UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Letícia Januzi de Almeida Rocha

**Avaliação da frequência e gravidade da estenose arterial intracraniana em
pacientes com isquemia cerebral aguda através da ultrassonografia
transcraniana colorida e angiotomografia de crânio**

Ribeirão Preto

2016

LETÍCIA JANUZI DE ALMEIDA ROCHA

**Avaliação da frequência e gravidade de estenose arterial intracraniana em
pacientes com isquemia cerebral aguda através da ultrassonografia
transcraniana colorida e angiotomografia de crânio**

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto

Ribeirão Preto

2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

O exemplar original encontra-se no Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

FICHA CATALOGRÁFICA

Januzi, Letícia

Avaliação da frequência e gravidade de estenose arterial intracraniana em pacientes com isquemia cerebral aguda através da ultrassonografia transcraniana colorida e angiotomografia de crânio

73 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto

1. acidente vascular cerebral; 2. estenose arterial intracraniana; 3. ultrassonografia transcraniana colorida; 4. angiotomografia de crânio.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Letícia Januzi de Almeida Rocha

Avaliação da frequência e gravidade da estenose arterial intracraniana em pacientes com isquemia cerebral aguda através da ultrassonografia transcraniana colorida e angiotomografia de crânio

Dissertação apresentada ao Departamento de
Neurociências e Ciências do Comportamento
da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Neurociências

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais, Celia e Eduardo, pelo estímulo constante, e por terem me ensinado o valor dos estudos;

Ao meu amor, Arnon, pela compreensão e profundo carinho que me fazem seguir em frente e ao seu lado;

E às minhas tão queridas irmãs, Nicolle e Nathália, exemplos de competência e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Deixo aqui registrado meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que de alguma forma ajudaram na concretização deste sonho:

Ao **Professor Octávio Marques Pontes Neto**, pela amizade, por partilhar seus conhecimentos científicos e pelo incentivo contínuo a sempre dar um passo a frente na carreira acadêmica.

À minha família pela presença em todos os momentos e torcida constante.

Ao meu querido preceptor, **Dr. Aroldo Bacellar**, que corrigiu as primeiras linhas deste trabalho quando ele ainda não passava de um projeto.

A **Bruno Bacellar**, grande responsável por minha escolha pela Neurovascular e por ter concedido a honra de trabalharmos juntos em seu trabalho de pesquisa.

Aos colegas neurologistas **Millene Camilo, Pedro Cougo e Clara Barreira**, que acompanharam a idealização deste trabalho e sempre estiveram disponíveis para esclarecer todas minhas dúvidas.

Aos meus queridos amigos, médicos Adidos, **Renata Santos, Milena Libardi e Rui Kleber Martins**, pela cumplicidade e dedicação, a ponto de conhecer os detalhes de cada um dos nossos trabalhos. E como não agradecer pelos inúmeros momentos de descontração que marcaram para sempre o ano de 2014.

Aos colegas neurologistas **Frederico Aléssio, Francisco Dias e Soraia Cabette**, pela paciência nos ensinamentos da arte do doppler transcraniano e por compartilharem seus conhecimentos.

À **Maria Clara Zotin**, por ter avaliado tão brilhante e pacientemente os exames de angiotomografia de crânio dos pacientes.

Agradeço, com carinho especial, à estatística **Suleimy Mazim**, que com tanto empenho e esmero ajudou a analisar os dados deste trabalho;

Às meninas do **REAYER/RETER**, que de forma tão gentil, não pouparam esforços para ajudar nas consultas de dados de fichas na “masmorra”.

Aos **professores** do Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, por terem contribuído com conceitos fundamentais para os que militam na área da pesquisa.

Aos **pacientes**, que de forma tão confiante e abnegada, concordaram em participar deste trabalho, contribuindo para meu crescimento pessoal e acadêmico e enriquecimento da pesquisa médica.

A todos e a cada um de vocês expresso minha profunda gratidão!

EPÍGRAFE

"Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser.

*Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter
êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de
palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o*

palácio se não o fizerem ali?"

Fernando Pessoa

RESUMO

Januzi L. Avaliação da frequência e gravidade de estenose arterial intracraniana em pacientes com isquemia cerebral aguda através da ultrassonografia transcraniana colorida e angiotomografia de crânio [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2016. 73f

Introdução: A doença aterosclerótica intracraniana é uma das principais causas de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) no mundo, porém sua prevalência parece estar subestimada na população brasileira pela carência de estudos na área. O objetivo principal deste estudo foi descrever a frequência e gravidade da estenose intracraniana nos pacientes com AVCI ou ataque isquêmico transitório (AIT), utilizando a ultrassonografia transcraniana colorida (UTC). O objetivo secundário foi correlacionar os achados deste exame com a angiotomografia de crânio (AngioTC). **Métodos:** estudo observacional e prospectivo, onde foram avaliados pacientes consecutivos com o diagnóstico de AVCI ou AIT admitidos no período de fevereiro de 2014 a dezembro de 2014. A avaliação inicial consistiu na coleta de dados demográficos, epidemiológicos e clínicos e em seguida os pacientes foram submetidos ao exame de UTC através das janelas transtemporais e suboccipital, com o intuito de avaliar a presença de estenose intracraniana. Estenose intracraniana foi graduada em moderada (50-70%), grave (70-99%) e suboclusão/oclusão ($\geq 99\%$). Foram considerados sintomáticos os casos em que houve uma associação entre os novos sinais e sintomas e uma nova área de infarto ao exame de neuroimagem no território da artéria envolvida ou quando o quadro neurológico correspondeu ao território da artéria envolvida. Os pacientes que possuíam UTC e AngioTC em sua avaliação foram comparados de forma cega quanto ao grau de estenose intracraniana seguindo a mesma classificação. **Resultados:** Foram avaliados 271 pacientes com o diagnóstico de AVCI ou AIT agudos (149 homens, com média de idade de $65,8 \pm 12,5$), 263 (97%) foram submetidos a exame de circulação intracraniana, sendo a ultrassonografia transcraniana colorida realizada em 168 casos (61,9%). Apenas 25 indivíduos (14,9%) foram excluídos devido a janela transtemporal insuficiente. Dentre os 143 pacientes que puderam ser avaliados adequadamente pela ultrassonografia transcraniana, a prevalência de estenose arterial intracraniana foi de 38,5% (55 casos); sendo sintomática em 25,2% dos casos. A média de idade dos pacientes era de 64 ± 11 anos, 26,9 % eram brancos e 29,4% hipertensos. Os pacientes com estenose intracraniana apresentaram maior pontuação na escala

do NIH: 10 (IQ 4 – 19) vs 6 (IQ 3 – 13), maiores níveis de pressão arterial sistólica na admissão: 160 (IQ 145-170) vs 140 (IQ 130 – 155) e menores taxas de HDL: 32 (IQ 27 – 39) vs 36 (IQ 30 – 45). Após análise multivariada, o fator de risco independentemente associado à estenose intracraniana foi a hipertensão arterial sistêmica na admissão ($p=0,006$). Nos 100 pacientes com ambos os exames, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da UTC comparada a AngioTC para detecção de estenoses intracranianas moderadas-graves foi de 60%, 73%, 73% e 60%, respectivamente. **Conclusões:** Encontramos alta frequência de estenose arterial intracraniana entre os pacientes com AVCI agudo e AIT na nossa população, especialmente entre indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica. A UTC é uma ferramenta não-invasiva que pode ser utilizada para investigação da doença moderada-grave com acurácia moderada quando comparada a AngioTC.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral. Estenose arterial intracraniana. Ultrassonografia Transcraniana Colorida. Angiotomografia de crânio.

ABSTRACT

Januzi L. Transcranial Color Coded Sonography and CT-angiography to assess the frequency and severity of intracranial stenosis in patients with Acute Cerebral Ischemia [Thesis (Master)]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2016. 73f.

Background: Intracranial atherosclerotic disease is a major cause of ischemic stroke in the world, but its prevalence seems to be underestimated in our population by the lack of studies in the area. The aim of this study was to describe the frequency and severity of intracranial stenosis in patients with acute ischemic stroke (AIS) or transient ischemic attack (TIA), using the transcranial color-coded sonography (TCCS). The secondary objective was to correlate the TCCS test results with the findings on CT angiography on the same patients. **Methods:** Prospective observational study that evaluated consecutive patients admitted with a diagnosis of ischemic stroke or TIA during the period February 2014 to December 2014. The initial evaluation consisted of collection of demographic, epidemiological and clinical data and then the patients underwent the examination TCCS through transtemporal and suboccipital windows, in order to assess the presence of intracranial stenosis. Intracranial stenosis was graded moderate (50-70%), severe (70-99%) and subocclusion/occlusion ($\geq 99\%$). The cases were considered symptomatic when there was an association between new symptoms and signs and a new infarct area on neuroimaging in the territory of the stenotic artery or when the neurological status corresponded to the territory of that artery. Patients who had TCCS and intracranial angiography in their assessment were blindly compared for the degree of intracranial stenosis following the same classification. **Results:** We evaluated 271 patients with diagnosis of acute ischemic stroke and TIA (149 men, mean age 65.8 ± 12.5), 263 (97%) underwent examination of intracranial circulation, with the TCCS held in 168 cases (61.9%). Only 25 individuals (14.9%) were excluded due to insufficient transtemporal window. Among the 143 patients who could be evaluated properly by transcranial ultrasound, the prevalence of intracranial arterial stenosis was 38.5% (55 cases); with 25,2% symptomatic cases. The average age of patients was 64 ± 11 years, 26.9% were white and 29.4% hypertensive. Patients with intracranial stenosis had higher scores on the NIHSS: 10 (IR 4-19) vs 6 (IR 3-13), higher levels of systolic blood pressure at entry: 160 (IR 145-170) vs 140 (IR 130 - 155) and lower HDL rates: 32 (IR 27-39) vs 36 (IR 30-45). After multivariate analysis, the risk factor independently associated with intracranial stenosis was systemic arterial hypertension

at admission ($p = 0.006$). In the 83 patients with both tests, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of TCCS compared to CT angiography for detection of intracranial stenosis moderate-severe was 60%, 73%, 73% e 60%, respectively, ***Conclusions:*** We found a high frequency of intracranial artery stenosis in patients with acute ischemic stroke and TIA in our population, especially among individuals with hypertension. TCCS is a non-invasive tool that can be used to study moderate-severe disease with moderate accuracy compared to CT angiography.

Keywords: Stroke. Intracranial arterial stenosis. Transcranial Color-Coded Sonography. Computed tomography angiography

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Características basais dos pacientes estudados, N= 271	32
Tabela 02 - Número de vasos acometidos por paciente portador de estenose intracraniana $\geq 50\%$	37
Tabela 03 - Caracterização clínica dos pacientes com Estenose Intracraniana $\geq 50\%$	38
Tabela 04 - Resultados de exames laboratoriais colhidos na admissão dos pacientes com Estenose Intracraniana $\geq 50\%$	40
Tabela 05 - Caracterização laboratorial dos pacientes com Estenose Intracraniana $\geq 50\%$	40
Tabela 06 - Análise Multivariada entre os pacientes com e sem estenose intracraniana Estenose $\geq 50\%$	41
Tabela 07 - Número de vasos acometidos por paciente com Estenose Intracraniana Sintomática $\geq 50\%$	43
Tabela 08 - Caracterização clínica dos pacientes com Estenose Intracraniana Sintomática $\geq 50\%$	44
Tabela 09 - Resultados de exames laboratoriais colhidos na admissão dos pacientes com Estenose Intracraniana Sintomática $\geq 50\%$	45
Tabela 10 - Caracterização laboratorial dos pacientes com Estenose Intracraniana Sintomática $\geq 50\%$	46
Tabela 11 - Análise Multivariada entre os pacientes com e sem Estenose Intracraniana Sintomática $\geq 50\%$	46
Tabela 12 – Detecção de estenoses $\geq 50\%$ por meio dos métodos de UTC e AngioTC em 100 pacientes	47
Tabela 13 - Acurácia entre a UTC e a AngioTC na detecção de estenoses intracranianas $\geq$ 50% em 100 pacientes	48
Tabela 14 - Acurácia entre a UTC e a AngioTC na detecção de estenoses intracranianas $\geq$ 50% por segmento vascular	48
Tabela 15 - Coeficiente Kappa de Cohen para a detecção de estenoses intracranianas $\geq 50\%$ por segmento vascular	49
Tabela 16 - Coeficiente Kappa de Cohen ponderado para a detecção de estenoses intracranianas $\geq 50\%$ por segmento vascular	50

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 - Fluxograma de seleção dos pacientes	34
Gráfico 02 - Distribuição dos exames de circulação intracraniana realizados, N=271	35
Gráfico 03 - Caracterização da janela na ultrassonografia transcraniana nos 168 pacientes ...	35
Gráfico 04 - Presença de estenose intracraniana $\geq 50\%$ nos 143 pacientes	36
Gráfico 06 - Distribuição das Estenoses Intracranianas Sintomáticas nos pacientes estudados, N= 143	41
Gráfico 07 - Frequência por vaso sanguíneo e grau das Estenoses Intracranianas Sintomáticas $\geq 50\%$	42
Gráfico 09 - Frequência dos exames de circulação intracraniana nos 271 pacientes.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAVV	Artérias Vertebrais Intracranianas
AB	Artéria Basilar
ACM	Artéria Cerebral Média
ACA	Artéria Cerebral Anterior
ACP	Artéria Cerebral Posterior
ACSC	Artéria Carótida Supraclinoide
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AngioTC	Angiotomografia de crânio
AngioRM	Angioressonância de crânio
AV	Artéria Vertebral
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCI	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAIC	Doença Aterosclerótica Intracraniana
DCV	Doenças cerebrovasculares
DM	Diabetes Melito
DTC	Doppler Transcraniano
EIc	Estenose Intracraniana
EIcS	Estenose Intracraniana Sintomática
FA	Fibrilação Atrial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1C	Hemoglobina Glicosilada
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IMC	Índice de Massa Corpórea
IP	Índice de Pulsatilidade

IQ	Intervalo Interquartil
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LI:	Limite Inferior
LS	Limite Superior
mRS	<i>modified Rankin Scale</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>odds ratio</i>
OSCS	<i>The Oxfordshire Community Stroke Project Classification</i>
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
rtPA	<i>recombinant tissue plasminogen activator</i>
SC	Sifão Carotídeo
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
UTC	Ultrassonografia Transcraniana Colorida
VMF	Velocidade Média de Fluxo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPS	Velocidade de Pico Sistólico

SUMÁRIO

1	Introdução	18
1.1	Epidemiologia do Acidente Vascular Cerebral	18
1.2	Epidemiologia da Doença Aterosclerótica Intracraniana	18
1.3	O exame de ultrassonografia transcraniana na identificação da vasculatura cerebral	19
1.3.1	O uso do duplex na estenose intracraniana	19
1.4	Padronização de valores pelo duplex.....	20
1.5	Estudos comparativos entre duplex e métodos semi-invasivos	21
2	Objetivos.....	23
2.1	Objetivo primário	23
2.2	Objetivos secundários.....	23
3	Casuística e Métodos	24
3.1	Casuística.....	24
3.2	Critérios de Inclusão	24
3.3	Critérios de Exclusão.....	25
3.4	Métodos	25
3.4.1	Critérios Diagnósticos para estenose intracraniana.....	27
3.5	Análise Estatística.....	29
3.5.1	Variáveis.....	29
3.5.2	Processamento dos dados	30
4	Resultados.....	32
4.1	Características dos pacientes com AVC incluídos no estudo.....	32
4.1.1	Características basais demográficas e clínicas	32
4.2	Investigação dos pacientes com estenose intracraniana	34
4.2.1	Localização e grau das estenoses intracranianas $\geq 50\%$	36
4.2.2	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com estenose intracraniana $\geq 50\%$	38
4.2.3	Análise das Estenoses Intracranianas Sintomáticas $\geq 50\%$	41
4.2.4	Localização e grau das Estenoses Intracranianas Sintomáticas $\geq 50\%$	42
4.2.5	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com estenose intracraniana sintomática $\geq 50\%$	43
4.3	Acurácia entre a UTC e a AngioTC	47
5	Discussão.....	51
5.1	Frequência da Estenose Intracraniana numa população Ocidental	51
5.2	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Estenose Intracraniana	52

5.3	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Estenose Intracraniana Sintomática $\geq 50\%$	53
5.4	Métodos de investigação da Estenose Intracraniana	54
6	Conclusões	56
7	Referências	57
8	Anexos.....	62
8.1	Anexo A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	62
8.2	Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	63
8.4	Anexo C – Escala do NIHSS	65
8.5	Anexo D – Oxfordshire Stroke Classification Scale (OSCS).....	66
8.6	Anexo E – TOAST (<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>)	67
8.7	Anexo F –Escala de Rankin modificada.....	68
8.8	Anexo G – Ficha de coleta de velocidades do Duplex Transcraniano	69
8.9	Anexo H – Gradação para Aterosclerose Intracraniana utilizada no laboratório de neurosonologia da FMRP-USP	70
8.10	Anexo I – Fórmula de aferição utilizada para o método de AngioTC - Método WASID.....	71
8.11	Anexo J – Exemplo de correlação entre UTC e AngioTC	72

1 Introdução

1.1 Epidemiologia do Acidente Vascular Cerebral

As doenças cerebrovasculares (DCV) são a segunda principal causa de óbito no mundo. Segundo a Organização mundial de Saúde (OMS), no mundo, 15 milhões de pessoas são acometidas pela doença, a cada ano, e dessas, cerca de 6 milhões não sobrevivem.

Em 2010, estima-se que ocorreram de 16,9 milhões de casos incidentes no mundo, 33 milhões de casos prevalentes, e 102,2 milhões de anos de vida perdidos devido a incapacidade ou morte¹.

Assumindo o Acidente Vascular Cerebral (AVC) como uma condição heterogênea, a melhor caracterização dos subtipos de evento, por meio de diversos métodos de investigação, pode levar a melhores estratégias preventivas para cada população². Neste contexto, o presente trabalho aborda uma das principais causas de AVC no mundo, que é entretanto mal caracterizada em nosso meio: a estenose arterial intracraniana (Elc) causada por doença aterosclerótica intracraniana (DAIC).

1.2 Epidemiologia da Doença Aterosclerótica Intracraniana

A DAIC está sendo cada vez mais reconhecida como uma das principais causas de AVC no mundo², estando presente em aproximadamente 6 – 50% de todos os acidentes vasculares encefálicos. Sua prevalência varia de acordo com o grupo étnico, causando cerca de 5-10% dos AVCs em indivíduos da raça branca, 15-29% de AVCs e Ataques Isquêmicos Transitórios (AITs) em negros e mais de 30 – 50% em asiáticos³.

Apesar das medidas preventivas, pacientes com DAIC sintomática têm um elevado risco de recorrência de AVC isquêmico (AVCI), cerca de 12%, até 19% nos casos de estenoses significativas ($\geq 70\%$)⁴. Tendo em vista a alta taxa de recorrência de eventos cerebrovasculares isquêmicos agudos, este grupo de pacientes necessita de seguimento rigoroso e terapêutica profilática mais agressiva⁵.

A quantidade de estudos clínicos vem aumentando nas duas últimas décadas⁶, melhorando o entendimento em relação aos fatores de risco associados, características de imagem relacionadas a prognóstico e tratamentos que reduzem a recorrência em pacientes

com DAIC. No entanto, a doença permanece bem menos investigada quando comparada à estenose aterosclerótica extracraniana.

Embora os resultados dos estudos atuais estejam mudando a terapêutica padrão para estes pacientes, é sempre enfatizada a necessidade de mais pesquisas para identificação de pacientes com alto risco e desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas para reduzir a chance de AVC.

1.3 O exame de ultrassonografia transcraniana na identificação da vasculatura cerebral

A angiografia com subtração digital é considerada o método padrão-ouro no estudo da circulação intracraniana. Porém é invasiva, com riscos inerentes^{7,8} e avalia apenas a luz do vaso acometido. Métodos não-invasivos como a angiotomografia de crânio (AngioTC) e a angioressonância de crânio (AngioRM) ganharam espaço por serem menos agressivos e pela possibilidade de estudo da composição da placa aterosclerótica, porém, necessitam ser validados para o diagnóstico da DAIC.

A ultrassonografia transcraniana também tem sido utilizada para avaliar a hemodinâmica cerebral e a existência de estreitamentos de vasos intracranianos. O Doppler transcraniano convencional (DTC) e a ultrassonografia transcraniana colorida (UTC) são métodos utilizados para detecção de estenoses e oclusões das artérias intracranianas, incluindo o sifão carotídeo (SC), a artéria cerebral anterior (ACA), a artéria cerebral média (ACM), segmentos pré e pós-comunicantes das artérias cerebrais posteriores (ACP) e artérias vertebrais (AAVV) intracranianas.

1.3.1 O uso do duplex na estenose intracraniana

Por meio dos métodos ultrassonográficos, a estenose arterial intracraniana ou doença arterial intracraniana é caracterizada pela presença de estreitamento focal do vaso analisado, com consequente aumento de velocidade de fluxo, que está associado, na maior parte dos casos, com aumento da intensidade, turbulência e murmúrios musicais⁹.

A ultrassonografia convencional com doppler permite estimar as velocidades de fluxo sanguíneo dos diversos vasos, podendo revelar estenoses ou oclusões, *shunts* arteriovenosos e

vasoespasmos pós-hemorragias subaracnoideas^{10,11}.

A principal limitação deste método é a incapacidade de o operador visualizar o vaso sanguíneo intracraniano, ficando interrogado e de difícil definição o ângulo entre o vaso e a insonação realizada pelo operador. A variabilidade entre o ângulo de insonação dificulta a reprodutibilidade da medida das velocidades de fluxo¹².

A UTC, também conhecida como duplex, em contraste com o método convencional, é uma técnica mais recente¹³⁻¹⁵, que combina imagem não-invasiva dos vasos intracranianos e permite o delineamento das estruturas do parênquima encefálico. Isto aumenta a consistência e a acurácia do método permitindo a correção das velocidades obtidas pela angulação. Já está comprovado que o ângulo de insonação para o segmento do vaso estenosado é maior que para o segmento não afetado, este ângulo resulta em picos sistólicos e velocidades médias de fluxo (VMF) maiores¹⁶. A não-utilização da ferramenta de angulação pode acarretar em erros de interpretação.

Em diversas publicações recentes, os investigadores têm relatado uma melhor confiabilidade e reprodutibilidade nas medidas de velocidade de fluxo intracraniano com a técnica de duplex comparada à técnica de doppler convencional¹⁷⁻¹⁹, bem como moderado grau de confiabilidade quando comparada a métodos semi-invasivos como a angiotomografia de crânio.²⁰

1.4 Padronização de valores pelo duplex

A quantificação da estenose arterial intracraniana é importante para avaliação de novas propostas terapêuticas e preventivas, bem como para o manejo do paciente com AVC na fase aguda e acompanhamento da evolução da doença aterosclerótica intracraniana.

No que tange à imagem por ultrassonografia, ainda encontra-se indefinido qual método é mais eficaz na detecção de estenose intracraniana e rede colaterais. Portanto, são necessários mais estudos para que seja criada uma normatização dos valores médios de velocidade de fluxo para os diversos vasos da circulação intracraniana, que determinem o grau de estenose. A padronização dos critérios diagnósticos deve considerar a diversidade anatômica dos pacientes e a variabilidade inter-examinador.

Atualmente os critérios utilizados para definição de estenose intracraniana são os de Baumgartner, publicados em 1999, onde foram avaliados prospectivamente 310 pacientes

com diagnóstico de AVC isquêmico, por meio de um estudo comparativo entre a UTC e a angiografia digital¹⁷.

Os pontos de corte para as velocidades de pico sistólico correspondentes a estenoses $\geq 50\%$ / $< 50\%$ são: $\geq 155/\geq 120$ cm/s (artéria cerebral anterior), $\geq 220/\geq 155$ cm/s (artéria cerebral média), $\geq 145/\geq 100$ cm/s (artéria cerebral posterior), $\geq 140/\geq 100$ cm/s (artéria basilar), and $\geq 120/\geq 90$ cm/s (artéria vertebral).

Outros critérios utilizados em associação com os valores de velocidade de fluxo são a presença de fluxo turbulento no local da estenose, estreitamento visível do vaso no modo color doppler ou a presença de *aliasing*^{*17,20}

1.5 Estudos comparativos entre duplex e métodos semi-invasivos

Estudos prévios provam boa correlação entre o DTC e métodos como a angiografia digital e a AngioRM para o diagnóstico de estenose ou oclusão de grandes vasos intracranianos, especialmente para estenose de artéria cerebral média.^{21,22} A AngioTC, já está validada por meio de diversos estudos, apresentando alta sensibilidade e especificidade quando comparada a angiografia por subtração digital para detecção de estenoses $> 50\%$ em artérias intracranianas, podendo ser utilizada para o rastreamento da doença arterial intracraniana.²³

O Duplex também deve ser considerado como uma ferramenta importante para o diagnóstico e seguimento dos pacientes portadores de estenose intracraniana, visto que é um exame não-invasivo, eficiente, de baixo custo e com possibilidade de ser realizado a beira-leito.

De fato, um estudo de Skoloudík e cols. (2011) com 67 pacientes, avaliou a acurácia entre 3 métodos diagnósticos: UTC, AngioTC e angiografia digital, utilizando para a UTC os critérios descritos por Baumgartner em 1999. Este estudo demonstrou valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) para a UTC quando comparada a angiografia digital de 88.9%, 94.8%, 51.1%, and 99.3%, respectivamente. A acurácia da UTC com relação à AngioTC foi de 93.8% ($\kappa = 0.559$)²⁰.

* O aliasing (do latim alias=de outra forma; neste caso, de outra cor) é um importante fenômeno considerado artefato de técnica, que ocorre quando a velocidade do sangue excede um limite superior de medida.

No entanto, os estudos comparativos entre o duplex e a AngioTC são escassos, principalmente nos países ocidentais, fazendo-se necessária a avaliação da acurácia deste método para uso em larga escala em centros especializados de atendimento ao AVC

2 Objetivos

2.1 Objetivo primário

Determinar a frequência e gravidade da estenose intracraniana nas principais artérias da circulação anterior e posterior do encéfalo em pacientes com AVCI e AIT através da UTC em uma amostra de pacientes internados na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP).

2.2 Objetivos secundários

2.2.1. Determinação da acurácia da UTC na detecção e quantificação de estenoses arteriais intracranianas quando comparada à AngioTC.

2.2.2. Determinar se a presença da estenose intracraniana pode estar relacionada com o evento vascular ocorrido através da topografia da lesão (estenose intracraniana sintomática).

3 Casuística e Métodos

3.1 Casuística

Este estudo foi realizado com uma amostra de pacientes admitidos na Unidade de Emergências do HCFMRP-USP. Todos os pacientes, no momento da inclusão no estudo, estavam internados com diagnóstico de AVCI agudo ou AIT, com idade maior ou igual a 18 anos e possuíam na sua investigação diagnóstica exame da circulação intracraniana.

O delineamento do amostra foi de conveniência, baseado na prevalência de doença cerebrovascular aguda em nossa unidade (cerca de 500 eventos/ ano) e no tempo disponível para a coleta. Para isso estimamos o recrutamento de aproximadamente 100 pacientes para o objetivo primário e de 50 para a avaliação do objetivo de acurácia (secundário).

O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki (1975) e a Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil (2012)²⁴. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMRP – USP: número CAAE: 32115414.0.0000.5440 (Anexo A). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B) foi obtido de cada paciente ou seu representante legal antes da inclusão no estudo.

Foram avaliados, prospectivamente, todos os casos de AVCI ou AIT admitidos na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP, no período de fevereiro a dezembro de 2014. Nesta avaliação, foram selecionados para o estudo pacientes consecutivos, que preenchessem os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão, abaixo relacionados.

3.2 Critérios de Inclusão

Para o objetivo primário do estudo:

- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Pacientes com diagnóstico de AVCI agudo ou AIT que possuíam ultrassonografia transcraniana colorida nos exames de investigação da circulação intracraniana.

Para os objetivos secundários do estudo:

- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Pacientes com diagnóstico de AVCI agudo ou AIT que possuíam como parte da sua investigação diagnóstica exame de ultrassonografia transcraniana colorida e angiotomografia intracraniana concomitantemente.

3.3 Critérios de Exclusão**Para o objetivo primário:**

- Ausência de termo de consentimento livre e esclarecido;
- Ausência de UTC durante sua investigação clínica.
- Janela transtemporal inadequada bilateralmente, definida como dificuldade de visualização do mesencéfalo no modo-B;

Para os objetivos secundários:

- Ausência de termo de consentimento livre e esclarecido;
- Ausência de UTC durante sua investigação clínica;
- Ausência de AngioTC durante sua investigação clínica;
- Janela transtemporal inadequada bilateralmente, definida como dificuldade de visualização do mesencéfalo no modo-B;
- Pacientes submetidos a procedimento de angioplastia endovascular entre os exames de UTC e AngioTC;

3.4 Métodos

A inclusão dos pacientes admitidos foi feita de forma prospectiva e consecutiva. Os pacientes foram recrutados durante o período de internação hospitalar na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP, mediante Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O diagnóstico de AVCI ou AIT foi realizado por um neurologista experiente, que se baseou na história clínica e/ou achado de neuroimagem compatível com a clínica neurológica. Foram considerados sintomáticos os casos em que houve uma associação entre os novos sinais e sintomas e uma nova área de infarto ao exame de neuroimagem no território da artéria estenosada ou quando o quadro neurológico correspondeu ao território da artéria estenosada.

A coleta de dados foi realizada por meio de questionário estruturado, cujas informações foram obtidas do próprio paciente, familiares, cuidadores, ou registro médico do hospital, onde foram contemplados dados sócio-demográficos, história clínica (incluindo comorbidades) e investigação por métodos de imagem e laboratoriais realizados durante o seguimento clínico destes pacientes. Os dados foram inseridos em base de dados digital utilizando-se o Microsoft Office Excel®, elaborada especificamente para o estudo.

O questionário clínico contemplou dados demográficos (idade, sexo, etnia), história clínica constando dados como a escala de AVC do NIH (Anexo C), data do ictus, topografia clínica do evento pela OSCS (*The Oxfordshire Community Stroke Project Classification* – Anexo D), dados referentes aos fatores de risco para doença vascular: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), tabagismo (atual e prévio), etilismo (atual e prévio), dislipidemia, Índice de Massa Corpórea (IMC), histórico de fibrilação atrial, doença arterial coronariana (DAC), outras cardiopatias (insuficiência cardíaca congestiva, cardiopatias congênitas, Doença de Chagas), uso de antiagregantes, anticoagulantes e anticoncepcionais, história prévia ou familiar de AVC, AIT ou infarto agudo do miocárdio (IAM). Também foram coletados os dados vitais admissionais (pressão arterial sistólica e diastólica e glicemia capilar), resultados dos exames laboratoriais (Hemoglobina, Colesterol Total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Triglicerídeos, Ureia, Creatinina, Hemoglobina Glicosilada, sorologia para chagas e sífilis) e de outros exames complementares quando realizados (eletrocardiograma, ecocardiograma, tomografia computadorizada de crânio, ressonância nuclear magnética de crânio, angioressonância de crânio e doppler de carótidas e vertebrais).

Foram registradas no decorrer de todo período de internação do paciente as principais complicações, classificação etiológica de TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* – Anexo E), mRS (*modified Rankin Scale* – Anexo F) da alta, NIHSS da alta, tempo de internação hospitalar e ocorrência de óbito ou reinternação.

Para avaliação do objetivo primário do estudo foram selecionados todos os pacientes com diagnóstico de AVCI agudo ou AIT, que possuíam na sua investigação diagnóstica exame de UTC, cujo objetivo era avaliar os diversos vasos da circulação anterior e posterior.

Para a análise do objetivo secundário do estudo todos os pacientes selecionados deveriam possuir, concomitantemente, como parte de sua investigação diagnóstica, ultrassonografia transcraniana e angiotomografia intracraniana. O intuito da realização dos dois exames foi a avaliação da acurácia diagnóstica. Para tal os examinadores foram *cegos* em relação ao outro método de imagem ao qual o paciente foi submetido.

Os exames foram realizados durante a internação hospitalar do paciente, com um intervalo máximo de 7 dias entre eles para minimizar a possibilidade de erro diagnóstico por recanalização espontânea ou induzida pelo tratamento de fase aguda.

Os exames de neuroimagem objetivaram a determinação da frequência de detecção (presença ou não de estenose intracraniana), e a mensuração do grau de estenose (gravidade da doença) por vaso estudado, conforme descrito nos critérios adiante.

3.4.1 Critérios Diagnósticos para estenose intracraniana

O exame de UTC foi realizado por um neurossonologista experiente da equipe, seguindo o protocolo padrão de rotina de investigação do laboratório de neurossonologia do HCFMRP. A circulação extracraniana também foi avaliada por meio do duplex, e quando seus resultados interferiram na análise de estenose intracraniana o paciente foi excluído da análise. O neurossonologista tinha acesso aos dados clínicos dos pacientes, no entanto desconhecia o resultado da AngioTC caso esta tivesse sido realizada previamente.

Os vasos avaliados foram: artéria carótida interna supraclinoide (ACSC), artéria cerebral média (ACM), em seus segmentos M1 e M2, artéria cerebral anterior (ACA), artéria cerebral posterior (ACP), em seus segmentos P1 e P2, bilateralmente através das janelas ultrassonográficas transtemporais e artérias vertebrais (AAVV) e artéria basilar (AB) através da janela suboccipital. No total, 15 segmentos vasculares eram analisados em cada indivíduo, caso a qualidade das janelas ultrassonográficas permitissem.

A janela óssea foi considerada ausente quando não era possível a visualização do mesencéfalo ao modoB ou fluxo sanguíneo ao modo color, bilateralmente; e considerada insuficiente quando apenas uma parte da vasculatura era visualizada.

Para cada vaso disposto acima, foram coletadas como variáveis quantitativas contínuas as velocidades médias de fluxo (VMF), as velocidades de pico sistólico (VPS), o ângulo de insonação (quando o comprimento do vaso for de no mínimo 20mm), a profundidade de insonação e o índice de pulsatilidade (IP) (Anexo G).

A gradação da estenose foi realizada com a seguinte categorização:

- 0 – Vaso sem alteração de fluxo
- 1 – Vaso com alteração de fluxo sem repercussão hemodinâmica (<50%)
- 2 – Vaso com alteração de fluxo moderada (estenose moderada)(50 – 70%)
- 3 – Vaso com alteração de fluxo grave (estenose grave) (>70% inclusive)
- 4 – Vaso ocluído ou com velocidades fluxo muito lentificadas (suboclusão)

O grau de estenose foi definido com base nos critérios atuais vigentes estabelecidos^{17,25}, utilizados em nosso laboratório de neurosonologia (Anexo H). Quando os critérios não eram preenchidos apenas com valores absolutos das velocidades de fluxo o grau de estenose foi calculado com base na razão entre a velocidade no ponto de maior aceleração e a velocidade dos segmentos pré e/ou pós-estenose ou ainda comparando-se com a velocidade do vaso similar no hemisfério contralateral.

Os exames de angiotomografia foram realizados em aparelho Sensation 64 (Siemens AG, Erlangen, Alemanha). Após a aquisição da fase pré-contraste, 50-80 mL de meio de contraste iodado não-iônico (Omnipaque®, 300mg/mL, GE Healthcare AS, Oslo, Noruega) foi administrado por via endovenosa, com bomba infusora, com velocidade de infusão de 5mL/s, seguido por *flush* de 60mL de soro fisiológico 0,9% com a mesma velocidade de infusão. A aquisição pós-contraste foi realizada com espessura de corte de 0,75 mm e estendeu-se desde os troncos supra-aórticos até o vértice do crânio, envolvendo inclusive os segmentos distais dos vasos intracranianos.

A interpretação dos exames topográficos foi realizada por um radiologista experiente, *cego* em relação ao resultado da UTC, através de imagens fonte e imagens reformatadas (utilizando o software Osirix® v.6.0.2, Bernex, Suíça), estando disponíveis técnicas de pós-processamento com reformatação multiplanar, projeção de intensidade máxima (MIP), renderização de volume (VR) e subtração óssea.

Assim como a UTC, o exame de AngioTC objetivou a determinação da presença ou não de estenose intracraniana e, posterior mensuração do grau de estenose, seguindo os mesmos critérios determinados para que fosse realizada uma análise comparativa *a posteriori*:

- 0 – vaso sem estenose
- 1 – vaso com estenose mínima (<50%)
- 2 – vaso com estenose moderada (50 – 70%)

3 – vaso com estenose grave (>70% inclusive)

4 – vaso subocluído/ ocluído

A avaliação do grau de estenose foi realizada em plano ortogonal à direção do fluxo sanguíneo no vaso, sendo realizada a razão entre o diâmetro do vaso no sítio de maior estenose e o diâmetro de um segmento vascular normal (pré-estenose, pós-estenose ou contralateral), de acordo com o método determinado no estudo WASID²⁶ (Anexo I).

Os resultados da UTC foram comparados aos resultados da AngioTC (considerada como método padrão-ouro), definindo-se como estenoses significativas estreitamentos $\geq 50\%$ do lumen (Anexo J).

3.5 Análise Estatística

3.5.1 Variáveis

Foram utilizadas as seguintes variáveis independentes quantitativas: idade (anos); pressão arterial sistólica (em mmHg); pressão arterial diastólica (em mmHg); glicemia (em mg/dL); IMC; Hemoglobina glicosilada (em %); Hemoglobina (em g/dL); colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos (em g/dL).

Foram utilizadas as seguintes variáveis independentes qualitativas: raça (conforme declarada pelo próprio paciente); sexo; ocupação; diabetes melito (presente ou ausente); tabagismo crônico (presente ou ausente); etilismo crônico (presente ou ausente); dislipidemia (presente ou ausente); cardiopatia (presente ou ausente); doença de chagas (presente ou ausente); história de evento vascular encefálico prévio (presente ou ausente); fibrilação atrial (presente ou ausente); doença arterial obstrutiva periférica (presente ou ausente); disfunção renal (presente ou ausente) e *status* funcional prévio (mRS – *modified Rankin Scale*).

A presença das comorbidades foi definida de acordo com os critérios mais atuais de cada doença ou agravo ou se o diagnóstico prévio já estivesse estabelecido.

Os limites utilizados para categorização das variáveis quantitativas foram derivados de estudos prévios semelhantes e da distribuição da variável em questão.

Foram consideradas as seguintes variáveis dependentes qualitativas: estenose intracraniana (presença ou ausência e gradação de estenose), pontuação na escala de NIH; reinternação, dependência grave (pontuação na escala de Rankin ≥ 3) e óbito (sim ou não).

3.5.2 Processamento dos dados

O processamento estatístico foi efetuado através do software SPSS versão 20.0 (IBM Inc., Armonk, Nova Iorque, EUA). Para todas as análises, o nível de significância estipulado foi de 5% (bicaudal).

Em primeiro lugar, foi realizada a estatística descritiva das variáveis estudadas. Em geral, para variáveis quantitativas contínuas, foi utilizada a média como medida de tendência central e o desvio padrão como medida de dispersão. Para variáveis quantitativas discretas, foi utilizada a mediana como medida central e o intervalo interquartil como medida de dispersão.

O segundo passo foi a estatística inferencial, utilizando-se o teste qui-quadrado para avaliar a associação entre variáveis categóricas basais de acordo com presença ou ausência de estenose intracraniana e o teste de Wilcoxon para amostras independentes com variáveis numéricas contínuas sem distribuição normal.

A partir desta análise, identificamos as variáveis que não deveriam compor, simultaneamente, os eventuais modelos de análise múltipla, para evitar possível multicolinearidade (redundância) nos modelos.

O terceiro passo foi a análise univariada. Diferenças entre os grupos foram verificadas com o teste *t* de Student para variáveis de distribuição normal e com o teste de Mann-Wihtney para variáveis de distribuição não-normal. Foi utilizado o Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para verificar evidência de associação entre variáveis qualitativas. O teste não paramétrico, versão exata do teste de Wilcoxon, foi utilizado para verificar diferenças nas distribuições das variáveis quantitativas em amostras pareadas. As variáveis identificadas com *p* menor que 0,10 na análise univariada foram colocadas em um modelo de regressão logística multivariada. A seleção final do modelo de regressão foi efetuada através do método *Backward*.

Por fim, uma análise de concordância, utilizando a AngioTC como padrão-ouro, foi elaborada para avaliar a presença ou não de estenose intracraniana nos indivíduos estudados, bem como por cada segmento vascular avaliado, sendo expressa por meio do coeficiente simples de kappa de Cohen. Também foi feita a concordância entre cada grau de estenose intracraniana (moderada, grave e suboclusão/oclusão) por cada vaso analisado, demonstrada por meio do coeficiente ponderado de kappa Cohen.

A análise de acurácia da UTC foi expressa por sua sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, calculados com um IC 95%.

Para tal, os vasos sanguíneos que não foram visualizados na UTC por insuficiência de janela óssea (janela insatisfatória) foram considerados como *ausentes no sistema* na análise estatística.

4 Resultados

4.1 Características dos pacientes com AVC incluídos no estudo

4.1.1 Características basais demográficas e clínicas

Durante o período de realização do estudo 271 pacientes foram incluídos . Esta população foi constituída por 149 (54,9%) homens e 122 (45,1%) mulheres. A idade média foi de $65,8 \pm 12,5$ anos, com predomínio de brancos (64,7%).

Os fatores de risco mais prevalentes foram: hipertensão arterial sistêmica (77,7%), dislipidemia (38,1%), evento cerebrovascular prévio (35,1%), diabetes melito (35,1%), tabagismo crônico (34,7%) e etilismo crônico (32,1%).

No momento da admissão a mediana da Escala de Coma de Glasgow foi de 15 (IQ: 11-15) e do NIHSS de 8 (IQ: 3-19).

Na alta hospitalar a maior parte dos pacientes (30,2%) foi classificada como mecanismo indeterminad, seguido de cardioembólico (27,9%), pelo critério de classificação TOAST.

Cerca de metade dos pacientes (50,4%), recebeu alta hospitalar com escala de Rankin Modificada (mRS) maior ou igual a 3.

As principais características basais dos pacientes admitidos, segundo critérios de inclusão/exclusão do estudo, estão descritas na tabela 01.

Tabela 01 - Características basais dos pacientes estudados, N= 271

Variáveis	(continua)	
	Média (DP)	N (%)
Idade, anos	65,86 (12,56)	
Sexo		
Masculino		149 (54,9%)

		(conclusão)
Variáveis	Média (DP)	N (%)
Raça		
Branços		174 (64,7%)
Pardo		59 (21,9%)
Negros		36 (13,4%)
Fatores de risco		
Hipertensão		209 (77,7%)
Dislipidemia		102 (38,1%)
Evento cerebrovascular prévio		95 (35,1%)
Diabetes melito		94 (35,1%)
Tabagismo		93 (34,7%)
Etilismo		86 (32,1%)
Fibrilação atrial		67 (25,0%)
Cardiopatia (DAC, ICC)		64 (23,9%)
Doença de Chagas		26 (9,7%)
Disfunção renal		15 (5,6%)
Doença arterial periférica		7 (2,6%)
NIHSS admissão	8 (3-19)*	
Glasgow admissão	15 (11-15)*	
Tipo evento		
AVCI agudo		236 (90,8%)
AIT		25 (9,2%)
Tratamento		
rtPA		56 (20,7%)
Trombólise mecânica		26 (9,6%)
Critério TOAST		
Indeterminado		81 (30,2%)
Cardioembólico		75 (27,9%)
Aterosclerose - grandes vasos		65 (24,2%)
Oclusão - pequenos vasos		36 (13,4%)
Outros		11 (4,1%)
mRS 90 ≥ 3		122 (50,4%)
Óbito < 3 meses		45 (18,6%)
Reinternação		31 (12,2%)

DAC: Doença Arterial Coronariana; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

NIHSS: do Inglês, *National Institute of Health Stroke Scale*.

AVCI: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; AIT: Ataque Isquêmico Transitório

rtPA: do Inglês, *recombinant tissue plasminogen activator*

TOAST: *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*, Adams, 1993;

mRS: do Inglês, *modified Rankin Scale*

* Dados expressos como mediana e intervalo interquartil

4.2 Investigação dos pacientes com estenose intracraniana

De acordo com o fluxograma de seleção de pacientes (Gráfico 01), quase todos os pacientes com AVCI/ AIT foram submetidos a algum exame de investigação da circulação intracraniana: 263 (97%), apenas 8 não fizeram nenhum tipo de exame, 4 por terem sofrido AVCs muito graves e terem ido a óbito antes da realização e 4 por terem sofrido AVCs muito brandos (lacunares) e terem recebido alta hospitalar antes da realização dos exames (Gráfico 02). Destes, 168 (61,9%) foram submetidos ao exame de Ultrassonografia Transcraniana Colorida. Vinte e Cinco (14,9%) pacientes foram excluídos da análise, pois possuíam janela transtemporal insuficiente/ ausente, restando 143 (85,1%) pacientes para a análise da presença de estenose intracraniana pela UTC (Gráfico 03).

Gráfico 01 - Fluxograma de seleção dos pacientes

Gráfico 02 - Distribuição dos exames de circulação intracraniana realizados, N=271

Gráfico 03 - Caracterização da janela na ultrassonografia transcraniana nos 168 pacientes

Dos 143 pacientes estudados pela UTC, foram encontradas estenoses intracranianas significativas, ou seja, superiores a 50% em 55 (38,5%) pacientes, como podemos visualizar no gráfico 04.

Gráfico 04 - Presença de estenose intracraniana $\geq 50\%$ nos 143 pacientes

4.2.1 Localização e grau das estenoses intracranianas $\geq 50\%$

Dos 825 segmentos insonados (15 vasos de 55 pacientes), foram encontrados 110 (13,3%) segmentos com evidência de estenose luminal, sendo que 41/110 (37,3%) possuíam estenose entre 50 – 70%, 13/110 (11,8%) com estenoses de 70 – 99% e 56/110 (50,9%) possuíam suboclusões ou oclusões. As estenoses foram mais frequentes na circulação anterior, correspondendo a 55,5% (61/110), sendo os vasos mais acometidos a artéria cerebral média em seu segmento M1 esquerdo (ACM1E) com 15,5%, a artéria cerebral média em seu segmento M1 direito (ACM1D) com 12,7% e as artérias supraclinoide direita (ACSCD), cerebral posterior direita em seu segmento P1 (ACP1D), vertebral direita (AVD) e basilar (AB) em igual proporção, com 8%. Ocorreram mais estenoses no hemisfério direito (40,9%), seguida do hemisfério esquerdo (35,5%) e pela circulação vértebro-basilar (23,6%).

A distribuição dos graus de estenose por cada vaso insonado pode ser visualizada no gráfico abaixo.

ACSC: Artéria Carótida Supraclinoide; ACM: Artéria Cerebral Média (M1: segmento M1, M2: segmento M2); ACA: Artéria Cerebral Anterior ACP: Artéria Cerebral Posterior (P1: Segmento P1; P2: segmento P2); AV: Artéria Vertebral; AB: Artéria Basilar
D: Direita; E: Esquerda

Gráfico 05 - Frequência por vaso sanguíneo e grau das Estenoses Intracranianas $\geq 50\%$

A maioria dos pacientes possuía apenas um sítio de estenose moderada – grave, como podemos observar na tabela abaixo:

Tabela 02 - Número de vasos acometidos por paciente portador de estenose intracraniana $\geq 50\%$

Número de vasos	Frequência de pacientes	Porcentagem (%)
1	25	45,5
2	17	30,9
3	5	9,1
4	6	10,9
5	2	3,6
Total	55	100

4.2.2 Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com estenose intracraniana $\geq 50\%$

Da amostra de 55 pacientes com estenose intracraniana $\geq 50\%$, 39 (27,3%) eram homens e a maioria da raça branca (26,9%). A mediana de idade foi de 64 (IQ: 57 – 73) anos.

Na análise univariada, quando foram comparados os pacientes com e sem estenose intracraniana, temos que aqueles portadores de estenose intracraniana apresentaram escala de NIH na admissão mais elevada (10 com IQ entre 4 e 19, $p = 0,004$) e a pressão sistólica na admissão marcadamente maior (160mmHg com IQ entre 145 – 170, $p = 0,0003$).

Na análise das características da alta hospitalar, observa-se que os pacientes com estenose intracraniana foram classificados em sua maioria como aterosclerose de grandes vasos, pelos critérios do TOAST ($p < 0,0001$).

A comparação dos principais dados clínicos investigados entre os pacientes com e sem estenose intracraniana está demonstrada abaixo na Tabela 03.

Tabela 03 - Caracterização clínica dos pacientes com Estenose Intracraniana $\geq 50\%$

Característica; N (%)	Total N=143 (100%)	Estenose Intracraniana $\geq 50\%$		P - valor
		Não=88 (61,5%)	Sim =55 (38,5%)	
Idade, anos*	62 (56 – 72)	61 (55 – 71)	64 (57 – 73)	0,46
Sexo				
Masculino	89 (62,2)	50 (34,9)	39 (27,3)	0,09
Raça				0,44
Branco	90 (63,8)	52 (36,9)	38 (26,9)	
Pardo	32 (13,5)	22 (15,6)	10 (7,1)	
Negro	19 (13,5)	13 (9,2)	6 (4,3)	

	(conclusão)			
Característica; N (%)	Total N=143	Estenose Intracraniana ≥50%		P - valor
	(100%)	Não=88 (61,5%)	Sim =55 (38,5%)	
Fatores de risco				
Hipertensão	110 (76,9)	68 (47,5)	42 (29,4)	0,90
Diabetes	58 (40,5)	38 (26,6)	20 (13,9)	0,41
Tabagismo	47 (32,9)	29 (20,3)	18 (12,6)	0,97
Evento prévio	63 (44,1)	39 (27,3)	24 (16,8)	0,93
DAOP	5 (3,5)	5 (3,5)	0 (0,0)	0,07
Cardiopatía (DAC, ICC)	32 (22,4)	19 (13,3)	13 (9,1)	0,77
Fibrilação atrial	31 (21,7)	21 (14,7)	10 (6,9)	0,42
Doença de Chagas	13 (9,1)	10 (6,9)	3 (2,1)	0,23
Dislipidemia	56 (39,2)	37 (25,8)	19 (13,3)	0,37
Disfunção renal	7 (4,9)	5 (3,5)	2 (1,4)	0,58
Etilismo	45 (31,5)	24 (16,8)	21 (14,7)	0,17
Antiplaquetário prévio	59 (41,3)	33 (23,1)	26 (18,2)	0,24
NIHSS*	7 (3 – 15)	6 (3 – 13)	10 (4 – 19)	0,004
Glasgow*	15 (12 – 15)	15 (13,5 – 15)	14 (11 – 15)	0,08
Tipo evento				
AVCI agudo	124 (86,7)	77 (53,8)	47 (32,9)	0,55
AIT	17 (11,9)	9 (6,3)	8 (5,6)	
Não-lacunar	105 (74,4)	61 (43,3)	44 (31,21)	0,13
IMC*	26,7 (24,0 – 30,5)	26,4 (23,4 – 29,5)	27,1 (24,5 – 31,2)	0,27
PAS*	150 (132 – 164)	140 (130 – 155)	160 (145 – 170)	0,0003
PAD*	90 (80-92)	90 (77, 5 – 91,0)	90 (80 – 95)	0,29
NIHSS 90*	3 (0 -6)	3 (0 – 5)	3 (0 - 8)	0,87
mRS 90 ≥ 3	59 (47,2)	35 (28)	24 (19,2)	0,62
Óbito < 3meses	14 (11,2)	6 (8,6)	8 (6,4)	0,57
Reinternação	20 (14,7)	10 (7,35)	10 (7,35)	0,02
Critério TOAST				
Indeterminado	38 (26,6)	33 (23,1)	5 (3,5)	
Cardioembólico	41 (28,7)	27 (18,9)	14 (9,8)	
Aterosclerose-grandes vasos	41 (28,7)	13 (9,1)	28 (19,6)	<0,0001
Oclusão-pequenos vasos	17 (11,9)	11 (7,7)	6 (4,2)	
Outros	6 (4,2)	4 (2,8)	2 (1,4)	

DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; DAC: Doença Arterial Coronariana; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; NIHSS: do Inglês, *National Institute of Health Stroke Scale*

AVCI: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; AIT: Ataque Isquêmico Transitório

IMC: Índice de Massa Corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

mRS: do Inglês, *modified Rankin Scale*; TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, Adams, 1993;

*Dados expressos como mediana e intervalo interquartil

Os principais dados laboratoriais da admissão dos pacientes portadores de estenose intracraniana $\geq 50\%$ estão dispostos na tabela abaixo:

Tabela 04 - Resultados de exames laboratoriais colhidos na admissão dos pacientes com Estenose Intracraniana $\geq 50\%$

Achados laboratoriais	Valores
Hemoglobina (g/dL)	14,1 $\pm$ 2,1
Hematócrito (%)	41,9 $\pm$ 6,0
Glicemia (mg/dL)	147,6 $\pm$ 68,9
Hemoglobina glicosilada (%)	7,24 $\pm$ 2,1
Colesterol Total (mg/dL)	180,9 $\pm$ 71,8
Colesterol LDL (mg/dL)	114,4 $\pm$ 43,1
Colesterol HDL (mg/dL)	34,72 $\pm$ 10,9

*valores expressos em média e desvio padrão

Na tabela abaixo encontram-se as principais análises comparativas das características laboratoriais dos pacientes com e sem estenose intracraniana $\geq 50\%$. Observa-se que os pacientes com estenose possuem níveis de colesterol HDL mais baixos (32 com IQ entre 27 e 39, $p = 0,02$).

Tabela 05 - Caracterização laboratorial dos pacientes com Estenose Intracraniana $\geq 50\%$

Característica; N (IQ)	Total N=143 (100%)	Estenose Intracraniana $\geq 50\%$		P - valor
		Não = 88 (61,5%)	Sim = 55 (38,5%)	
HbA1C (%)	6,2 (5,6 – 7,5)	6,1 (5,6 – 7,2)	6,4 (5,6 – 8,0)	0,30
HbA1C $\geq 6,5$ (%)*	40 (44,9)	24 (26,9)	16 (17,9)	0,60
Hemoglobina (g/dL)	14,2 (12,8 – 15,3)	14,1 (12,9 – 15,5)	14,4 (12,6 – 15,1)	0,95
Hematócrito (%)	43 (39 – 46)	42 (39 – 46)	43 (38 – 45)	0,66
Colesterol Total (mg/dL)	173 (144 – 208)	176 (145 – 206)	173 (83 – 136)	0,54
Colesterol LDL (mg/dL)	110 (83 – 144)	111, 0 (84,0 – 144,0)	102 (83 – 136)	0,46
Colesterol HDL (mg/dL)	35 (30 – 43)	36, 0 (30,0 – 45,0)	32 (27 – 39)	0,02
Triglicerídeos (mg/dL)	120 (87 – 165)	119,5 (85,0 – 159,0)	127 (100 – 168)	0,57

HbA1C: hemoglobina glicosilada; IQ: intervalo interquartil

* valores demonstram número de pacientes e porcentagem

Na análise multivariada pelo modelo de *backward* apenas a pressão arterial sistólica

elevada na admissão foi preditor independente para o diagnóstico de estenose intracraniana pela UTC, com valor de p de 0,008. (Tabela 06).

Tabela 06 - Análise Multivariada entre os pacientes com e sem estenose intracraniana
Estenose $\geq 50\%$

	Estenose $\geq 50\%$		OR Bruto	OR Ajustado	P-valor
	Não = 88 (61,5%)	Sim = 55 (38,5%)	(IC 95%)	(IC 95%)	
PAS	140	160	1,03	1,02	0,008
(IQ)	(130 – 155)	(145 – 170)	(1,01 – 1,04)	(1,01 – 1,05)	

PAS: pressão arterial sistólica; IQ: intervalo interquartil; OR: odds ratio; IC 95%: Intervalo de Confiança

4.2.3 Análise das Estenoses Intracranianas Sintomáticas $\geq 50\%$

Dentre os 55 pacientes com estenose intracraniana moderada-grave identificou-se 36 (65,5%) com estenose sintomática, isto é, cuja lesão isquêmica ou a clínica neurológica correspondia ao vaso estenosado (Gráfico 06). Em relação à população de pacientes analisada pela UTC (143) o número percentual de estenoses sintomáticas corresponde a 25,2% (36/143)

Gráfico 06 - Distribuição das Estenoses Intracranianas Sintomáticas nos pacientes estudados, N= 143

4.2.4 Localização e grau das Estenoses Intracranianas Sintomáticas $\geq 50\%$

Como se pode verificar no gráfico 07, dos 540 segmentos insonados (15 vasos de 36 pacientes com estenose sintomática), foram encontrados 81 segmentos estenosados. Vinte e nove deles (35,8%) possuíam estenose entre 50 – 70%, 7 (8,6%) com estenoses de 70 – 99% e 45 (55,5%) possuíam suboclusões ou oclusões. As estenoses foram mais frequentes na circulação anterior, correspondendo a 60,5% (49/81), sendo os vasos mais acometidos a artéria cerebral média em seu segmento M1 esquerdo (ACM1E) com 16,1%, seguida pela artéria cerebral média em seu segmento M1 direito (ACM1D) com 14,8% e a artéria vertebral direita (AVD) com 9,2%. Ocorreram mais estenoses no hemisfério direito (41,4%), seguido do hemisfério esquerdo (35,5%) e pela circulação vértebro-basilar (23,6%).

A distribuição dos graus de estenose por cada vaso insonado pode ser visualizada no gráfico abaixo.

ACSC: Artéria Carótida Supraclinoide; ACM: Artéria Cerebral Média (M1: segmento M1, M2: segmento M2); ACA: Artéria Cerebral Anterior ACP: Artéria Cerebral Posterior (P1: Segmento P1, P2: segmento P2); AV: Artéria Vertebral; AB: Artéria Basilar
D: Direita; E: Esquerda

Gráfico 07 - Frequência por vaso sanguíneo e grau das Estenoses Intracranianas Sintomáticas $\geq 50\%$

A maior parte dos pacientes possuía 2 sítios de estenose moderada – grave, como podemos observar na tabela abaixo:

Tabela 07 - Número de vasos acometidos por paciente com Estenose Intracraniana Sintomática $\geq 50\%$

Número de vasos	Frequência de pacientes	Porcentagem (%)
1	10	27,8
2	12	33,3
3	7	19,4
4	6	16,7
5	1	2,8
Total	36	100

4.2.5 Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com estenose intracraniana sintomática $\geq 50\%$

Da amostra de 36 pacientes com estenose intracraniana sintomática $\geq 50\%$, 29 (80,5%) eram homens e a maioria da raça branca (69,4%). A mediana de idade foi de 61,5 (IQ: 55,5 – 69,0) anos.

Na análise univariada (Tabela 08), quando foram comparados os pacientes sintomáticos e os assintomáticos, encontrou-se associação entre estenose intracraniana sintomática e sexo masculino ($p=0,03$) e com faixa etária mais baixa ($p=0,02$).

Os demais fatores de risco avaliados não apresentaram associações estatisticamente significantes.

Tabela 08 - Caracterização clínica dos pacientes com Estenose Intracraniana Sintomática $\geq 50\%$

Características; N (%)	Total N=55 (100%)	Estenose ≥ 50%		(continua) P – valor
		assintomática N=19 (34,5%)	sintomática N= 36 (65,5%)	
Idade, anos*	64 (57 – 73)	73 (57 – 78)	61,5 (55,5 – 69,0)	0,02
Sexo				
Masculino	39 (70,9)	10 (18,2)	29 (52,7)	0,03
Raça				
Brancos	38 (70,4)	13(24,1)	25 (46,3)	0,93
Pardo	10 (18,5)	2 (3,7)	4 (7,4)	
Negros	6 (11,1)	2 (3,7)	4 (7,4)	
Fatores de risco				
Hipertensão	42 (76,4)	15 (22,3)	27 (49,1)	0,74
Diabetes	20 (36,4)	5 (9,1)	15 (27,3)	0,26
Tabagismo	18 (32,7)	4 (7,3)	14 (25,4)	0,18
Evento prévio	24 (43,6)	9 (16,4)	15 (27,3)	0,68
DAOP	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Cardiopatía (DAC, ICC)	13 (23,6)	3 (5,5)	10 (18,2)	0,31
Fibrilação atrial	10 (18,2)	5 (9,1)	5 (9,1)	0,25
Doença de Chagas	3 (5,5)	2 (3,6)	1 (1,8)	0,22
Dislipidemia	19 (34,5)	8 (14,5)	11 (20,0)	0,39
Disfunção renal	2 (3,6)	1 (1,8)	1 (1,8)	0,64
Etilismo	21 (38,2)	5 (9,1)	16 (29,1)	0,19
Antiplaquetário prévio	26 (47,3)	9 (16,4)	17 (30,9)	0,99
NIHSS*	10 (4 – 19)	13 (3 – 22)	10 (5 – 19)	0,86
Glasgow*	14 (11 – 15)	13,5 (11 – 15)	14,5 (11,5 – 15,0)	0,66
Tipo evento				
AVCi agudo	48 (87,3)	18 (32,8)	30 (54,5)	0,19
AIT	7 (12,7)	1 (1,8)	6 (10,9)	
Não-lacunar	44 (81,5)	13 (24,1)	31 (57,4)	0,21
IMC*	27,1 (24,5 – 31,2)	28,5 (24, 8 – 34,2)	27,1 (24,5 – 30,1)	0,23
PAS*	160 (145 – 170)	162 (147 – 171)	160 (143 – 170)	0,33
PAD*	90 (80-95)	88 (78 – 90)	90 (80 – 100)	0,32

Características; N (%)	(conclusão)			P – valor
	Total N=55 (100%)	Estenose ≥ 50%		
		assintomática N=19 (34,5%)	sintomática N= 36 (65,5%)	
NIHSS 90*	3 (0 -8)	3 (0 – 5)	2 (0 – 9)	0,96
mRS 90 ≥ 3	24 (50)	10 (20,8)	14 (29,1)	0,36
Óbito < 3meses	8 (14,5)	4 (7,2)	4 (7,2)	1,00
Reinternação	10 (19,6)	2 (3,9)	8 (15,7)	0,56
Critério TOAST				
Indeterminado	6 (10,9)	3 (5,5)	3 (5,4)	0,168
Cardioembólico	14 (25,4)	6 (10,9)	8 (14,5)	
Aterosclerose-grandes vasos	28 (50,9)	6 (10,9)	22 (40,0)	
Oclusão-pequenos vasos	(10,9)	4 (7,3)	2 (3,6)	
Outros	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (1,8)	

DAOP: Doença Arterial Obstrutiva Periférica; DAC: Doença Arterial Coronariana; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; NIHSS: do Inglês, *National Institute of Health Stroke Scale*; AVCI: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; AIT: Ataque Isquêmico Transitório; IMC: Índice de Massa Corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mRS: do Inglês, *modified Rankin Scale*; TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, Adams, 1993
 *Dados expressos como mediana e intervalo interquartil

Os principais dados laboratoriais da admissão dos pacientes portadores de estenose intracraniana sintomática $\geq 50\%$ estão dispostos na tabela abaixo:

Tabela 09 - Resultados de exames laboratoriais colhidos na admissão dos pacientes com Estenose Intracraniana Sintomática $\geq 50\%$

Achados laboratoriais	Valores
Hemoglobina (g/dL)	14,1 $\pm$ 2,3
Hematócrito (%)	41,9 $\pm$ 6,7
Glicemia (mg/dL)	147,9 $\pm$ 68,6
Hemoglobina glicosilada (%)	7,05 $\pm$ 1,7
Colesterol Total (mg/dL)	178,8 $\pm$ 85,1
Colesterol LDL (mg/dL)	107,9 $\pm$ 46,8
Colesterol HDL (mg/dL)	34,06 $\pm$ 11,8

*valores expressos em média e desvio padrão

Na tabela 10, disposta abaixo, encontram-se as principais análises comparativas das características laboratoriais dos pacientes com estenoses intracranianas $\geq 50\%$ sintomáticas e assintomáticas.

Tabela 10 - Caracterização laboratorial dos pacientes com Estenose Intracraniana Sintomática $\geq 50\%$

Característica; N (%)	Total N=55 (100%)	Estenose $\geq 50\%$		P – valor
		assintomática N=19 (34,5%)	sintomática N= 36 (65,5%)	
HbA1C	6,4 (5,6 – 8,0)	6,4 (6,2 – 7,0)	6,7 (5,5 – 8,1)	0,63
HbA1C $\geq 6,5^*$	16 (48,5)	6 (18,2)	10 (30,3)	0,82
HB	14,4 (12,6 – 15,1)	14,5 (12,9 – 15,0)	14,2 (12,6 – 15,4)	0,70
HTC	43 (38 – 45)	43 (39 – 45)	42,5 (38 – 45,5)	0,68
CT	173 (138 – 208)	181 (149 – 222)	167 (131 – 190)	0,17
LDL	102 (83 – 136)	126,5 (101,0 – 159,0)	98 (78 – 120)	0,03
HDL	32 (27 – 39)	33, 0 (31,0 – 42,0)	32 (26 – 37,5)	0,35
TG	127 (100 – 168)	119,5 (85,0 – 159,0)	128 (89 – 170)	0,95

HbA1C: hemoglobina glicosilada; IQ: intervalo interquartil; * valores demonstram número de pacientes e porcentagem

Na análise multivariada pelo modelo de *backward*, tanto a faixa etária mais baixa como o sexo masculino foram preditores independentes para o diagnóstico de estenose intracraniana pela UTC, com valor de p de 0,01 e 0,006, respectivamente. (Tabela 11).

Tabela 11 - Análise Multivariada entre os pacientes com e sem Estenose Intracraniana Sintomática $\geq 50\%$

	Estenose $\geq 50\%$		OR Bruto	OR Ajustado	P=valor
	assintomática	sintomática	IC95% (LI – LS)	IC95% (LI – LS)	
	N= 19	N= 36			
Idade*	73(57– 78)	61,5(55,5– 69,0)	0,94 (0,89 – 1,00)	0,92 (0,86 – 0,98)	0,01
Sexo masculino	10 (18,2)	29 (52,7)	0,73 (0,10–12,65)	0,54 (0,92 – 7,95)	0,006

IC: Intervalo de confiança 95%, LI: limite inferior; LS: limite superior; OR: odds ratio

*Dados expressos como mediana e intervalo interquartil

4.3 Acurácia entre a UTC e a AngioTC

Dos 271 pacientes, 168 (61,6%) foram submetidos à UTC, 205 à AngioTC (75,6%) e 117 (43,2%) a ambos os métodos (Gráfico 09). A AngioTC foi indicada conforme critério clínico.

Gráfico 09 - Frequência dos exames de circulação intracraniana nos 271 pacientes

Destes 117 pacientes, comparou-se a acurácia de detecção da estenose intracraniana moderada-grave em 100 indivíduos, pois 16 indivíduos possuíam janelas ultrassonográficas totalmente inadequadas e em 1 (um) indivíduo a progressão do contraste do exame de AngioTC ficou inadequada para a análise.

Estenose intracraniana $\geq 50\%$ foi identificada em 33 (73,3%) indivíduos por ambos os métodos e descartada também em 33 (73,3%) dos indivíduos, com um coeficiente Kappa de Cohen²⁷ fraco (0,33) (Tabela 12).

Tabela 12 – Detecção de estenoses $\geq 50\%$ por meio dos métodos de UTC e AngioTC em 100 pacientes

		AngioTC		
		Negativo	Positivo	Total
UTC	Negativo	33	22	55
	Positivo	12	33	45
	Total	45	55	100

No entanto o método demonstrou ter alta especificidade (73%) e VPN considerável (60%), como pode-se verificar na tabela abaixo:

Tabela 13 - Acurácia entre a UTC e a AngioTC na detecção de estenoses intracranianas $\geq 50\%$ em 100 pacientes

	Estimativa	LI IC 95%	LS IC 95%
Prevalência	0.55	0.45	0.65
Sensibilidade	0.60	0.46	0.73
Especificidade	0.73	0.58	0.85
Valor Preditivo Positivo	0.73	0.63	0.84
Valor Preditivo Negativo	0.60	0.49	0.71

LI: Limite Inferior; LS: Limite Superior; IC95%: Intervalo de Confiança

Quando analisamos a capacidade de detecção por vaso sanguíneo estudado temos que a UTC possui uma alta especificidade e valor preditivo negativo na maior parte dos vasos (Tabela 14) e acurácia moderada estimada pelo índice de Kappa Cohen nos seguintes vasos: ACM1D, ACP2D, AB, ACSCE, ACM1E e AVE, conforme exposto na Tabela 15.

Tabela 14 - Acurácia entre a UTC e a AngioTC na detecção de estenoses intracranianas $\geq 50\%$ por segmento vascular

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
ACSCD	0.40 (0,07 – 0,83)	0.91 (0,82 – 0,96)	0.22 (0,02 – 0,42)	0.96 (0,92 – 0,99)
ACM1D	0.67 (0,35 – 0,88)	0.92 (0,83 – 0,96)	0.57 (0,33 – 0,80)	0.95 (0,91 – 0,98)
ACM2D	0.13 (0,01 – 0,53)	0.94 (0,85 – 0,98)	0.20 (-0,01 – 0,40)	0.91 (0,84 – 0,96)
ACA1D	1.00 (0,05 – 1,04)	0.94 (0,85 – 0,98)	0.20 (-0,15 – 0,55)	1.00 (1,00 – 1,00)
ACP1D	0.00 (0,04 – 0,09)	0.94 (0,84 – 0,97)	0.00	0.97 (0,93 – 1,00)
ACP2D	0.40 (0,07 – 0,83)	0.99 (0,91 – 0,99)	0.67 (0,20 – 1,13)	0.96 (0,92 – 0,99)
AVD	0.27 (0,07 – 0,60)	0.94 (0,85 – 0,98)	0.43 (0,14 – 0,70)	0.89 (0,82 – 0,95)
AB	0.75 (0,21 – 0,99)	0.94 (0,85 – 0,98)	0.43 (0,10 – 0,76)	0.98 (0,97 – 1,00)
ACSCE	0.67 (0,13 – 1,00)	0.97 (0,89 – 0,99)	0.50 (0,06 – 0,94)	0.99 (0,97 – 1,00)
ACM1E	0.82 (0,48 – 0,97)	0.90 (0,80 – 0,96)	0.56 (0,34 – 0,79)	0.96 (0,95 – 0,99)

(continua)

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	(conclusão) VPN
ACM2E	0.25 (0,04 – 0,64)	0.95 (0,85 – 0,98)	0.40 (0,08 – 0,72)	0.90 (0,83 – 0,97)
ACA1E	*	0.97 (0,88 – 0,99)	*	*
ACP1E	0.50 (0,03 – 1,00)	0.96 (0,87 – 0,98)	0.25 (0,08 – 0,58)	0.99 (0,96 – 1,00)
ACP2E	0.20 (0,01 – 0,70)	0.98 (0,90 – 0,99)	0.50 (-0,03 – 1,03)	0.94 (0,88 – 0,99)
AVE	0.67 (0,24 – 0,94)	0.96 (0,88 – 0,98)	0.57 (0,23 – 0,91)	0.97 (0,95 – 0,99)

ACSC: Artéria Carótida Supraclinoide; ACM: Artéria Cerebral Média; M1 e M2 (segmentos M1 e M2); ACA1: Artéria Cerebral Anterior segmento A1; ACP: Artéria Cerebral Posterior; P1 e P2 (segmentos P1 e P2); AV: Artéria Vertebral; AB: Artéria Basilar; D: Direita; E: esquerda;
*: não estimado

Tabela 15 - Coeficiente Kappa de Cohen para a detecção de estenoses intracranianas $\geq$ 50% por segmento vascular

Segmento Vascular	Kappa	LI IC 95%	LS IC 95%
ACSCD	0,23	0,00	0,55
ACM1D	0,55	0,31	0,79
ACM2D	0,08	0,00	0,36
ACA1D	0,32	0,00	0,79
ACP1D	0	0	0
ACP2D	0,50	0,04	0,91
AV4D	0,30	0	0,55
AB	0,51	0,14	0,88
ACSCE	0,55	0,09	1,00
ACM1E	0,60	0,37	0,84
ACM2E	0,24	0,00	0,58
ACA1E	*	*	*
ACP1E	0,31	0,00	0,80
ACP2E	0,25	0,00	0,69
AV4E	0,58	0,25	0,91

ACSC: Artéria Carótida Supraclinoide; ACM: Artéria Cerebral Média; M1 e M2 (segmentos M1 e M2); ACA1: Artéria Cerebral Anterior segmento A1; ACP: Artéria Cerebral Posterior; P1 e P2 (segmentos P1 e P2); AV: Artéria Vertebral; AB: Artéria Basilar; D: Direita; E: esquerda;
*: não estimado

Por fim, realizamos uma análise de subgrupo selecionando apenas os pacientes que possuíam exames de UTC e AngioTC com intervalo máximo de 24 horas entre as suas execuções. Dos 100 pacientes com ambos os métodos, 68 preenchem este critério. Foi realizada uma análise de concordância por meio do coeficiente Kappa de Cohen ponderado

para cada grupo de gradação de estenose intracraniana (moderada, grave, suboclusão/oclusão), e os resultados estão demonstrados na tabela 16.

Tabela 16 - Coeficiente Kappa de Cohen ponderado para a detecção de estenoses intracranianas $\geq 50\%$ por segmento vascular

Segmento vascular	Kappa de Cohen (100 pacientes) (IC95%LI – LS)	Kappa de Cohen (68 pacientes) (IC95%LI – LS)
ACSCD	0,13 (0,00 – 0,24)	0,19 (0,00 – 0,42)
ACM1D	0,46 (0,23 – 0,69)	0,51 (0,23 – 0,79)
ACM2D	0,08 (0,00 – 0,36)	0,00
ACA1D	0,23 (0,00 – 0,64)	0,00
ACP1D	0,00	0,00
ACP2D	0,65 (0,23 – 1,00)	1,00 (1,00 – 1,00)
AV4D	0,19 (0,00 – 0,37)	0,37 (0,00 – 0,78)
AB	0,35 (0,02 – 0,69)	0,50 (0,12 – 0,87)
ACSCE	0,65 (0,21 – 1,00)	0,44 (0,00 – 0,91)
ACM1E	0,64 (0,43 – 0,86)	0,66 (0,45 – 0,86)
ACM2E	0,20 (0,00 – 0,52)	0,21 (0,00 – 0,55)
ACA1E	0,00	0,00
ACP1E	0,17 (0,00 – 0,45)	0,55 (0,09 – 1,00)
ACP2E	0,09 (0,00 – 0,32)	0,14 (0,00 – 0,40)
AV4E	0,41 (0,12 – 0,71)	0,58 (0,29 – 0,86)

LI: Limite Inferior; LS: Limite Superior; IC95%: intervalo de confiança

ACSC: Artéria Carótida Supraclinoide; ACM: Artéria Cerebral Média; M1 e M2 (segmentos M1 e M2); ACA1: Artéria Cerebral Anterior segmento A1; ACP: Artéria Cerebral Posterior; P1 e P2 (segmentos P1 e P2); AV: Artéria Vertebral; AB: Artéria Basilar; D: Direita; E: esquerda;

*: não estimado

5 *Discussão*

5.1 **Frequência da Estenose Intracraniana numa população Ocidental**

A estenose intracraniana causada por Doença Aterosclerótica Intracraniana (DAIC) é cada vez mais reconhecida como uma das principais causas de AVCI e é fator de risco independente para a recorrência deste^{28,2}. Nos asiáticos chega a ser responsável por cerca de mais de 50% dos casos de AVCI.

Segundo Klötzsch, 2000, a estenose intracraniana ainda é pouco estudada na população Ocidental, podendo estar subdiagnosticada em relação a estenose extracraniana^{29,30}. Neste estudo, no qual foram admitidos 271 pacientes com AVC agudo, admitidos em uma unidade de emergência brasileira, dos 143 pacientes avaliados pelo método de doppler transcraniano, encontramos uma elevada frequência relativa de estenose intracraniana (38,5%). Este dado contrasta com as principais referências atuais, que indicam uma prevalência de cerca de 8 – 10% entre os Ocidentais.^{31,6}

Historicamente, o estudo da estenose extracraniana é mais factível de ser realizado, por ser mais fácil e prático que o estudo da circulação intracraniana. Mesmo nos dias atuais, ainda existem serviços de atendimento ao paciente com AVC que restringem sua investigação ao segmento extracraniano.

Sacco et al, em 1995, realizaram um estudo em Manhattan, com pacientes adultos hospitalizados por AVCI (N= 438; 35% negros, 46% hispânicos e 19% brancos), encontrando 8% de aterosclerose intracraniana nesta população. A proporção de aterosclerose extracraniana foi semelhante entre os grupos étnicos, no entanto a aterosclerose intracraniana foi muito mais frequente em negros e hispânicos (OR 7,8 IC 95%, 1,04 a 57,7)³¹. Na nossa população de estudo não evidenciamos uma diferença significativa entre os grupos étnicos (p = 0,44), inclusive tendo sido a estenose intracraniana mais presente entre os brancos, isto porque nossa população de base de pacientes com AVCIs foi classificada como branca em 64,7%.

Arenillas, 2011, advoga que, provavelmente, a prevalência e importância clínica da doença ainda esteja subestimada em populações ocidentais⁶. Apesar da escassez de estudos

brasileiros no tema, nossos dados alinham-se com dois deles, recentemente realizados na cidade de Salvador- Bahia, que encontraram mais de 30% de prevalência de estenose intracraniana em pacientes com AVC^{32,33}.

5.2 Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Estenose Intracraniana

Na nossa população de 271 pacientes com AVCI/AIT estudados encontramos que mais da metade (54,9%) eram homens e declarados brancos (64,7%); e que o principal fator de risco encontrado foi a hipertensão arterial sistêmica. Esses dados influenciam nos resultados dos pacientes com estenose intracraniana $\geq 50\%$ diagnosticados pela ultrassonografia transcraniana. Outros estudos também demonstram uma prevalência da estenose intracraniana no sexo masculino, chegando a alcançar mais de 70% da amostra.²¹

Praticamente todos os pacientes foram submetidos a algum exame da circulação intracraniana (97%), apenas 8 não realizaram esta investigação, ou porque tinham AVCs muito graves e foram a óbito antes ou porque tinham quadros brandos e receberam alta hospitalar antes da execução. No total, 168 pacientes foram investigados por meio da UTC, sendo que uma pequena parcela de 25 pacientes (14,9%) foi excluída por possuir janela transtemporal insuficiente/ ausente. De acordo com Zhao, 2011, a insuficiência de janela é encontrada em 8% nas mulheres e 11% nos homens²⁵. Em que pese já ser conhecida esta limitação do exame de UTC, nós encontramos uma alta prevalência de estenose intracraniana pelo método, como já descrevemos anteriormente, isto comprova a importância da investigação rotineira, principalmente nos centros de atendimento especializado em AVC.

Com relação às características clínicas nós observamos que a estenose intracraniana foi mais frequentemente identificada naqueles pacientes com escala de NIH mais elevada ($p = 0,004$), podendo demonstrar uma possível tendência a ocorrência de AVCs mais graves na apresentação do quadro. Esses dados estão em consonância com um estudo de 2013, realizado em 2 hospitais universitários dos Estados Unidos, publicado por Lau et al, que demonstra AVCs mais graves (NIHSS elevada na admissão) em pacientes portadores de estenose intracraniana causada por doença aterosclerótica demonstrada por angiotomografia intracraniana.³⁴

A pressão arterial sistólica elevada na admissão foi significativamente mais alta nos pacientes portadores de estenose ($p = 0,003$), e foi o único fator independentemente associado

na análise multivariada. Níveis de pressão arterial sistólica elevados na admissão também foram demonstrados em outros estudos em pacientes portadores de estenose intracraniana.^{35,36,37} Um estudo realizado na China, entre 2009 e 2013, demonstrou uma elevada associação entre a presença de hipertensão arterial sistêmica e a estenose de artéria carótida interna intracraniana sintomática (OR:5.98; IC 95%:1.79 – 19.98) e outras estenoses intracranianas assintomáticas (OR: 2.56; IC 95%:1.22–5.37)³⁸.

No critério TOAST a maior parte dos pacientes com estenose intracraniana foram classificados como ateroscleróticos de grandes vasos, com um valor de altamente significativo ($< 0,0001$).

Na análise dos dados laboratoriais observamos que os níveis de HDL foram significativamente inferiores nos pacientes com estenose do que nos sem estenose ($p = 0,02$).

Wang et al., em um estudo publicado em 2013 a partir do estudo CICAS, investigaram a relação do colesterol HDL e o desenvolvimento de estenose intracraniana nos pacientes chineses com AVCi. Os 1984 pacientes estudados foram classificados em grupos com estenose ($N = 888$) e sem estenose, mais pacientes do grupo com estenose (51,6%) possuíam HDL baixo ($p = 0,001$). Esta associação permaneceu verdadeira quando ajustada para os principais fatores de risco convencionais [OR 1,36; IC 95% (1.13–1.63)].³⁹

Com base nestes dados, temos que baixos níveis de colesterol HDL são fortemente associados com o desenvolvimento de estenose intracraniana aterosclerótica, influenciando na regressão do processo de aterosclerose e remodelamento vascular.⁴⁰

5.3 Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Estenose Intracraniana Sintomática $\geq 50\%$

A prevalência da estenose intracraniana sintomática (EIcS) varia de 1% a 24% a depender do estudo analisado.^{31,41}

A estenose intracraniana sintomática é responsável por altas taxas de recorrência nos pacientes com AVCI, principalmente quando a área de estenose é superior a 70%, logo após a sintomas recentes cerebrovasculares e em mulheres.⁴²

Em nosso estudo foi identificada uma alta taxa de EIcS (65,5%) dentre os pacientes identificados com estenoses acima de 50%. Em relação aos pacientes avaliados pela UTC ($N=143$) a porcentagem de EIcS é de 25,2% o que contrasta com as referências de outros estudos internacionais que indicam uma prevalência menor.

Tsivgoulis et al., 2014, realizaram um estudo em pacientes gregos hospitalizados por AVCI e encontraram uma taxa de EIcS próxima a 10%. Estes paciente foram estudados com doppler transcraniano e tiveram seus achados confirmados por angiografia cerebral digital.

Os pacientes com EIcS $\geq 50\%$ foram significativamente mais jovens ($p = 0,02$) na nossa amostra, o que vai de encontro em relação ao conhecimento geral em que o risco de ocorrência de eventos cerebrovasculares, de uma forma geral, aumenta com o passar da idade. Nossos resultados sugerem que os fatores de risco tradicionais para as doenças cerebrovasculares estão cada vez mais presentes na população mais jovem, podendo contribuir para o aumento da incidência de doença aterosclerótica intracraniana, principalmente quando ocorrem em associação. Um estudo chinês, com 197 pacientes jovens demonstrou uma alta taxa de EIcS (35%), com predominância nos indivíduos do sexo masculino ($p = 0,001$) e hipertensos ($p < 0,001$).⁴³

O sexo masculino novamente predominou entre os portadores de EIcS ($p = 0,03$), com significância estatística, isto pode ser decorrência do maior número de indivíduos do sexo masculino admitidos em nosso serviço. Outros estudos demonstram essa associação, porém sem significância estatística.^{44,45} No entanto, Wityk et.al., em 1996, encontraram que os homens eram mais sujeitos a lesões intracranianas que as mulheres (29% versus 14%, $p = 0,03$).⁴¹

Na análise multivariada evidenciamos que os fatores preditores para EIcS foram a idade menor ($p = 0,01$) e o sexo masculino ($p = 0,06$).

5.4 Métodos de investigação da Estenose Intracraniana

O exame padrão-ouro para investigação de estenose intracraniana ainda permanece a angiografia por subtração digital, no entanto, mais recentemente, outros métodos menos invasivos vem sendo comprovadamente eficazes para fins de detecção e seguimento.

O estudo SONIA⁴⁶, publicado em 2007, concluiu que o doppler transcraniano e a angioresonância de encéfalo possuem alto valor preditivo negativo na análise de estenoses arteriais entre 50 – 99%; podendo ser utilizados como métodos de rastreio para excluir a presença de estenose intracraniana moderada-grave, os achados anormais requerem confirmação por outro método de neuroimagem.

Há décadas, o doppler transcraniano vem sendo utilizado para o estudo de estenoses intracranianas, desde as primeiras demonstrações realizadas por Aaslid⁴⁷. O exame tem vantagens de ser barato, não-invasivo e poder ser realizado a beira-leito.

Mais recentemente a ultrassonografia transcraniana colorida foi introduzida no rol de procedimentos investigativos, como um novo método de imagem para avaliação das artérias intracranianas, que incorpora a imagem da vasculatura ao sinal doppler pulsátil.^{17,48} Pelo fato de ser possível a identificação dos vasos sanguíneos, o ângulo de insonação pode ser mensurado e corrigido, permitindo uma aferição de velocidade de fluxo mais próxima ao valor real.⁴⁹

Nosso estudo utilizou a ultrassonografia transcraniana colorida para análise das estenoses intracranianas, executando a correção do ângulo sempre que visualizado mais de 20mm do vaso em questão, permitindo assim uma maior fidedignidade das velocidades de fluxo. A maior parte dos estudos não utiliza esta técnica de angulação, e considera apenas os pontos de corte dos valores de velocidade de fluxo, enquanto nós utilizamos além dos critérios de aumento de velocidade, outros como anormalidades do espectro da onda (turbulência, achatamento, fluxo mínimo) e razão pré-estenose/estenose.

Apesar de a UTC ser um método com inúmeras vantagens e ser amplamente realizada em nosso serviço de atendimento especializado em AVC, os resultados do nosso estudo devem ser interpretados no contexto de seu desenho metodológico e considerar a já conhecida limitação da UTC em relação às janelas transcranianas, o que pode ter acarretado a um coeficiente de kappa simples baixo para a detecção entre pacientes.

No entanto, como pode ser visto em nossos resultados, comparativamente ao estudo SONIA, já citado anteriormente, nosso estudo, demonstrou alta especificidade e VPN tanto para detecção de qualquer estenose intracraniana superior a 50% por paciente como para análise comparativa por segmento vascular. Assim sendo, é, comprovadamente, um bom método de rastreio para as estenoses intracranianas superiores a 50%.

Adicionalmente, outra vantagem do nosso estudo é o fato de termos analisado os 15 segmentos vasculares da circulação anterior e posterior, visto que grande parte dos trabalhos apenas se concentram no estudo de apenas um vaso em específico⁵⁰. Analisando o coeficiente de kappa simples e kappa ponderado por segmento vascular, encontramos uma acurácia moderada para ACM1D, ACP2D, AB, ACSCE, ACM1E e AVE. Isso pode ser explicado, em parte, por serem vasos mais calibrosos e, portanto, com maior facilidade de acesso à UTC.

6 Conclusões

Os resultados do presente estudo possibilitam concluir que:

1. Em uma amostra de pacientes com AVC agudo admitidos em um centro terciário brasileiro de referência, 38,5% apresentaram estenose intracraniana superior a 50% do lúmen arterial ao exame de Ultrassonografia Transcraniana Colorida. Destes, 63,5% apresentavam estenoses intracranianas sintomáticas.
2. Os fatores de risco independentes associados a estenose intracraniana foram: hipertensão arterial sistêmica na admissão e sexo masculino.
3. De uma forma geral, os indivíduos portadores de estenose intracraniana apresentam mais AVCs não-lacunares e foram classificados como ateroscleróticos de grandes vasos pelo critério TOAST.
4. A ultrassonografia transcraniana colorida é uma ferramenta à beira-leito e não-invasiva que pode ser utilizada para avaliação das artérias intracranianas com alta especificidade e valor preditivo negativo e moderada acurácia para estenoses moderadas-severas, quando comparada a angiotomografia intracraniana.

7 Referências[‡]

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9859):2095–128. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612617280>.
2. White H, Ischemic Stroke Subtype Incidence Among Whites, Blacks, and Hispanics: The Northern Manhattan Study. *Circulation* [Internet]. 2005;111(10):1327–31. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000157736.19739.D0>.
3. Holmstedt C A, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: Risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;12(11):1106–14. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70195-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70195-9).
4. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The global stroke initiative. *Lancet Neurol*. Elsevier; 2004 Jul 7;3(7):391–3.
5. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):182–7.
6. Arenillas JF, Intracranial atherosclerosis: Current concepts. *Stroke*. 2011;42(SUPPL. 1).
7. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*. 1990;21(2):209–22.
8. Davies KN, Humphrey PR. Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:967–72.
9. Gizewski ER, Weber R, Forsting M. [Actual review of diagnostics and endovascular therapy of intracranial arterial stenoses]. *Rofo* [Internet]. 2011 Feb [cited 2015 Nov 16];183(2):104–11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20972933>.
10. Lupetin AR, Davis D a, Beckman I, Dash N. Transcranial Doppler sonography. Part 1. Principles, technique, and normal appearances. *Radiographics*. 1995;15(1):179–91.
11. Sadik JC, Riquier V, Koskas P, Zylberberg F, Beylouné-Mainardi C, Szmaragd V, et

[‡] De acordo com o Estilo Vancouver

- al. [Transcranial Doppler imaging: state of the art]. *J Radiol* [Internet]. 2001 Jul [cited 2015 Nov 16];82(7):821–31. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11507445>.
12. Baumgartner RW, Mattle HP, Aaslid R. Transcranial color-coded duplex sonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography: methods, applications, advantages, and limitations. *J Clin Ultrasound* [Internet]. 1995 Feb [cited 2015 Nov 16];23(2):89–111. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699104>.
13. Berland LL, Bryan CR, Sekar BC, Moss CN. Sonographic examination of the adult brain. *J Clin Ultrasound* [Internet]. 1988 Jun [cited 2015 Nov 16];16(5):337–45. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcu.1870160508>.
14. Bartels E. Transcranial color-coded duplex ultrasonography in routine cerebrovascular diagnostics. *Perspect Med* [Internet]. Elsevier GmbH.; 2012;1-12(1-12):325–30. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.permed.2012.06.001>.
15. Schöning M, Grunert D, Stier B. [Transcranial duplex sonography through intact bone: a new diagnostic procedure]. *Ultraschall Med* [Internet]. 1989 Apr 1 [cited 2015 Nov 16];10(2):66–71. Disponível em: http://www.researchgate.net/publication/245886042_Transkranielle_Duplexsonographie_durch_den_intakten_Knochen_Ein_neues_diagnostische_Verfahren.
16. Krejza J, Mariak Z, Babikian VL. Importance of angle correction in the measurement of blood flow velocity with transcranial Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(9):1743–7.
17. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of $\geq 50\%$ and $< 50\%$ intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke*. 1999;30(1):87–92.
18. Hou WH, Liu X, Duan YY, Wang J, Sun SG, Deng JP, et al. Evaluation of transcranial color-coded duplex sonography for cerebral artery stenosis or occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):479–84.
19. Mäurer M, Shambal S, Berg D, Woydt M, Hofmann E, Georgiadis D, et al. Differentiation between intracerebral hemorrhage and ischemic stroke by transcranial color-coded duplex-sonography. *Stroke*. 1998;29(12):2563–7.
20. Roubec M, Kuliha M, Jonszta T, Prochazka V, Fadrna T, Filip M, et al. Detection of intracranial arterial stenosis using transcranial color-coded duplex sonography, computed tomographic angiography, and digital subtraction angiography. *J Ultrasound Med*. 2011;30(8):1069–75.
21. You Y, Hao Q, Leung T, Mok V, Chen X, Lau A, et al. Detection of the siphon internal carotid artery stenosis: transcranial Doppler versus digital subtraction angiography. *J Neuroimaging*. 2010;20:234–9.

22. Razumovsky AY, Gillard JH, Bryan RN, Hanley DF, Oppenheimer SM. TCD, MRA and MRI in acute cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1999;99(1):65–76. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9925241>.
23. Nguyen-Huynh MN, Wintermark M, English J, Lam J, Vittinghoff E, Smith WS, et al. How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? *Stroke*. 2008;39(4):1184–8.
24. Brasil. Resolução 466. Diário Of da União [Internet]. 2012;12:59. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>.
25. Zhao L, Barlinn K, Sharma VK, Tsivgoulis G, Cava LF, Vasdekis SN, et al. Velocity criteria for intracranial stenosis revisited: An international multicenter study of transcranial Doppler and digital subtraction angiography. *Stroke*. 2011;42(12):3429–34.
26. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1305–16.
27. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: The kappa statistic. *Fam Med*. 2005;37(5):360–3.
28. Wong KS, Huang YN, Gao S, Lam WW, Chan YL, Kay R. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology*. 1998;50(3):812–3.
29. Klötzsch C, Popescu O, Sliwka U, Mull M, Noth J. Detection of stenoses in the anterior circulation using frequency-based transcranial color-coded sonography. *Ultrasound Med Biol*. 2000;26(4):579–84.
30. Viaro F, Farina FM, Onofri A, Meneghetti G, Baracchini C. Symptomatic intracranial stenosis: A university hospital-based ultrasound study. *Perspect Med* [Internet]. Elsevier GmbH.; 2012;1-12(1-12):211–3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.permed.2012.02.004>.
31. Sacco R, Kargman DE, Quiong Gu, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1995;26(2):14–20.
32. Barros, AD. et al. Estudo de prevalência da estenose intracraniana em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico: análise dos fatores predisponentes, das lesões associadas e da história natural da doença [dissertação na internet]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2011. Disponível em: <http://www.possaude.ufba.br/web/arquivos/2332011085731.pdf>.
33. Pedreira BB. Doença aterosclerótica intracraniana e sua relação com o prognóstico de pacientes com eventos cerebrovasculares agudos [dissertação]. Universidade Federal da Bahia; 2014.

34. Lau AY, Wong KSL, Lev M, Furie K, Smith W, Kim AS. Burden of intracranial stenocclusive lesions on initial computed tomography angiography predicts poor outcome in patients with acute stroke. *Stroke*. 2013;44(5):1310–6.
35. Huang HW, Guo MH, Lin RJ, Chen YL, Luo Q, Zhang Y, et al. Prevalence and risk factors of middle cerebral artery stenosis in asymptomatic residents in Rongqi County, Guangdong. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2007;24(1):111–5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519553>.
36. Oh H-G, Chung P-W, Rhee E-J. Increased Risk for Intracranial Arterial Stenosis in Subjects With Coronary Artery Calcification. *Stroke* [Internet]. 2015;46(1):151–6. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STROKEAHA.114.006996>.
37. Mo Y, Zhou J, Li M, Wang Y, Bao Y, Ma X, et al. Glycemic variability is associated with subclinical atherosclerosis in Chinese type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. *Cardiovascular Diabetology*; 2013;12(1):15. Available from: <http://www.cardiab.com/content/12/1/15>.
38. Chen H, Hong H, Xing S, Liu G, Zhang A, Tan S, et al. Intracranial versus Extracranial Artery Dissection Cases Presenting with Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. National Stroke Association; 2015;24(4):852–9. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105230571400603X>.
39. Qian Y, Pu Y, Liu L, Wang DZ, Zhao X, Wang C, et al. Low HDL-C Level Is Associated with the Development of Intracranial Artery Stenosis: Analysis from the Chinese IntraCranial AtheroSclerosis (CICAS) Study. *PLoS One*. 2013;8(5):1–6.
40. Kim BJ, Hong K, Cho Y, Lee J, Koo J, Park J, et al. Predictors of Symptomatic and Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis : What is Different and Why ? of Atherosclerosis and Thrombosis. 2014;1–13.
41. Wityk RJ, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H, Litt B. Race and Sex Differences in the Distribution of Cerebral Atherosclerosis. *Stroke* [Internet]. 1996 Nov 1 [cited 2015 Nov 15];27(11):1974–80. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/27/11/1974.long>
42. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2006;113(4):555–63.
43. Niu J-W, Gao S, Cui L-Y, Peng B, Zhu Y-C, Ni J, et al. Intracranial atherosclerosis in Chinese young adult stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2014 Jul [cited 2015 Nov 15];23(6):1519–23. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582785>.
44. Ovbiagele B, Cruz-Flores S, Lynn MJ, Chimowitz MI. Early stroke risk after transient ischemic attack among individuals with symptomatic intracranial artery stenosis. *Arch Neurol*. 2008;65(6):733–7.

45. Tsivgoulis G, Vadikolias K, Heliopoulos I, Katsibari C, Voumvourakis K, Tsakalidimi S, et al. Prevalence of Symptomatic Intracranial Atherosclerosis in Caucasians: A Prospective, Multicenter, Transcranial Doppler Study. *J Neuroimaging*. 2014;24(1):11–7.
46. Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski a., Lynn M, Chimowitz MI, Sarafin J, et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. *Neurology*. 2007;68(24):2099–106.
47. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* [Internet]. 1982;57(6):769–74. Disponível em: <Go to ISI>://WOS:A1982PR90500007.
48. Baumgartner RW, Baumgartner I, Mattle HP, Schroth G. Transcranial color-coded duplex sonography in the evaluation of collateral flow through the circle of Willis. *Am J Neuroradiol*. 1997;18(1):127–33.
49. Krejza J, Rudzinski W, Pawlak M a., Tomaszewski M, Ichord R, Kwiatkowski J, et al. Angle-corrected imaging transcranial Doppler sonography versus imaging and nonimaging transcranial Doppler sonography in children with sickle cell disease. *Am J Neuroradiol*. 2007;28(8):1613–8.
50. Hao Q, Gao S, Leung TWH, Guo MH, You Y, Wong KS. Pilot study of new diagnostic criteria for middle cerebral artery stenosis by transcranial Doppler. *J Neuroimaging*. 2010;20(2):122–9.

8 Anexos

8.1 Anexo A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da frequência e gravidade da Doença Aterosclerótica Intracraniana nos pacientes com AVCi ou AIT através da ultrassonografia transcraniana colorida e angiotomografia de crânio

Pesquisador: Octavio Marques Pontes Neto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32115414.0.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 737.008

Data da Relatoria: 25/07/2014

8.2 Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INFORMAÇÃO AOS SUJEITOS DE PESQUISA E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO PROJETO: Avaliação da frequência e gravidade da Doença Aterosclerótica Intracraniana nos pacientes com AVCi e AIT através da ultrassonografia transcraniana colorida e angiotomografia de crânio

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Letícia Januzi de Almeida Rocha (CRM/SP:165209)

PESQUISADORES COLABORADORES: Octávio Marques Pontes Neto, Pedro Telles Cougo Pinto, Millene Rodrigues Camilo, Frederico Fernandes Alessio Alves, Clara Monteiro Barreira, Francisco Antunes Dias.

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

O(A) Senhor(a), está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem por objetivo avaliar a frequência e gravidade da aterosclerose intracraniana (entupimento nos vasos do cérebro) nos pacientes em pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC) Isquêmico.

_____ O Acidente Vascular Cerebral isquêmico é uma doença grave que é causada pelo entupimento de um vaso sanguíneo cerebral. De uma maneira geral, o AVC é a principal causa de morte no Brasil e também a principal causa de invalidez não traumática (não causada por acidente) e pode estar associado ou ser causado por diversas condições clínicas, incluindo a aterosclerose intracraniana, que é um estreitamento no vaso sanguíneo. O tratamento de cada tipo de AVC deve ser individualizado, e isso só é possível quando sua causa é conhecida.

_____ Através deste estudo nós pretendemos avaliar a frequência de estreitamento dos vasos intracranianos nos pacientes de AVCi internados na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Para tal, o senhor(a) será submetido(a) a um exame de ultrassonografia transcraniana que será realizado por um Neurologista treinado da equipe. O exame de Ultrassonografia transcraniana é seguro e não causa dor, e faz parte da investigação das causas de AVC.

_____ Você será avaliado por um dos pesquisadores e serão colhidas diversas informações clínicas em um questionário de pesquisa específico. Além disso, solicitamos sua autorização para ter acesso a dados do seu prontuário, assim como resultado de exames realizados durante seu internamento ou acompanhamento ambulatorial.

_____ Neste estudo você não terá modificação no seu tratamento, ou seja, não serão testadas medicações ou novos tratamentos. Não existe custo algum para você ou sua família, assim como não há remuneração ou distribuição de medicações em troca de sua participação.

As informações obtidas são confidenciais e só serão utilizadas para fins de pesquisa. A sua participação é voluntária e o seu atendimento não será prejudicado caso prefira não participar, sendo assim o seu consentimento pode ser retirado a qualquer momento do estudo, ou seja, você pode desistir sem prejuízo ao seu tratamento.

Apesar de não lhe trazer benefícios diretos, sua participação em nossa pesquisa pode nos ajudar a identificar o estreitamento dos vasos cerebrais através de um exame mais simples e barato, que é o ultrassonografia dos vasos intracranianos, podendo ajudar outras pessoas no futuro.

_____ Qualquer intercorrência relacionada aos procedimentos deste estudo será de responsabilidade do investigador responsável e você terá toda assistência médica necessária nesta instituição até a solução deste problema. Qualquer informação adicional poderá ser fornecida em qualquer fase da pesquisa pelo pesquisador responsável através do telefone **(16) 99796-7346** ou na Unidade de Pesquisa Clínica da Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no número **(16) 3602-1296**. Apresente sua dúvida e deixe suas informações de contato. A Unidade de Pesquisa Clínica encaminhará suas questões para a equipe do estudo, que entrará em contato para resolvê-las o mais breve possível.

Após ter sido esclarecido(a) sobre o estudo e o que representa a minha participação concordo em participar.

Assinatura do Sujeito de pesquisa

____/____/_____
Data

Assinatura do Responsável

____/____/_____
Data

Grau de parentesco

RG

Assinatura do Pesquisador Responsável

____/____/_____
Data

8.4 Anexo C – Escala do NIHSS

CATEGORIAS	PONTUAÇÃO
1a. Nível de consciência	0=alerta; 1=desperta com estímulo verbal; 2=desperta somente com estímulo doloroso; 3=resposta reflexa a estímulo álgico.
1b. Orientação: idade e mês	0=ambos corretos; 1=um correto; 2=ambos incorretos
1c. Comando: abrir/fechar olhos, apertar e soltar mão	0=ambos corretos; 1=um correto; 2=ambos incorretos
2. Motricidade ocular (voluntária ou olhos de boneca)	0=normal; 1=paresia do olhar conjugado; 2=desvio conjugado do olhar.
3. Campos Visuais	0=normal; 1=hemianopsia parcial, quadrantanopsia, extinção; 2= hemianopsia completa; 3=cegueira cortical
4. Paresia Facial	0=normal; 1=paresia mínima (aspecto normal em repouso, sorriso assimétrico); 2=paresia facial central; 3=paresia facial periférica
5. Motor membro superior: braços estendidos 90° (sentado) ou 45° (deitado) por 10s	0=sem queda; 1=queda, mas não atinge o leito; 2=força contra gravidade, mas não sustenta; 3=sem força contra gravidade, mas qualquer movimento mínimo contra;
6. Motor membro inferior: elevar perna 30° deitado por 5s	4=sem movimento MSD____MSE____MID____MIE____
7. Ataxia apendicular	0=sem ataxia (ou afásico, hemiplégico); 1=ataxia em membro superior ou inferior; 2= ataxia em membro superior e inferior
8. Sensibilidade dolorosa	0=normal; 1= déficit unilateral, mas reconhece o estímulo (ou afásico, confuso); 2=não reconhece o estímulo ou coma ou déficit bilateral.
9. Linguagem	0=normal; 1=afasia leve-moderada (compreensível); 2=afasia severa (quase sem troca de informações); 3=mudo, afasia global, coma.
10. Disartria	0=normal; 1=leve-moderada; 2= severa, ininteligível ou mudo; X= intubado.
11. Negligência/extinção	0= normal; 1=negligência ou extinção em uma modalidade sensorial; 2=negligência em mais de uma modalidade sensorial.

Adaptada de CINCURA *et al.*, 2009

8.5 Anexo D – Oxfordshire Stroke Classification Scale (OSCS)

Classificação	Características
Circulação Anterior Total (TACS)	Paciente apresenta todas as 3 características: Distúrbio de função cortical (afasia, apraxia, agnosia, negligência, anosognosia, etc.); Hemianopsia homônima; Novo déficit sensitivo e/ou motor envolvendo pelo menos duas das áreas: face, membro superior, membro inferior.
Circulação Anterior Parcial (PACS)	Paciente apresenta até 2 das características acima.
Síndromes Lacunares (LACS)	Síndromes típicas: hemiparesia motora pura, síndrome sensitiva pura, síndrome sensitivo-motora, ataxia-hemiparesia, disartria-mão desajeitada.
Circulação Posterior (POCS)	Paciente apresenta qualquer um dos seguintes: paresia de nervos cranianos com déficit sensitivo/motor contralateral; déficit sensitivo/motor bilateral; disfunção cerebelar; hemianopsia homônima isolada.

8.6 Anexo E – TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*)

Classificação	Características
Aterosclerose de grandes artérias	<ul style="list-style-type: none"> - evidência clínica de envolvimento cortical (afasia, negligência, hemianopsia, etc.) - TC ou RM crânio com infarto >15mm - Angiografia, angio-RM, Doppler carotídeo ou transcraniano sugestivo de estenose > 50% no território arterial apropriado
Aterosclerose de pequenas artérias	<ul style="list-style-type: none"> - Evidência clínica de síndrome lacunar (vide OSCS) - TC ou RM são normais ou mostram infarto apropriado <15mm - Outros testes não identificam fonte cardioembólica ou estenose de grande artéria
Cardioembólico	<ul style="list-style-type: none"> - Fontes de alto risco: válvula metálica; estenose mitral com FA; FA; trombo atrial; trombo ventricular; síndrome do nós sinusal; IAM < 4 semanas; cardiomiopatia dilatada; parede acinética/VE; mixoma atrial; endocardite bacteriana - Fontes de médio risco: prolapso mitral; calcificação mitral; estenose mitral sem FA; turbulência atrial (“smoke”); aneurisma atrial septal; forame oval patente; flutter atrial; bioprótese valvar; endocardite não-bacteriana; ICC; parede hipocinética/VE; IAM (4 semanas a 6 meses)
Outras etiologias conhecidas	Evidência clínica de infarto agudo com causa rara mas conhecida (coagulopatia, vasculite, dissecação arterial, etc.). Teste complementar deve necessariamente demonstrar a anormalidade.
Indeterminado	Não foi encontrado uma causa definida do infarto ou mais de uma possível causa de infarto cerebral

TC: Tomografia computadorizada de crânio; RM: ressonância magnética de crânio; Angio-RM: angiorressonância de crânio; FA: fibrilação atrial; IAM: infarto agudo do miocárdio; VE: ventrículo esquerdo

8.7 Anexo F –Escala de Rankin modificada

GRAU	DESCRIÇÃO
0	Sem sintomas
1	Sem disfunção significativa, a despeito dos sintomas; capaz de realizar atividades habituais
2	Leve incapacidade; incapaz de realizar todas as atividades previamente realizadas, porém independente para cuidados pessoais
3	Incapacidade moderada; dependente; porém capaz de andar sozinho
4	Incapacidade moderadamente severa; incapaz de andar sem ajuda e dependente para cuidados pessoais
5	Incapacidade severa; restrito ao leito, incontinente e requerendo cuidados constantes de enfermagem
6	Óbito

Adaptada de CINCURA *et al.*, 2009

8.8 Anexo G – Ficha de coleta de velocidades do Duplex Transcraniano

ARTÉRIA	DIREITA					ESQUERDA				
	Â	PROF	VM	VPS	IP	Â	PROF	VM	VPS	IP
ACSC										
ACM M1										
ACM M2										
ACA A1										
ACP P1										
ACP P2										
AV										
AB										

ACSC: Artéria Carótida Supraclinoide; ACM1: Artéria Cerebral Média (Segmento M1); ACM2: Artéria Cerebral Média (Segmento M2); ACA1: Artéria Cerebral Anterior (Segmento A1); ACP1: Artéria Cerebral Posterior (Segmento P1); ACP2: Artéria Cerebral Posterior (Segmento P2); AV: Artéria Vertebral; AB: Artéria Basilar

Â: ângulo de insonação; prof: profundidade; VM: velocidade média de fluxo; VPS: velocidade de pico sistólico; IP: índice de pulsatilidade

8.9 Anexo H – Gradação para Aterosclerose Intracraniana utilizada no laboratório de neurosonologia da FMRP-USP

	≥50%	≥70%
ACM	<p>VMF > 100cm/s ou relação estenose/pré-estenose ≥ 2 ou fluxos lentos</p> <p>Fluxos lentos: redução ≥ 30% da VMF em relação a segmento homólogo contralateral e espectro de onda achatado associado</p> <p>Achado adicional: ACA ipsilateral com fluxo acelerado</p>	<p>VMF > 120cm/s ou relação estenose/pré-estenose ≥ 3 ou fluxos lentos</p> <p>Fluxos lentos: redução ≥ 30% da VMF em relação a segmento homólogo contralateral e espectro de onda achatado associado</p> <p>Achado adicional: ACA ipsilateral com fluxo acelerado</p>
AV/AB	<p>VMF > 90cm/s ou relação estenose/pré-estenose ≥ 2 ou fluxos lentos</p> <p>Fluxos lentos: redução ≥ 30% da VMF em relação ao segmento de AV de maior velocidade e espectro de onda achatado associado</p> <p>Achados adicionais: hipofluxo em leito distal e inversão de fluxo em basilar distal (uso de ACoP)</p>	<p>VMF > 110cm/s ou relação estenose/pré-estenose ≥ 3 ou fluxos lentos</p> <p>Fluxos lentos: redução ≥ 30% da VMF em relação ao segmento de AV de maior velocidade e espectro de onda achatado associado</p> <p>Achados adicionais: hipofluxo em leito distal e inversão de fluxo em basilar distal (uso de ACoP)</p>
ACSC	<p>VMF > 90cm/s ou VPS>120cm/s ou relação ipsilateral/contralateral ≥ 30% em segmento homólogo</p> <p>Achados adicionais: ACM ipsilateral achatada; reversão de artéria oftálmica</p>	
SIFÃO	<p>VPS> 120cm/s ou relação ipsilateral/contralateral ≥ 30% em segmento homólogo</p>	
ACA	<p>VPS> 80cm/s ou VPS >155 cm/s ou relação ipsilateral/contralateral ≥ 30% em segmento homólogo</p>	
ACP	<p>VMF > 50cm/s ou VPS > 145cm/s ou relação ipsilateral/contralateral ≥ 30% em segmento homólogo</p>	

Sinais indiretos adicionais sugestivos de estenoses intracranianas: 1) fluxos turbulentos distais à estenose; 2) presença de circulação colateral ; 3) sons de baixa frequência e murmúrios musicais; 4) MES em segmento distal à estenose; 5) perda da sequência: MCA>ACA>ICA>PCA>BA>VA (com aumento de 20% na VMF).

Observações: a presença de estenose de ACM inviabiliza avaliação de estenose de ACA devido a aceleração das velocidades neste contexto; presença de circulação colateral via ACoA ou ACoP inviabiliza avaliação de estenoses de ACA e ACP, respectivamente, devido a aceleração destes vasos.

**8.10 Anexo I – Fórmula de aferição utilizada para o método de AngioTC -
Método WASID**

8.11 Anexo J – Exemplo de correlação entre UTC e AngioTC