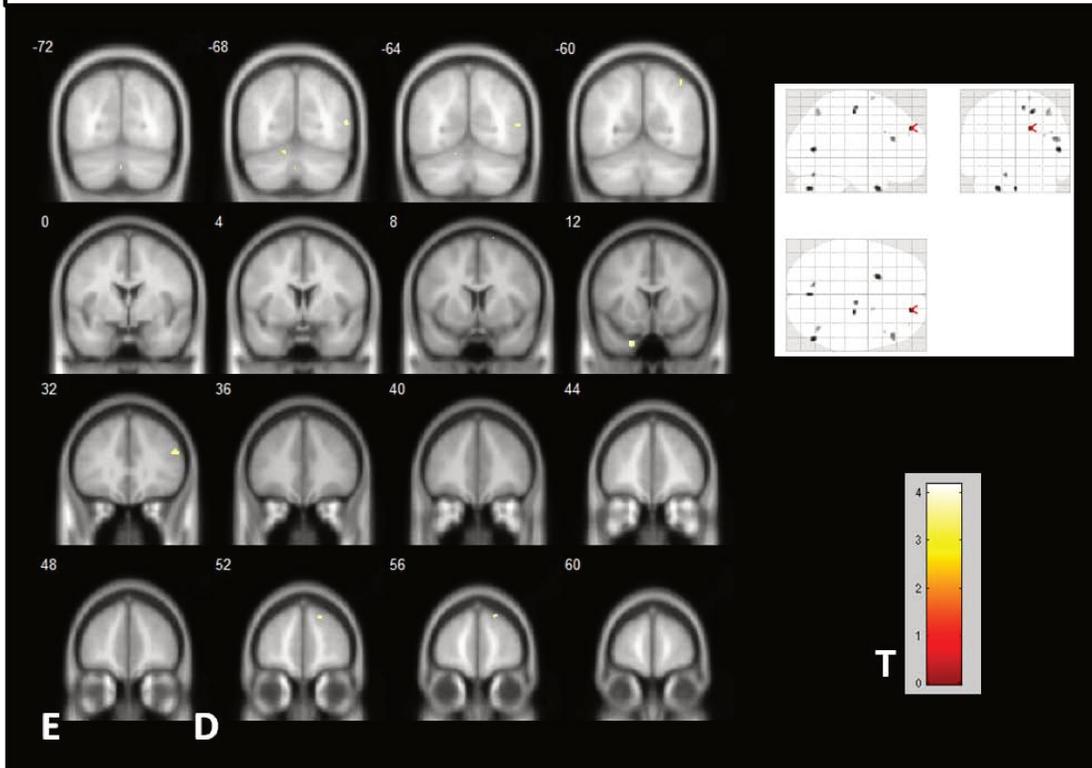


Figura 4- Regiões onde houve diferença significativa nos volume de SC (os hemisférios direitos da figura, correspondem ao hemisfério ipsilateral)

Tabela 5- Áreas cerebrais onde houve diminuição da SC no hemisfério ipsilateral

Cluster	T	X, Y, Z	Região
77	2,95	52,5, -66, 9	HD, lobo temporal, giro médio temporal
60	3,11	10,5, -15, 58,5	HD, lobo frontal, giro frontal medial,
117	3,09	46,5, 22,5, 46.5	HD, lobo frontal, giro frontal médio
277	3,13	19,5, 54, 36	HD, lobo frontal, giro frontal superior

5.3- Resultados da análise do DTI

A análise da tractografia, através do método DTI, quando comparamos o grupo com EC com o grupo controle, mostrou diminuição dos valores de FA no grupo acometido. Porém tal diferença não foi encontrada ao compararmos os hemisférios ipsilateral e contralateral a EC, o que é condizente com os resultados encontrados na análise de SB do VBM. As figuras 5 e 6 ilustram as afirmações acima, bem como a tabela 6, que mostra as regiões onde há diminuição significativa de FA.

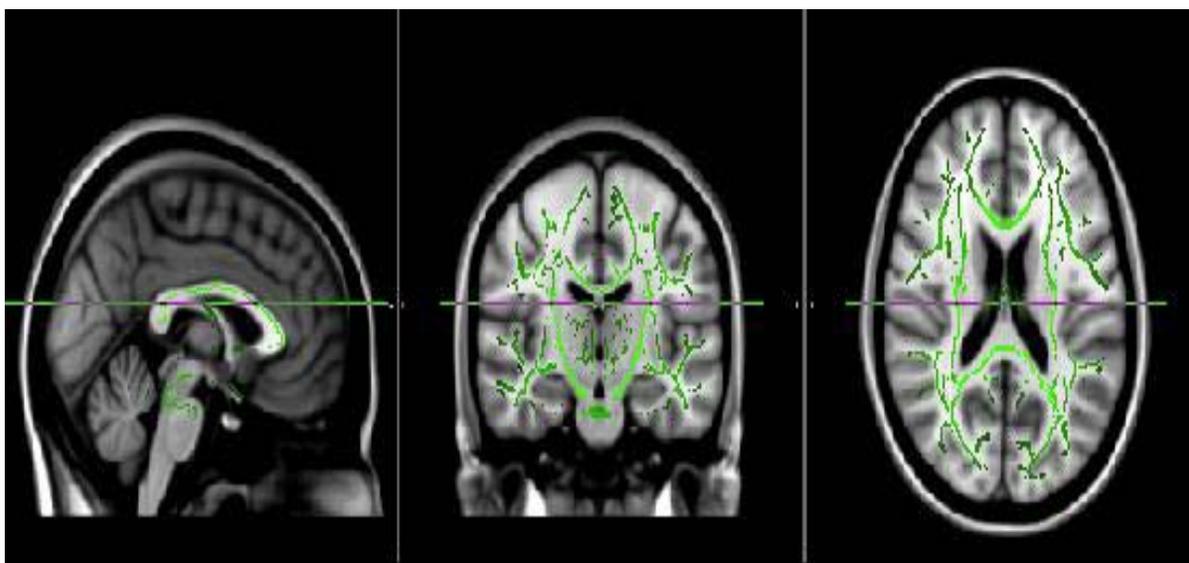


Figura 5- Mapa da anisotropia fracionada (FA), onde tais tratos visualizados são comuns a ambos os grupos (controle e acometidos)

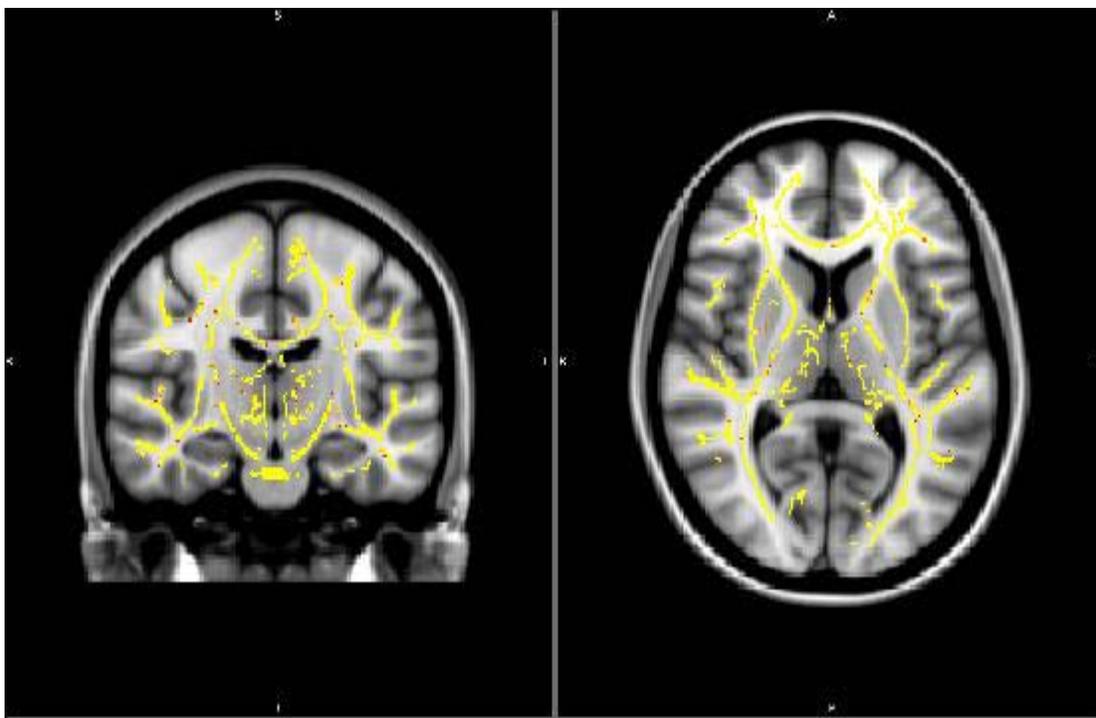


Figura 6- Resultado da comparação do mapa de FA do grupo acometido versus máscara de FA (comum a ambos). A cor amarela evidência as áreas onde há diferença significativa ($p < 0,01$)

Tabela 6- Áreas onde houve redução de FA (pacientes com EC x controles)

Trato	FA (média±SD)		p
	Paciente	Controle	
ANT_CR_L	0.419 ± 0.053	0.483 ± 0.045	0.000
ANT_CR_R	0.498 ± 0.051	0.4926 ± 0.053	0.000
ANT_IC_L	0.558 ± 0.060	0.631 ± 0.044	0.000
ANT_IC_R	0.560 ± 0.049	0.649 ± 0.060	0.000
BODY	0.640 ± 0.053	0.708 ± 0.047	0.000
CINGUL_L	0.577 ± 0.060	0.646 ± 0.061	0.003
CINGUL_R	0.568 ± 0.054	0.617 ± 0.048	0.025
CST_L	0.582 ± 0.050	0.654 ± 0.059	0.001
CST_R	0.585 ± 0.053	0.657 ± 0.058	0.001
GENU	0.642 ± 0.049	0.721 ± 0.049	0.000
HIPPO_L	0.503 ± 0.073	0.604 ± 0.082	0.001
HIPPO_R	0.496 ± 0.059	0.597 ± 0.080	0.000
POST_CR_L	0.447 ± 0.051	0.507 ± 0.039	0.000
POST_CR_R	0.459 ± 0.065	0.527 ± 0.044	0.001
POST_IC_L	0.671 ± 0.045	0.723 ± 0.039	0.001
POST_IC_R	0.685 ± 0.044	0.741 ± 0.040	0.000
RETRO_IC_L	0.554 ± 0.055	0.615 ± 0.049	0.002
RETRO_IC_R	0.554 ± 0.050	0.604 ± 0.050	0.019
SLF_L	0.481 ± 0.057	0.543 ± 0.040	0.001
SLF_R	0.496 ± 0.053	0.544 ± 0.044	0.017
SPLENIUM	0.718 ± 0.052	0.788 ± 0.030	0.000
SUP_CR_L	0.451 ± 0.056	0.516 ± 0.043	0.000
SUP_CR_R	0.470 ± 0.049	0.525 ± 0.046	0.003

ANT_CR_L=coroa radiada anterior Esquerda; ANT_CR_R=coroa radiada anterior direita; ANT_IC_L=capsula interna esquerda porção anterior; ANT_IC_R=capsula interna direita porção anterior; BODY=tronco corpo calosso; CINGUL_L=cíngulo esquerdo; CINGUL_R=cíngulo direito; CST_L=trato córtico espinhal esquerdo; CST_R=trato córtico espinhal direito; HIPPO_L=hipocampo esquerdo; HIPPO_R=hipocampo direito; POST_CR_L=coroa radiada esquerda porção posterior; POST_CR_R=coroa radiada direita porção posterior; POST_IC_L=braço posterior da cápsula interna esquerda; POST_IC_R=braço posterior da cápsula interna direita; RETRO_IC L=porção retrolenticular da cápsula interna esquerda; RETRO_IC_R=porção retrolenticular da cápsula interna direita SLF_L=fascículo longitudinal superior esquerdo :SLF_R=fascículo longitudinal superior direito; SPLENIUM=esplênio do corpo calosso; SUP_CR_L=coroa radiada superior esquerda; SUP_CR_R=coroa radiada superior direita.



6- DISCUSSÃO

Nesse estudo, realizamos uma análise transversal das EC assintomáticas, baseada em dados clínicos e de neuroimagem, com o objetivo de ampliar o conhecimento sobre o real efeito destas estenoses quanto às possíveis alterações no encéfalo. Estudos prévios relatam alterações da hemodinâmica cerebral nesse grupo de pacientes. Esse conhecimento é de fundamental relevância uma vez, que na literatura, as ECs assintomáticas ainda são objetos de discussão quanto a melhor conduta terapêutica a ser tomada, seja endoplastia/endarterectomia ou tratamento clínico.

Com relação aos achados de dados demográficos, encontramos, como principais fatores de risco a HAS (80%), seguido de diabetes, dislipidemia e tabagismo, evidenciando que os pacientes sujeitos a estenoses são aqueles que tem maior risco para desenvolvimento de doença aterosclerótica.

No presente estudo, analisamos tanto a SB quanto a SC cerebral de pacientes acometidos, através de comparação com controles saudáveis e, também, dos hemisférios ipsilaterais e contralaterais dos pacientes acometidos.

Quanto à análise de VBM da SB, ao compararmos controles e pacientes acometidos, observamos uma diferença significativa quanto a maior atrofia de SB no grupo acometido, porém ao compararmos a SB do hemisfério ipsilateral à estenose, com o hemisfério contralateral, não encontramos essa diferença.

Quanto à análise de DTI, a qual avalia a microarquitetura da SB, os valores de FA (marcador da integridade da SB), o resultado foi similar ao VBM. Nesta análise, encontramos diferença significativa no mapa de FA entre controles e acometidos, porém a presença da EC não se mostrou um fator suficiente para causar diferença no mapa FA, entre os hemisférios ipsilaterais ou contralaterais às EC.

Na literatura há poucos estudos quanto às alterações de SB e a doença carotídea, os quais diferem entre si quanto ao desenho do estudo e a seleção de pacientes. Inoue e colaboradores (57), analisaram a região do centro semi-oval de ambos os hemisférios, em 33 pacientes sintomáticos, e acharam um valor de FA

reduzido no hemisfério ipsilateral à EC. Porém, esse estudo, incluiu pacientes com estenose/oclusão tanto carotídea quanto de artéria cerebral média e os pacientes, eram sintomáticos. Sabe-se que em pacientes com EC sintomática, o risco de AVC aumenta progressivamente nos primeiros meses após o início dos sintomas e, o mecanismo, acredita-se ser, primariamente, a embolia (46). Desta forma, o resultado encontrado nesse estudo, não pode ser extrapolado apenas pela alteração hemodinâmica secundária a essa estenose, como propomos neste trabalho.

Soinne e colaboradores (59) avaliaram os valores de ADC usando sequência de difusão em pacientes sintomáticos e assintomáticos e comparando-os com os valores do grupo controle. Eles encontraram valores de ADC mais altos em regiões ipsilateral à EC quando comparados ao controle e ao lado contralateral. Porém esse achado não foi visto quando comparados pacientes sintomáticos e assintomáticos. Como no nosso estudo, o grupo controle é composto por pessoas saudáveis, sem história de fatores de risco, como HAS, DM, tabagismo, dislipidemia, o que são fatores para leucaraiose e assim aumento do ADC. Esse estudo corrobora nossos achados em que vimos uma redução significativa de SB tanto na análise de VBM quanto de DTI, quando comparamos pacientes e controles. As alterações que encontramos bilaterais e simétricas são justificadas, como referido anteriormente, pelos fatores de risco a que ambos os hemisférios estão sujeitos, o que implica que as EC, quanto as alterações da SB nesse grupo de pacientes é apenas um marcador de risco cardiovascular. Na leucaraiose, há perda axonal e gliose (66), o que justifica a diferença encontrada entre o grupo controle e acometidos.

Ao avaliarmos as alterações da SC nos pacientes com estenose/oclusão, e compararmos pacientes e controles ou hemisférios ipsilateral e contralateral às EC, encontramos: **1-** atrofia de SC em hemisférios ipsi e contralateral às EC, porém mais acentuada no hemisfério ipsilateral, quando comparados os pacientes com o grupo controle; **2-** atrofia da SC no hemisfério ipsilateral às EC quando comparado ao contralateral; **3-** a atrofia de SC

ocorre em regiões irrigadas pela circulação anterior, ou seja, território carotídeo. Nossos resultados corroboram achados de outros estudos. A aterosclerose já se sabe, pode exercer papel no desenvolvimento de demências de diversas etiologias, entre elas a Doença de Alzheimer ou mesmo demência vascular (67). Tal associação pode ser mediada pela doença cerebrovascular, como AVC, doença de pequenos vasos (68) ou resultado do estado de hipoperfusão cerebral (69), teoria bem substanciada pelo estudo de Zuccalà e colaboradores, os quais mostraram associação entre insuficiência cardíaca, hipotensão sistólica e declínio cognitivo (70).

Em 2004, Johson e colaboradores (48) avaliaram através da aplicação do exame do Mini-mental, apenas pacientes destros e com EC maior que 75%, assintomáticos (em que 98% destes apresentavam o hemisfério dominante para linguagem). Nesse estudo, os autores compararam os pacientes com EC à direita (29 pacientes) com aqueles com EC à esquerda (32 pacientes) e mostraram que o grupo com EC à esquerda estava associado a prejuízo e declínio cognitivo, mesmo após ajuste para doença contralateral e a existência de fatores para doença arterial, o qual não foi visto no grupo com EC à direita. Assim, esses achados contradizem a hipótese de que a EC seria apenas um marcador de doença vascular e que é um fator independente para declínio cognitivo. Nosso estudo, evidenciando alterações na SC, poderia justificar tais achados, uma vez que o declínio cognitivo e as funções executivas estão associados à integridade da SC.

O estudo SMART-MR (71), publicado em 2011, avaliou a progressão de atrofia cerebral em pacientes com doença carotídea, sendo analisadas 1232 imagens de RM, e no seguimento 663 imagens (*follow-up* de 3,9 anos). Os autores demonstraram que a presença de EC maior que 50% ou bilateral, estava associada a um menor volume de SC. Entretanto, a progressão da atrofia de SC, após um seguimento de 3,9 anos, estava associada somente às EC maior que 70% ou doença bilateral, independentemente da idade, sexo e fatores de risco vasculares.

Em nosso estudo, as alterações encontradas na SC foram principalmente nos lobos frontal e temporal ipsilateralmente à EC. Bokkers e colaboradores (72), ao estudarem, através de imagem RM, a perfusão cerebral em 44 pacientes com EC (destes, 40 pacientes apresentavam estenose > 70%), encontraram uma diminuição no fluxo sanguíneo cerebral no hemisfério ipsilateral e contralateral a EC, quando comparados ao grupo controle, principalmente em região frontal anterior, frontal posterior além de parieto-occipital e occipital, sendo mais proeminente no hemisfério ipsilateral à EC.

Kluytmans e colaboradores (73) avaliaram, através de imagens de RM, a perfusão, de 44 pacientes com EC e mostraram alteração da perfusão tanto da SB quanto da SC nesses pacientes. Assim, nosso achado pode ser explicado pelo regime de hipoperfusão ao qual tais pacientes provavelmente estão expostos. Vernieri e colaboradores (74) explicam tal achado pela diminuição da pressão de perfusão distal, que pode desencadear alteração da microcirculação, levando a atrofia.

Rao e colaboradores (75), ao submeteram 25 pacientes com EC >70%, sem história clínica ou evidência de AVC, a testes cognitivos como o CAMCOG (o qual avalia o pensamento abstrato, atenção, cálculo, linguagem, orientação, apraxia, percepção), o exame mini-mental *Cambridge Mental Disorders of Eldery Examination* (CAMDEX), além de outros testes para avaliação de da função do lobo frontal, como o *Trail-Making Test* e *the Behavioral Dyscontrol Scale* (BDCS), sendo que dois parâmetros para função frontal (fluência verbal e BDCS) foram preditores independentes de prejuízo cognitivo global, em pacientes com EC, sendo que que 40% dos pacientes apresentavam déficits na atenção e BDCS, o que ressalta uma disfunção cortico-subcortical frontal. Os próprios autores ainda não tem uma explicação exata para o encontrado, sendo a principal hipótese a existência de pacientes que já possuem algum grau de demência, uma vez que fatores de riscos cardiovasculares são comuns, tanto em pacientes com demência vascular, como naqueles com Doença de Alzheimer e esses pacientes não foram triados durante a inclusão. Isquemia crônica, no entanto, mais uma vez parece ser

a causa. Os achados em nosso estudo podem, mais uma vez, responder tais questões, uma vez que há perda de SC em regiões frontais ipsilaterais à EC nesse grupo de pacientes. Verificamos, portanto, alterações na SC e não na SB em hemisfério ipsilateral às ECs. Uma explicação para tal acontecimento está na própria fisiopatologia do dano hipóxico-isquêmico. Sob condições de anóxia ou isquêmicas, há liberação de neurotransmissores excitatórios, principalmente o glutamato, o qual se acumula até alcançar concentrações neurotóxicas que, atuando sobre receptores pós-sinápticos, produz influxo de sódio e cálcio, o que culminará em edema e morte celular (76). Krebs e colaboradores (77), demonstraram, já em 1949, que a concentração deste neurotransmissor ocorre em maiores níveis na SC e em menor na SB. Esses achados corroboram com nossos resultados, uma vez que hipotetizamos que a EC acarreta um regime de hipóxia, e, conseqüentemente, as áreas com maior concentração de glutamato são as mais susceptíveis.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A amostra de pacientes é pequena, uma vez que as estenoses carotídeas assintomáticas são achados de exame, e destes, uma parcela apresenta infartos silentes, nos exames de neuroimagens. Nossos controles não foram pareados para os fatores de risco (apenas para idade). Nem todos os controles foram avaliados quanto à presença de EC, porém tal fato não prejudica os resultados aqui encontrados, uma vez que a presença no grupo controle de EC, poderia justificar um resultado negativo, o que não ocorreu no presente estudo. Considerando que a prevalência das estenoses carotídeas é entre 1 a 10%, no máximo teríamos dois a três controles com EC (40).

Nosso trabalho é o primeiro que avalia perda de SC em pacientes com EC, exclusivamente assintomáticos, e é o pioneiro em evidenciar tal achado. Estes achados são importantes uma vez que podem ajudar a responder a associação entre EC, hipoperfusão e *déficits* cognitivos/distúrbios movimento.



7- CONCLUSÃO

De acordo com os resultados de nosso estudo:

- 1-** As ECs assintomáticas estão associadas à atrofia de substância cinzenta cerebral.

- 2-** As EC não estão associadas a alteração da substância branca cerebral e às alterações bi-hemisféricas e simétricas dessas estruturas, encontradas nesse trabalho, devem estar associadas aos fatores de risco cardio-vasculares.



7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. Inflammation and development of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18(5): 351-8.
- 2- Klein A, Solomon CG, Hamel MB. Clinical decisions. Management of carotid stenosis – polling results. *N Engl J Med* 2008 May 15; 358(20):e23.
- 3- Streifler JY. Asymptomatic carotid stenosis: intervention or just stick to medical therapy—the case for medical therapy. *J Neural Transm* 2011 Apr; 118(4): 637-40.
- 4- Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009 Jun; 40(6): 2276-93.
- 5- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23;121:e46–e215.
- 6- HP Adams, Jr, BH Bendixen, LJ Kappelle, J Biller, BB Love, DL Gordon, et al. 3d. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993 Jan; 24:35-41.
- 7- Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Schaefer A, Hennerici MG. Asymptomatic and symptomatic carotid stenosis: an obsolete classification? *Stroke Res Treat*. 2012 (2012).
- 8- Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, Pigott R, Woolf N, Katz D, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol* 1993 Nov; 171(3): 223-29.

- 9- Gargalovic PS, Imura M, Zhang B, Gharavi NM, Clark MJ, Pagnon J, et al. Identification of inflammatory gene modules based on variations of human endothelial cell responses to oxidized lipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 Aug 22; 103(34): 12741-46.
- 10- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993 Apr 29; 362(6323): 801-9.
- 11- Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 2011 Nov 7; 17(11): 1410-22.
- 12- Amberger A, Maczek C, Jürgens G, Michaelis D, Schett G, Trieb K, et al. Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 and Hsp60 in human arterial and venous endothelial cells in response to cytokines and oxidized low-density lipoproteins. *Cell Stress Chaperon* 1997 Jun; 2 (2): 94–103.
- 13- Bui QT, Prempeh M, Wilensky RL. Atherosclerotic plaque development. *Int J Biochem Cell Biol* 2009 Nov; 41(11): 2019-23.
- 14- Yazdani SK, Vorpahl M, Ladich E, Virmani R. Pathology and vulnerability of atherosclerotic plaque: identification, treatment options, and individual patient differences for prevention Stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010 Jun; 12(3):297-314.
- 15- Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998 Nov 12;339 (20):1415-25.
- 16- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients high with grade stenosis. *N Engl J Med* 1991 Aug 15;325 (7): 445–53.
- 17- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998 May 9;351 (9113):1379-87.

- 18- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003 Jan 11; 361(9352): 107-16.
- 19- Tausky P, Hanel RA, Meyer FB. Clinical considerations in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Neurosurg Focus* 2011 Dec; 31(6): E7.
- 20- Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003 May; 34(5): 1324-32.
- 21- Saba L, Sanfilippo R, Montisci R, Mallarini G. Correlation between US-PSV and MDCTA in the quantification of carotid artery stenosis. *Eur J Radiol* 2010 Apr;74(1):99-103.
- 22- 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 Nov;229(2):340-6.
- 23- Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke* 2004 Oct;35(10):2306-12.
- 24- Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of literature. *Radiology* 2003 May; 227(2): 522-28.
- 25- Chiari H. Ueber Verhalten des Teilungswinkels der Carotis Communis bei der Endarteritis Chronica Deformans. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1905;9:326.
- 26- Hunt JR. The role of the carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain, with remarks on certain special features of the symptomatology. *Am J Med Sci* 1914; 147:704-13.

- 27- Moniz E. L'encephalographie arterielle, son importance dans la localisation des tumeurs cerebrales. Rev Neurol. 1927; 2:72-90.
- 28- Sjøqvist O. Uber intrakranielle aneurysmen der arteria carotis und deren beziehung zur ophthalmoplegischen migrane. Nervenarzt. 1936; 9: 233-41.
- 29- Fisher CM. Occlusion of the internal carotid artery. Arch Neurol Psychiatry 1951;65:346-77.
- 30- Fisher CM, Cameron DG. Concerning cerebral vasospasm. Neurology 1953 Jun; 3(6):468-73.
- 31- Fisher CM. Observations of the fundus oculi in transient monocular blindness. Neurology. 1959 May;9(5):333-47.
- 32- Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. Lancet 1954 Nov 13; 267 (6846): 994-6.
- 33- Pokras R, Dyken ML. Dramatic changes in the performance of endarterectomy for diseases of extracranial arteries of the Head. Stroke 1988 Oct; 19(10): 1289-90.
- 34- Barnett HJ. Carotid endarterectomy. Lancet 2004 May 8; 363(9420): 1486-7.
- 35- Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. Stroke 2004 Oct; 35(10): 2425-7.
- 36- Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. N Engl J Med 1986 Oct 2;315(14): 860-5.
- 37- Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. Stroke 2007 May; 38(5): 1470-5.

- 38- Hollander M, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Breteler MM. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population. The Rotterdam Study. *J Neurosurg Psychiatry* 2003 Mar; 74(3): 317-21.
- 39- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis. *JAMA* 1995 May 10; 273(18): 1421-8.
- 40- Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet* 2004 May 8; 363(9420): 1491-502.
- 41- Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010 Jan; 41(1): e11—7.
- 42- Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke*. 2009 Oct; 40(10): e573—83.
- 43- Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Munoz C, Hackam DG, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol* 2010 Feb; 67(2): 180—6.
- 44- Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010 Jul 1; 363(1): 11-23.
- 45- Hedera P, Bujdakova J, Traubner P. Effect of collateral flow patterns on outcome of carotid occlusion. *Eur Neurol* 1995; 35(4): 212-16.
- 46- Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000 Apr 26; 283(16): 2122-27.

- 47- King A, Serena J, Bornstein NM, Markus HS, ACES Investigators. Does impaired cerebrovascular reactivity predict stroke risk in asymptomatic carotid stenosis? A prospective substudy of the Asymptomatic Carotid Emboli Study. *Stroke*. 2011 Jun; 42(6): 1550–5.
- 48- Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004 Feb 17; 140(4): 237–47.
- 49- Suemoto CK, Nitrini R, Grinberg LT, Ferretti REL, Farfel JM, Leite REP, et al. Atherosclerosis and Dementia: A Cross-Sectional Study With Pathological Analysis of the Carotid Arteries. *Stroke* 2011 Dec; 42(12): 3614-5.
- 50- Balucani C, Viticchi G, Falsetti L, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in bilateral asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*. 2012 Oct 23; 79(17):1788-95.
- 51- Shimizu T, Hiroki M, Yamaoka Y, Kato S, Suda M, Ide K, et al. Alternating paroxysmal hemiballism-hemichorea in bilateral internal carotid artery stenosis. *Intern Med*. 2001 Aug; 40(8): 808-12.
- 52- Tatemichi TK, Young WL, Prohovnik I, Gitelman DR, Correll JW, Mohr JP. Perfusion insufficiency in limb-shaking transient ischemic attacks. *Stroke* 1990 Feb; 21 (2): 341–7.
- 53- Persoon S, Kappelle LJ, Klijn CJ. Limb-shaking transient ischaemic attacks in patients with internal carotid artery occlusion: a case-control study. *Brain* 2010 Mar;133(Pt3):915-22.
- 54- Galea I, Norwood F, Phillips MJ, Shearman C, McMonagle P, Gibb WR. Pearls & Oysters: resolution of hemichorea following endarterectomy for severe carotid stenosis. *Neurology* 2008 Dec 9; 71(24): e80-2.

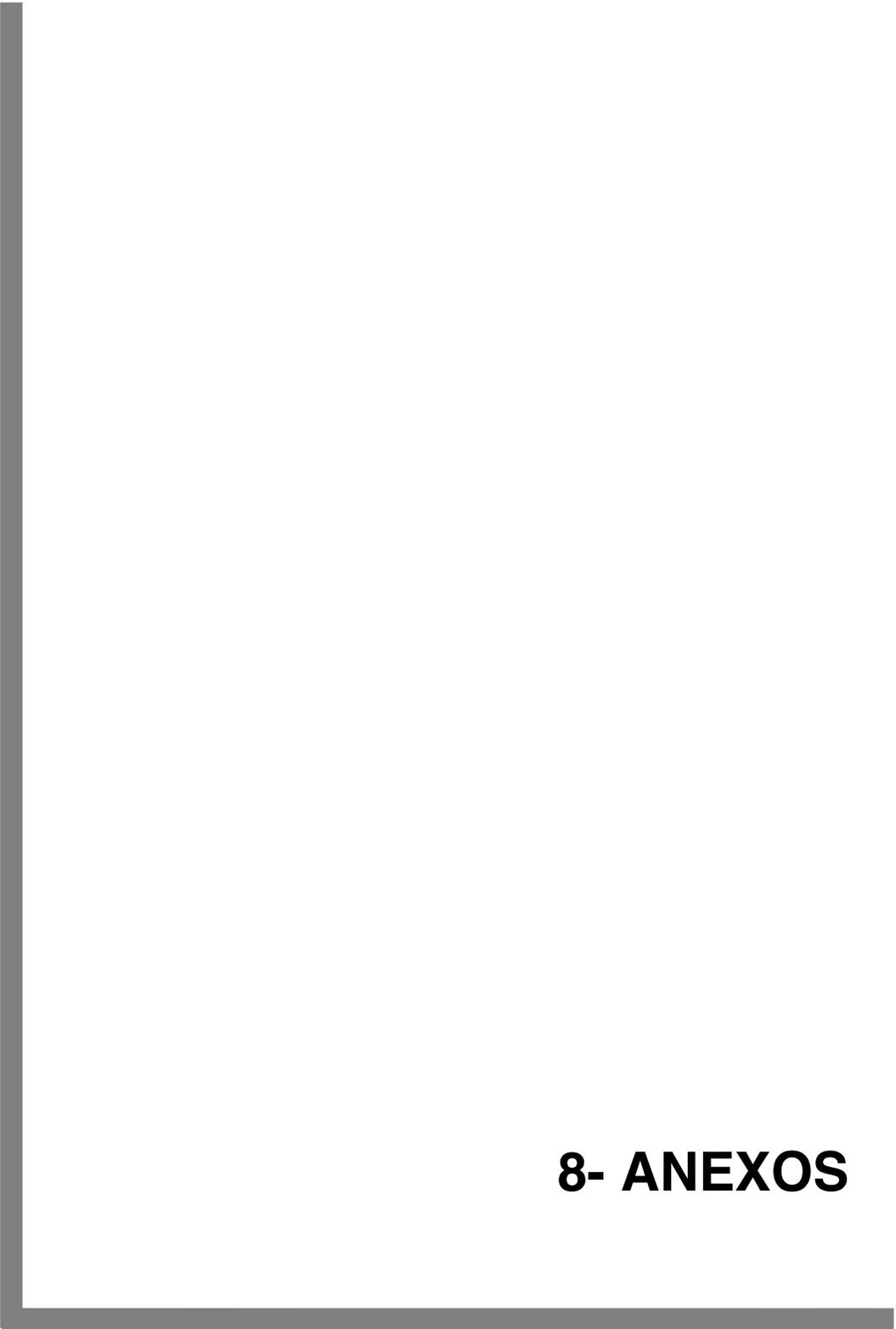
- 55- Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002 Nov-Dec; 15(7-8): 435-55.
- 56- Rittner L, Lotufo RA. Processamento de imagens de tensores de difusão. *Neurociências e Epilepsia* 2010; (2): 81-85.
- 57- Inoue T, Ogasawara K, Konno H, Ogawa A, Kabasawa H. Diffusion tensor imaging in patients with major cerebral artery occlusive disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003 Sep; 43(9): 421-5.
- 58- Herweh C, Attigah N, Nagel S, Demirel S, Ringleb PA, Boeckler D, et al. Quantitative high-field diffusion tensor imaging of cerebral white matter in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Eur Neurol.* 2012; 67(4): 246-51.
- 59- Soenne L, Helenius J, Saimanen E, Salonen O, Lindsberg PJ, Kaste M, et al. Brain diffusion changes in carotid occlusive disease treated with endarterectomy. *Neurology* 2003 Oct 28; 61(8): 1061-5.
- 60- Yasuda CL, Betting LE, Cendes F. Voxel based morphometry and epilepsy. *Expert Rev. Neurother* 2010 Jun; 10(6): 975-84.
- 61- Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006 Jul 15; 31(4): 1487-505.
- 62- Rueckert D, Sonoda Li, Hayes Chill DL, Leach MO, Hawkes DJ. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 1999 Aug; 18(8): 712-21.
- 63- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry- the methods. *Neuroimage* 2000 Jun; 11(6Pt 1): 805-21.
- 64- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001 Jul; 141(1 Pt 1): 21-36.

- 65- Asshburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007 Oct 15; 38(1): 95-113.
- 66- Grueter BE, Schulz UG. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgrad Med J.* 2012 Feb; 88(1036): 79-87.
- 67- de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 2004 Mar; 3(3):184-90.
- 68- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003 Mar 27;348(13):1215–22.
- 69- de la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002 Apr;33(4):1152-62.
- 70- Zuccalà G, Onder G, Pedone C, Carosella L, Pahor M, Bernabei R, et al. GIFA-ONLUS Study Group [Grupo Italiano di Farmacoepidemiologia nell'Anziano]. Hypotension and cognitive impairment: selective association in patients with heart failure. *Neurology* 2001 Dec 11; 57(11): 1986-92.
- 71- Muller M, van der Graaf Y, Algra A, Hendrikse J, Mali WP, Geerlings MI. SMART Study Group. Carotid atherosclerosis and progression of brain atrophy: the SMART-MR study. *Ann Neurol* 2011 Aug; 70(2): 237-44.
- 72- Bokkers RP, van Osch MJ, van der Worp HB, de Borst GJ, Mali WP, Hendrikse J. Symptomatic carotid artery stenosis: impairment of cerebral autoregulation measured at the brain tissue level with arterial spin-labeling MR imaging. *Radiology* 2010 Jul; 256(1): 201-8.
- 73- Kluytmans M, van der Grond J, Viergever MA. Gray matter and White matter perfusion imaging in patients with severe carotid artery lesions. *Radiology* 1998 Dec; 209 (3): 675-82.
- 74- Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Trisi E, Rossini MP, et al. Effect of Collateral Blood Flow and Cerebrovascular Vasomotor Reactivity on the Outcome of Carotid Artery Occlusion. *Stroke* 2001 Jul; 32(7):1552-8.

75- Rao R. The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment. J Neurol Sci 2002 Nov 15; 203-204:103-7.

76- Werth JL, Park TS, Silbergeld DL, Rothman SM. Excitotoxic swelling occurs in oxygen and glucose deprived human cortical slices. Brain Res 1998 Jan 26; 782(1-2): 248-54.

77- Krebs HA, Eggleston LV, Hems R. Distribution of glutamine and glutamic acid in animal tissues. Biochem J 1949; 44(2): 159-63.



8- ANEXOS

**RELATO DE CASO SUBMETIDO À REVISTA
CEREBROVASCULAR DISEASES**

**Acute Onset Hemichorea due to Carotid Artery Stenosis -
Near-infrared Spectroscopy findings**

Alberto Rolim Muro Martinez¹, Wagner Mauad Avelar^{1,2}, Fabrício Oliveira Lima^{1,2}, Carlos Alessandro Silva dos Anjos^{2,4}, Ana Terezinha Guillamon³, Li Li Min^{1,2}, Roberto José Maria Covolan⁴, Fernando Cendes^{1,2}, Anelyssa D'Abreu^{1,2}.

¹Department of Neurology, ²Neuroimaging Laboratory, ³Department of Vascular Surgery, ⁴Instituto de Física Gleb Wataghin, Unicamp.

Word count: Title: 11; Abstract: 150; Text: 500; Total: 921

References: 10

Running title: NIRS findings in hemichorea

Keywords: Hemichorea, carotid artery stenosis, near infrared spectroscopy

Address correspondence to:

Anelyssa D'Abreu, MD, PhD

Department of Neurology, UNICAMP.

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126.

Campinas, SP, Brazil - 13083-887

Tel: +55 19 3521 9217, Fax: +55 19 3521 7933

e-mail: anelyssa@gmail.com

ABSTRACT

BACKGROUND: Acute onset hemichorea is a rare clinical manifestation of carotid stenosis (CAD). We studied vasomotor reactivity (VMR) in hemichorea secondary to CAD.

METHODS: We obtained brain MRI, SPECT, carotid duplex ultrasound (DUS), transcranial doppler and near-infrared spectroscopy (NIRS) during breath holding (BH) for 30 seconds, and BH index (BHI) in a two patients with acute onset hemichorea without prior TIA/stroke, and normal imaging studies.

RESULTS: Brain imaging had minimal abnormalities. DUS showed a high grade stenosis contralateral to the hemichorea. BHI was normal. Both patients demonstrated lower levels of oxy-hemoglobin, deoxy-hemoglobin and total hemoglobin during BH ipsilateral to the stenosis. Patients underwent endarterectomy with clinical improvement.

CONCLUSIONS: Although NIRS mostly measures cortical reactivity, the decreased VMR ipsilateral to the side of stenosis, suggests microvascular dysfunction in the deep nuclei.

Acute onset hemichorea may result from carotid artery disease (CAD) in the absence of injury [1]. Hypoperfusion of the basal ganglia (BG) likely explains the development of hemichorea in non-stroke cases as rat samples of striatal tissue submitted to hypoxemia led to a rapid depletion of intracellular ATP and dopamine release a well-known neurotoxic agent [2].

We present two patients with acute hemichorea and otherwise normal neurological examination, no history of TIAs/stroke, no family history of chorea, unrevealing laboratory work-up and normal electrocardiogram. To study vasomotor reactivity (VMR), we performed transtemporal transcranial doppler (TCD) monitoring of the middle cerebral artery (MCA) and recorded the mean velocity of the MCA and the BH index (BHI) [3]. We also performed Near-infrared Spectroscopy (NIRS) using 8 sources and 16 detectors with a total of 28 channels (frontal region). We transformed the data into oxy (HbO) and deoxy-hemoglobin (HbR) [4]. Total hemoglobin (HbT) concentration was the sum of the HbO and HbR. Δ Hb was the difference between maximum and minimum hemoglobin concentration [5].

Case 1 was a 72 year-old male, smoker, with hypertension and diabetes and acute left-sided hemichorea with microangiopathic changes on MRI. SPECT showed right thalamus hypoperfusion and DUS a right internal carotid artery (ICA) stenosis greater than 70%. BHI was 1.2 and VMR was decreased at right (Figure 1). Δ Hb was 1.60×10^{-6} molar at right and 2.77×10^{-6} molar at left.

Case 2 was a 61 year-old female, former smoker with a five-month history of right-sided chorea with normal MRI and SPECT. DUS showed increased systolic velocity (402cm/s, rate Left ICA/CCA=6) and CT angiogram showed a mildly calcified plaque in left ICA origin (90% stenosis). BHI was 0.7 and VMR was decreased at left (figure 1). Δ Hb of 2.95×10^{-6} molar at right and 2.78×10^{-6} molar at left. Both patients presented substantial improvement after carotid endarterectomy.

TCD measures the brain's hemodynamic response at the macrovascular level while NIRS at the microvascular one during BH. Although NIRS is a research tool, it provides information on tissue oxygenation as it measures relative changes

in HbO and HbR in a combination of arterial, venous and capillary blood on the brain surface [6]. The spatial resolution is around 85% from cortical tissue, and 15% from overlying extracerebral tissue [7]. Thus, we can only infer a similar process affects the underlying BG, which are highly sensitive to hypoxemic states. The small perforating branches arise at right angles and perpendicularly oriented short branches irrigate a small cylindrically shaped area of the deep cerebral structures. Collateralization is either scarce or absent, making these regions of terminal circulation particularly vulnerable to ischemic insults [8]. An indirect evidence of hypoperfusion is the remission of hemichorea and other features such as leukoaraiosis after surgery [1,9]. Despite a normal BHI, both patients showed differences in VMR during NIRS. Indeed, a recent study has demonstrated that TCD findings correlated better with NIRS results in the side without the stenosis [10].

Our findings suggest microvascular dysfunction in individuals with hemichorea secondary to CAD.

REFERENCES

- 1- Galea I, Norwood F, Phillips MJ, Shearman C, McMonagle P, Gibb WR. Pearls & Oysters: resolution of hemichorea following endarterectomy for severe carotid stenosis. *Neurology* 2008;71:e80-82.
- 2- Buyukuysal RL, Mete B. Anoxia-induced dopamine release from rat striatal slices: involvement of reverse transport mechanism. *J Neurochem* 1999; 72:1507-1515.
- 3- Fan X, Zhu H, Chen X, Xu G, Yan B, Yin Q, et al. The Impact of Carotid Angioplasty and Stenting on the Cerebrovascular Reactivity. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:13-17.
- 4- Kocsis L, Herman P, Eke A. The modified Beer-Lambert law revisited. *Phys Med Biol* 2006;5:N91-98.
- 5- Totaro R, Marini C, Baldassarre M, Carolei A. Cerebrovascular reactivity evaluated by transcranial doppler: reproducibility of different methods. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:142-145.
- 6- Smith M. Shedding light on the adult brain: a review of the clinical applications of near-infrared spectroscopy. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2011; 369:4452-4469.
- 7- Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009;103Suppl1:i3-13.
- 8- Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997;28:652-659.
- 9- Chuang YM, Huang KL, Chang YJ, Chang CH, Chang TY, Wu TC, et al. Immediate regression of leukoaraiosis after carotid artery revascularization. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:439-446.
- 10- Vasdekis SN, Tsivgoulis G, Athanasiadis D, Andrikopoulou A, Voumvourakis K, Lazaris AM, et al. Cerebrovascular Reactivity Assessment in Patients with Carotid Artery Disease: A Combined TCD and NIRS Study. *J Neuroimaging* 2011;DOI:10.1111/j.1552-6569.2011.00595.

**TABELA COM OS CRITÉRIOS ULTRASSONOGRÁFICOS UTILIZADOS PARA
DIAGNÓSTICO DE ESTENOSE DA ARTÉRIA CARÓTIDA INTERNA**

Grau de Estenose (%)	PVS ACI (CM/SEG)	Placa Visível	Relação ACI/ACC	VDF ACI (CM/SEG)
Normal	<125	Não	<2	<40
<50 %	<125	Sim	<2	<40
50-69 %	125-230	Sim	2-4	40-100
≥70%	>230	Sim	>4	>100
Suboclusão	Alta/Baixa ou Indetectável	Sim	Variável	Variável
Oclusão	Indetectável	Sim, Não Detectável a luz do vaso	Não se aplica	Não se aplica

PVS=Pico de Velocidade Sistólica; ICA=Artéria Carótida Interna; ACC=Artéria Carótida Comum; VDF=Velocidade Diastólica Final

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO DA VISITA CLÍNICA

Identificação do paciente:

Nome: _____

Idade: _____ Data de nascimento: ____/____/____ HC: _____

Sexo: _____ Raça: _____

Data da Admissão: ____/____/____

Avaliação Médica: ____/____/____ Horário: ____:____h

AVC: () sim () não

AIT: () sim () não

Apresentou nos últimos 5 anos, alguns dos sintomas abaixo?

Território Carotídeo:

- () Déficit motor unilateral
- () Déficit sensitivo unilateral
- () Alterações de linguagem
- () Disartria
- () Hemianopsia homônima bilateral
- () Cegueira monocular
- () Negligência

TerritórioVértebro Basilar:

- () Vertigem
- () Alterações visuais bilaterais difusas
- () Diplopia, olhar desconjugado
- () Hemi ou tetraparesia

() Disestesia uni ou bilateral

() Disartria

() Ataxia

Diagnóstico Diferencial de AVC?AIT

Patologia	Exclusão	
	Sim	Não
Traumatismo Crânio-Encefálico		
Encefalopatias (HAS, Hepática, Pós-anóxica, etc)		
Meningite / Encefalites		
Tumores Intracranianos		
Surto de Esclerose Múltipla		
Crise Epiléptica		
Enxaqueca (c/ aura prolongada)		
Hipoglicemia / Hiperglicemia		
Intoxicação Exógena		

História Médica Progressiva: Antecedentes - Exames

()	HAS
()	Dislipidemia
()	<i>Diabetes Mellitus</i>
()	Doença Cérebro-vascular prévia
()	Doença Coronária
()	Doença arterial periférica
()	Insuficiência Cardíaca
()	Fibrilação ou flutter atrial
()	Tabagismo
()	Alcoolismo
()	Uso de Antiagregantes (_____)
()	Uso de Anticoagulantes (_____)
()	Chagas

Medicações em uso: _____

História Clínica: _____

Exame neurológico: _____

Neuroimagem-AngioTomografia Cerebral (TC): _____

Data da TC: ____ / ____ / ____

Imagem dentro dos padrões de normalidade.

AVC

Estenose artéria carotídea: () sim Qual?: () ACID () ACIE () bilateral

Outra lesão? Qual: _____

Investigação complementar:

Ressonância: _____

Ultrassonografia de vasos cervicais: _____

Tomografia de Crânio complementar: _____

Exames Laboratoriais: _____

ECG: _____

Rx de tórax: _____

Ecocardiograma: _____

